

Нормальная физиология

Под редакцией
академика РАМН *Б. И. Ткаченко*

Учебник
для студентов
медицинских
вузов

Оглавление

Нормальная физиология	1
АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ	7
ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ	10
ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ	10
ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ	11
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	14
ВВЕДЕНИЕ	16
РАЗДЕЛ I ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА	20
ГЛАВА 1. ЖИДКИЕ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА	21
1.1. ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА	21
1.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖИДКОСТЕЙ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ВНУТРЕНнюю СРЕДУ ОРГАНИЗМА	22
ГЛАВА 2. ФУНКЦИИ МЕМБРАН КЛЕТОК	28
2.1. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНУЮ МЕМБРАНУ	29
Рис. 2.3. Первично активный транспорт ионов кальция через мембрану. Кальциевый насос	34
ГЛАВА 3. ФИЗИОЛОГИЯ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ	37
3.1. ПОНЯТИЕ О РАЗДРАЖЕНИИ И РАЗДРАЖИТЕЛЯХ	37
3.2. ЗАВИСИМОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И СИЛЫ РАЗДРАЖЕНИЯ	37
3.3. ХРОНАКСИЯ КАК МЕРА ВОЗБУДИМОСТИ	38
3.4. ВОЗБУДИМОСТЬ И ВОЗБУЖДЕНИЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПОСТОЯННОГО ТОКА НА НЕРВНУЮ И МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ	39
3.5. ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ И ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ	41
3.6. ПРОВЕДЕНИЕ ИМПУЛЬСА ПО НЕРВНЫМ ВОЛОКНАМ	48
3.7. ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ СИНАПС	50
ГЛАВА 4. ФИЗИОЛОГИЯ МЫШЦ	57
4.1. СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА	57
4.2. ТИПЫ МЫШЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	63
4.3. ТИПЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН	65
4.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОКРАЩЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ	67
4.5. УТОМЛЕНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ	68
4.6. ГЛАДКАЯ МЫШЦА	68
4.7. ФУНКЦИИ МЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА	74
РАЗДЕЛ II. РЕГУЛИРУЮЩИЕ И УПРАВЛЯЮЩИЕ СИСТЕМЫ	79
ГЛАВА 5. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ	81

5.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ	81
5.2. РЕФЛЕКТОРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА	86
5.3. ПРОИЗВОЛЬНАЯ (ВОЛЕВАЯ) РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ	94
5.4. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА	95
5.5. МЕСТНАЯ ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК.....	101
5.6. СИСТЕМНЫЙ ПРИНЦИП ОРГАНИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ.....	102
ГЛАВА 6. ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	105
6.1. НЕЙРОНЫ И НЕЙРОГЛИЯ	105
6.2. ФУНКЦИИ СПИННОГО МОЗГА.....	109
6.3. ФУНКЦИИ СТВОЛА МОЗГА.....	117
6.4. ФУНКЦИИ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ	122
6.5. ФУНКЦИИ МОЗЖЕЧКА	124
6.6. ФУНКЦИИ ТАЛАМУСА	128
6.7. ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА.....	129
6.8. ФУНКЦИИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА	130
6.9. ФУНКЦИИ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ (СТРИОПАЛЛИДАРНАЯ СИСТЕМА)	133
6.10. ФУНКЦИИ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ.....	135
6.11. РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКОМОЦИИ	141
6.12. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА.....	144
ГЛАВА 7. ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА.....	147
7.1. ВЕГЕТАТИВНЫЕ СИНАПСЫ И ИХ СВОЙСТВА	150
7.2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СИМПАТИЧЕСКОГО И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	155
ГЛАВА 8. ФУНКЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.....	160
8.1. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ.....	162
8.2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА.....	163
8.3. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ.....	175
8.4. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	182
8.5. РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАЛЬЦИТОНИНА	185
8.6. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	186
8.7. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ЭПИФИЗА	188
8.8. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ЭНДОКРИННЫХ ТКАНЕЙ В ОРГАНАХ, ОБЛАДАЮЩИХ НЕЭНДОКРИННЫМИ ФУНКЦИЯМИ.....	189
8.9. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ КЛЕТОК, СОЧЕТАЮЩИХ ВЫРАБОТКУ ГОРМОНОВ И НЕЭНДОКРИННЫЕ ФУНКЦИИ	195

РАЗДЕЛ III. ФУНКЦИИ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА.....	202
ГЛАВА 9. ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ	204
9.1. ФУНКЦИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ	204
9.2. ФУНКЦИИ И СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ.....	209
9.3. ЛЕЙКОЦИТЫ.....	216
9.4. ЛИМФОЦИТЫ. ЛИМФОПОЭЗ. РЕГУЛЯЦИЯ ЛИМФОПОЭЗА	220
9.5. ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ. ГЕМОСТАЗ.....	222
9.6. ОСНОВЫ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ.....	233
ГЛАВА 10. ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	238
10.1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ (АДАПТИВНЫЕ) МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ	238
10.2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ	245
ГЛАВА 11. ФУНКЦИИ СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ.....	249
11.1 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	249
11.2. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОРГАННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	276
11.3. ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ	297
11.4. ЛИМФООБРАЩЕНИЕ.....	302
ГЛАВА 12. ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	307
12.1. ЛЕГОЧНАЯ БИОМЕХАНИКА	307
12.2. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБЪЕМА ЛЕГКИХ С ИЗМЕНЕНИЕМ ОБЪЕМА ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ	309
12.3. ВЕНТИЛЯЦИЯ И ПЕРФУЗИЯ КРОВЬЮ ЛЕГКИХ	314
12.4. ГАЗООБМЕН МЕЖДУ АЛЬВЕОЛАМИ И КРОВЬЮ В ЛЕГКИХ	317
12.5. ТРАНСПОРТ ГАЗОВ КРОВЬЮ Транспорт кислорода кровью	320
12.6. РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ	323
12.7. ДЫХАНИЕ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ.....	329
12.8. ДЫХАНИЕ ЧЕЛОВЕКА НА БОЛЬШОЙ ВЫСОТЕ.....	330
12.9. ДЫХАНИЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОВЫШЕННОМ ДАВЛЕНИИ ВОЗДУХА	330
12.10. НЕДЫХАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ	331
ГЛАВА 13. ФУНКЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	332
13.1. РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ	332
13.2. ПИЩЕВАРЕНИЕ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ. ФУНКЦИЯ ЖЕВАНИЯ И ГЛОТАНИЯ	335
13.3. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ЖЕЛУДКЕ	343
13.4. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ	349
13.5. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ.....	355
13.6. ВСАСЫВАНИЕ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ.....	359
13.7. ФУНКЦИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА В ПИЩЕВАРЕНИИ	365

13.8. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ.....	371
ГЛАВА 14. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. ПИТАНИЕ	373
14.1. ОБРАЗОВАНИЕ ЭНЕРГИИ В КЛЕТКАХ ТКАНЕЙ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА	374
14.2. ОСНОВНОЙ ОБМЕН.....	377
14.3. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС ОРГАНИЗМА	380
14.4. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ В ОРГАНИЗМЕ.....	381
ГЛАВА 15. ТЕПЛОПРОДУКЦИЯ И ТЕПЛООТДАЧА, ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ.....	394
15.1. ТЕПЛОПРОДУКЦИЯ И ТЕПЛООТДАЧА.....	394
15.2. РЕГУЛЯЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА (ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ).....	395
15.3. ПОНЯТИЕ О ГИПОТЕРМИИ И ГИПЕРТЕРМИИ.....	398
ГЛАВА 16. ФУНКЦИИ ПОЧЕК. ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН. ВЫДЕЛЕНИЕ	400
16.1. ФУНКЦИИ ПОЧЕК	400
16.2. ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН.....	419
16.3. ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК.....	422
16.4. ВЫДЕЛЕНИЕ	429
ГЛАВА 17. КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ.....	432
17.1. КИСЛОТЫ И ОСНОВАНИЯ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ	433
17.2. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ	435
17.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ.....	438
17.4. ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ	443
17.5. ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ИХ КОМПЕНСАЦИЯ	444
ГЛАВА 18. РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА.....	447
18.1. МУЖСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ	447
18.2. РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА	456
18.3. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (ФЕРТИЛИЗАЦИЯ) Фертилизация.....	461
18.4. БЕРЕМЕННОСТЬ, ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ	463
18.5. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА РОДОВ И ЛАКТАЦИИ	466
ГЛАВА 19. ФУНКЦИИ СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ	470
19.1. ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ	470
19.2. СОМАТОВИСЦЕРАЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА	474
19.3. ЗРИТЕЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА.....	478
19.4. СЛУХОВАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА	490
19.5. ВЕСТИБУЛЯРНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА	496
19.6. ВКУСОВАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА	500
19.7. ОБОНЯТЕЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА	503

РАЗДЕЛ IV. ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА	508
ГЛАВА 20. ФИЗИОЛОГИЯ МОТИВАЦИЙ И ЭМОЦИЙ	509
20.1. МОТИВАЦИИ	509
20.2. ЭМОЦИИ	514
ГЛАВА 21. ПОЗНАВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА	520
21.1. ВНИМАНИЕ.....	520
21.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ВОСПРИЯТИЯ СЕНСОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ	524
21.3. СОЗНАНИЕ.....	527
21.4. ПАМЯТЬ И НАУЧЕНИЕ, ИХ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ	529
21.5. ФУНКЦИИ РЕЧИ И ЕЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ.....	540
21.6. МЫШЛЕНИЕ	544
ГЛАВА 22. СОН И БОДРСТВОВАНИЕ	548
22.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ ЧЕЛОВЕКА.....	548
22.2. ФАЗЫ, СТАДИИ И ЦИКЛЫ НОЧНОГО СНА	549
22.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ ЧЕЛОВЕКА.....	553
22.2. ФАЗЫ, СТАДИИ И ЦИКЛЫ НОЧНОГО СНА	554
22.3. АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ВО ВРЕМЯ БОДРСТВОВАНИЯ И СНА	556
22.4. УЧАСТИЕ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ СУТОЧНОГО ЦИКЛА	558
22.5. УЧАСТИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЕГУЛЯЦИИ СУТОЧНОГО ЦИКЛА	558
22.6. ФУНКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ВО ВРЕМЯ МЕДЛЕННОВОЛНОВОГО СНА	559
22.7. ФУНКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ВО ВРЕМЯ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА	560
22.8. ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СНОВИДЕНИЙ	560
ГЛАВА 23. ФИЗИОЛОГИЯ ТРУДА.....	562
23.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	562
23.2. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И СИСТЕМА КРОВИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ, ДИНАМИЧЕСКОЙ РАБОТЕ.....	565
23.3. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ДЫХАНИЯ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЕ	569
23.4. ФУНКЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ И УМСТВЕННОЙ РАБОТЕ	571
23.5. УТОМЛЕНИЕ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ИЛИ УМСТВЕННОЙ РАБОТЕ	572
23.6. ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ	573
ГЛАВА 24. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА К ИЗМЕНЯЮЩИМСЯ УСЛОВИЯМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ	575
24.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ БОЛЬШОЙ СИЛЫ	576
24.2. СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА.....	579

24.4. ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ	581
24.5. РЕАКЦИЯ ТРЕНИРОВКИ И РЕАКЦИЯ АКТИВАЦИИ.....	583
24.6. СРОЧНАЯ И ДОЛГОВРЕМЕННАЯ АДАПТАЦИЯ	583
24.7. НОРМА АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ, ДЕЗАДАПТАЦИЯ, ПЕРЕКРЕСТНЫЕ АДАПТАЦИИ	584
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	586
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	587

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Брин Вадим Борисович - акад. Российской академии естественных наук, акад. Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, заслуженный деятель науки Северной Осетии, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной физиологии Северо-Осетинской медицинской академии (г. Владикавказ), руководитель отдела физиологии и патологии висцеральных систем Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО-Алания (г. Владикавказ).

Захаров Юрий Михайлович - акад. Российской академии медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиологии Челябинской медицинской академии, руководитель проблемной лаборатории физиологии системы крови, директор Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук (г. Челябинск).

Мазинг Юрий Андреевич - д-р биол. наук, заведующий научно-организационным отделом ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН (Санкт-Петербург).

Недоспасов Вадим Олегович - д-р биол. наук, проф.

Пятин Василий Федорович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной физиологии Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

Ткаченко Борис Иванович - акад. Российской академии медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д-р мед. наук, проф.

Борис Иванович Ткаченко (27.01.1931, Днепропетровск - 03.09.2009, Санкт-Петербург) Окончил школу-десятилетку в Днепропетровске (1949, учебу прервала немецкая оккупация) и лечебный факультет Днепропетровского медицинского института (1955). Аспирант отдела общей физиологии ИЭМ (09.1955). Кандидат медицинских наук (1958). Доктор медицинских наук («Рефлекторные механизмы функциональных взаимоотношений сердца и сосудов», 1964). Заведующий лабораторией отдела общей физиологии (1965), заведующий отделом физиологии висцеральных систем (1973) и директор Института экспериментальной медицины (1990). Одновременно (1986) заведующий кафедрой общей физиологии 1-го Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова). Инициатор создания и главный редактор «Медицинского академического журнала» (2001).

Основные научные труды Бориса Ивановича посвящены исследованию механизмов регуляции системного и органного кровообращения. Автор и редактор многочисленных учебников и учебных пособий для медицинских вузов России. Создал научную школу, представители которой возглавляют лаборатории и кафедры нормальной физиологии во многих городах России и стран СНГ. Член-корреспондент (1978), академик (1984) АМН

СССР (РАМН). Организовал и возглавил Санкт-Петербургское бюро РАМН (1994), преобразованное в Северо-Западное отделение РАМН (1998). Председатель Президиума СЗО (1998), вице-президент РАМН (03.2000).

Лауреат премии им. А. А. Богомольца (1976), премии им. В. В. Парина (1983), Государственной премии СССР (1989), премии Правительства России (2003). Академик Международной АН (1994), академик РАЕН (1999). Заслуженный деятель науки РФ (1998). Почетный доктор Российской Военно-медицинской академии (1997), Государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестелицану (Кишинев, Молдова, 2001), Новгородского государственного университета им. Я. Мудрого (2003), Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова (2004).

Светлой памяти Бориса Ивановича Ткаченко и ушедшим из жизни нашим товарищам, участвовавшим в написании ранее изданных учебников: профессорам Кириллу Александровичу Ланге, Евгению Николаевичу Панасюку, Виталию Ивановичу Тхоревскому, Григорию Аствацатуровичу Кураеву, члену-корреспонденту РАМН Александру Васильевичу Завьялову - посвящают это издание учебника авторы.

Ю. М. Захаров



Б. И. Ткаченко

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ

Этот учебник выходит в свет спустя 16 лет после публикации его первого издания «Основы физиологии человека» (в двух томах), состоявшегося в 1994 году, после второго - «Нормальная физиология человека» - изданного в 2005 году, а также после трех его «кратких» вариантов - «Физиология человека» (*compendium*) (1996, 2002, 2009), написанных на базе «полнообъемных» изданий названных выше учебников.

В новом издании учебника большей частью сохранена компоновка и последовательность изложения материала, использованная во 2-м издании, в полной мере сохранено реализованное ранее стремление авторов осветить функции организма человека исходя из современных представлений о молекулярных основах его жизнедеятельности, основных концепций современной физиологии человека. С этих позиций проведено обновление материалов учебника новыми фактами, добытыми физиологами и учеными, работающими в смежных с ней областях знаний. В то же время внесение новых сведений потребовало значительного увеличения объема учебника. С другой стороны, требовалось максимально сократить объем текста и иллюстративного материала. Разрешение возникшей дилеммы авторы увидели в переносе раздела, посвященного истории физиологии, и некоторых других материалов на электронный носитель. Таким образом, прилагаемый CD-диск содержит главы 25, 26, презентацию «Как мы приходим в жизнь» и фильмы по теме учебника.

В течение 20 лет Борис Иванович Ткаченко объединял авторские коллективы наших учебников, радовал возможностью общения с ним, творческой работы и жарких плодотворных дискуссий. Идеолог и редактор рукописей наших учебников всех изданий, он ушел из жизни, незадолго до этого закончив работу над рукописью лежащего перед вами учебника.

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

В 1994 г. увидел свет наш учебник «Основы физиологии человека» в двух томах. В то экономически крайне трудное время издание учебника тиражом 40 тыс. экземпляров было на грани фантастики, однако авторы осознали это значительно позже, когда уже в других экономических условиях стали издаваться учебники по нормальной физиологии, но тиражами лишь 3-5 тыс. экземпляров. Трудно сейчас судить о причинах столь большой востребованности нашего учебника: то ли в нем был хорошо изложен и удачно скомпонован фактический материал, то ли сказалось полное отсутствие в тот период учебников по физиологии - но он был быстро реализован (несмотря на его большой объем). В связи с этим еще в тот период у авторов появилась мысль о его переиздании.

Однако перевесила идея написать продолжение учебника, посвятив 3-й том вопросам клинической физиологии. В этом томе (изданном в 1998 г.) рассмотрены механизмы компенсации нарушенных функций в организме человека, понимая под этими механизмами адаптивные реакции, направленные на устранение или ослабление функциональных сдвигов в организме, вызванных влиянием на него неадекватных факторов внешней среды. И хотя 3-й том учебника по содержанию не имел аналогов (во всяком случае, в отечественной литературе), он не был столь востребован, как предыдущие два тома, что, очевидно, связано с отсутствием этих вопросов в программе по нормальной физиологии. Студенты же 2-го курса медицинских вузов, где преподается курс физиологии, будучи далеки от практической медицины, оказались не готовы осознать значимость этих вопросов для понимания механизмов развития патологических процессов в организме, в основе которых лежит нарушение или истощение адаптивных и компенсаторных процессов в функциональных системах.

Тем временем авторы на волне развития и увлечения учением о валеологии как науке о здоровье человека подготовили и издали в 2001 г. 4-й том учебника

«Физиологические основы здоровья человека», главной особенностью которого явилось (кроме основной задачи - здоровья) рассмотрение функций каждой системы не для среднестатистического человека, как это дается практически во всех учебниках по физиологии, а в соответствии с возрастными периодами онтогенетического развития: начиная с рождения ребенка, младенчества, детства, юношеского периода, взрослого, пожилого и старческого возрастов.

За время подготовки и издания 3-го и 4-го томов вышли из печати ряд отечественных учебников по физиологии, поэтому простое повторение текста при переиздании нашего учебника было уже не интересно его авторам и, очевидно, не нашло бы заинтересованного отклика у студенческой аудитории. Кроме того, за последние 10 лет появились новые факты, открытия, достижения в области физиологии, умолчать о которых было нельзя.

И тогда авторы учебника решили воплотить в жизнь свою давнюю мечту - попытаться изложить молекулярный уровень осуществления физиологических процессов, сохранив при этом основную канву представления материала учебника «Основы физиологии человека» (1994). Поскольку этот вопрос впервые излагается в отечественных учебниках по физиологии, авторы осознавали, сколь сложно из огромного материала выбрать наиболее значимое, как трудно найти приемлемый для студентов уровень его изложения. Два года дискуссий, взаимной критики, увлечений и разочарований по сути излагаемого материала ушли на подготовку рукописи (каждая глава переделывалась не менее трех раз), еще год - на издательскую подготовку. И вот этот учебник перед вами! Как ни пытался ответственный редактор упростить изложение материала, ему это, к сожалению, далеко не всегда удавалось. Конечно, студентам этот учебник будет даваться нелегко, но, одолев его, вникнув в его основы, поняв закономерности процессов на этом уровне, будущий врач по-другому увидит механизмы изменений в органах и системах при патологии - молекулярный уровень ее развития. Поэтому самому студенту придется решать, одолевая молекулярный уровень предмета или иметь более традиционный - в других учебниках.

Авторы хорошо понимают, что на этом новаторском, творческом пути подготовки и издания учебника на принципиально новых основах, в силу увлечений, свойственных всем научным работникам, а подчас и дефицита времени, им не удалось избежать недостатков. Минимизировать их число стремился неизменный организатор встреч авторского коллектива и обсуждений представляемого материала доктор биологических наук Ю. А. Мазинг, которому авторы приносят глубокую благодарность за творческое участие и деловое решение всех вопросов. Не менее важна была его роль и в техническом обеспечении контактов между авторами в процессе написания и ознакомления с главами учебника, поскольку члены авторского коллектива представляют вузы различных городов России.

Благодарность авторов читателям за критические замечания или отмеченные недостатки тем больше, чем большее их количество поступит в наш адрес.

Б. И. Ткаченко

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Этот учебник написан группой ученых-энтузиастов, которые, собравшись в 1990 г. в Минске на заседание Проблемной комиссии по преподаванию физиологии в высших учебных заведениях, поставили перед собой задачу создать учебник, построенный не по анатомическому принципу организма теплокровных, а на физиологической основе. В этом плане задуман был подход, предполагающий рассмотрение единства функциональной связи: структура, орган, ткань, клетка, субклеточные структуры, функция, обеспечение функции. Подобный подход давал бы возможность понять обеспечение функций

различных тканей органов и систем не только с позиции их регуляции, но и основываясь на специфичности метаболизма и энергодающих процессов в этих тканях, их гемато-тканевых барьеров, механизмов систем и органов, процессов компенсации функций, характерных для рассматриваемых систем. Для выработки согласованной концепции и структуры учебника всем его авторам пришлось встретиться в Москве в 1991 г., а затем, написав соответствующие главы, собраться в Томске в 1992 г. для тщательной проработки написанного и жарких дискуссий о форме и сути изложенного материала. Если не считать редакторских правок текста и переделок его авторами после «борьбы мнений», можно полагать, что сравнительно легко удалось преодолеть различие позиций и написать учебник в едином плане.

Этот учебник написан с целью восполнения ряда недостатков предыдущих изданий, в которых:

- основное внимание сосредоточено на описании только специфических функций системы, органа, ткани и механизмов их регуляции; при этом остаются столь важные для интегративной деятельности органов и систем моменты, как, например, взаимоотношения между кровоснабжением, метаболизмом и специфической функцией органов; механизмы, регулирующие тканевой гомеостаз конкретного органа;

- отсутствуют представления о количественном объеме (диапазоне) реализации функций системы, органа, ткани и фундаментальном свойстве организма, лежащем в основе его адаптивного приспособления к условиям жизнедеятельности;

- не всегда оправданы объемы и приоритет в изложении некоторых разделов клинической физиологии. Так, например, по сравнению с зарубежными изданиями в отечественных учебниках большую часть всего объема занимают, как правило, разделы физиологии возбудимых тканей;

- имеет место значительная идеологизация отдельных положений, прежде всего в разделах, посвященных физиологии анализаторов и высшей нервной деятельности, в частности при обсуждении роли И. П. Павлова в развитии физиологии, когда авторитет его имени использовался для утверждения незыблемости некоторых положений марксистско-ленинской философии в естествознании. Истинный вклад этого великого ученого в мировую науку был достойно отмечен присуждением ему Нобелевской премии;

- содержатся материалы, традиционно относящиеся к классической физиологии, т. е. физиологические функции рассматриваются в состоянии покоя. В то же время врачи, специалисты по физиологии труда и спорта, педагоги постоянно имеют дело с необходимостью исследования и оценки функционального состояния человека, находящегося в различных стадиях функциональной активности: от состояния покоя до предельных физических и психоэмоциональных нагрузок;

- отсутствуют сведения о физиологических основах развития и старения организма человека, трудовой и спортивной деятельности, а также адаптации человека к условиям гипоксии, повышенным и пониженным температурам, к работе в условиях гипербарии и, наконец, о физиологических основах здорового образа жизни.

Этот учебник написан для «сильных» студентов, хотя в последнее десятилетие наметилась тенденция к изложению материала, рассчитанного на «среднего» студента. Это в большей мере связано с существовавшей в СССР практикой процентного приема в вузы различных слоев населения, а не исходя из базисных знаний будущих студентов. Из-за боязни «перегрузить» таких студентов излагаемые сведения упрощались, хотя очевидно, что далеко не все написанное в учебнике учащиеся запоминают. Поэтому нам казалось, что учебник должен быть не только пособием, содержащим информацию, на основе которой можно составить представление о предмете, но и руководством, заставляющим думать, размышлять о прочитанном. Если после знакомства с материалами, изложенными в учебнике, у студента появятся вопросы и, следовательно, возникнет интерес к предмету, значит, нам удастся переломить стремление «среднячка» лишь сдать экзамен. Поскольку учебник в принципе не может вместить в себя всю глубину знаний и

полноту сведений о предмете, стремление заинтересованного студента подробнее разобраться в каком-то конкретном вопросе или полнее понять механизм того или иного физиологического процесса должно быть обращено к дополнительной литературе, которую ему порекомендует преподаватель любой кафедры физиологии.

Хотелось бы также заметить, что ряд физиологических процессов невозможно изучить непосредственно у человека в силу морально-этических, нравственных и правовых норм, поэтому на данном этапе развития знаний приходится довольствоваться сведениями, полученными в результате исследования теплокровных животных.

Этот учебник ориентирован на широкий круг читателей, поскольку не имеет узкопрофильной специализации. Он может быть полезным для студентов медицинских институтов, помогая им лучше освоить и понять основы функциональной диагностики, содержание курсов общей патологии, фармакологии, иммунологии, клинической физиологии и биохимии, лечебной физкультуры, теории массажа, физиотерапии и климотерапии.

Для студентов институтов физической культуры учебник может представлять интерес в плане использования физиологических закономерностей в педагогической и тренерской работе с целью эффективного проведения занятий, направленных на укрепление здоровья или достижение высоких спортивных результатов.

Студентам педагогических институтов учебник может оказаться полезным в плане приобретения профессиональных знаний, необходимых для педагогической работы в школе (развитие навыков здорового образа жизни у школьников, адаптация их к психоэмоциональным и физическим нагрузкам, обучение школьников пониманию основных закономерностей жизнедеятельности организма в экстремальных условиях окружающей среды, возрастных изменений в организме).

Учебник может стать существенным дополнением к учебной литературе и для студентов университетов, особенно в случае их специализации в сфере физиологии труда, спорта и других видов деятельности человека.

Этот учебник начал готовиться благодаря финансовой поддержке лиц, далеких от науки, - руководителей фирмы «Жайнар» Т. Абдижаппорова и А. Медеубаева, которые оказали спонсорскую поддержку авторскому коллективу при содействии зав. кафедрой нормальной физиологии Акмолинского медицинского института проф. А. А. Абилкасимова. Однако пока авторы, живущие в различных районах СНГ, готовили главы к печати, пока уточнялись их позиции и редактировалась рукопись, оказалось, что в условиях экономических трудностей, переживаемых страной, стоимость издания учебника возросла до таких масштабов, что даже богатые фирмы не брались за его финансирование. Сложилась парадоксальная ситуация - готовый к изданию учебник в течение года не мог быть опубликован из-за отсутствия средств, а издательские расходы в условиях инфляции продолжали расти.

Выход из положения нашел ректор Курского медицинского института проф. А. В. Завьялов, низкий поклон которому и благодарность от всех авторов учебника.

Итак, учебник перед вами. Его рукопись несколько раз пересекала границы стран СНГ в надежде на издание, и если учебник найдет читателей не только в России, но и в государствах «ближнего зарубежья», авторы будут этому особенно рады.

Б. И. Ткаченко

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление
АДФ - аденозиндифосфат
АКТГ - адренокортикотропный гормон, кортикотропин
АМФ - аденозинмонофосфат
цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
АТII - ангиотензин II типа
АТФ - аденозинтрифосфат
АцКоА - ацетил коэнзим А
БДГ (REM) - быстрое движение глаз (Rapid Eye Movement)
БО - буферное основание крови
ВАРС - восходящие активирующие ретикулярные системы
ГАМК - гамма-аминомасляная кислота
цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат
ГЛЮТ - мембранные белковые переносчики глюкозы
ДИБО - дефицит или избыток буферных оснований
ДОФА - диоксифенилаланин, промежуточный продукт биосинтеза катехоламинов и меланинов, гидроксированное производное аминокислоты тирозин
ДСИП (DSIP) - нонапептид, индуцирующий 5-сон
ДФГ - дифосфоглицерат
ЖЕЛ - жизненная емкость легких
ЖИП - желудочный ингибирующий пептид, гормон двенадцатиперстной кишки
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИГФ - индуцируемый гипоксией фактор
ИФЗ - инозитол-3-фосфат
ИФР - инсулиноподобные факторы роста
К-клетки - обычные киллерные клетки
КОК - колониеобразующая клетка
КСФ - колониестимулирующий фактор
КФ - креатинфосфат
КФА - коэффициент физической активности
ЛАК-клетки - лимфокин-активированные киллеры
ЛГ - лютеинизирующий гормон, лютропин
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности
МАЛТ - мукозно-ассоциированная лимфоидная ткань
МОК - минутный объем кровообращения
МПК - максимальное потребление кислорода
НАД - никотинамид-адениндинуклеотид
НАДФ - никотинамид-адениндинуклеотидфосфат
НК-клетки - натуральные киллеры
ОНФ, ТНФ - опухоленекротизирующий фактор
ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК - объем циркулирующей крови
ПД - потенциал действия
ПГ - простогландины
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК - рибонуклеиновая кислота
иРНК - информационная (матричная, *messenger*) рибонуклеиновая кислота, синтезируемая в ядре по ходу транскрипции генетической информации

САД - системное артериальное давление

СВ - сердечный выброс

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПБАН - Императорская Санкт-Петербургская академия наук. Основана 28 января 1724 г. По уставу 1747 г. - Императорская академия наук и художеств, по уставу 1803 г. - Императорская академия наук, с 1836 г. - Императорская Санкт-Петербургская академия наук, с мая 1917 по 1925 г. - Российская академия наук (РАН), затем (1925-1991) - Академия наук СССР (АН СССР), с 1991 г. - вновь Российская академия наук

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СТГ - соматотропный гормон, соматотропин (гормон роста)

СФО - субфornикальный орган

СХЯ - супрахиазматические ядра гипоталамуса

ТТГ - тиреотропный гормон, тиреотропин

ФД - фильтрационное давление

Фн - фосфорная кислота

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин

ЦВД - центральное венозное давление

ЦНС - центральная нервная система

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭЭГ - электроэнцефалография

ЮГА - юктагломерулярный аппарат

ЮГК - юктагломерулярные клетки

ЭРФ - эндотелий расслабляющие факторы

APUD - *Amine and amine Precursors Uptake and Decarboxylation*

HLA - *Human Leukocyte Antigen*

HPA - *Human Platelet Antcgin*

CD - кластеры дифференцировки

Jg - иммуноглобулин

NMDA - N-метил-D-аспартат

SPS - дипептид мураминовой кислоты, вызывающая сон субстанция

ВВЕДЕНИЕ

Физиология как предмет и характеризующие его понятия

Физиология (от греч. *physis* - природа, *logos* - учение) - наука о *функциях и процессах*, протекающих в организме, или составляющих его системах, органах, тканях и клетках *и механизмах их регуляции*, обеспечивающих оптимальное существование человека и животных в меняющихся условиях внешней среды. Физиология изучает жизнедеятельность организма в норме.

Задачей физиологии является не только установление факта, свидетельствующего о том, что происходит с той или иной функцией во время жизнедеятельности человека или животного, но, главное, выяснение, с помощью *каких механизмов* реализуется функция, с *какой целью* обеспечивается данная функция в той или иной системе, органе, ткани, клетке. Речь идет об определении *физиологического смысла функций или процессов и выяснении механизмов их регуляции*.

Функция - специфическая деятельность системы или органа. Например, функциями желудочно-кишечного тракта являются моторная, секреторная, всасывательная; функцией дыхания - обмен O_2 и CO_2 и т. д.

Физиологическая система - жестко генетически детерминированная совокупность клеток, тканей и органов, объединяемая общей функцией.

Процесс - последовательная смена явлений и состояний в развитии какого-либо действия или совокупности последовательных действий, направленных на достижение определенного результата.

Норма - это пределы нормального функционирования живой системы. Физиологическая норма - биологический оптимум жизнедеятельности; нормальный организм - это оптимально функционирующая система в различных условиях жизнедеятельности.

Механизм - причинно-следственная взаимосвязь процессов, явлений и реакций, обеспечивающих реализацию физиологических функций.

Механизм регуляции - способ оптимизации физиологических функций. В физиологии выделяют механизмы регуляции: местный, гуморальный, нервный и центральный.

Регуляция - совокупность процессов, ведущих к оптимизации физиологических функций в меняющихся условиях внешней и внутренней среды организма.

Реакция - изменение (усиление или ослабление) деятельности организма или его составляющих в ответ на раздражение (внутреннее или внешнее). Реакции могут быть простые (сокращение мышцы, выделение секрета железой) или сложные (пищедобывание), пассивные (воздействие извне) либо активные - в виде целенаправленного поведения, осуществляемого в результате нервных или гуморальных влияний или под контролем сознания и воли.

Раздражение - воздействие на живую ткань внешних и внутренних раздражителей.

Раздражитель - фактор внешней среды, вызывающий переход системы из состояния функционального покоя в состояние функциональной активности. Раздражители делят на механические, электрические, химические, температурные и т. д.

Раздражимость - способность системы реагировать на факторы внешней среды переходом из состояния покоя в состояние активности либо изменением уровня функциональной активности.

Рефлекс - возникновение, изменение или прекращение функциональной активности тканей органов, физиологических систем или целостного организма, осуществляемое при участии нервной системы в ответ на раздражение нервных окончаний (рецепторов).

Рефлекторная реакция - ответное действие или процесс в организме (системе, органе, ткани, клетке), вызванные рефлексом.

Возбудимость - способность живых клеток воспринимать изменения внешней среды и отвечать на эти изменения реакцией возбуждения.

Возбуждение - активный физиологический процесс, которым некоторые живые клетки (нервные, мышечные, железистые) отвечают на внешнее воздействие.

Возбудимые ткани - ткани, способные в ответ на действие раздражителей переходить из состояния физиологического покоя в состояние возбуждения.

Торможение - подавление или угнетение деятельности клеток, тканей или органов, т. е. процесс, приводящий к уменьшению или предупреждению возбуждения. Возбуждение и торможение представляют собой противоположные и взаимосвязанные процессы.

Автоматия - свойство некоторых клеток, тканей и органов возбуждаться под влиянием возникающих в них импульсов, без воздействия внешних раздражителей.

Гомеостазис (гомеостаз) - совокупность физиологических механизмов, поддерживающих физиологические константы организма на оптимальном уровне. Понятие «гомеостазис» используется для обозначения постоянства химического состава и физико-химических свойств внутренней среды организма.

Внутренняя среда организма - совокупность жидкостей (кровь, лимфа, тканевая жидкость), принимающих непосредственное участие в процессах обмена веществ и поддержания нормальной жизнедеятельности клеток организма.

Обмен веществ и энергии состоит в поступлении в организм из внешней среды различных веществ, в их изменении и усвоении с последующим выделением образующихся из них продуктов распада. Обмен веществ (метаболизм) представляет собой протекающие в живых организмах химические превращения, обеспечивающие их рост, жизнедеятельность, воспроизведение, постоянный контакт и обмен с окружающей средой.

Компенсаторные реакции - разновидность адаптивных реакций, направленных на устранение неадекватных изменений функций организма, восстановление или замещение нарушенных функций с целью поддержания оптимального уровня жизнедеятельности при неблагоприятных условиях внешней среды.

Адаптация - процесс приспособления организма к меняющимся условиям внешней среды, что означает возможность приспособления человека к общеприродным, производственным и социальным условиям. Обеспечивает работоспособность, максимальную продолжительность жизни и репродуктивность в неадекватных условиях внешней среды.

Бодрствование - уровень активности мозга, достаточно высокий для активного взаимодействия организма с внешней средой и целенаправленного поведения. У человека важнейшими признаками бодрствования являются сознание и мышление, у животных - условно-рефлекторная деятельность.

Работоспособность - способность человека на протяжении заданного времени и с определенной эффективностью выполнять максимально возможный объем работы, которая может быть умственной или физической.

Утомляемость - свойство организма или его частей быть подверженными утомлению.

Утомление - функциональное состояние человека (или участвующих в работе систем), временно возникающее под влиянием продолжительной или интенсивной работы (деятельности) и приводящее к снижению ее эффективности.

Отдых - состояние покоя после определенного вида деятельности или социальной организованной активности для устранения утомления и ускорения восстановления работоспособности. Отдых может быть активным (заполненным видом деятельности, отличающейся от выполняемого труда) или пассивным (связанным с пребыванием в условиях относительного покоя).

Сон - функциональное состояние организма, характеризующееся отсутствием целенаправленной деятельности и отключенностью от сенсорных воздействий внешней среды, специфическими соматовегетативными проявлениями.

Инстинкт - форма генетически детерминированного поведенческого акта.

Условные рефлексы - индивидуально приобретенные системные приспособительные реакции, возникающие на основе образования в ЦНС временной связи между условными (сигнальными) и безусловно-рефлекторными раздражителями.

Мотивация (побуждение, влечение) - это субъективно переживаемое состояние, возникающее под влиянием внутренних потребностей организма и побуждающее к свершению действий, направленных на удовлетворение этих потребностей. Примерами могут служить пищевая, половая мотивации и др.

Эмоции - отражение в мозге человека какой-либо актуальной потребности и вероятности (возможности) ее удовлетворения. Возрастание вероятности достижения цели в результате поступления новой информации порождает положительные эмоции, активно максимизируемые объектом с целью их усиления, продления, повторения. Падение вероятности по сравнению с ранее имевшимся прогнозом ведет к отрицательным эмоциям, которые субъект стремится минимизировать, т. е. ослабить, прервать, предотвратить.

Внимание - селективный процесс, характеризующийся направленностью и концентрацией сознания на определенные свойства объектов и явлений.

Память - процессы приема, хранения и воспроизведения информации в когнитивных системах мозга; процессы организации и сохранения прошлого опыта, делающие возможным его повторное использование в деятельности или возвращение в сферу сознания.

Стресс - функциональное состояние, особенностью которого является общий адаптационный синдром организма неспецифического характера, развивающийся в среде с информационной недостаточностью в ответ на низковероятное воздействие.

Восприятие - форма целостного отражения объектов при непосредственном взаимодействии с ними в процессе предметной деятельности.

Сознание - специфически человеческая форма идеального отражения и духовного освоения деятельности, включает в себя и сознание человеком своей психической деятельности; субъективный образ объективного мира.

Мышление - психический процесс, позволяющий структурировать среду без непосредственного контакта с ней путем операций с мысленными образами и символами объектов.

Речь - психофизиологический процесс, реализующийся в общении, опосредованный языком.

Физиология является целостной наукой о функциях организма человека и животных, однако ее подразделяют на несколько в значительной степени самостоятельных, но тесно связанных между собой областей.

Общая физиология - исследует природу процессов, общих для организмов различных видов, а также закономерности механизмов реагирования организма и его структур на воздействия внешней среды.

Частная физиология - изучает функции тканей (мышечной, нервной и др.), органов (мозга, сердца, почек и др.) и систем (пищеварения, кровообращения и др.).

Сравнительная физиология - изучает сходство и различие функций у разных представителей животного мира, выявляет причины и общие закономерности изменения функций или появления новых.

Эволюционная физиология - объединяет исследования общих биологических закономерностей и механизмов появления, развития и становления физиологических функций у человека и животных в онто- и филогенезе.

Специальная (прикладная) физиология изучает закономерности изменения функций организма в связи с его специфической деятельностью, практическими задачами или конкретными условиями обитания.

В физиологии человека выделяют:

- *авиационную физиологию* - раздел физиологии и авиационной медицины, ориентированной на исследования реакций организма человека при воздействии на него авиационных полетов с целью разработки методов и средств защиты летного состава от неблагоприятных производственных факторов;

- *военную физиологию* - раздел физиологии и военной медицины, в рамках которого изучаются закономерности регуляции функций организма в условиях учебно-боевой и боевой обстановки;

- *возрастную физиологию*, исследующую возрастные особенности формирования и угасания функций органов, систем и организма человека от момента зарождения до прекращения его индивидуального (онтогенетического) развития;

- *клиническую физиологию*, в рамках которой изучается роль и характер изменений физиологических процессов в организме человека при развитии и установлении патологических состояний в его органах или системах;

- *космическую физиологию* - раздел физиологии и космической медицины, связанный с изучением реакций организма человека на воздействие факторов космического полета (невесомость, гиподинамия и т. д.) с целью разработки методов и средств защиты человека от их неблагоприятных влияний;

- *психофизиологию* - область психологии и физиологии человека, состоящую в изучении объективно регистрируемых сдвигов физиологических функций, сопровождающих психические процессы восприятия, запоминания, мышления, эмоций и др.;

- *физиологию спорта* - исследующую функции организма человека при тренировочных и состязательных упражнениях;

- *физиологию труда* - изучающую физиологические процессы и особенности их регуляции во время трудовой деятельности человека с целью физиологического обоснования путей и средств организации труда, способствующих длительному поддержанию работоспособности на высоком уровне;

- *экологическую физиологию* - объединяющую исследования особенностей жизнедеятельности человека в зависимости от климатогеографических условий и конкретной среды обитания.

Физиология человека является теоретической основой всех медицинских дисциплин, так как без знания нормального хода физиологических процессов и характеризующих их величин врач не может лечить больного, пытаясь восстановить норму при развившейся патологии. В этом случае необходимо искать, какие механизмы в регуляции функции нарушены, и стремиться их вернуть к норме или компенсировать.

РАЗДЕЛ I ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Физиология как наука о нормальных функциях и процессах в организме и механизмах их регуляции исходит из представления об основополагающих составляющих организма теплокровных, которыми являются его жидкие среды и возбудимые ткани. Это позволяет рассматривать организм человека с позиций его развития, результатом которого явилось существование нескольких сотен миллиардов клеток, функционально или морфологически объединенных в специфические по назначению ткани, органы и системы, находящиеся во взаимодействии друг с другом и их окружением. Живые организмы обладают высокой устойчивостью против изменений во внешней среде относительно их внутреннего содержимого, поскольку их клетки отделены от него мембранами, что свидетельствует о наличии клеток в организме как основных единиц жизни. В то же время организм взрослого человека на 60-65 % состоит из воды, поэтому соотношение жидких сред организма (особенно внутри- и внеклеточной жидкости) со специфическими функциями его клеток и тканей является базисной основой для жизнедеятельности организма человека во всем ее многообразии.

В разделе I учебника рассматриваются физиологические основы и функциональные особенности жидких сред организма и физико-химические процессы, при участии которых происходит постоянный обмен молекулярными субстанциями между внеклеточной жидкостью и внутриклеточной средой. Направление движения субстанций через клеточную мембрану нормализует состав внутриклеточной жидкости, а также жидкости, окружающей клетку, что является основным условием нормального функционирования многоклеточного организма, и прежде всего человека.

Общее свойство живых клеток - реакция на стимулы из внешней среды. Характерным проявлением активной реакции функционирующих клеток являются их электрические феномены, получившие название потенциалов действия. Этот феномен присущ нервным и мышечным клеткам, которые поэтому относятся к возбудимым тканям. С помощью указанного феномена в нервной ткани осуществляется генерация потенциала и происходит нервный контроль функций и процессов в организме (суть которого изложена в следующем разделе учебника).

Клеткам организма теплокровных присущи и иные способы взаимного контроля биохимических и физиологических процессов, происходящего во всех клеточных компонентах. Этот межклеточный контроль осуществляется с помощью специальных мембранных соединений и мембранных рецепторов, способных воспринимать действие так называемых контролирующих субстанций. Молекулярным уровнем ответа клеток организма при воздействии на них физических, химических или биологических стимулов является регуляция проницаемости клеточной мембраны для различных ионов и регуляция метаболической активности самой клетки, а в целом - регуляция функций тканей, органов и систем. Молекулярный уровень основ физиологии человека дает возможность понимания базисных процессов осуществления нормальных функций в организме человека.

ГЛАВА 1. ЖИДКИЕ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА

Жизнедеятельность многоклеточного организма зависит от окружающей среды - ее газового, водного, солевого состава, питательных веществ, температуры среды и др. - в которой он эволюционировал и обитает. Именно внешняя среда в ходе эволюции сформировала видовые особенности обмена веществ между ею и организмом человека, животных: алиментарного (обмен питательными веществами и продуктами их метаболизма), газового, водно-солевого и др. Этот обмен между организмом и внешней средой прямого влияния на клетки тканей организма не оказывает, так как жидкость в межклеточных пространствах является той промежуточной средой, через которую из внешней среды в клетки поступают кислород, энергетические и пластические ресурсы, и, напротив, в нее из клеток поступают продукты белкового, жирового, углеводного, солевого и другого обмена. Последние перемещаются из жидкости межклеточных пространств к органам, обеспечивающим выведение этих веществ из организма (желудочно-кишечный тракт, почки, легкие, кожные покровы 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 зависящей от изменений внешней среды.

1.1. ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА

Внутренняя среда организма включает все жидкости *внеклеточного пространства: интерстициальную, или тканевую жидкость, кровь, лимфу, трансцеллюлярные жидкости*, заполняющие полости организма и некоторых органов: спинномозговую, внутриглазную, внутрисуставную (синовиальную) жидкость, жидкости серозных пространств (плевральную, перикардальную, перитониальную). Для жидкостей внутренней среды организма характерно постоянство физико-химических показателей: осмолярность, pH, концентрация различных ионов и органических соединений, температура, объем различных жидкостей внеклеточного пространства. Для каждого из указанных показателей внеклеточной жидкости определены средние величины и границы физиологических отклонений (табл. 1.1), а также крайние величины сдвигов границ показателей внеклеточной жидкости, при которых нарушается жизнедеятельность клеток и организма в целом.

Показатели внутренней среды организма, диапазон границ отклонения которых от средней величины мал (концентрация Na^+ , K^+ , pH), относят к *жестким константам*. Показатели, границы отклонений которых от средних величин имеют более значительный диапазон (концентрация глюкозы, белки плазмы крови), относят к *пластическим константам*. Отклонения средних величин показателей внеклеточной жидкости к их верхним или нижним физиологическим границам (см. табл. 1.1) могут быть связаны с возрастом, социальными и профессиональными условиями, в которых находится человек, а также временем года или суток, географическими или природными условиями, половыми или индивидуальными особенностями организма. Отклонения от нормальных величин физико-химических показателей, объемов жидкостей внутренней среды организма или их давления воспринимаются рецепторами (осмо-, хемо-, волюмо- и барорецепторы), обладающими специфической чувствительностью к разным стимулам, возникающим во внутренней среде организма. Эти рецепторы локализованы в стенках кровеносных и лимфатических сосудов, интерстициальном пространстве, оболочках головного и спинного мозга. Они улавливают изменения ионного, газового, антигенного состава жидкостей, их объема, механического давления, оказываемого жидкостями на стенки кровеносных и лимфатических сосудов, интерстициальное пространство, оболочки

головного и спинного мозга. Сигнализация от рецепторов об изменении параметров внутренней среды активирует нервную, гормональную и аутокринную регуляцию (последняя осуществляется веществами, секретируемыми клетками в межклеточное пространство и действующими на эти же клетки). В реализации данных реакций участвуют системы дыхания, кровообращения, крови, выделения, теплового обмена и др., которые и устраняют сдвиги, возникшие во внутренней среде организма. Таблица 1.1. Средние величины некоторых показателей внеклеточной жидкости и границы их физиологических отклонений

Показатель внеклеточной жидкости	Нормальная средняя величина показателя	Нормальные границы отклонения показателя от средней величины	Крайние, опасные для жизни границы сдвига показателя
Na ⁺ , ммоль/л	142	138-146	115-175
K ⁺ , ммоль/л	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0
Бикарбонат натрия, ммоль/л	28	24-32	8-45
pH	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0
O ₂ , мм рт. ст.	40	35-45	10-1000
CO ₂ , мм рт. ст.	40	35-45	5-80

Уолтер Кэннон предложил обозначить постоянство внутренней среды организма, обеспечиваемое совокупностью физиологических реакций, возникающих при действии на организм внешних и внутренних возмущающих влияний, термином *гомеостазис* (гомеостаз; от греч. *homoios* - подобный и *stasis* - неподвижность). Таким образом, термин гомеостазис отражает способность организма к поддержанию или сохранению постоянства физических и химических характеристик его внутренней среды. Состояние гомеостазиса обеспечивает оптимальные условия для функционирования клеток, их ответов на действия регулирующих сигналов (гормонов, цитокинов, медиаторов), приспособление организма к изменяющимся условиям внешней среды.

1.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖИДКОСТЕЙ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ВНУТРЕННЮЮ СРЕДУ ОРГАНИЗМА

Вода

Вода является основой жидкостей внутренней среды организма. Общее содержание воды в организме взрослого человека составляет около 60-68 % от массы его тела. При этом на долю внутриклеточной (интрацеллюлярной) воды приходится 2/3, т. е. 40-45 % массы тела, а остальное количество воды, составляющее 20-23 % массы тела, распределено во внеклеточном пространстве. Из них около 16 % массы содержится в составе межклеточной жидкости (интерстициальная жидкость), 5 % - внутри сосудов, т. е. интравазально, в составе плазмы крови, 2 % - в лимфатических сосудах, в составе лимфы. Кроме того, от 1 до 3 % воды от массы тела входит в состав транцеллюлярных жидкостей. Между указанными водными секторами организма осуществляется постоянный водный обмен (рис. 1.1).

Все органические и неорганические вещества, поступающие из внешней среды в организм, всасываются в желудочно-кишечном тракте, будучи растворенными в воде. Вода, содержащаяся в плазме крови, интерстициальной жидкости и лимфы, переносит растворенные в ней питательные вещества к клеткам тканей и продукты обмена - к органам выделения. В воде, содержащейся в клетках органов и тканей организма, осуществляются все процессы обмена, совершающиеся в организме. Вода благодаря

высокой теплоемкости и теплопроводности участвует в тепловом обмене организма, обеспечивая выведение тепла из организма (теплоотдачу) с помощью потоотделения, испарения пота и воды с поверхности легких.

В крови, лимфе, трансцеллюлярных жидкостях, пищеварительных соках вода находится в свободном, т. е. не связанном с органическими соединениями состоянии. В интерстициальном пространстве и клетках организма большая ее часть находится в связанном состоянии, т. е. связана с белками (например, с молекулами коллагена), другими органическими соединениями, что объясняет, почему вода не вытекает при рассечении тканей органов.

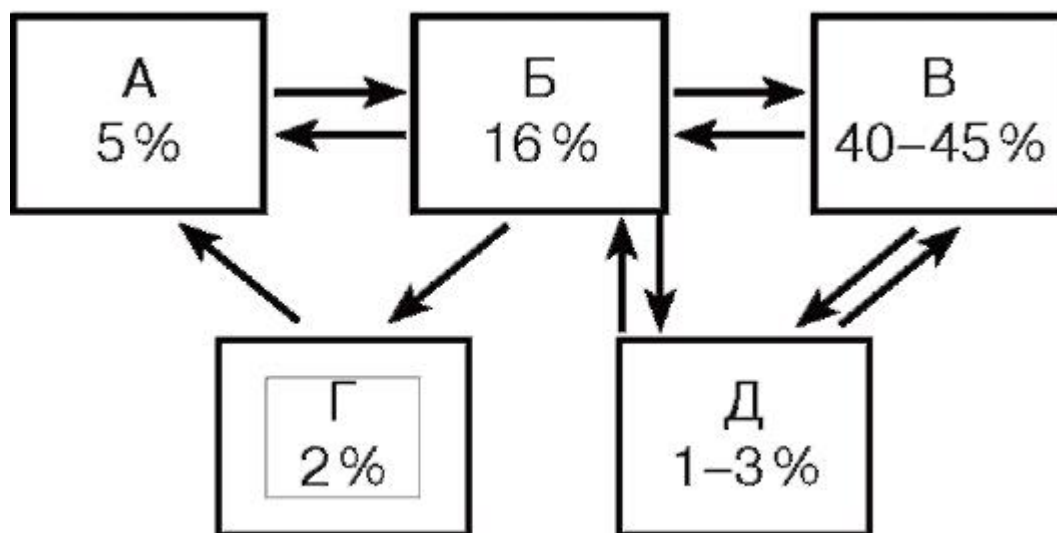


Рис. 1.1. Распределение и обмен воды между разными секторами тела взрослого человека: А - вода плазмы крови; Б - интерстициальная вода; В - внутриклеточная вода; Г - вода лимфы; Д - трансцеллюлярная вода. В процентах указан объем воды, находящейся в секторе, рассчитанный по отношению к массе тела

Суточная потребность в воде у человека массой в 70 кг составляет 2,5 л, из них 1,2 л поступает в его организм в виде питьевой воды, 1 л - с пищей, 0,3 л образуется при окислении жиров, белков и углеводов. Такое же количество воды (2,5 л) ежедневно выводится из организма: с мочой - до 1,5 л, с потом - 0,5 л, с выдыхаемым воздухом - 0,4 л, с калом - 0,1 л. Вода в организме человека обновляется за 1 месяц, а внеклеточная - за 1 неделю. Недостаточное поступление воды в организм человека (например, в объеме меньшем, чем выделяется с потом) приводит к уменьшению воды в крови, интерстициальном пространстве. Это состояние называется *дегидратацией организма*. Дегидратация вызывает сгущение крови, повышение ее вязкости и, как следствие, нарушение кровообращения. Дегидратация, достигающая 20 % массы тела, может привести к летальным последствиям.

Внутриклеточная жидкость

Во внутриклеточной жидкости преобладающими катионами являются калий (150 мэкв/л) и магний (40 мэкв/л), содержится большое количество ионов HPO_4^- (100 мэкв/л) и белков анион-протеинатов (т. е. молекул белка, 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 анионпротеинаты входят в состав основных буферных систем, поддерживающих рН внутриклеточной жидкости. Осмолярность во внутриклеточной и внеклеточной жидкости примерно равна, что поддерживает постоянство объемов воды в этих секторах. Поэтому важнейшим следствием поддержания постоянства осмолярности внеклеточной жидкости является стабильность объема воды, содержащейся в клетках организма.

Интерстициальная, или тканевая жидкость

Интерстициальная, или тканевая жидкость занимает пространство, ограниченное с одной стороны мембранами клеток, а с другой - стенками кровеносных и лимфатических капилляров. Как отметил К. Бернар, это «внутреннее море», в котором живут клетки. Пространство, занимаемое тканевой жидкостью, называется интерстициальным или интерстициумом.

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 миллион квадратных метров. Сеть этой своеобразной коллагеновой «губки» накапливает в интерстиции воду и электролиты, особенно натрий. Коллагеновые волокна и нити протеогликанов создают между капиллярами и клетками запас воды и растворенных в ней ионов, энергетических и пластических ресурсов, что обеспечивает непрерывность поступления данных веществ в клетки. Молекулы протеогликанов и глюкозаминогликанов имеют отрицательный заряд (анионы), благодаря чему поддерживается ионное равновесие с катионами интерстициальной жидкости. 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 глюкозаминогликанов - гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов А, В и С, а также белка.

Интерстициальная жидкость заключена, в основном, в мельчайших пространствах (их диаметр составляет несколько нанометров) между филаментами протеогликанов и имеет характер геля. Таким образом, сеть протеогликанов связывает интерстициальную жидкость, препятствуя вытеканию ее из межклеточного пространства, свободному перемещению воды в интерстиции. Последнее обстоятельство, например, не позволяет воде свободно перемещаться в межклеточном пространстве из верхней половины туловища в нижнюю при пребывании человека в положении стоя. Тканевой гель связывает или освобождает воду под влиянием ферментов и биологически активных веществ (гиалуронидаза, гепарин, гистамин и др.). Быстрый транспорт молекул воды, O_2 , CO_2 , электролитов, питательных веществ (глюкозы, аминокислот, жирных кислот), экскретов клеток между кровеносными капиллярами и клетками тканей обеспечивается простой диффузией через гель этих соединений. Скорость диффузии этих веществ - от стенок капилляров до клеток (расстояние между ними около 30-50 мкм) - составляет считанные секунды. Водная фаза интерстиция представлена свободной жидкостью, текущей по тонким «каналам» вдоль коллагеновых волокон, и составляет не более 1 % интерстициальной жидкости. При развитии отека (т. е. скопления воды и электролитов в межклеточном пространстве) содержание свободной жидкости в интерстициальном пространстве резко увеличивается, а «каналы» оказываются резко расширенными.

В интерстициальной жидкости преобладают ионы Na^+ (142-144 мэкв/л) и ионы хлора (120 мэкв/л). Суммарная концентрация этих ионов определяет величину осмолярности и осмотического давления интерстициальной жидкости. Поэтому при уменьшении Na^+ в интерстициальной жидкости (например, при недостаточности функции коры надпочечников уменьшается секреция гормона альдостерона, усиливающего реабсорбцию Na^+ в канальцах почек, и он в больших количествах выводится с мочой из организма) 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 осмолярность и осмотическое давление повышаются, 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. Жесткими константами являются и содержание Mg^{2+} (0,75-1,2 ммоль/л) и Ca^{2+} (0,8-1,2 ммоль/л) во внеклеточной жидкости организма. Оба иона участвуют в поддержании нервно-мышечной возбудимости.

Из интерстициальной жидкости продукты обмена веществ поступают в кровь и транспортируются ею к органам выделения - желудочно-кишечному тракту, почкам, легким, потовым железам, которыми и выводятся из организма.

Общее количество белка во всем объеме интерстициальной жидкости организма (в 11-12 л) составляет 330-360 г. Все белки из интерстициальной жидкости возвращаются обратно в кровь через лимфатическую систему. На этом пути: кровь-лимфа-кровь за сутки рециркулирует от 50 до 100 % белка.

В интерстиции содержатся клетки соединительной ткани - фибробласты и фиброциты, тучные клетки, макрофаги и лимфоциты, которые секретируют в микросреду клеток биологически активные соединения (ферменты, гепарин, биогенные амины, простагландины, лейкотриены, цитокины и др.), поддерживающие нормальное функциональное состояние интерстиция. Макрофаги в интерстиции осуществляют фагоцитоз, лимфоциты - иммунную защиту интерстиция.

Микросреда клеток - часть интерстициального пространства с шириной слоя в 10-20 нм, непосредственно прилежащего к поверхности клеток. Она играет основную роль в обмене веществ через мембрану клеток и отличается от среды общего интерстициального пространства более высокой концентрацией аминокислот и жирных кислот, поступающих из крови в интерстиций и используемых в пластических и энергетических процессах в клетке; медиаторов (химических веществ, выделяющихся нейронами и регулирующих функции других нервных клеток и иннервируемых органов и тканей); гормонов, регулирующих клеточные функции (пролиферацию, дифференциацию, метаболизм); антигенов, стимулирующих синтез и секрецию антител клетками иммунной системы и др.

Лимфа

Лимфа - это жидкость, оттекающая 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. *Основные функции лимфы:*

- поддержание постоянства состава и объема интерстициальной жидкости и микросреды клеток;
- возврат белка из интерстициальной жидкости в кровь;
- участие в перераспределении жидкости в организме;
- обеспечение гуморальной связи между тканями и органами, лимфоидной системой и кровью;
- всасывание и транспорт из желудочно-кишечного тракта в кровь продуктов гидролиза пищи, особенно липидов;
- транспорт антигенов и антител, перенос из лимфоидных органов плазматических клеток, иммунных лимфоцитов и макрофагов в кровь.

Состав трансселлюлярных жидкостей организма

Состав трансселлюлярных жидкостей организма имеет отличие от состава плазмы крови, что отражает разные функциональные задачи, выполняемые этими жидкостями в различных полостях организма. Так, например, *спинномозговая жидкость* (цереброспинальная жидкость, ликвор) образуется секрецией сосудистых сплетений головного мозга, мягкой мозговой оболочкой, глией, эпендимой желудочков мозга. За сутки ее образуется до 600 мл. Однако благодаря постоянному обратному всасыванию жидкости арахноидальными грануляциями и оттоку ее по венозным синусам подпаутинного пространства количество спинномозговой жидкости у взрослого человека составляет 100-150 мл. Спинномозговая жидкость - бесцветна, прозрачна, на 90 % состоит

из воды, плотность ее составляет 1,002-1,008; рН - 7,35-7,8, в ней представлены аминокислоты, углеводы (глюкоза, фруктоза), ионы натрия и хлора, гормоны, олигопептиды, ферменты, CO_2 , содержание белков в 200-400 раз меньше (15-33 мг%), чем в сыворотке крови (60-80 г%) благодаря низкой проницаемости для белковых молекул гематоэнцефалического барьера. Спинномозговая жидкость поддерживает метаболизм нервной ткани, питая ее глюкозой, аминокислотами, кислородом и устраняя метаболиты - CO_2 , избыток воды. В ликворе содержатся клетки крови, представленные только лимфоцитами (не более 3 в 1 мкл), обеспечивающими защиту ликвора и мозга от чужеродных веществ, микроорганизмов в случае их проникновения через гематоэнцефалический барьер. Спинномозговая жидкость защищает мозг от внешних механических воздействий, играя роль своеобразной «подушки» (мозг оказывается как бы взвешенным в ликворе, который играет по отношению к нему роль гидравлического амортизатора).

Синовиальная жидкость помимо многих из входящих в состав плазмы крови веществ содержит и важный для функции суставов биополимер - глюкозаминогликан-гиалуриновую кислоту, входящую в состав белково-полисахаридного комплекса суставной жидкости. Присутствие гиалуриновой кислоты обеспечивает вязкоупругие свойства синовиальной жидкости, формирует защитный слой на поверхности хряща суставов, при движении предотвращающий от повреждения их трущиеся поверхности. Синовиальная жидкость, благодаря содержащимся в ней глюкозе и белкам, поддерживает трофику лишенных кровеносных сосудов хрящей суставов.

Обмен жидкостей между водными секторами в организме

Внеклеточные жидкости организма являются транспортной системой, обеспечивающей постоянный обмен между различными водными секторами организма: из желудочно-кишечного тракта вода с растворенными в ней веществами поступает в плазму крови, из нее - во внеклеточный и далее - во внутриклеточный сектор. Из клеток вода с растворенными в ней продуктами обмена, CO_2 поступает во внеклеточный сектор, затем в кровь и лимфу, которая доставляет ее к органам выделения - желудочно-кишечному тракту, почкам, легким потовым железам кожи. Обмен внеклеточной жидкости между плазмой крови и межклеточным пространством зависит от:

■ воздействия на мембрану капилляров гидростатического давления крови (капиллярного давления), выталкивающего воду с растворенными в ней низкомолекулярными веществами через поры мембран капилляров во внеклеточное пространство;

■ коллоидно-осмотического давления плазмы крови, удерживающего воду в капилляре, свойства гистогематических барьеров (глава 9).

Например, в почках гидростатическое давление крови в капиллярах клубочка на мембрану клеток, образующих стенку капсулы Боумена, является главной силой, обеспечивающей фильтрацию до 180 л воды в сутки с растворенными в ней веществами из плазмы крови в просвет капсулы Боумена. Поры мембран капилляров непроницаемы для белков плазмы, но они высоко проницаемы для других растворенных в плазме крови веществ. Поэтому ионный состав плазмы крови и внеклеточной жидкости почти одинаков, так же как и содержание аминокислот, креатинфосфата, лактата, мочевины и др.

На направленное движение воды между внеклеточным и внутриклеточным секторами влияет величина осмолярности внеклеточной жидкости, которая создается в ней концентрацией плохо проходящих через клеточную мембрану веществ, прежде всего ионов Na , поскольку Na^+ плохо проходят через клеточную мембрану в клетку из внеклеточной жидкости. Кроме того, в нее благодаря непрерывной работе Na^+ , К-АТФазе (т. е. с помощью активного транспорта) переносятся из клетки ионы натрия.

Во внутриклеточной жидкости величина осмолярности создается внутриклеточными белками - протеинами - анионами, которые, благодаря отрицательному заряду на

поверхности их молекул, увеличивают вокруг них концентрацию одновалентных катионов, создавая осмотическую силу для движения воды в клетку. Увеличение во внеклеточной жидкости концентрации ионов натрия повышает ее осмолярность по отношению к внутриклеточной жидкости, что приводит к выходу воды из клетки. Напротив, уменьшение осмолярности внеклеточной жидкости, связанное с уменьшением в ней концентрации Na^+ , вызывает перемещение воды в клетку, т. е. в сектор с большей величиной осмолярности. Перенос воды через клеточные мембраны из внеклеточного сектора во внутриклеточный и наоборот осуществляется очень быстро - за несколько секунд. В результате данных быстро происходящих перемещений воды из одного сектора в другой величина осмолярности внеклеточной и внутриклеточной жидкости остается практически постоянной, а жидкости в обоих секторах - изотоничными по отношению друг к другу. Таким образом, Na^+ является основным внеклеточным катионом, определяющим объем внеклеточной жидкости в организме человека. Поэтому механизмы осморегуляции, контролирующие осмолярность и, следовательно, осмотическое давление внеклеточной жидкости, контролируют и объем внеклеточной жидкости в организме, поддерживая в ней концентрацию Na^+ на постоянном уровне (142 ммоль/л), позволяя отклоняться этой величине в норме в узких пределах - от 138 до 146 ммоль/л. Повышение концентрации Na^+ сверх нормальной величины во внеклеточной жидкости, воспринимаемое осморепторами, вызывает у человека чувство жажды, а почки концентрируют мочу, уменьшая выведение воды из организма. Выпитая человеком вода поступает во внеклеточное пространство и возвращает концентрацию Na^+ к норме во внеклеточной жидкости. Возбуждение осморепторов уменьшается, в результате чувство жажды у человека устраняется, выведение воды с мочой становится нормальным.

Контрольные вопросы

1. Раскройте понятие внутренней среды организма; гомеостазиса.
2. Каковы особенности физико-химических параметров и биологических свойств жидкостей внеклеточного и внутриклеточного секторов и их роль в жизнедеятельности организма.
3. Охарактеризуйте лимфу и транскеллюлярные жидкости организма, их физиологические свойства.
4. Как происходит обмен жидкости между водными секторами в организме.

ГЛАВА 2. ФУНКЦИИ МЕМБРАН КЛЕТОК

Мембраны образуют основные структурные элементы клеток и выполняют разные функции. В наиболее общем виде роль плазматической мембраны заключается в формировании проницаемого для молекул барьера между внутриклеточной и внеклеточной средами. В отличие от плазматической мембраны, мембраны, окружающие внутриклеточные органеллы, участвуют в избирательном движении молекул веществ между органеллами и цитозолем. Физиологическая роль движения молекул веществ через внутриклеточные мембраны направлена на доставку специфических молекул веществ для химических реакций, протекающих в клетке. Плазматическая мембрана клеток, кроме этого, не только функционирует как селективный барьер для молекул веществ, но и играет основную роль в распознавании с помощью специфических белковых молекул химических сигналов, поступающих от других клеток, которые регулируют функцию клетки.

Все мембраны клетки состоят из двойного слоя липидных молекул, большинство из которых относятся к фосфолипидам (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, сфингомиелин и фосфатидилинозит), организованных в бимолекулярный слой. При этом неполярные цепочки жирных кислот находятся внутри бислоя. Полярные области фосфолипидов ориентированы на внешнюю поверхность мембраны и способны притягивать полярные молекулы воды внеклеточной жидкости и цитозоля. Между молекулами фосфолипидов мембранного бислоя и молекулами мембранных белков нет химической связи, поэтому молекулы фосфолипидов и белков могут свободно двигаться друг относительно друга в пределах мембраны клетки. В результате как мембранные липиды, так и белки способны совершать латеральные движения относительно поверхности бислоя мембраны. Плазматическая мембрана клеток представляет собой тонкий слой липидов на молекулярной водной поверхности, что придает мембране клеток исключительную гибкость без нарушения ее структурной целостности. Плазматическая мембрана клеток содержит также стероид холестерин (в соотношении одна молекула холестерина на одну молекулу фосфолипида) с одной полярной и неполярной группами. Последняя ориентирована внутрь бислоя и взаимосвязана с цепочками жирных кислот. Холестерин взаимосвязан также с некоторыми классами мембранных фосфолипидов и белков, формируя организованные кластеры, функционирующие как отделяющиеся от мембраны везикулы, которые переносят содержимое к внутриклеточным органеллам. К такому процессу относится *эндоцитоз* внеклеточной жидкости через плазматическую мембрану внутрь клетки к органеллам. В равной степени везикулами с помощью эндоцитоза вместе с внеклеточной жидкостью могут переноситься специфические белки, расположенные на наружной поверхности мембраны клеток.

Белки мембран клеток подразделяются на *интегральные* и *периферические*. Молекулы интегральных белков прочно связаны с мембранными фосфолипидами и не могут отделяться от структуры мембраны без разрушения липидного бислоя. Интегральные мембранные белки имеют полярную цепочку аминокислот, которая обращена к поверхности плазматической мембраны, где они связаны с полярными молекулами воды. Неполярные цепочки аминокислот ассоциированы с цепочками неполярных жирных кислот липидов мембраны. Интегральные мембранные белки, связанные с липидами, могут совершать латеральные движения относительно поверхности липидного бислоя. Однако интегральные белки, которые связаны с комплексом периферических белков плазматической мембраны, расположенных на внутренней поверхности липидного бислоя мембраны и связанных при этом с цитоскелетом клетки, находятся в неподвижном состоянии. Большинство интегральных белков являются трансмембранными, поскольку пронизывают всю толщину липидного бислоя мембраны клетки, а их полярные цепочки аминокислот выступают над

внешней поверхностью мембраны. Некоторые трансмембранные белки образуют так называемые каналы, через которые ионы (например, натрия, калия, кальция и др.) или вода могут преодолевать мембрану. Другие трансмембранные белки выполняют функцию передачи химических сигналов через мембрану клетки или своеобразных фиксаторов внутриклеточных и внеклеточных белковых филаментов к плазматической мембране.

Периферические белки расположены с внутренней стороны мембраны, где они связаны с полярными областями интегральных белков. С другой стороны, большинство периферических белков связаны с элементами цитоскелета клетки, которые придают клетке форму и подвижность.

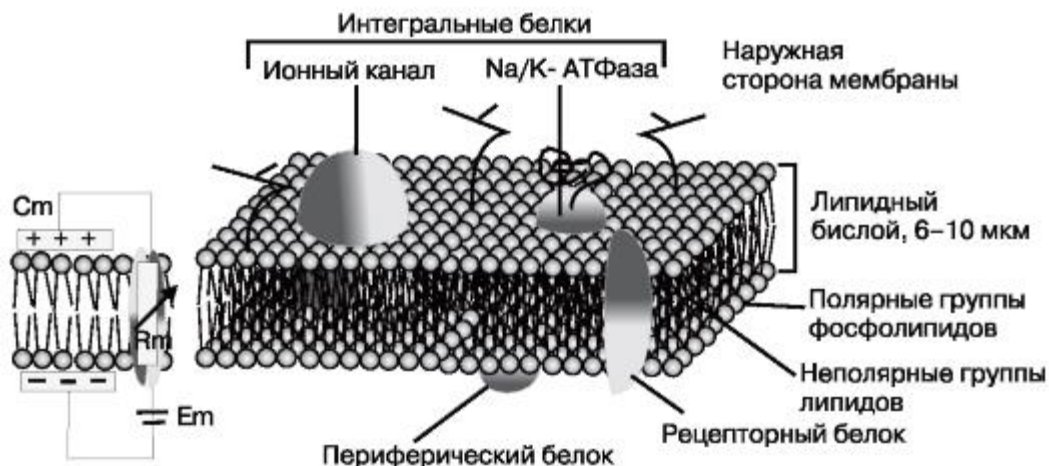


Рис. 2.1. Схема мембраны клетки.

Справа. Мембрана представляет собой двойной липидный слой, в который погружены интегральные белки, функционирующие как ионные насосы, ионные каналы и рецепторные белки. Наличие в мембране ионных насосов формирует градиенты концентрации ионов, а потенциалзависимые ионные каналы обеспечивают основное проявление возбудимых тканей - генерацию потенциалов действия и проведение. *Слева.* Мембрана клетки характеризуется пассивными электрическими свойствами, связанными с ее емкостью (Cm) и сопротивлением (Rm). Емкостные свойства мембране придает липидный бислой (конденсатор), а резистивные - ионные каналы. Заряд мембране придает функция Na/K насоса (Em)

Внеклеточная поверхность плазматической мембраны содержит некоторое количество углеводов, ковалентно связанных с мембранными липидами и белками. Короткие цепочки моносахаридов выступают во внеклеточную жидкость со стороны внешней поверхности мембраны клеток, формируя *гликокаликс*, который выполняет функцию распознавания клетки и ее взаимодействия с другими клетками.

Структура плазматической мембраны всех клеток, имея в целом идентичное строение, при которой мембранные белки «плавают» в слое липидов, описывается жидкостно-кристаллической моделью (рис. 2.1).

2.1. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНУЮ МЕМБРАНУ

Клеточная мембрана является разделительным барьером между цитоплазмой и внеклеточной средой. При этом важнейшая функция этого барьера связана с транспортом воды, ионов (натрия, калия, хлора, кальция и др.) и питательных веществ (например, глюкозы) между этими средами с целью обеспечения жизнедеятельности клеток.

Диффузия

Процесс свободного движения молекул вещества в пределах раствора называется диффузией. 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 $30\text{ }^\circ C$ преодолевают расстояние $1\text{ }\mu m$ в течение 1 мс , $100\text{ }\mu m$ - в течение 10 с , а расстояние 1 см - в течение 24 ч . В клетках 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 $50\text{ }\mu m$. Поэтому небольшие по размерам молекулы O_2 и CO_2 преодолевают это расстояние в течение нескольких десятков миллисекунд, что обеспечивает обмен газами между кровью и тканями организма. Мембрана клетки играет роль барьера между межклеточной и внутриклеточной средами, который значительно замедляет процесс диффузии.

Диффузия молекул вещества через мембрану клетки осуществляется по концентрационному градиенту вещества и описывается *первым законом Фика*. Подобная диффузия носит название простой, и ее величина тем больше, чем выше температура раствора. Первый закон диффузии Фика, который отражает скорость диффузии вещества через мембрану в зависимости от разницы концентраций вещества по обе ее стороны, выражается следующей формулой:

$$\text{Скорость диффузии} = \frac{DA}{x}(C_i - C_e),$$

где D - коэффициент диффузии; A - площадь мембраны (cm^2); x - толщина мембраны (cm); C - концентрация вещества по обе стороны мембраны (i - внутри, e - снаружи).

Диффузия через липидный бислой

Большинство полярных молекул веществ не могут диффундировать внутрь клеток, поскольку полярные цепочки жирных кислот и аминокислот в составе белков ориентированы на внешнюю сторону плазматической мембраны. Поэтому полярные молекулы имеют очень низкую растворимость в липидах мембран. Неполярные молекулы веществ диффундируют легко через плазматическую мембрану, поскольку имеют высокие константы проницаемости. Причем разные клетки обладают примерно сходной трансмембранной проницаемостью для неполярных молекул. O_2 , CO_2 , жирные кислоты и стероидные гормоны являются примерами неполярных молекул, которые диффундируют достаточно свободно через липидный бислой мембраны. Большинство органических молекул имеют ионизированные или полярные молекулы, часто содержат ионизированную фосфатную группу и поэтому плохо растворяются в липидном бислое. Как правило, такие молекулы находятся внутри клеток или в их органеллах, поскольку не способны диффундировать через липидный бислой плазматической мембраны клеток.

Диффузия ионов через белковые каналы мембран клеток

Ионы натрия, калия, хлора, кальция диффундируют через мембрану клеток с очень большой скоростью, которая значительно выше той, что могла быть следствием их растворимости в мембранных липидах. Причем разные клетки имеют неодинаковую трансмембранную проницаемость для ионов. Выше было написано, что интегральные белки пронизывают всю толщину плазматической мембраны. Некоторые из интегральных белков формируют каналы, через которые ионы могут диффундировать через плазматическую мембрану. Диаметр ионного белкового канала настолько мал, что через него способен проходить отдельный ион, но диффузия через такой белковый канал полярных и органических молекул невозможна. Белковые ионные каналы обладают избирательной проницаемостью для иона, которая обусловлена диаметром ионного канала и в меньшей степени - полярной поверхностью белковых субъединиц, формирующих канал. При этом в плазматической мембране могут быть расположены ионные каналы,

через которые диффундируют либо только один из ионов, например, калий или натрий, либо два иона (Na-, K-каналы).

Регуляция диффузии ионов через ионные каналы мембраны клеток. Ионные каналы плазматической мембраны, если клетка находится в состоянии покоя, находятся в *закрытом* состоянии, а при воздействии на клетку молекул химических веществ - в *открытом* состоянии. При закрытом состоянии ионного канала ионы не могут диффундировать через плазматическую мембрану. Если ионный канал под действием сигнальной молекулы химического вещества переходит в открытое состояние, то ионы быстро диффундируют через такой канал из области высокой концентрации в область низкой концентрации вещества.

Процесс открытия и закрытия ионных каналов базируется на *канальном воротном механизме*. Ионный канал может открываться и закрываться много раз в течение одной секунды, что обеспечивается функцией канальных белков, способных быть в двух конформационных состояниях. Количество ионов, диффундирующих через ионный канал, зависит от того, как часто открываются ионные каналы и как долго они находятся в этом состоянии. Изменение конформации канальных белков вызывает связывание специфических химических молекул с рецепторными молекулами канальных белков. Ионные каналы с подобными свойствами называются лиганд-чувствительными, а лиганды, которые влияют на состояние ионного канала, - *химическими посредниками (месенджерами)*. Изменение электрического потенциала плазматической мембраны также вызывает сдвиг конформационного состояния в участках канального белка. Ионные каналы, открывающиеся и закрывающиеся в зависимости от электрического потенциала мембраны клетки, называются *потенциалчувствительными* (син. - потенциалзависимые) ионными каналами. Механическое растяжение мембраны клеток способно вызывать конформацию некоторых классов канальных белков, которые называются *механочувствительными* каналами. Ионные каналы плазматической мембраны могут открываться и закрываться под влиянием нескольких из перечисленных факторов. С другой стороны, один тип иона может диффундировать через ионные каналы мембраны, на конформационное состояние которых влияют все из перечисленных факторов. Так, ионы калия способны диффундировать через лиганд-, потенцили или механочувствительные ионные каналы на мембране клетки. На мембране клетки могут располагаться, например, лигандчувствительные калиевые ионные каналы, открытое и закрытое состояние которых регулируется разными лигандами.

Специфические мембранные транспортные системы

Трансмембранная диффузия ионов через каналы представляет собой только часть трансмембранного транспорта веществ. Значительное количество других молекул (например, аминокислот и глюкозы) проходит через мембрану либо диффузией через мембранный бислой, либо через ионные каналы, если молекулы имеют большой размер. Перенос этих молекул через мембрану и недиффузионное движение ионов осуществляется интегральными мембранными белками, которые называются *транспортёрами*, или *переносчиками*. Движение веществ через мембрану клеток при участии мембранных транспортных систем зависит от конформационных изменений в молекулах переносчиков. Три фактора определяют перенос веществ с помощью белков-транспортёров. Во-первых, степень насыщения мест связывания на белке-транспортёре, которая зависит от концентрации раствора и сродства транспортёров к субстанциям. Во-вторых, от числа транспортёров в мембране: больше транспортёров - больше перенос веществ. В-третьих, от скорости конформационного изменения транспортного белка.

Различают два разных типа трансмембранного транспорта: *облегченная диффузия* и *активный транспорт*. При облегченной диффузии транспортёр переносит вещество через мембрану из области высокой концентрации в область низкой концентрации. Скорость облегченной диффузии лимитируется количеством транспортных

белковых молекул и их подвижностью в пределах мембраны. Химические вещества способны снижать процесс облегченной диффузии. Для облегченной диффузии характерна специфичность белков-переносчиков к типу молекулы переносимого вещества и количеству транспортных белков в мембране клетки. Наибольшее значение облегченная диффузия имеет в транспорте глюкозы через мембрану клеток, поскольку глюкоза очень быстро метаболизируется в глюкозо-6-фосфат. Поэтому внутриклеточная концентрация глюкозы остается ниже, чем во внеклеточной среде, и белки-транспортёры глюкозы поддерживают постоянный поток этого вещества внутрь клетки через ее плазматическую мембрану.

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*.

Активный транспорт отличается от облегченной диффузии использованием энергии для переноса субстанции против ее электрохимического градиента по обе стороны плазматической мембраны. Активный транспорт происходит путем связывания субстанции с транспортером мембраны, и поскольку субстанция транспортируется против градиента концентрации, то такие транспортеры называются *помпами*. Транспортёры активного транспорта специфичны, им присуще явление насыщения - максимальный перенос осуществляется при насыщении мест связывания субстанцией. Плазматические мембраны клеток содержат два энергозависимых транспортера, один из которых использует энергию АТФ при *первичном активном транспорте*, а второй - градиент концентрации вещества по обе стороны мембраны для осуществления процесса, который называется *вторичным активным транспортом*.

Первично активный транспорт. Транспорт ионов через мембрану клеток против их концентрационного градиента, обусловленный функцией транспортных АТФаз, называется первично активным. Первично активный транспорт характерен для переноса через мембрану клеток ионов натрия, калия или кальция. Транспортные АТФазы относятся к интегральным белкам клеточной мембраны, поэтому ионы с помощью АТФаз активно транспортируются, например, из внеклеточной среды в цитоплазму (ионы калия или наоборот - ионы натрия). В большинстве клеток первично активный транспорт осуществляется с помощью следующих типов АТФаз: Na-, K-АТФаза; Ca-АТФаза; H-АТФаза и H-, K-АТФаза.

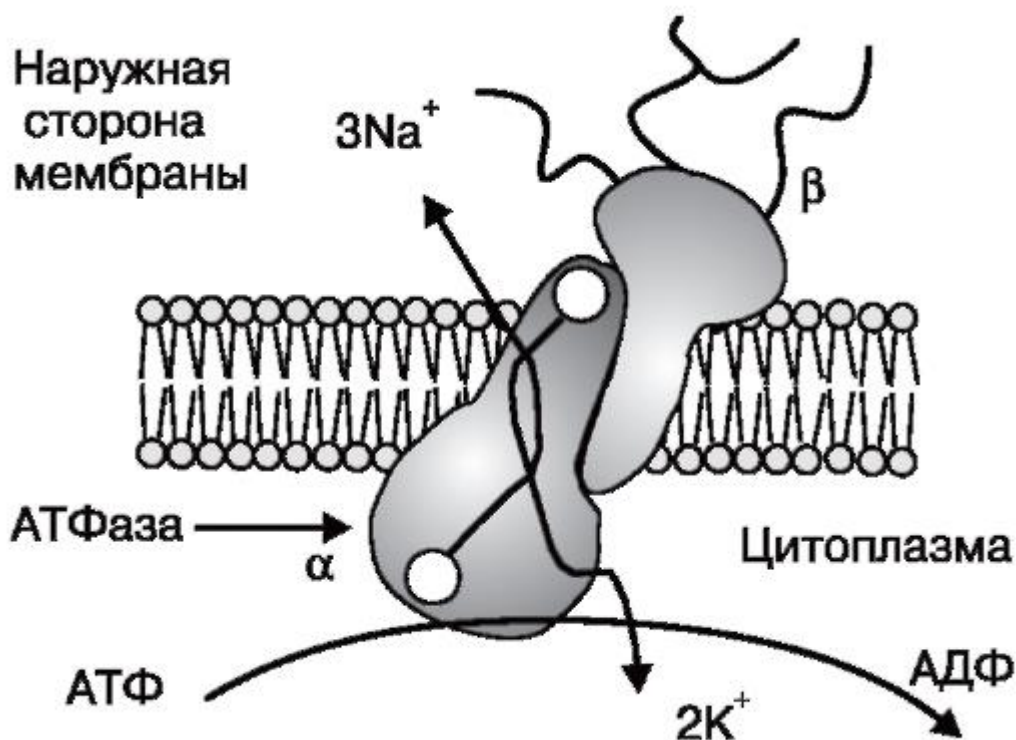


Рис. 2.2. Na-, K-АТФаза в мембране клетки. Натрий-калиевый насос за счет гидролиза одной молекулы АТФ выводит 3 иона натрия из клетки и аккумулирует 2 иона калия внутри клетки, чем создается градиент концентрации этих ионов по обе стороны мембраны клетки

Na-, K-АТФаза (рис. 2.2), или *натрий-калиевый насос*, локализована в мембранах всех клеток организма человека и животных. Функция насоса заключается в поддержании градиента концентрации ионов натрия и калия между цитозолем клетки и внеклеточной средой. Na-, K-АТФаза состоит из α и β-белковых субъединиц. α-субъединица содержит места связывания для АТФ, ионов натрия и калия. β-субъединица обуславливает транспортные свойства АТФазы и играет основную роль во встраивании ее молекулы в мембрану клетки. В конформации АТФ E₁ участки насоса, связывающие катионы, обращены в цитоплазму и способны соединяться с ионами Na. В конформации АТФ β-E₂ участки связывания катионов обращены во внеклеточную среду и преимущественно соединяются с ионами калия. Поскольку эти места локализованы в специальном углублении канала, то во время транспорта ионов натрия и калия через мембрану клетки они не могут взаимодействовать с другими ионами. За один цикл активности насоса три иона натрия выводятся из клетки, а внутрь транспортируется два иона калия (см. рис. 2.2).

Ca-АТФаза локализована в мембране саркоплазматического ретикулума всех типов мышечных клеток. Функция этого насоса заключается в поддержании низкой концентрации ионов кальция в цитоплазме мышечных клеток за счет депонирования ионов в саркоплазматический ретикулум (рис. 2.3). Поддержание низкой концентрации ионов кальция в саркоплазме является основным условием расслабления мышечных клеток (менее 10⁻⁷ моль/л, против 10⁻³-10⁻² моль/л в ретикулуме). В присутствии АТФ после присоединения со стороны цитоплазмы иона кальция к *кальций-связывающему участку* Ca-АТФазы фермент изменяет свою конформацию, и область связывания ионов кальция оказывается внутри саркоплазматического ретикулума. При этом сродство ионов к Ca-АТФазе уменьшается, и ионы кальция освобождаются во внутриретикулярное пространство. Под действием ионов магния саркоплазматического ретикулума Ca-АТФаза дефосфорилируется, и кальций-связывающий участок вновь оказывается снаружи мембраны. В такой последовательности повторяется цикл работы кальциевого насоса.

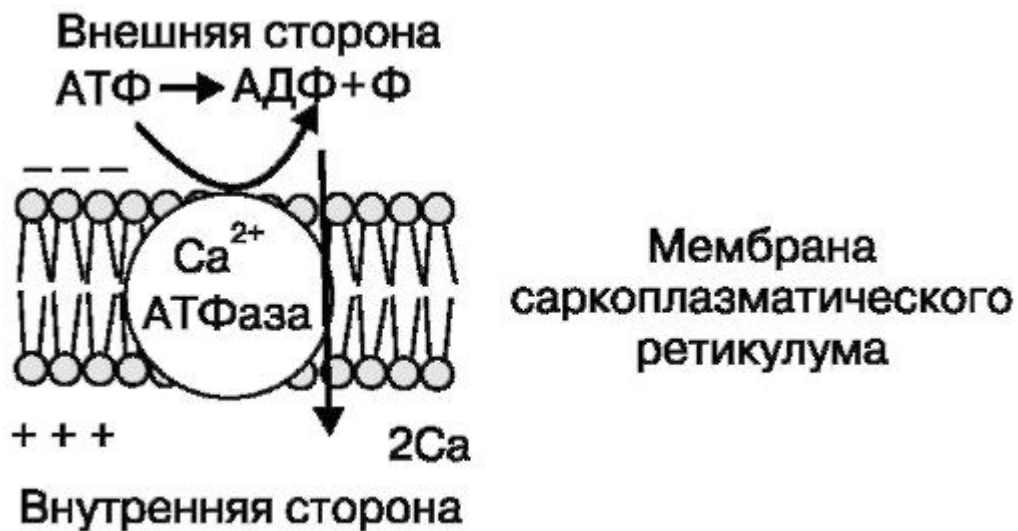


Рис. 2.3. Первично активный транспорт ионов кальция через мембрану. Кальциевый насос.

При гидролизе одной молекулы АТФ кальциевый насос переносит два иона кальция против их концентрационного градиента через мембрану, например внутрь саркоплазматического ретикулума *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 использует в качестве источника энергии градиент концентрации ионов через мембрану. Поток ионов из области высокой концентрации (высоко энергетическое состояние) в область низкой концентрации (низко энергетическое состояние) является источником энергии для движения активно транспортируемой субстанции. 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. Создание градиента концентрации ионов натрия с помощью Na^+ , K^+ -АТФазы этих ионов является источником потенциальной энергии, которая затем используется при вторично активном транспорте, связанном с ионами Na^+ . Примерно 10-40 % АТФ, продуцируемой клеткой в состоянии покоя, используется Na^+ , K^+ -АТФазой для поддержания градиента ионов натрия. Движение активно транспортируемой субстанции может быть либо в клетку в аналогичном направлении с ионами натрия, что называется *котранспортом* (синоним - *симпорт*), или из клетки в направлении, противоположном движению ионов Na^+ (*противотранспорт*, синоним - *антипорт*).

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 *Na^+ , Ca^{2+} -обменника*. Этот белок транспортирует ионы кальция 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 pH внутриклеточной среды. Скорость обмена ионов при участии ионов натрия, кальция и Na^+ ,

Н-обменников пропорциональна электрохимическому градиенту ионов натрия по обе стороны мембраны. Например, в клетках слизистой оболочки тонкой кишки глюкоза транспортируется в эпителиоциты лишь в том случае, если ионы натрия одновременно с глюкозой связываются с белком-переносчиком.

Движение воды через мембрану клеток

Вода довольно свободно проникает через мембрану большинства клеток. Движение воды через плазматическую мембрану внутрь клетки и из клетки наружу регулируется осмотическим давлением растворов по обе ее стороны.

Осмоз. 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*. Концентрация осмотически активных молекул в единице массы воды называется *осмолярностью* или *осмотическим коэффициентом*. Осмотическое давление обуславливает поступление воды в клетку, формирует ее объем и упругость (тургор) ткани.

Тоничность раствора представляет собой осмотическое давление, производимое раствором через проницаемую мембрану, отделяющую его от плазмы крови. Терминами *изо-, гипо- и гипертонический* характеризуют растворы, осмолярность которых соответственно равна, меньше или выше, чем таковая в плазме крови.

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 ретикула в форме везикул. Подобные везикулы, а для многих клеток они представляют собой *секреторные гранулы*, транспортируются к плазматической мембране клеток, сливаются с этой мембраной в присутствии специального белка *синапсина* и ионов кальция. Мембрана секреторной везикулы соединяется с мембраной клетки, и секретируемые субстанции оказываются во внеклеточной среде.

Внутриклеточный транспорт молекул

Например, в нервных клетках имеет место *аксонный 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.

Эпителиальный транспорт

Эпителиальный транспорт при участии эпителиальных клеток полых органов или трубок регулирует абсорбцию или секрецию субстанций через эти поверхности. Одна поверхность эпителиальной клетки обращена в просвет органа или секреторной трубки и обозначается как люменальная мембрана эпителия. Другая сторона плазматической мембраны

называется базолатеральной мембраной и обращена в сторону сети капилляров. Молекулы веществ двумя путями преодолевают слой эпителиальных клеток:

- диффузией по межклеточному пространству (*парацеллюлярный путь*);
- движением в эпителиальную клетку через ее люменальную, а затем базолатеральную мембрану (*трансцеллюлярный путь*).

Контрольные вопросы

1. Назовите типы движения веществ через клеточную мембрану.
2. Какой тип движения веществ через мембрану описывается законом Фика и в чем его сущность?
3. Охарактеризуйте механизм простой и облегченной диффузии веществ через клеточную мембрану.
4. Какая энергия является источником для активного транспорта веществ через клеточную мембрану, и каковы типы активного транспорта?
5. Как осуществляется процесс транспорта больших молекул через мембрану клеток (эндоцитоз и экзоцитоз).

ГЛАВА 3. ФИЗИОЛОГИЯ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ

Возбудимые ткани в ответ на действие раздражителей способны переходить из состояния покоя в состояние *возбуждения*, а их клетки генерируют при этом электрический импульс, который называется *потенциалом действия*. Так, нейроны при воздействиях на их мембрану химическим или электрическим стимулом переходят в состояние возбуждения, генерируя нервный импульс. Мышечная ткань под влиянием внешних раздражителей или нервного импульса производит сокращение. Свойство возбудимых тканей приходить в возбуждение при изменениях факторов внешней или внутренней среды организма называется *возбудимостью*. Возбудимые ткани способны распространять возбуждение, т. е. обладают свойством *проводимости*, например по аксонам нейронов и поверхности мембран мышечных клеток. Поскольку мышечные волокна способны сокращаться в ответ на *раздражение*, то они обладают свойством *сократимости*.

3.1. ПОНЯТИЕ О РАЗДРАЖЕНИИ И РАЗДРАЖИТЕЛЯХ

Процесс возбуждения нервной и мышечной ткани возникает при воздействии на них *раздражителей*. Воздействие раздражителя на возбудимые ткани называется *раздражением*. Раздражители различаются по их биологической значимости, а также по качественному и количественному признакам. По биологической значимости раздражители классифицируют на адекватные и не адекватные. *Адекватным* считается раздражитель, к восприятию которого данная живая ткань приспособилась в процессе эволюции. Например, для органа слуха адекватным раздражителем являются упругие механические колебания среды. *Неадекватным* является раздражитель, который в естественных условиях жизнедеятельности организма не вызывает возбуждение живой ткани.

Адекватные раздражители по силе их действия на возбудимые ткани классифицируют на пороговые, подпороговые, максимальные, субмаксимальные и супермаксимальные. Возбудимые ткани при действии раздражителей способны *возбуждаться* в том случае, если сила раздражения достигает пороговой величины. Минимальная сила раздражителя, необходимая для возникновения возбуждения нервной или мышечной ткани, называется *порогом возбуждения*. Поскольку возбудимая ткань возбуждается в том случае, если сила раздражителя достигает пороговой величины, то порог возбуждения является *мерой возбудимости* нервной и мышечной ткани. Раздражители, сила которых ниже порога возбуждения, относятся к *подпороговым*. Если сила раздражения превосходит порог возбуждения, то величина ответной реакции возбудимых тканей возрастает вплоть до определенного для каждой возбудимой ткани предела. При этом дальнейшее увеличение силы раздражителя не приводит к росту ответной реакции ткани. На этом основании минимальная сила раздражителя, вызывающего максимальный ответ возбудимой ткани, называется *максимальной силой раздражения*. Раздражители, сила которых меньше или больше максимальной, называются субмаксимальными и супермаксимальными соответственно.

3.2. ЗАВИСИМОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И СИЛЫ РАЗДРАЖЕНИЯ

Для возникновения возбуждения в нервной или мышечной ткани необходимо, чтобы сила внешнего раздражения изменялась с достаточной скоростью в единицу времени. Поэтому возникновение возбуждения обусловлено не действием абсолютной силы внешнего раздражителя, а скоростью ее изменения от одной величины до другой. Это называется *законом раздражения Дюбуа-Реймона*. Для возникновения возбуждения нервной и мышечной ткани нужно, чтобы время действия раздражителя было не меньше пороговой величины. Минимальное время, которое необходимо для того, чтобы сила раздражителя вызвала возбуждение в нервной или мышечной ткани, называется *полезным временем*. Продолжительность полезного времени зависит от возбудимости живой ткани, которая обусловлена типом мышцы (гладкая или поперечно-полосатая), интенсивностью обмена веществ в нервной и мышечной ткани или видом животного. Так, полезное время *m. biceps* человека составляет 1-2 мс, а *m. gastrocnemius* лягушки - около 3-7 мс. Более того, различные нервы и иннервируемые ими мышцы, например, мышцы - сгибатели или разгибатели у животного или человека, имеют разную возбудимость. Поэтому величина полезного времени зависит от факторов, которые обуславливают возбудимость живой ткани.

3.3. ХРОНАКСИЯ КАК МЕРА ВОЗБУДИМОСТИ

Взаимоотношение между силой и длительностью стимула, вызывающего возбуждение нервной или мышечной ткани, характеризуется *кривой силы-длительности* (рис. 3.1). Тем не менее, полезное время не является точной мерой функционального состояния возбудимых тканей, так как для определения ее значения необходимо построение указанной выше кривой и проведение многократных измерений этого показателя. Как показано на рисунке, точке *P* соответствует значение полезного времени, при котором пороговое раздражение способно вызвать возбуждение в нервной или мышечной ткани. Вправо от точки *P* кривая становится параллельной оси абсцисс, и, следовательно, возбуждение в нервной или мышечной ткани может возникать при любой длительности действующего раздражителя (закон раздражения), но становится невозможным точно определить функциональное состояние возбудимых тканей по полезному времени.

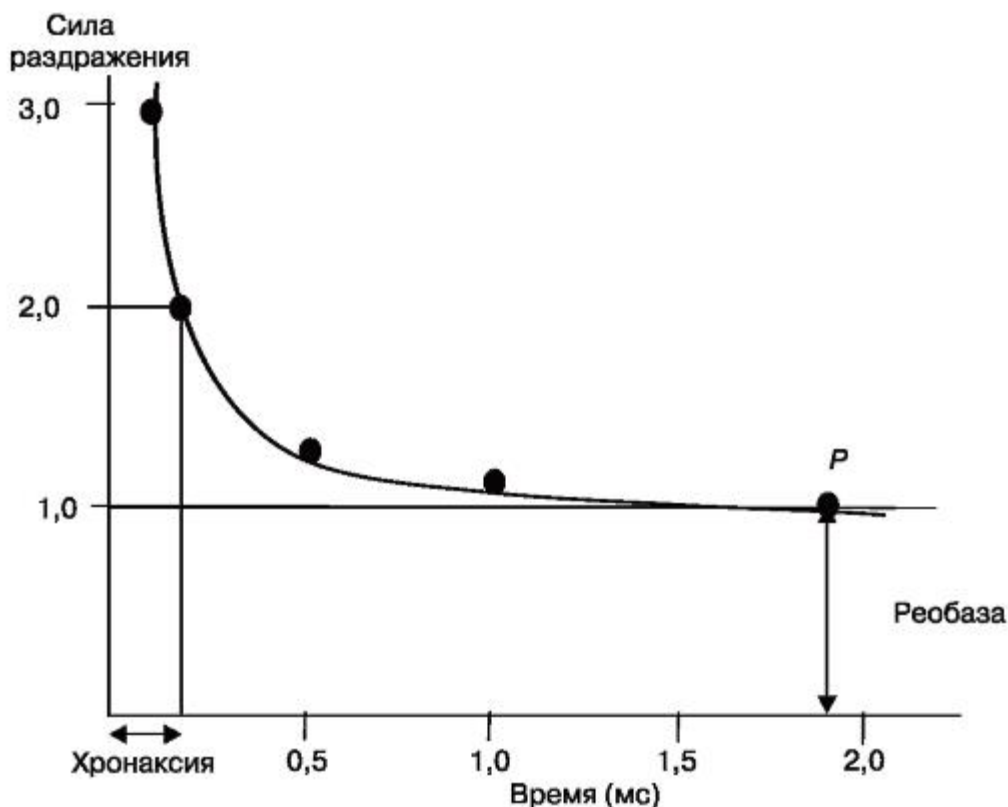


Рис. 3.1. Кривая зависимости силы раздражения возбудимой ткани от длительности действия раздражителя (кривая силы-времени). Мембрана клеток возбудимых тканей является высокочувствительной к действию электрического тока. Для того чтобы электрический ток вызвал возбуждение клетки, его сила должна достигать пороговой величины. Пороговая сила тока называется реобазой. Минимальное время, в течение которого ток, равный по силе двум реобазам, вызывает возбуждение клетки, называется хронаксией. Кривая сила-длительность отражает тот факт, что для достижения порога возбуждения в возбудимых тканях необходима пороговая скорость нарастания силы раздражения

Французский ученый Луи Лапик (*L. Lapicque*) экспериментально доказал, что пороговая сила электрического раздражения (называется *реобазой*), способная вызвать возбуждение ткани независимо от длительности действия электрического тока, должна быть удвоена, чтобы установить полезное время. Это время было названо *хронаксией*. Хронаксия - это минимальное время, в течение которого ток силы, равной двум реобазам, вызывает минимальный эффект возбуждения возбудимой ткани. Хронаксия (обозначается буквой *o*) является *мерой возбудимости* нервной или мышечной ткани и отражает скорость возникновения возбуждения в этих тканях. Значение хронаксии, как показано на рисунке, находится в области больших значений длительности раздражения (восходящая часть кривой). Так, у мышц человека хронаксия составляет 0,1-0,7 мс. При этом хронаксия мышц-сгибателей (0,08-0,16 мс) вдвое меньше, чем хронаксия мышц-разгибателей (0,16-0,32 мс). Чем больше значение хронаксии, тем хуже функциональное состояние поврежденных мышц человека.

3.4. ВОЗБУДИМОСТЬ И ВОЗБУЖДЕНИЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПОСТОЯННОГО ТОКА НА НЕРВНУЮ И МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ

Постоянный ток действует как раздражитель возбудимых тканей только при замыкании и размыкании цепи электрического тока и в том месте, где на ткани расположены катод и анод. Э. Дюбуа-Реймоном было установлено, что в момент замыкания цепи электрического тока раздражение возбудимой ткани происходит на катоде, а в момент размыкания - на аноде. Эти явления называются *полюсным действием постоянного тока* на возбудимую ткань.

Электротонические явления в возбудимых тканях

Э. Пфлюгер впервые показал, что при раздражении нерва постоянным током возбудимость нерва или мышцы *при замыкании* электрической цепи повышается в месте приложения катода и понижается в месте расположения анода. Эти изменения возбудимости на катоде называются *катэлектротонией*, а на аноде - *анэлектротонией*. В момент размыкания электрической цепи постоянного тока возбудимость и проводимость нервной и мышечной ткани под катодом и анодом меняются в обратном направлении.

При действии постоянного тока на нервную или мышечную ткань ее возбудимость изменяется за пределами участков кат- и анэлектротоний. Эти электротонические проявления были открыты Н. Е. Введенским и названы *перизлектротоническими явлениями*, или *перизлектротонией*. Перизлектротон всегда противоположен соответствующему физиологическому электротону. При длительном действии постоянного тока подпороговой силы на нерв в нем возникает явление *катодической депрессии* в виде снижения или исчезновения возбудимости мембраны нервного волокна под катодом.

Закон полярности раздражения нервной и мышечной ткани

Раздражение нерва при замыкании или размыкании цепи постоянного тока вызывает реакцию иннервируемой мышцы в зависимости от силы постоянного тока и расположения катода и анода на нерве относительно мышцы. При одной и той же силе постоянного тока его замыкательное действие на возбудимую ткань проявляется сильнее, чем размыкательное. В целом проявление действия постоянного тока на возбудимые ткани получило название *закона полярности раздражения Пфлюгера* (табл. 3.1).

Эффект воздействия подпорогового и порогового постоянного тока на нерв и возникающее при этом сокращение мышцы обусловлены *полюсным действием постоянного тока* (см. табл. 3.1). Электротонические изменения возбудимости под катодом и анодом при замыкании или размыкании цепи постоянного тока возникают при действии на нерв только сверхпорогового постоянного тока. Поэтому если анод расположен на нерве между катодом и мышцей, то при замыкании цепи постоянного тока мышца не ответит сокращением, поскольку возбуждение нерва не способно распространиться через участок анэлектротонического понижения возбудимости. В отношении мышечной ткани явления электротона и закона сокращения Пфлюгера проявляются в описанной выше закономерности.

Таблица 3.1. Проявление закона полярности раздражения и физиологического электротона

Сила постоянного тока	Расположение электродов на нерве относительно мышцы			
	ближе к мышце катод		ближе к мышце анод	
	замыкание	размыкание	замыкание	размыкание
Подпороговая	Сокращение	Нет сокращения	Сокращение	Нет сокращения
Пороговая	Сокращение	Сокращение	Сокращение	Сокращение
Сверхпороговая	Сокращение	Нет сокращения	Нет сокращения	Сокращение

При действии постоянного электрического тока на ткани человека ток проходит не только по нерву, но и по окружающим нерв тканям. В этом случае проявление закона полярности раздражения развивается иначе. При прохождении постоянного тока через нерв (физический электротон) в нем по обеим сторонам полюсов постоянного тока возникает поляризация осевого цилиндра нервного волокна (физиологические катод и анод) (рис. 3.2). Физиологические катод и анод при пороговой величине поляризации нервных волокон также способны вызывать в нем возбуждение. Постоянный ток формирует следующую последовательность возбуждения под катодом и анодом и сокращения в иннервируемой нервом мышце: катодзамыкательное сокращение (действие катода)-анодзамыкательное сокращение (действие физиологического катода)-анодразмыкательное сокращение (действие анода)-катодразмыкательное сокращение (действие физиологического анода).

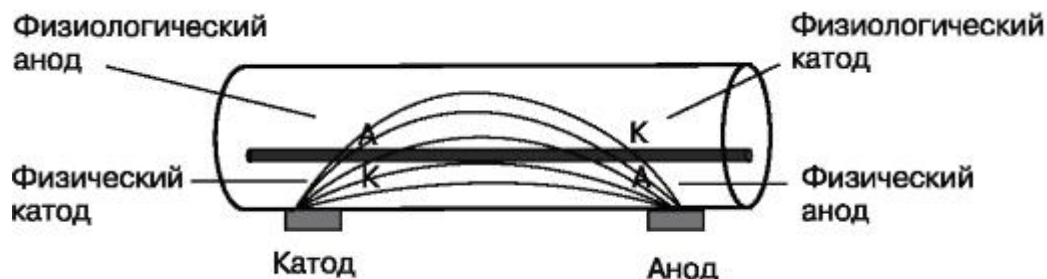


Рис. 3.2. Схематическое изображение распределения силовых линий между катодом и анодом в тканях организма, окружающих периферийный нерв

Указанные явления обосновали применение в медицине терапевтического эффекта анаэлектротона для прерывания проведения импульсов по нерву.

Понятие функциональной подвижности возбудимых тканей

Возбудимые ткани при их раздражении электрическим током отвечают определенным числом возбуждений в единицу времени. Способность возбудимых тканей отвечать максимальным числом возбуждений в единицу времени на их электрическое раздражение называется функциональной подвижностью, или *лабильностью* (Н. Е. Введенский). Лабильность возбудимых тканей измеряется количеством волн возбуждения в единицу времени. Поэтому чем больше *волн возбуждения* может воспроизвести нерв или мышца в единицу времени при их ритмическом раздражении электрическим током, тем выше их лабильность.

Парабиоз по Н. Е. Введенскому

При воздействии на нерв, например, анестетиков происходит последовательное снижение лабильности нервного волокна в виде уравнивательной, парадоксальной и тормозной стадий. При *уравнивательной стадии* сильные и слабые по силе раздражения нервы вызывают сходное по амплитуде сокращение мышцы. При *парадоксальной стадии* слабое по силе раздражение нерва вызывает большее по силе сокращение, и наоборот. Исчезновение лабильности нерва свидетельствует об отсутствии в нем возбудимости и проводимости, что характерно для *тормозящей стадии*. Это явление было названо *парабиозом*. Оно объяснялось появлением сильного утратившего способность распространяться возбуждения в участке нерва, находящегося под действием длительного раздражения. С современных позиций утрата нервом возбудимости и проводимости при парабиозе обусловлена блокадой потенциалзависимых натриевых ионных каналов.

3.5. ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ И ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ

Внутриклеточная и внеклеточная среды содержат растворенные в воде ионы, которые являются относительно хорошими проводниками электрического тока. Липиды мембран клеток содержат много измененных групп и не могут проводить ток. В результате липидный слой плазменной мембраны относится к области с высоким электрическим сопротивлением, которая разделяет две водные среды - внутриклеточную и внеклеточную, обладающие низким сопротивлением. Все клетки в состоянии покоя имеют разность заряда на мембране, которая является отрицательной относительно внешней поверхности, т. е. клеточная мембрана *поляризована*. Возникновение на мембране разности потенциалов (E_m) описывается уравнением Нернста, которое позволяет рассчитать равновесный электрический потенциал для любого иона:

$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_1}{C_2},$$

где C_1 и C_2 - концентрации ионов после достижения равновесия по обе стороны мембраны; z - валентность ионов; $F = 96\,500$ Кл/моль - постоянная

Фарадея; $R = 8,31$ Дж/(моль \times К) - универсальная газовая постоянная; T - абсолютная температура системы; zF - заряд одного моля ионов, переносимых через мембрану.

Мембранный потенциал в возбудимых клетках

Мембранным потенциалом (син. трансмембранный потенциал, потенциал покоя) называется разность зарядов между внутренней и внешней стороной мембраны клетки. В возбудимых клетках между цитозолем и внеклеточной средой существует *концентрационный градиент* для ионов Na и K, который создается работой Na-, K-АТФазы. Поскольку активность Na-, K-АТФазы создает разность потенциалов на мембране порядка -4 мВ, ее называют *электрогенным насосом*. В результате концентрация ионов K с внутренней стороны мембраны клеток в 20-50 раз выше, чем с внешней стороны мембраны, а с внешней стороны мембраны в 8-10 раз выше концентрация ионов Na. Поэтому ионы калия стремятся выйти из клетки, а ионы натрия - проникнуть внутрь. В покое мембрана возбудимых клеток проницаема в разной степени для нескольких ионов, т. е. ионов K, Na и Cl. Это является причиной отклонения потенциала на мембране от потенциала, рассчитанного по формуле Нернста для каждого из этих ионов. В этом случае мембранный потенциал может быть описан уравнением Гольдмана-Ходжкина-Каца:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_H + P_{Na} [Na^+]_H + P_{Cl} [Cl^-]_{BH}}{P_K [K^+]_{BH} + P_{Na} [Na^+]_{BH} + P_{Cl} [Cl^-]_H},$$

где E_m - мембранный потенциал; R - газовая постоянная; T - абсолютная температура; F - число Фарадея; P_K , P_{Na} и P_{Cl} - константы проницаемости мембраны для ионов K, Na и Cl

; $[K^+]_H$, $[K^+]_{BH}$, $[Na^+]_H$, $[Na^+]_{BH}$, $[Cl^-]_H$ и $[Cl^-]_{BH}$

концентрации ионов K, Na и Cl снаружи (н) и внутри (вн) клетки.

Согласно формуле Гольдмана-Ходжкина-Каца концентрационный градиент каждого из ионов обуславливает величину мембранного потенциала. В покое величина мембранного потенциала пропорциональна проницаемости мембраны для ионов K, Na и Cl, которая составляет - $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45$. Величина коэффициента

проницаемости ионов калия свидетельствует о том, что концентрационный градиент положительно заряженных ионов калия направлен из клетки во внеклеточную среду. По своему характеру проницаемость ионов калия через мембрану нейрона носит *диффузионный* характер (ток утечки ионов калия), и потенциал покоя определяется, в основном, этим ионом. Во внутриклеточной среде возбудимых клеток содержатся различные анионы, которые не могут проникать через мембрану (белки, аминокислоты, органические кислоты, фосфаты, сульфаты). В результате избыток отрицательных ионов внутри клетки создает отрицательный заряд на мембране с ее внутренней стороны, а выход ионов калия через мембрану из клетки создает избыток положительных ионов на внешней поверхности мембраны.

Концентрация ионов хлора по обе стороны мембраны возбудимых клеток находится в равновесном состоянии. Поэтому ионы хлора могут двигаться через мембрану в обоих направлениях с одинаковой скоростью. На этом основании ионы хлора могут не входить в уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца. Лишь при быстром нарушении равновесного состояния ионы хлора могут оказывать влияние на величину потенциала на мембране возбудимых клеток.

Величина потенциала покоя мембраны нейронов составляет -60 мВ, а мембраны нервного волокна и скелетной мышечной клетки -90 мВ, что свидетельствует о более высокой возбудимости сомы нейронов, чем их аксонов и, тем более, скелетных мышечных волокон.

Потенциал действия возбудимых клеток

Потенциал действия возбудимых клеток представляет собой кратковременное фазное изменение знака потенциала на внутренней поверхности мембраны и проницаемости мембраны для ионов, вызванное внешним раздражением мембраны возбудимых клеток (рис. 3.3). Потенциал действия состоит из фаз деполяризации, реполяризации и следовых потенциалов. Стимулом для генерации потенциала действия является быстрая кратковременная деполяризация мембраны возбудимой клетки, которая называется *критическим уровнем деполяризации* (E_k). Величина потенциала на мембране (E_m), необходимая для достижения критического уровня деполяризации, называется *пороговым потенциалом* ($E_m - E_k$), или *порогом генерации* потенциала действия. Его амплитуда для нервного волокна и мышечной клетки меньше величины потенциала покоя на 15-20 мВ.

Фаза деполяризации. Уменьшение величины мембранного потенциала до критического уровня деполяризации (E_k) открывает потенциалзависимые натриевые ионные каналы в мембране возбудимых клеток, что вызывает диффузию ионов Na по концентрационному градиенту внутрь клетки (натриевый ток, I_{Na}). Ионы Na заряжают внутреннюю поверхность мембраны положительным зарядом. При этом отношение коэффициентов проницаемостей мембраны для ионов калия и натрия изменяется относительно состояния покоя: $P_K: P_{Na} = 1 : 20$. Поэтому генерация потенциала действия обусловлена входящим током ионов Na. Деполяризация мембраны клетки, в свою очередь, увеличивает число открытых потенциалчувствительных натриевых каналов, что существенно повышает натриевую трансмембранную проницаемость. В результате потенциал на мембране возбудимой клетки за 1-2 мс стремится достичь величины натриевого равновесного потенциала. При этом потенциал на внутренней поверхности мембраны меняет знак, и его величина достигает +40 мВ (явление *реверсии* или овершут заряда мембраны). Потенциал действия возникает по закону «все или ничего».

Фаза реполяризации. Во время реверсии заряда мембраны величина потенциала Нернста для ионов натрия приближается к их равновесному потенциалу, что вызывает через 1-2 мс после начала деполяризации инактивацию потенциалчувствительных натриевых ионных каналов. В результате прекращается входящий натриевый ток. Эти каналы не будут открываться до тех пор, пока мембранный потенциал не восстановится до исходного уровня. Одновременно деполяризация мембраны вызывает открытие

потенциалчувствительных калиевых ионных каналов, что увеличивает выходящий калиевый ток. Этот ток смещает мембранный потенциал в сторону калиевого равновесного потенциала и, таким образом, реполяризует мембрану (см. рис. 3.3). Мембранный потенциал приближается к величине потенциала покоя, но в мембране еще остаются открытыми калиевые ионные каналы и инактивированные - натриевые ионные каналы.

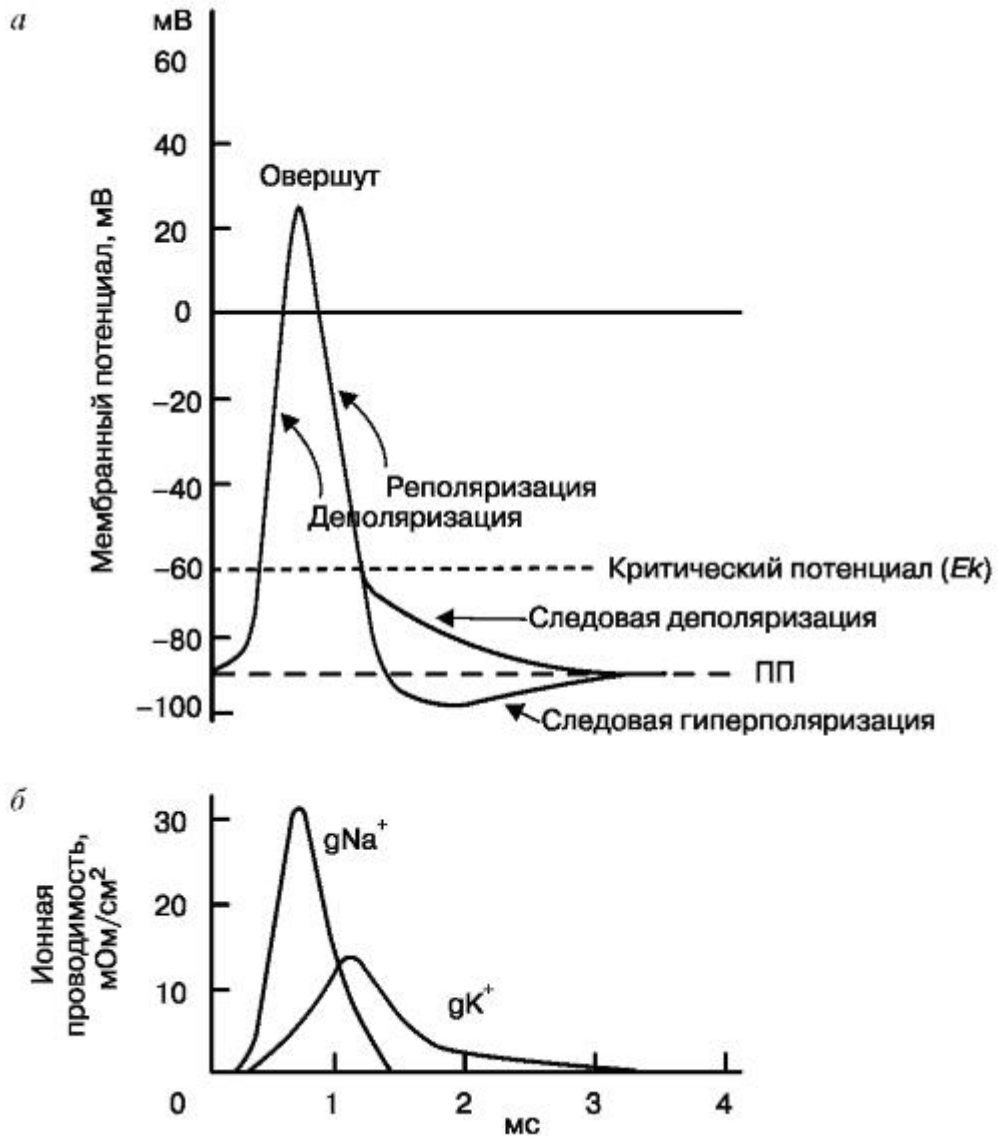


Рис. 3.3. Потенциал действия нервной клетки. Состоит из фаз депольяризации, реполяризации и следовых потенциалов: *а* - уменьшение потенциала на мембране от уровня МП до E_k обусловлено электротоническим потенциалом и локальным ответом. При E_k в мембране открываются по закону «все или ничего» потенциалзависимые Na-каналы, через которые диффундируют в клетку ионы Na. Na-каналы через 1-2 мс инактивируются, и Na-ток блокируется. Депольяризация мембраны открывает потенциалзависимые K-каналы, и входящий ток ионов K реполяризует мембрану до потенциала покоя (ПП); *б* - ионные токи Na и K во время потенциала действия

Следовые потенциалы. В возбудимых клетках фаза реполяризации переходит в *следовую депольяризацию* и *следовую гиперполяризацию*. Следовые потенциалы обусловлены тем, что натриевые и калиевые ионные каналы не возвратились к своему исходному состоянию после быстрых фаз депольяризации и реполяризации. При этом чем медленнее в фазу депольяризации открываются потенциалзависимые калиевые ионные

каналы, тем длительнее будет следовая гиперполяризация и тем медленнее в мембране клетки будет восстанавливаться ее нормальная возбудимость.

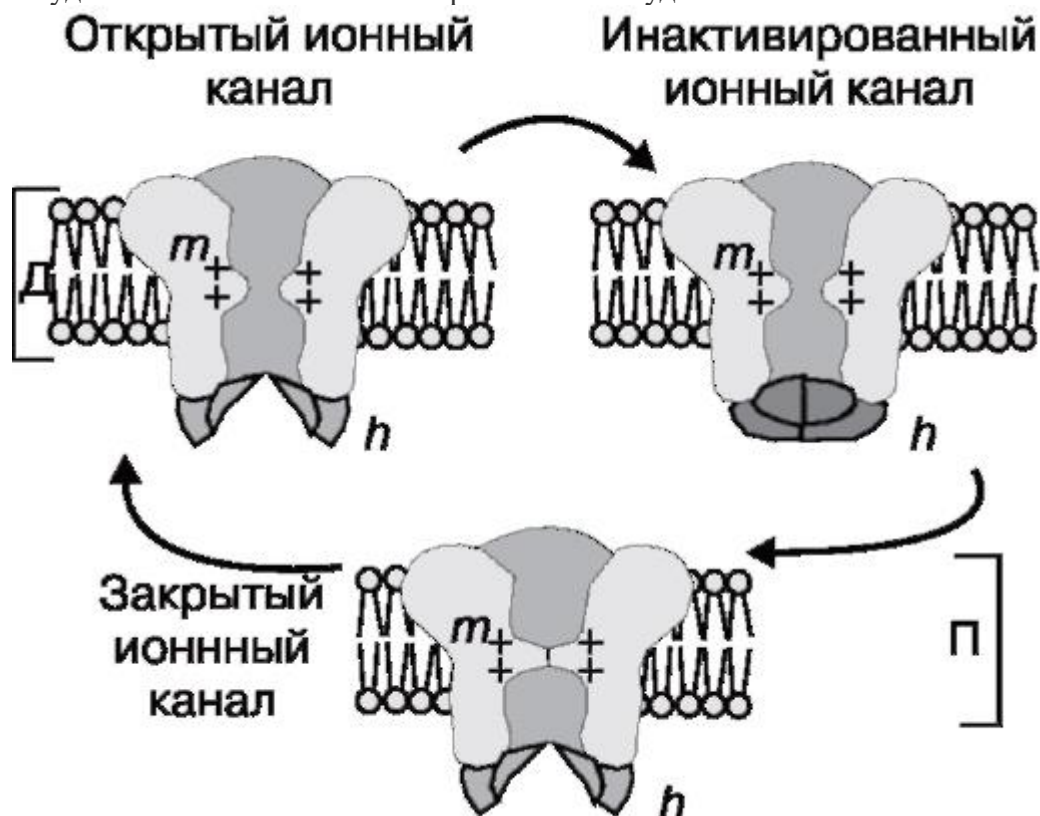


Рис. 3.4. Натриевый воротный ионный канал. При деполяризации мембраны клетки канал находится в открытом или инактивированном состояниях (закрыты h-ворота). При поляризованной мембране, т. е. когда внутренняя поверхность мембраны имеет отрицательный заряд относительно наружной, ионный канал находится в закрытом состоянии (m-ворота закрыты). Д - деполяризация мембраны; П - поляризация мембраны в состоянии покоя

Величина потенциала действия в нервных волокнах составляет 110 мВ. В скелетных мышечных клетках во время фазы деполяризации величина потенциала на мембране достигает максимального значения +30-40 мВ. Поэтому амплитуда потенциала действия в клетках скелетных мышц составляет 120-130 мВ.

Рефрактерный период в возбудимых клетках. В фазу деполяризации потенциала действия потенциалзависимые натриевые ионные каналы кратковременно открываются, но затем инактивируются h-ворота (рис. 3.4). В период инактивации натриевых ионных каналов возбудимые клетки не способны реагировать повышением натриевой проницаемости на повторный стимул. Поэтому в фазу деполяризации мембрана находится в состоянии *абсолютной рефрактерности*, время которой составляет в нервных волокнах 0,5-1,0 мс, а в скелетных мышечных клетках - в среднем 2 мс. Период абсолютной рефрактерности заканчивается после того, как снижается количество инактивированных натриевых каналов и увеличивается число натриевых каналов, находящихся в закрытом состоянии. Частично происходят эти процессы в фазу реполяризации, которой соответствует период *относительной рефрактерности*. Этот период характеризуется тем, что только часть потенциалзависимых натриевых ионных каналов перешла в закрытое состояние. Поэтому возбудимые клетки в период относительной рефрактерности могут генерировать потенциалы действия, но только при воздействии на них раздражителей сверхпороговой силы. Амплитуда генерируемых при этом потенциалов действия всегда меньше, чем в условиях исходной возбудимости нервной или мышечной клетки, поэтому возбудимая ткань слабо реагирует на раздражающее воздействие.

В клетках возбудимых тканей максимальное количество генерируемых потенциалов действия в единицу времени обусловлено двумя факторами: длительностью потенциала действия и длительностью периода абсолютной рефрактерности после каждого импульса. На этом основании сформулировано современное понятие *лабильности*: чем меньше период абсолютной рефрактерности при возбуждении возбудимой ткани, тем выше ее функциональная подвижность или лабильность, тем больше в ней генерируется потенциалов действия в единицу времени.

Оптимум и пессимум по Н. Е. Введенскому. При стимуляции нерва переменным электрическим током лабильность нерва зависит от частоты и силы раздражения. В зависимости от частоты и силы раздражения нерва сокращение иннервируемой им мышцы может быть максимальной или минимальной амплитуды. Эти явления были названы соответственно *оптимумом* и *пессимумом*. Максимальное сокращение мышцы (оптимум) возникает в том случае, если каждый последующий электрический стимул действует на нерв в периоде его супернормальной возбудимости после предыдущего потенциала действия. Минимальное сокращение мышцы (пессимум) возникает в том случае, если каждый последующий электрический стимул действует на нерв, находящийся в периоде относительной рефрактерности после предыдущего потенциала действия. Поэтому оптимальная частота раздражения нерва всегда меньше, чем значения пессимальной частоты раздражения. Последняя при воздействии на возбудимую ткань не будет вызывать в ней возбуждения.

Локальный ответ мембраны возбудимых клеток. При действии электрического тока подпороговой силы деполяризация мембранного потенциала не достигает E_k , так как входящий натриевый ток (I_{Na}) не превышает калиевого выходящего тока. Если подобные пассивные или электротонические изменения значения потенциала на мембране вызывают открытие некоторого числа потенциалзависимых Na-каналов вблизи критического уровня деполяризации, то такое уменьшение потенциала на мембране называется *локальным ответом*. Амплитуда локального ответа не имеет линейной зависимости от силы подпорогового электрического раздражения, в нем отсутствует проявление закона «все или ничего», в период локального ответа мембрана клетки или нервного волокна имеет повышенную (супернормальную) возбудимость. Локальные электротонические изменения потенциала на мембране нервного волокна после прекращения действия кратковременного импульса электрического тока подвергаются обратному развитию. Если на возбудимую мембрану действует серия подпороговых электрических стимулов, то в результате суммации амплитуды локального ответа она может достигнуть порога возбудимости мембраны, что открывает потенциалзависимые натриевые ионные каналы и ведет к генерации потенциала действия (рис. 3.5).

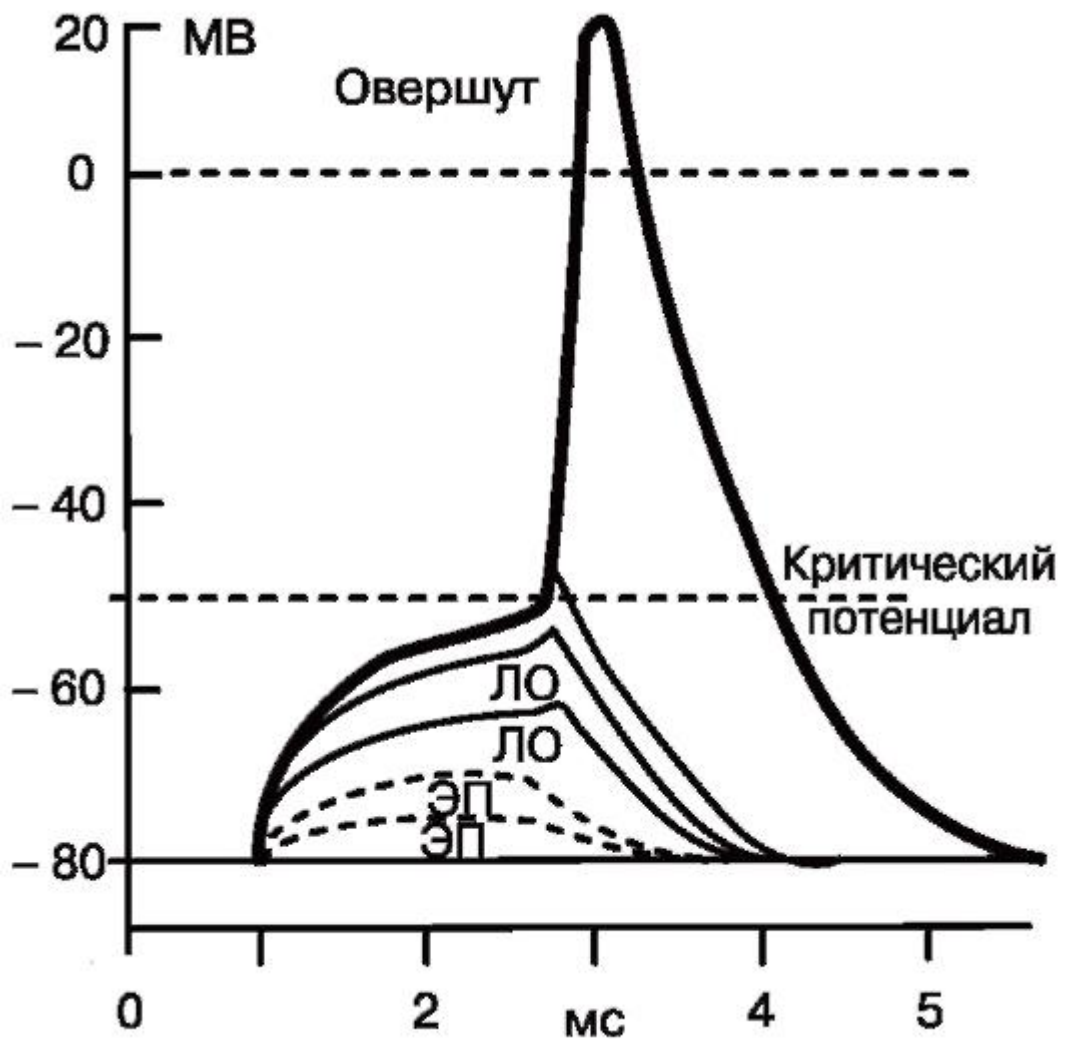


Рис. 3.5. Локальный ответ. Внешний деполяризующий ток вызывает электротоническое уменьшение потенциала на мембране (ЭП). При значениях потенциала на мембране вблизи критического потенциала деполяризация нарастает в связи с открытием некоторого числа потенциалзависимых Na-каналов - возникает локальный ответ (ЛО). Локальный ответ при пороговой силе тока переходит в процесс регенеративной деполяризации (потенциал действия) по закону «все или ничего» в связи с открытием всех потенциалзависимых Na-каналов

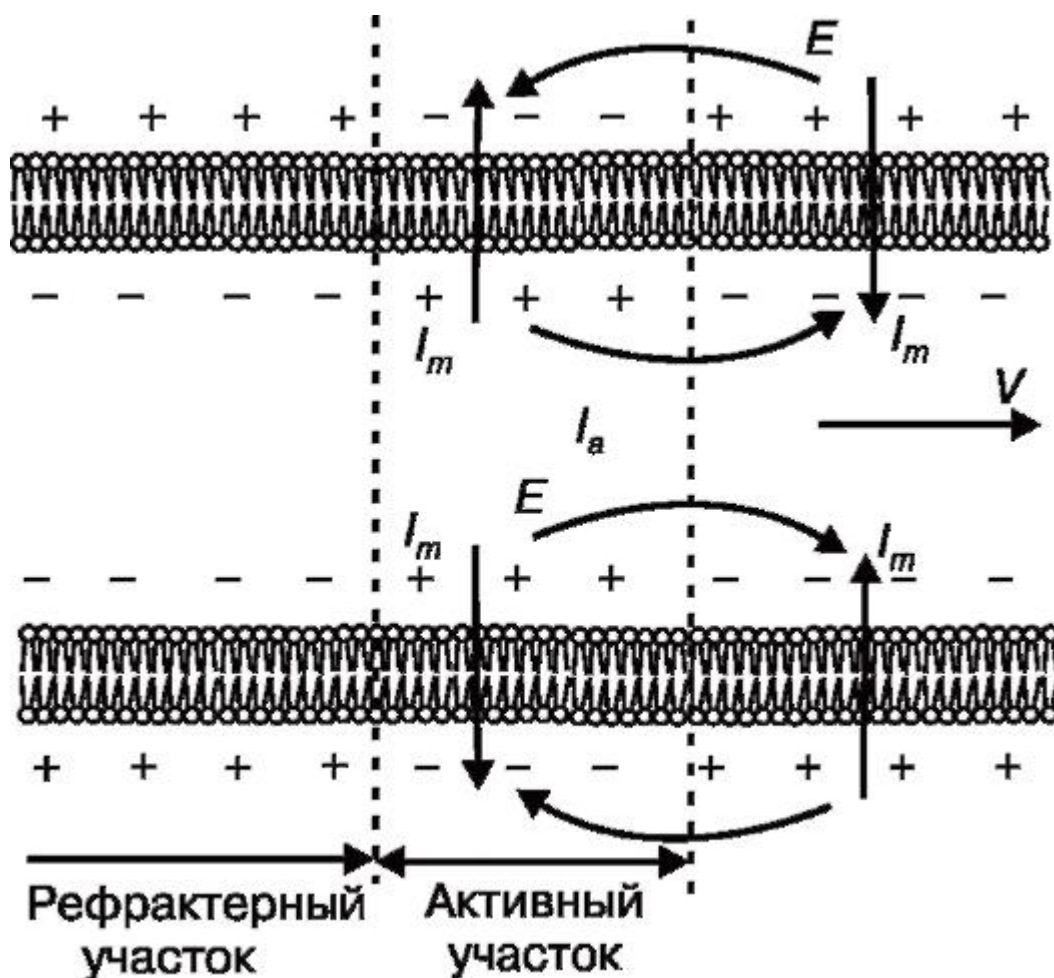


Рис. 3.6. Распространение потенциала действия по безмиелиновому нервному волокну. При деполяризации мембраны нервного волокна возникают продольные токи, которые распространяются по аксоплазме и направлены от активного участка генерации потенциала действия в обе стороны нервного волокна. Продольные токи вызывают открытие натриевых потенциалзависимых ионных каналов в участке мембраны, который имеет нормальную возбудимость. В результате в этом месте нервного волокна происходит генерация потенциала действия. Рефракторный участок не возбудим, поскольку натриевые ионные каналы находятся в инактивированном состоянии. В результате потенциал действия генерируется на участке мембраны с нормальной возбудимостью и движется по нервному волокну в одном направлении. I_m - ток, текущий через мембрану; I_a - продольный ток

3.6. ПРОВЕДЕНИЕ ИМПУЛЬСА ПО НЕРВНЫМ ВОЛОКНАМ

Проведение нервного импульса от тела нейрона к окончанию аксона происходит по немиелиновым и миелиновым нервным волокнам.

Проведение потенциала действия по безмиелиновому нервному волокну

Проведение потенциала действия по безмиелиновому нервному волокну происходит путем открытия потенциалзависимых натриевых ионных каналов участка мембраны волокна, прилегающего к месту возникновения потенциала действия. Стимулом для открытия каналов являются локальные электрические токи, которые вызывают деполяризацию мембраны невозбужденного участка до критического уровня. Потенциал действия, таким образом, генерируется в последующем участке нервного волокна (рис. 3.6).

Проведение потенциала действия по миелинизированному нервному волокну

Проведение потенциала действия по миелиновому нервному волокну осуществляется от одного перехвата Ранвье к последующему. Это обусловлено тем, что в области перехвата Ранвье мембрана нервного волокна содержит наибольшее число потенциалзависимых натриевых ионных каналов. Цитоплазма шванновской клетки содержит липид *сфингомиелин*, который уменьшает поток ионов через мембрану нервного волокна примерно в 5000 раз и снижает ее емкость в 50 раз. При генерации потенциала действия в зоне перехвата Ранвье возникают электрические токи, которые направлены вдоль силовых линий от плюса к минусу потенциала на мембране (рис. 3.7). Одновременно в аксоплазме нервного волокна возникают продольные токи, которые направлены от места генерации потенциала действия в обе стороны (I_a). Продольные токи вызывают открытие потенциалзависимых натриевых ионных каналов в мембране соседних перехватов Ранвье, и, как следствие, входящий ток ионов Na вызывает генерацию потенциала действия. Поскольку потенциалы действия передаются (прыгают) от одного перехвата Ранвье к другому, такой механизм проведения потенциалов действия в нервных волокнах получил название *сальтаторного*. Реполяризация мембраны перехватов Ранвье в миелиновых нервных волокнах происходит с очень высокой скоростью. Поэтому такие нервные волокна способны проводить с большой скоростью потенциалы действия.

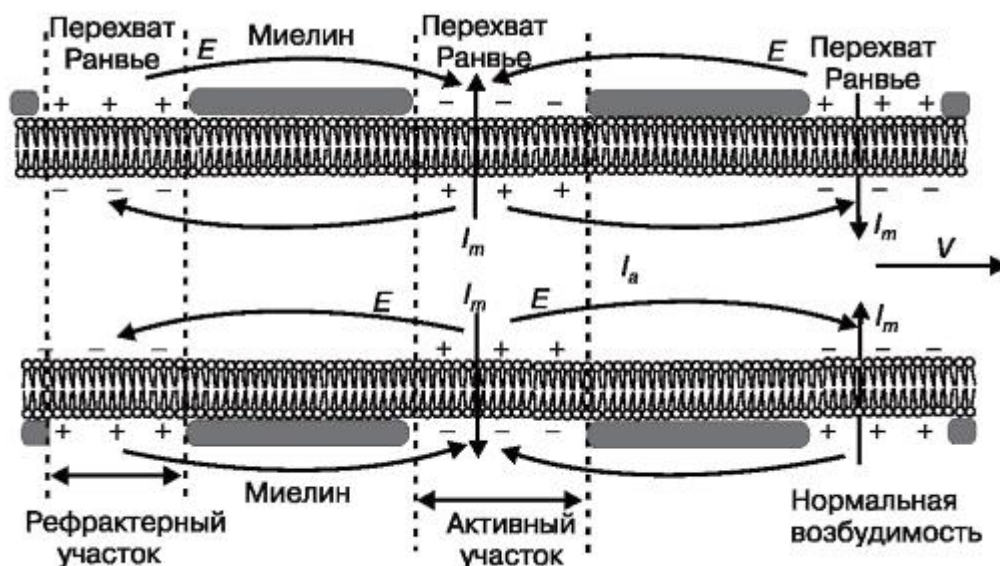


Рис. 3.7. Распространение потенциала действия по миелиновому нервному волокну. При деполяризации мембраны перехвата Ранвье продольные токи направлены от активного участка в обе стороны волокна. Движение ионов, обусловленное продольными токами, вызывает открытие потенциалзависимых натриевых ионных каналов мембраны перехвата Ранвье, имеющего нормальную возбудимость. Аналогичный процесс не возникает на мембране рефрактерного участка, натриевые ионные каналы которого находятся в инактивированном состоянии. В результате потенциал действия распространяется на мембрану следующего перехвата Ранвье, минуя миелинизированный участок нервного волокна, сальтаторно в одном направлении. Стрелками обозначено направление токов из возбужденного перехвата Ранвье вдоль нервного волокна

Законы проведения возбуждения по нервному волокну

Проведение возбуждения по нервному волокну возможно при условии его структурной целостности и физиологической непрерывности (*закон физиологической непрерывности*). Физиологическая непрерывность нерва может быть нарушена, например, при сдавлении нерва без его структурного повреждения, что препятствует проведению потенциалов действия. При проведении возбуждения по нервному волокну потенциал действия не распространяется с одного волокна на другое, например рядом

расположенное (*закон изолированного проведения*). Нервные волокна проводят потенциалы действия в направлении тела нейрона (центростремительно) либо от тела нервной клетки к окончаниям аксона (центробежно) (*закон одностороннего проведения*). Лишь при искусственном электрическом раздражении в любой точке по ходу нервного волокна может возникать потенциал действия и распространяться как центростремительно, так и центробежно.

3.7. ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ СИНАПС

Передача возбуждения от одной возбудимой клетки на другую осуществляется электрическим и химическим способами. Электрический способ передачи возбуждения осуществляется с помощью *щелевых контактов* (нексусов) в том случае, если мембраны клеток отделены друг от друга размером примерно 2 нм. Щелевые контакты представляют собой межклеточные тубулярные белковые гидрофильные каналы, состоящие из шести молекул интегральных белков *коннексонов*. Передача возбуждения от одной клетки к другой электрическим способом осуществляется аналогично его проведению по нервным волокнам с помощью местных токов, с высокой скоростью, близкой к скорости проведения возбуждения по нервным волокнам.

Однако *химическая передача* возбуждения между возбудимыми клетками является основным способом и реализуется с помощью синапсов. *Синапс* - это место контакта между мембраной терминали нервной клетки, с одной стороны, и мембраной другой возбудимой клетки (нейрон, мышечная клетка), которое обеспечивает передачу потенциалов действия от одной клетки к другой с помощью молекул химических веществ, или *медиаторов*. Передача возбуждения с нерва на мышцу осуществляется через нервно-мышечный синапс, который представляет собой место контакта окончания аксона двигательного нейрона с мембраной мышечного волокна.

Проведение возбуждения через нервно-мышечный синапс

Нервно-мышечный синапс состоит из *пресинаптической и постсинаптической мембраны*, между которыми имеется пространство в 10-20 нм, которое называется *синаптической щелью*. Пресинаптическая мембрана нервно-мышечного синапса представляет собой мембрану терминали аксона мотонейрона спинного мозга, а постсинаптическая мембрана является мембраной мышечного волокна (рис. 3.8). Постсинаптическая мембрана нервно-мышечного синапса называется также *двигательной концевой пластинкой*. Передача возбуждения через нервно-мышечный синапс происходит в несколько условно разделенных этапов, включающих пресинаптический и постсинаптический механизмы передачи возбуждения.

Пресинаптический механизм передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе трансформирует потенциалы действия в количество выделяющегося из нервной терминали медиатора, которым является *ацетилхолин*. Ацетилхолин синтезируется в нервном окончании аксона мотонейрона из *холина* и *ацетил-Ко-А* при участии фермента *ацетилтрансферазы* и депонируется в везикулы. В везикулах содержатся также различные ионы, АТФ, ферменты и другие вещества, участвующие в выделении медиатора в синаптическую щель. В каждой везикуле содержится примерно 10^4 молекул ацетилхолина, а количество ацетилхолина, высвобождаемое из одной везикулы, принято называть *квантом* медиатора. В двигательном нервном окончании запаса молекул ацетилхолина достаточно для проведения примерно 10000 нервных импульсов. Однако в передаче возбуждения через нервно-мышечный синапс участвует *активная форма* везикул пресинаптической терминали. *Депонированная форма* везикул постоянно пополняет пул активной формы везикул по мере использования содержащегося в них медиатора в нервно-мышечной передаче возбуждения. Число везикул является постоянной величиной пресинаптической терминали и обуславливает функциональную лабильность синапса (см. рис. 3.8).



Рис. 3.8. Схема нервно-мышечного синапса. Двигательное нервное окончание содержит везикулы с ацетилхолином (АЦХ). Саркоlemma в области нервно-мышечного синапса называется двигательной концевой пластинкой. Постсинаптическая мембрана содержит холинорецепторы и имеет складчатость, которая увеличивает ее площадь постсинаптической мембраны и общее количество холинорецепторов. На постсинаптической мембране находятся молекулы фермента ацетилхолинэстеразы, которая расщепляет молекулы медиатора ацетилхолина. Связывание молекулы АЦХ с холинорецептором открывает лигандзависимые натриевый и калиевый ионные каналы, однако поток ионов Na больше, чем ионов K, и возникает местная деполяризация двигательной концевой пластинки - потенциал концевой пластинки (ПКП). Амплитуда одного ПКП достаточна для генерации ПД в саркоlemме из-за большого числа холинорецепторов на постсинаптической мембране

Активные зоны пресинаптической мембраны являются местом высвобождения медиатора ацетилхолина в синаптическую щель. Активная зона пресинаптической мембраны образована кальциевыми ионными каналами, синаптическими везикулами, содержащими ацетилхолин специализированными белками экзоцитоза медиатора и элементами цитоскелета (актиновые филаменты и микротрубочки). Активные зоны находятся в области «плотных тел» синапса, представляющих собой участки утолщения пресинаптической мембраны. Пресинаптическая мембрана нервно-мышечного синапса содержит примерно 1-5 активных зон, что прямо влияет на функцию проведения возбуждения через нервно-мышечный синапс.

Роль микродоменов и секретосом в экзоцитозе ацетилхолина. Микродоменом называется область высокой концентрации ионов кальция вблизи устья кальциевого ионного канала, обращенного внутрь терминали. Микродомен образуется в фазу деполяризации потенциала действия, когда он достигает мембраны терминали двигательного нейрона в результате открытия потенциалзависимых кальциевых ионных каналов и диффузии ионов Ca по градиенту концентрации через пресинаптическую мембрану из синаптической щели (рис. 3.9). Ионы кальция в области микродомена вызывают образование специфического белкового комплекса, состоящего из везикулы и элементов активной зоны пресинаптической мембраны, связанных между собой специализированными белками экзоцитоза. Белки экзоцитоза локализованы как на мембране везикул (синапсин, синаптотагмин, синаптобревин), так и на пресинаптической мембране (синтаксин, синапсо-ассоциированный белок). Этот комплекс называется *секретосомой*, которая обеспечивает экзоцитоз ацетилхолина из нервного окончания.

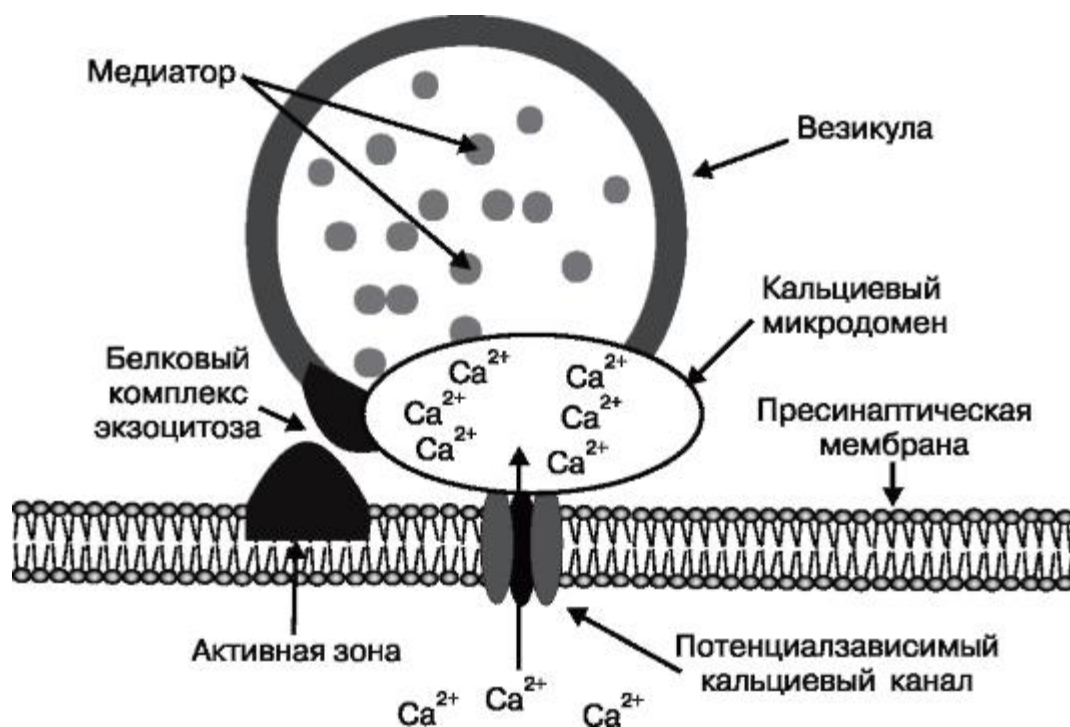


Рис. 3.9. Секретосома - основной комплекс, обеспечивающий экзоцитоз медиатора, находится в области активной зоны пресинаптической мембраны. Ионы кальция диффундируют внутрь терминали аксона в фазу деполяризации потенциала действия, когда открываются потенциалзависимые Ca-каналы и формируется Самикродомен

При высвобождении ацетилхолина в синаптическую щель мембрана везикулы полностью сливается с пресинаптической мембраной, и медиатор выходит в синаптическую щель через так называемую *пору*. Диффузия ацетилхолина в синаптическую щель нервно-мышечного синапса начинается с момента образования поры между везикулой и пресинаптической мембраной. Ацетилхолин через пору диффундирует в синаптическую щель, а далее - к постсинаптической мембране в течение 1 мс. Во время диффузии ацетилхолина через синаптическую щель примерно 1/3 от выделившегося его количества разрушается ферментом ацетилхолинэстеразой на ацетат и холин, а 2/3 молекул ацетилхолина достигает постсинаптической мембраны, на которой связывается с N-холинорецепторами двигательной концевой пластинки.

Постсинаптический механизм передачи возбуждения через нервно-мышечный синапс трансформирует химический сигнал (количество молекул ацетилхолина) в электрический сигнал. Молекулы ацетилхолина кратковременно (не более 2 мс) взаимодействуют с N-холинорецепторами постсинаптической мембраны, открывая натриевые и калиевые ионные каналы в каждом рецепторном белке. Плотность N-холинорецепторов на постсинаптической мембране выше, чем в синапсах нервной системы (1×10^4 на 1 мкм^2), что обеспечивает высокую надежность функции передачи возбуждения через нервно-мышечный синапс. Ионы Na по электрохимическому градиенту диффундируют из синаптической щели внутрь мышечного волокна, а ионы K - в обратном направлении. Однако входящий ток ионов натрия преобладает над выходящим калиевым током. В результате происходит деполяризация постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, которая называется *потенциалом концевой пластинки*. Продолжительность этого потенциала очень мала - не более 1-2 мс, а его амплитуда варьирует в зависимости от количества высвобождающегося ацетилхолина. При этом между амплитудой потенциала концевой пластинки и количеством высвобождающегося ацетилхолина имеется прямая зависимость. Величины одного потенциала концевой пластинки достаточно для возбуждения мембраны мышечного волокна вблизи мембраны двигательной концевой пластинки. Амплитуда потенциала концевой пластинки, достигая по величине порога возбуждения мышечной мембраны (-

15...-20 мВ), вызывает генерацию в ней потенциала действия, который распространяется по мембране мышечного волокна. Поскольку большинство двигательных концевых пластинок расположено в средней части мышечного волокна, то потенциал действия распространяется по его мембране в двух направлениях, т. е. к концам волокна.

Как только потенциал действия, распространяясь по сарколемме мышечного волокна, достигает его *t*-системы, ионы Са начинают высвобождаться из саркоплазматического ретикулума, и в мышце происходит сокращение. В зависимости от количества генерируемых в мышечном волокне потенциалов действия сокращение может быть одиночным или суммированным. Надежность передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе настолько высока, что каждый потенциал действия двигательного нейрона спинного мозга вызывает генерацию одного потенциала действия в каждом мышечном волокне двигательной единицы.

После прекращения активности двигательного нейрона спинного мозга ионы Са с помощью Са-АТФазы и Na-, Са-обменника выводятся из цитоплазмы нервного окончания во внеклеточную среду. В нервном окончании везикулы заполняются вновь синтезированными молекулами ацетилхолина. На постсинаптической мембране, благодаря работе Na-, К-АТФаз, восстанавливаются ионные градиенты Na и К, а также нормальная возбудимость постсинаптической мембраны.

Проведение возбуждения через аксо-соматический синапс

Аксо-соматический синапс состоит из пресинаптической и постсинаптической мембран, между которыми имеется синаптическая щель (рис. 3.10). *Пресинаптическая мембрана* представляет собой мембрану терминали аксона нейрона, а *постсинаптической мембраной* является мембрана сомы нейрона. Передача импульсов в химических синапсах нервной системы осуществляется с помощью *нейротрансмиттеров*. Синапсы нервной системы различаются между собой по типу нейротрансмиттера, участвующего в передаче возбуждения с одного нейрона на другой. Нейротрансмиттерами в нервной системе являются глутамат, ацетилхолин, дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), нейропептиды.

Пресинаптический механизм передачи возбуждения в аксо-соматическом синапсе заключается в трансформации количества потенциалов действия, распространяющихся на пресинаптическую мембрану терминали аксона, в количество молекул нейротрансмиттера, высвобождающихся из нее в синаптическую щель.

Нейротрансмиттеры и нейропептиды. В нервных терминалях локализовано два типа везикул: мелкие и крупные. Мелкие везикулы терминалей нейронов центральной и периферической нервной системы содержат разные группы нейротрансмиттеров: *амины* (ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин и гистамин), *аминокислоты* (глутамат, глицин, гамма-аминомасляная кислота) и *пурины* (АТФ, аденозин). *Мелкие везикулы* находятся в *активной* и *депонированной формах* - первые непосредственно участвуют в экзоцитозе нейротрансмиттера, а депонированная форма везикул пополняет пул активной по мере ее использования в синаптической передаче (рис. 3.11). Крупные или *липептидные везикулы* нервных терминалей центральной и периферической нервной системы содержат *нейроактивные пептиды* (субстанция Р, вазопрессин, окситоцин, кортиколиберин, тиреолиберин, соматолиберин, гонадолиберин, энкефалины, ангиотензин-II и др.), которые синтезируются в соме нейронов и, наполненные молекулами пептидов, транспортируются аксотомом в нервное окончание. Функции нейротрансмиттеров и нейропептидов мелких и крупных везикул взаимосвязаны между собой в процессе синаптической передачи: первые обеспечивают химическую передачу возбуждения через синапс, а вторые - модулируют этот процесс.

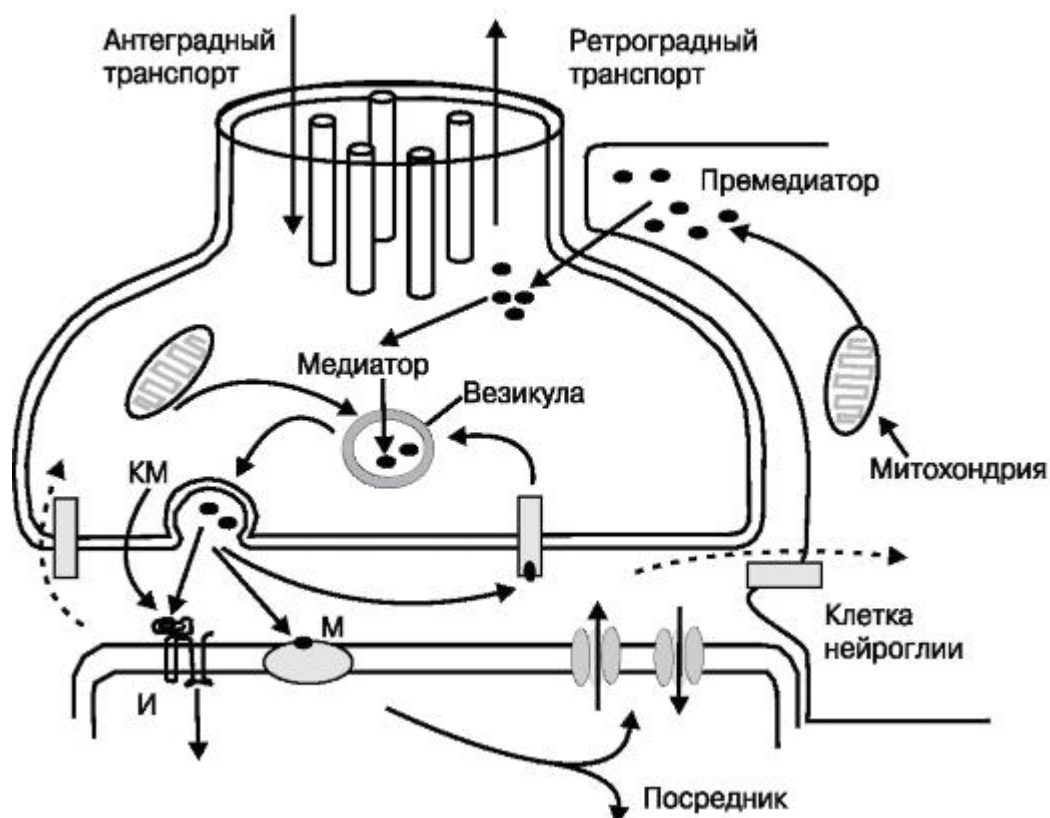


Рис. 3.10. Схема строения и функции химического синапса. Предшественник медиатора попадает в терминал нейрона из крови или ликвора, под действием специализированного фермента превращается в медиатор и активным транспортом накапливается в синаптических везикулах. Медиатор после экзоцитоза или после выделения ко-медиатора (КМ) взаимодействует с ионотропным (И) или метаботропным (М) рецептором постсинаптической мембраны. В результате изменяется проницаемость этой мембраны для ионов Na, K, Ca, Cl и возникает локальная деполяризация путем непосредственного изменения ионной проницаемости либо при участии вторичного посредника. Медиатор разрушается ферментом в синаптической щели, захватывается активным транспортом в пресинаптическое окончание либо в клетки нейроглии (пунктирные стрелки)

Роль микродоменов и секретосом в экзоцитозе нейротрансмиттеров. В фазу деполяризации потенциала действия в мембране нервной терминали открываются потенциалзависимые кальциевые ионные каналы, и ионы кальция, поступая внутрь нервного окончания вблизи внутренней поверхности пресинаптической мембраны, образуют микродомены (см. рис. 3.9) и связываются со специфическим везикулярным белком кальциевым сенсором - синаптотагмином. Последовательное взаимодействие специфических белков экзоцитоза, локализованных на мембране везикул (синапсин, синаптотагмин, синаптобrevин) и на пресинаптической мембране (синтаксин, синапсо-ассоциированный белок), связывает везикулу с активной зоной пресинаптической мембраны, формируя *секретосому*. При этом мембрана везикулы полностью сливается с пресинаптической мембраной и медиатор освобождается в синаптическую щель *через пору*. В синапсах нервной системы экзоцитоз нейротрансмиттеров проходит через постоянную или временную пору. В первом случае происходит полное слияние мембран везикулы и пресинаптического окончания и высвобождение всего количества молекул медиатора из везикул. Во втором случае происходит частичное слияние мембран везикулы и пресинаптической терминали. При этом высвобождается только часть нейротрансмиттера в синаптическую щель, а затем везикула отделяется от *активной зоны* и возвращается в цитоплазму нервной терминали. Этот механизм позволяет одной и

той же везикуле без пополнения запаса нейротрансмиттера неоднократно участвовать в его экзоцитозе, что повышает эффективность функции синапса.

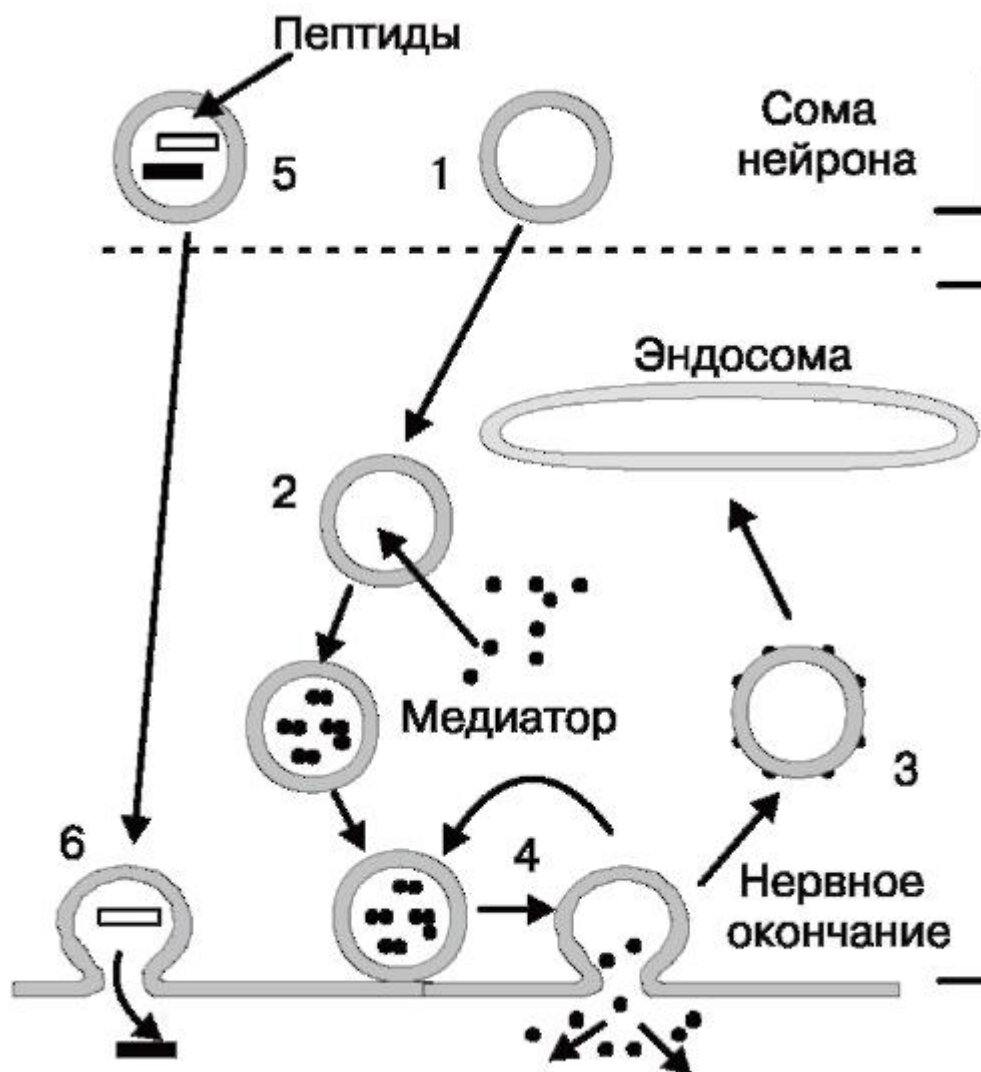


Рис. 3.11. Везикулярный механизм экзоцитоза медиатора из нервной терминали в области активных зон. Везикулы (1) формируются в теле нейрона, транспортируются в нервное окончание, где заполняются медиатором (2). При экзоцитозе медиатора с помощью механизма полного слияния мембран везикулы и пресинаптической мембраны в последующем образуются везикулы (3), запасы медиатора в которых пополняются через стадию эндосом. При неполном слиянии и повторном заполнении медиатором везикулы сразу могут участвовать в экзоцитозе (4). Крупные везикулы заполняются пептидами в теле нейрона (5), их экзоцитоз происходит в других зонах нервного окончания (6).

Постсинаптический механизм проведения возбуждения в аксо-соматическом синапсе осуществляет трансформацию количества нейротрансмиттера в амплитуду возбуждающего постсинаптического потенциала (ТПСП). Этот процесс осуществляется при участии ионотропных рецепторов постсинаптической мембраны синапса. *Ионотропные рецепторы* представляют собой часть молекулярной структуры хемочувствительных ионных каналов (натриевых, калиевых, кальциевых) постсинаптической мембраны нейронов. Количество ионотропных рецепторов на постсинаптической мембране нейронов является регулируемой величиной: оно повышается в ответ на длительное воздействие на мембрану нейрона малой концентрации молекул медиаторов (*явление сенситизации*). Напротив, число рецепторов на постсинаптической мембране понижается в ответ на длительное воздействие на

постсинаптическую мембрану медиаторов в высокой концентрации (*явление десенситизации*).

Результатом взаимодействия медиаторов с ионотропными рецепторами постсинаптической мембраны является ее кратковременная деполяризация в области одного синапса, которая называется *возбуждающим постсинаптическим потенциалом* (ВПСП). Химические синапсы и нейротрансмиттеры, обеспечивающие передачу возбуждения путем генерации ВПСП, называются *возбуждающими*.

Тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП). Результатом взаимодействия нейротрансмиттеров с ионотропными рецепторами хемозависимых ионных каналов постсинаптической мембраны может быть ее кратковременная гиперполяризация. Гиперполяризация постсинаптической мембраны в области одного синапса называется *тормозным постсинаптическим потенциалом* (ТПСП), а такие химические синапсы и нейротрансмиттеры, обеспечивающие генерацию ТПСП, называются *тормозными*. ТПСП возникает в результате открытия хлорных и калиевых ионных каналов, что резко повышает ионную проводимость постсинаптической мембраны для ионов хлора (Cl^-) или калия (K^+). В результате происходит *гиперполяризация* постсинаптической мембраны и увеличение порога ее возбудимости, что может снижать или полностью препятствовать возникновению активации постсинаптического нейрона в ответ на действие возбуждающих нейротрансмиттеров.

Взаимодействие ВПСП и ТПСП. При передаче возбуждения через аксо-соматические синапсы на мембране одного нейрона одновременно возникают ВПСП и ТПСП. При этом происходит суммация амплитуд ВПСП и ТПСП многих синапсов. Если в условиях суммации ВПСП и ТПСП суммарная амплитуда ВПСП достигает критического уровня деполяризации, то в мембране аксонного холмика нейрона электротонически открываются потенциалзависимые натриевые ионные каналы и генерируется потенциал действия. В результате возбуждение передается от нервных терминалей пресинаптического нейрона на постсинаптический нейрон, вызывая его активацию.

Время передачи возбуждения через аксо-соматический синапс, или так называемая *синаптическая задержка* равна 0,5 мс и представляет собой время от момента прихода потенциала действия к пресинаптическому окончанию до начала деполяризации постсинаптической мембраны, т. е. ВПСП. Суммарное время синаптической задержки при распространении потенциала действия по цепи нейронов позволяет определять количество переключений с одного нейрона на другой, а также число нейронов, участвующих в передаче сигналов между областями мозга.

Контрольные вопросы

1. Чем обусловлена проницаемость мембраны для ионов?
2. Результатом чего является поляризация мембраны клетки в покое?
3. Опишите состояние проницаемости ионов через мембрану клетки в покое.
4. Дайте характеристику изменения проницаемости ионов через мембрану клетки во время генераторного потенциала.
5. Почему в течение короткого времени после возникновения потенциала действия клетка вовсе не отвечает на новое раздражение либо может отвечать, но для ее возбуждения нужно увеличить силу раздражения?

ГЛАВА 4. ФИЗИОЛОГИЯ МЫШЦ

Мышечные клетки используют химическую энергию для того, чтобы развивать силу и выполнять двигательную функцию. У человека функции речи, коммуникации, письма, артистической экспрессии также обусловлены мышечными сокращениями.

На основе строения, сократительных свойств и механизмов регуляции сокращения выделяют три типа мышечной ткани: скелетные мышцы, гладкие мышцы и сердечная мышца. *Скелетная мышца* выполняет функцию поддержания и движения скелета и находится под произвольным контролем человека. *Гладкая мышца* входит в состав стенок внутренних органов, включая желудок, тонкий кишечник, мочевой пузырь, матку, кровеносные сосуды и дыхательные пути. Гладкие мышцы организма человека не находятся под произвольным контролем и являются *непроизвольными*. *Сердечная мышца* при сокращении обеспечивает движение крови в системе кровообращения, подобно гладкой мышце ее функция контролируется вегетативной нервной системой, гормонами, а также аутокринными/паракринными агентами и обладает спонтанной природой сокращения.

4.1. СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА

Клетка скелетной мышцы представлена *мышечным волокном* и содержит сократительные элементы или миофибриллы. В каждом мышечном волокне содержится до 1000 *миофибрилл* и более, толщиной 1-3 мкм. Миофибрилла состоит из множества толстых и тонких *миофиламентов* - нитей белка *миозина* и белка *актина*. В каждой миофибрилле содержится примерно 1500 миозиновых и около 3000 актиновых миофиламентов. Структурно-функциональной единицей мышцы является саркомер (рис. 4.1).

Молекулярные механизмы мышечного сокращения

Механизм скольжения филамент. Во время укорочения мышцы уменьшается длина саркомеров. При этом нити актина и миозина, входящие в состав саркомера, не изменяют своей длины. Уменьшение длины саркомеров происходит в результате скольжения тонких филамент к центру саркомера относительно миозиновых филамент (рис. 4.2).

В саркомере один миозиновый филамент находится в окружении шести актиновых. Миозиновые филаменты вращаются во время взаимодействия с окружающими их шестью филаментами актина, а их поперечные мостики связываются лишь с тремя случайными тонкими миофиламентами. Причем согласно *теории скольжения филамент* поперечные мостики миозина не все одновременно, а асинхронно взаимодействуют с белком актином. Миозиновые головки, которые образуют поперечные мостики, расположены только на концах миозиновых филаментов, поэтому взаимодействие между актином и миозином сохраняется даже при значительном увеличении длины саркомеров во время мышечного расслабления. Поперечные мостики отходят от миозинового стержня таким образом, что образуют спираль вдоль толстого филамента с интервалом 14,3 нм между мостиками. Этот интервал столь мал, что каждый мостик многократно взаимодействует с актином в процессе мышечного сокращения по мере продвижения актинового филамента, чтобы произошло существенное уменьшение длины всей мышцы.

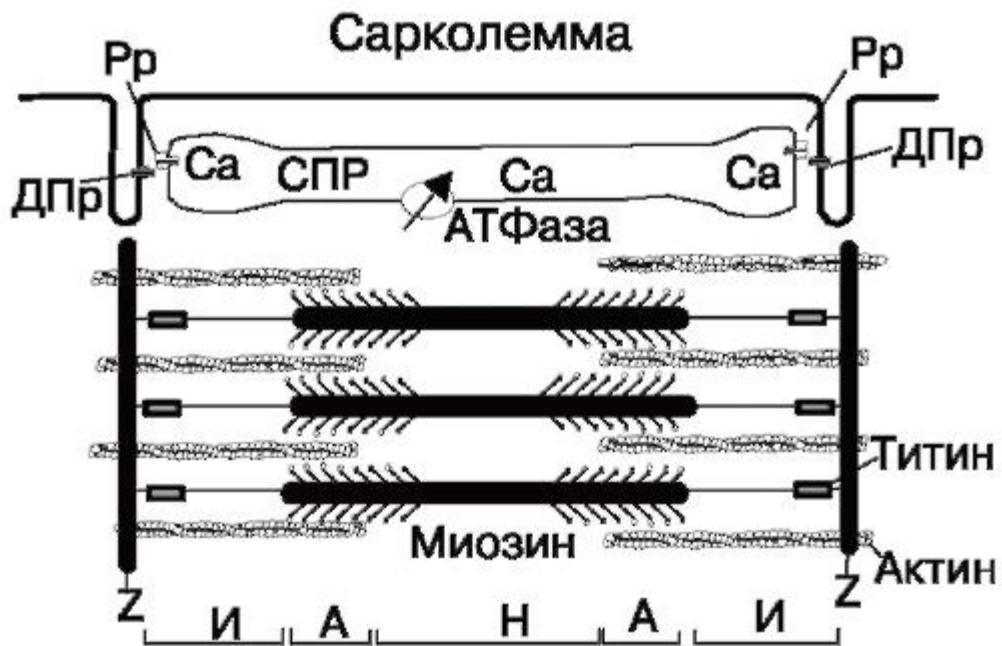


Рис. 4.1. Схематическое изображение саркомера (Z-Z-пластинки). В пределах анизотропных (А) дисков расположены тонкие и толстые филаменты, а в пределах изотропных (И) - нити актина. Полоса Н - образована нитями миозина. СПР - саркоплазматический ретикулум. Рр и ДПр - рианодиновый и дигидропиридиновый рецепторы (кальциевые каналы)

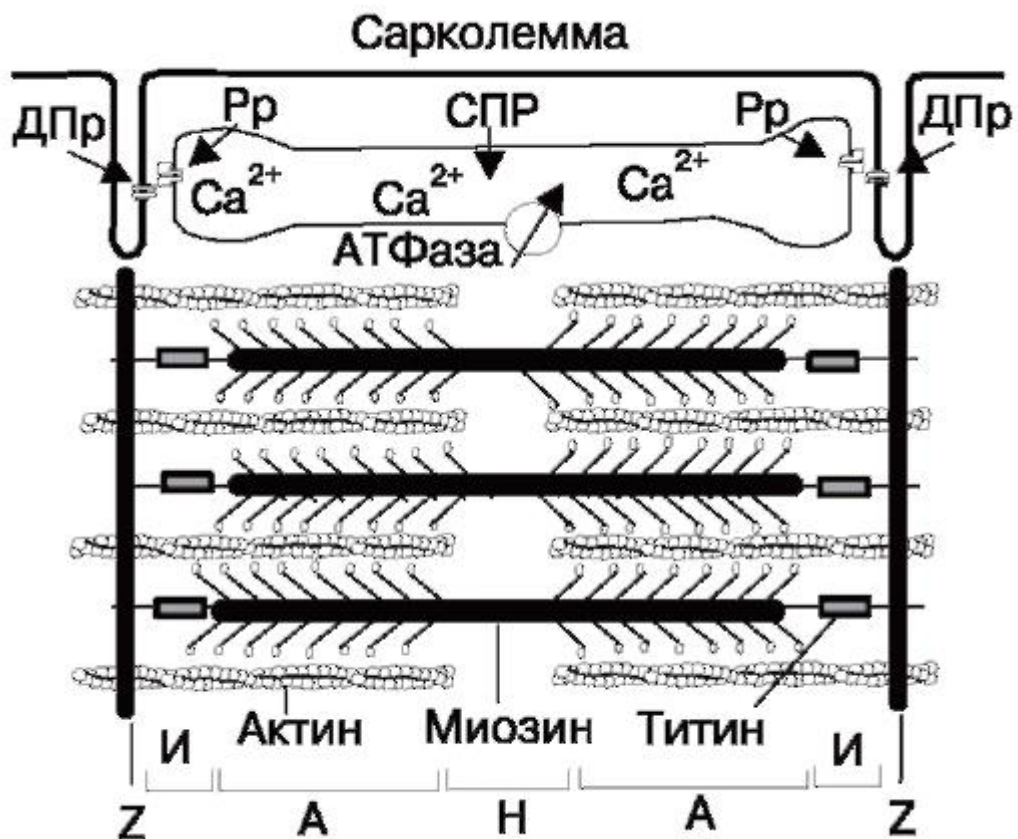


Рис. 4.2. Схематическое изображение саркомера при сокращении мышечного волокна.

Уменьшение длины саркомеров происходит в результате движения (скольжения) тонких филамент к центру саркомера относительно миозиновых филамент. Обозначения такие же, как на рис. 4.1

Цикл замыкание-размыкание поперечных мостиков миозина. В состоянии покоя поперечные мостики расположены параллельно миозиновому стержню (рис. 4.3), а его головка - перпендикулярно к последнему и не прикреплена к актиновому филаменту (положение 1). После того как ионы кальция высвобождаются из саркоплазматического ретикулума (описано ниже) и активируют сокращение мышцы, активный филамент может связываться с миозиновой головкой (положение 2). После связывания головка наклоняется (положение 3), используя энергию, заключенную в миозин-АТФазном комплексе головки. Это является основной силой поперечного мостика, которая растягивает его эластический компонент для того, чтобы произвести энергию движения вдоль актинового филамента (положение 4). В результате головка мостика совершает движение на 40° к центру саркомера и перемещает при этом на 10 нм нить актина. В это время от головки высвобождаются АДФ и монофосфат, что необходимо для отсоединения головки поперечного мостика миозина от актинового филамента. Только после этого головка поперечного мостика миозина отделяется от молекулы актина, необходимой для размыкания поперечного мостика с актином (положение 5). Цикл продолжается до тех пор, пока концентрация ионов кальция в межфибрилярном пространстве не снижается до подпороговой величины, т. е. 10^{-8} М, что приводит к расслаблению мышцы, или пока не будут исчерпаны запасы АТФ. В последнем случае в мышце возникает спазм, или *мышечная контрактура (rigor)*, при которой в течение нескольких секунд или минут отсутствует эффект расслабления мышцы.

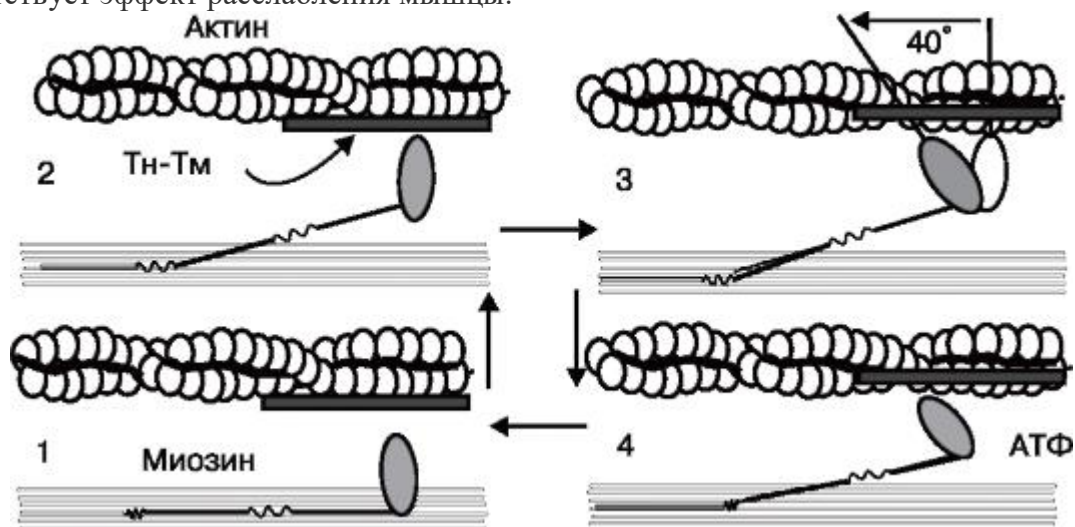


Рис. 4.3. Цикл замыкание-размыкание поперечного мостика миозина. Положение 1 - ионы кальция не связаны с тропонином С, и отсутствует актомиозиновое взаимодействие. Положение 2 - ионы кальция связываются с тропонином С, и головка поперечного мостика присоединяется к актину. Положение 3 - головки поперечных мостиков миозина совершают «движение», и нить актина перемещается к центру саркомера. В результате взаимодействия актина и миозина развивается мышечное усилие. Приложение 4 - расщепление одной молекулы АТФ вызывает отсоединение головки поперечного мостика миозина от актина. Цикл замыкание-размыкание продолжается до тех пор, пока в саркоплазме поддерживается высокая концентрация ионов кальция. Тн-Тм - тропонин-тропомиозиновый комплекс

Таким образом, функция АТФ проявляется дважды в процессе сокращения мышцы. Во-первых, АТФ является источником энергии для сокращения. Во-вторых, гидролиз одной молекулы АТФ необходим для отсоединения головки поперечного мостика от нити актина для того, чтобы повторился цикл функционирования поперечных мостиков: замыкание-сокращение-размыкание.

Роль тропонина, тропомиозина и ионов кальция в сокращении мышцы

Актиновые филаменты, или Е-актины, представляют собой двойные белковые спирали, каждая из которых образована примерно 200 единицами (мономерами) глобулярного G-актина. Каждый глобулярный G-актин тонкого филамента (Е-актин) является местом связывания с головкой поперечного мостика миозина при сокращении мышцы. В состоянии покоя скелетной мышцы центры связывания на каждом глобулярном G-актине закрыты

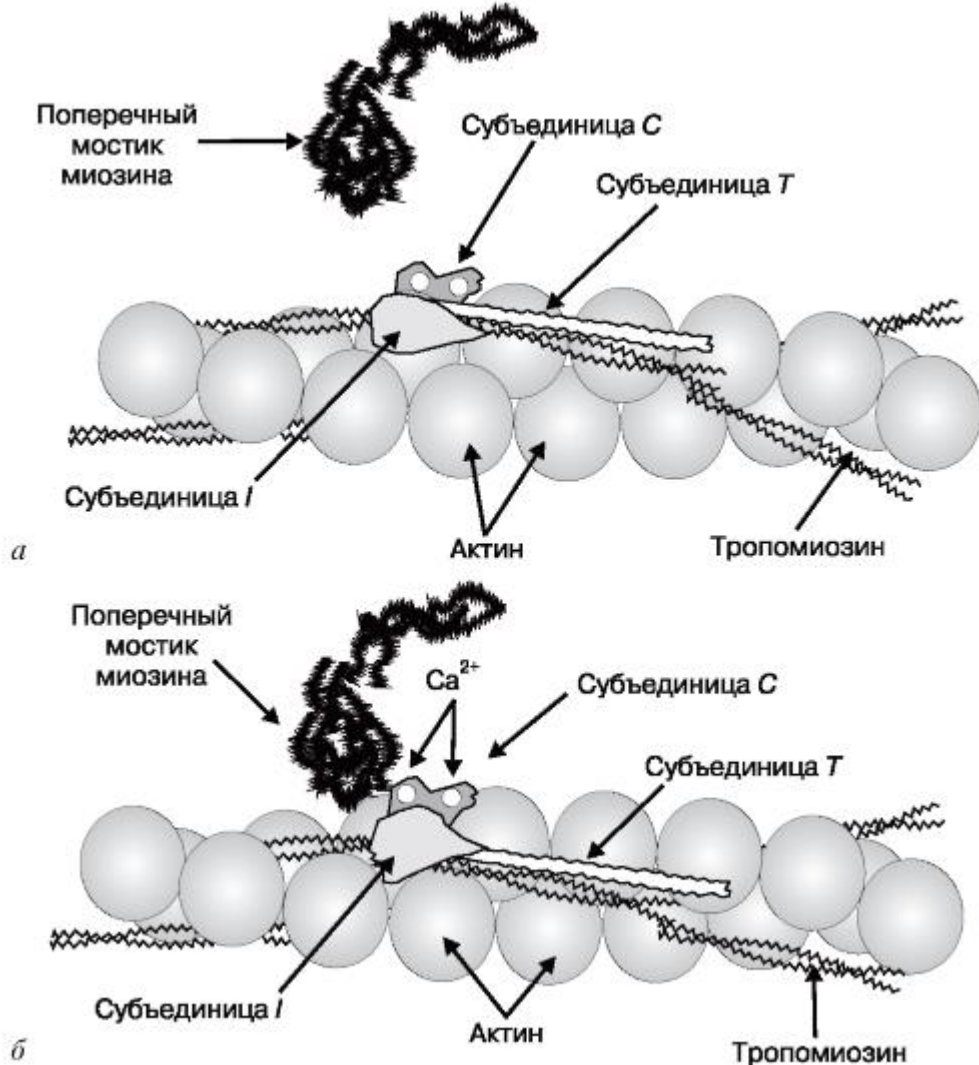


Рис. 4.4. Схематическое изображение пространственного расположения актина, миозина, тропомиозина и тропонина.

Субъединица С тропонина является миофибриллярной молекулой, при соединении с которой ионы кальция активируют механизм актомиозинового взаимодействия: а - пространственная организация сократительных белков в состоянии расслабления мышцы; б - организация сократительных белков после связывания двух ионов кальция с доменом NH_2 тропонина. После этого тормозная область и домен $COOH$ субъединицы I тропонина освобождаются от соединения с актином. Это ведет к взаимодействию головки поперечного мостика миозина с актином. Благодаря конформационным изменениям белков головки поперечного мостика миозина развивается усилие, и тонкий филамент скользит к центру саркомера белковым комплексом тропонин-тропомиозин, который расположен вдоль всей двойной белковой спирали Е-актина (рис. 4.4). При сокращении в присутствии ионов кальция тропонин-тропомиозиновый комплекс изменяет местоположение на тонком филаменте, и центры связывания на глобулярном G-

актине становятся доступными для взаимодействия с головками поперечных мостиков миозинового филамента.

Тропонин состоит из трех белковых субъединиц: *C*, *I* и *T*. Субъединица *C* тропонина является сенсором для ионов кальция и способна связываться с двумя ионами кальция. Связывание ионов кальция с субъединицей *C* инициирует смещение тропонин-тропомиозинового комплекса на нитях актина, что, в свою очередь, «включает» цикл замыкания-размыкания поперечных мостиков миозина мышечного сокращения. Электростатическое связывание тропонина с актином является функцией субъединицы *I* тропонина, а роль фиксатора всего *тропонин-тропомиозинового комплекса* на нитях актина выполняет субъединица *T*. Таким образом, прочность молекулярной связи между указанными белками и регуляция их положения на нитях актина ионами кальция обеспечивает синхронизированное «включение» или «выключение» взаимодействия между актином и миозином при сокращении и расслаблении мышцы соответственно.

Тропомиозин представляет собой молекулу длиной 42 нм, образованную двумя белковыми α -цепями по типу спирали. Тропомиозин связан электростатически с актиновым филаментом таким образом, что во время расслабления скелетной мышцы тропонин-тропомиозиновый комплекс препятствует взаимодействию поперечных мостиков миозина с нитями актина. Связывание ионов кальция с субъединицей *Стропонина* уменьшает степень электростатического взаимодействия между молекулами тропомиозина и актина, в результате весь тропонин-тропомиозиновый комплекс становится подвижным относительно нитей актина. Комплекс смещается в пространство между двумя спиралями белковых молекул *E*-актин и открывает, тем самым, места связывания на актиновом филаменте для головок поперечных мостиков миозина. В результате инициируется процесс мышечного сокращения.

Ионы кальция. В состоянии покоя мышечного волокна *Са-АТФаза* саркоплазматического ретикулума активно закачивает ионы кальция из саркоплазмы в его цистерны, где большинство ионов находится в обратимо связанном состоянии с белком *кальсеквестрином*. Благодаря функции *Са-АТФазы* в саркоплазме мышечного волокна концентрация ионов кальция снижена до уровня порядка 0,1 мкМ/л, или 10^{-7} М. При такой цитозольной концентрации ионов кальция тропонин-тропомиозиновый комплекс занимает на нитях актина положение, при котором он закрывает места связывания актина с головками поперечных мостиков миозина. Это препятствует взаимодействию между актином и миозином, что характерно для состояния расслабления волокон скелетной мышцы.

Началу мышечного сокращения предшествует распространение потенциалов действия по сарколемме мышечной клетки. В фазу деполяризации потенциала действия в мембране поперечных трубочек (*t*-система) открывается *L*-тип потенциалзависимых кальциевых ионных каналов. Этот тип кальциевых ионных каналов мембраны мышечного волокна в области ее *t*-системы называется *дигидропиридиновым рецептором* (агонист - дигидропиридин). Этот рецептор молекулярно связан с кальциевым ионным каналом саркоплазматического ретикулума, который называется *рианодиновым рецептором* (агонист - рианодин). Открытие в фазу деполяризации потенциала действия *дигидропиридинового рецептора* вызывает открытие молекулярно связанного с ним рианодинового рецептора в мембране саркоплазматического ретикулума. В результате в последней открываются кальциевые ионные каналы, и начинается диффузия ионов кальция в саркоплазму. При повышении концентрации ионов кальция в межфибрилярном пространстве между нитями актина и миозина до 10 мкМ/л (10^{-5} М) и более ионы кальция начинают связываться с двумя центрами на субъединице *Стропонина*. После присоединения ионов кальция к субъединицам тропонина *Стропонин-тропомиозиновый комплекс* смещается в пространство между двумя спиралями белковых молекул *F*-актин, что открывает места связывания на актиновом филаменте для головок

поперечных мостиков миозина, и начинается мышечное сокращение. Сокращение скелетной мышцы продолжается до тех пор, пока концентрация ионов кальция в саркоплазме поддерживается на уровне 10^{-5} М.

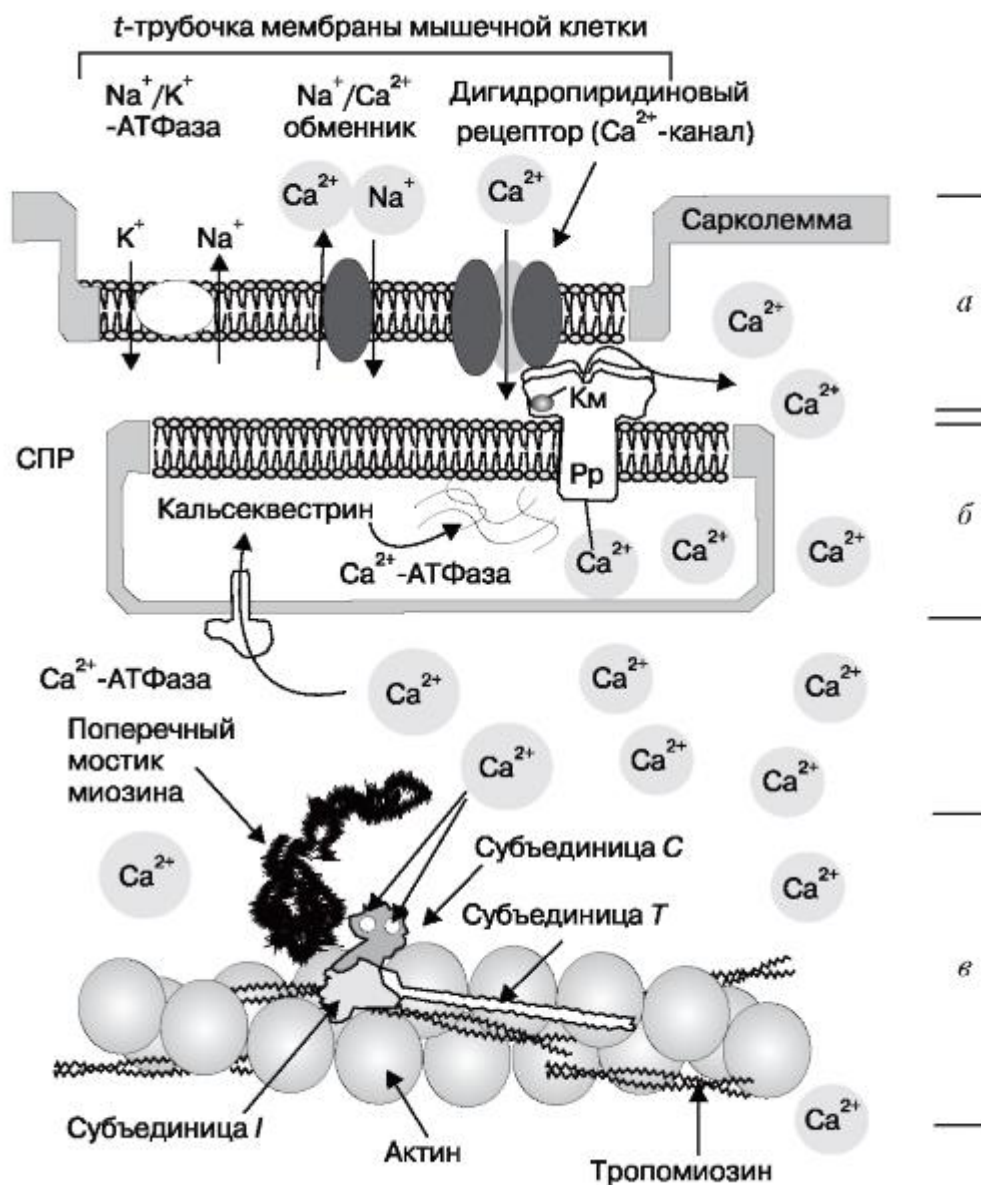


Рис. 4.5. Схема механизма электромеханического сопряжения в скелетных мышечных клетках при их сокращении: *а* - механизм представляет собой последовательную цепь деполяризации сарколеммы в области *t*-трубочки мышечного волокна, активации дигидропиридинового рецептора и сопряженного с ним риадиноного рецептора мембраны саркоплазматического ретикулума; *б* - в результате активации обоих ионных каналов концентрация ионов кальция в цитозоле повышается за счет поступления ионов кальция из внеклеточной среды, а также из саркоплазматического ретикулума; *в* - повышение концентрации ионов кальция в области сократительных белков и их связывание с субъединицей *С* тропонина вызывает мышечное сокращение; СПР - саркоплазматический ретикулум; Рр - риадиноный рецептор (высвобождающий ионы кальция канал); Км - кальмодулин

Электромеханическое сопряжение - это процесс, при котором потенциалы действия, генерируемые на мембране мышечного волокна в области нервномышечного синапса, распространяются по его поверхности и активируют молекулярный механизм сокращения мышцы (рис. 4.5). Центральным процессом в электромеханическом сопряжении является взаимодействие ионов кальция с тропонином *С*, после чего изменяется положение

тропонин-тропомиозинового комплекса на нитях актина и открываются места связывания на активном филаменте для головок поперечных мостиков миозина. Только после этого процесса начинаются цикл замыкание-размыкание поперечных мостиков миозина и само мышечное сокращение.

Расслабление скелетной мышцы происходит в результате отсоединения (диссоциации) ионов кальция от субъединицы С тропонина, диффузии ионов в сторону саркоплазматического ретикулума, активного транспорта ионов кальция внутрь саркоплазматического ретикулума при участии СаАТФазы. Как только концентрация ионов кальция в саркоплазме мышечных клеток падает ниже 10 мкМ/л, или 10^{-5} М, начинается расслабление скелетной мышцы.

4.2. ТИПЫ МЫШЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

В зависимости от количества потенциалов действия, которые поступают к двигательным единицам, в мышце могут возникать несколько типов сокращения: одиночное мышечное сокращение, тетаническое, изометрическое, изотоническое и смешанное. Сокращение мышцы в целом является результатом суммации одиночных мышечных сокращений.

Одиночное мышечное сокращение

Сократительный ответ мышечного волокна или отдельной мышцы на одно раздражение называется *одиночным сокращением* (рис. 4.6). Одиночное сокращение имеет *латентный период*, *фазу развития напряжения*, или укорочения, и *фазу удлинения*, или *расслабления*. Длительность каждой фазы зависит от морфо-функциональных свойств мышечных волокон: у быстро сокращающихся волокон глазных мышц фаза напряжения составляет 7-10 мс, а у волокон камбаловидной мышцы - 50-100 мс. Фаза укорочения в одиночном мышечном сокращении всегда меньше по времени, чем фаза расслабления. Это обусловлено тем, что при расслаблении Са-АТФаза мембраны саркоплазматического ретикулума закачивает внутрь этого депо ионы кальция из саркоплазмы, а это более медленный процесс, чем свободная диффузия этих ионов в обратном направлении при инициации мышечного сокращения. В режиме одиночного сокращения мышца способна работать длительное время без развития утомления.



Рис. 4.6. Кривая одиночного мышечного сокращения. Одиночное мышечное сокращение возникает в ответ на одно раздражение либо на серию стимулов, частота которых превышает время всего одиночного мышечного сокращения. Одиночное мышечное сокращение включает латентный период, период напряжения (сокращение) и период расслабления

Тетаническое мышечное сокращение

Тетаническим называется сокращение мышцы, при котором происходит суммация одиночных мышечных сокращений в результате ее раздражения частыми (тетаническими) стимулами. Различают зубчатый и гладкий тетанусы. *Зубчатый тетанус* возникает в том случае, если мышца раздражается серией электрических стимулов с частотой, при которой каждый из последующих импульсов приходится на фазу расслабления. Сила сокращения, развиваемая мышцей при зубчатом тетанусе, больше, чем при одиночном мышечном сокращении. *Гладкий тетанус* возникает в том случае, если нерв или мышцу раздражать серией электрических импульсов с частотой, при которой каждый последующий импульс приходится на фазу напряжения. При гладком тетаническом сокращении мышца не расслабляется и в ней поддерживается постоянное напряжение. В результате при гладком тетанусе мышца развивает силу в 2-4 раза больше, чем при одиночном мышечном сокращении.

Изометрическое мышечное сокращение

Если мышца развивает напряжение в условиях чрезмерной нагрузки, то ее длина не изменяется, и такое сокращение называется *изометрическим*. Согласно теории скольжения при изометрическом мышечном сокращении укорачивается длина саркомеров. Однако общая длина мышцы не изменяется, поскольку на такую же величину удлинится последовательно связанный с сократительными филаментами эластический компонент мышцы.

Изотоническое сокращение

Если мышца до начала сокращения отягощена грузом, а вес груза и развиваемое мышцей напряжение во время сокращения не изменяются, то такое сокращение называется *изотоническим*.

Другие типы сокращения мышцы

Во время перемещения тела в пространстве имеет место смешанный, или *ауксотонический*, или *анизотонический тип сокращения*, при котором мышца развивает напряжение и укорачивается. Изотонический и анизотонический типы сокращения лежат в основе *динамической работы* локомоторного аппарата человека.

Если внешняя нагрузка на мышцу меньше, чем развиваемое во время сокращения напряжение, то мышца укорачивается, и совершается движение (*концентрический тип сокращения*). Если при чрезмерной внешней нагрузке мышца, напрягаясь, все же растягивается (удлинняется), то такой тип сокращения называется *эксцентрическим*.

4.3. ТИПЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Скелетные мышечные волокна подразделяются, прежде всего, на быстрые и медленные в зависимости от максимальной скорости их укорочения. Кроме этого, скелетные мышечные волокна различаются на оксидативные и гликолитические по основным путям использования энергии образующейся в них АТФ.

Быстрые мышечные волокна содержат миозин с высокой скоростью АТФазной активности. Напротив, миозин в медленных мышечных волокнах имеет низкую АТФазную активность (рис. 4.7). Поэтому скорость цикла поперечных мостиков в быстрых мышечных волокнах примерно в четыре раза выше, чем таковая в медленных мышечных волокнах, но сила, развиваемая поперечными мостиками в обоих типах мышечных волокон, примерно одна и та же.

Другой подход к классификации мышечных волокон связан с типом образования АТФ. Мышечные волокна, содержащие значительное число митохондрий и имеющие поэтому высокую скорость фосфорилирования, называются оксидативными волокнами. Поскольку для образования АТФ необходимо интенсивное кровоснабжение, то оксидативные мышечные волокна окружены большим числом капилляров и содержат значительное количество кислородсвязывающего белка - *миоглобина*. Поэтому оксидативные волокна еще называются *красными мышечными волокнами*.

Гликолитические мышечные волокна бедны митохондриями, но обладают высокой концентрацией гликолических ферментов и значительными запасами гликогена. Вокруг таких волокон не выражена сеть капилляров, и в них мало миоглобина. Поэтому гликолитические мышечные волокна называются *белыми мышечными волокнами*.

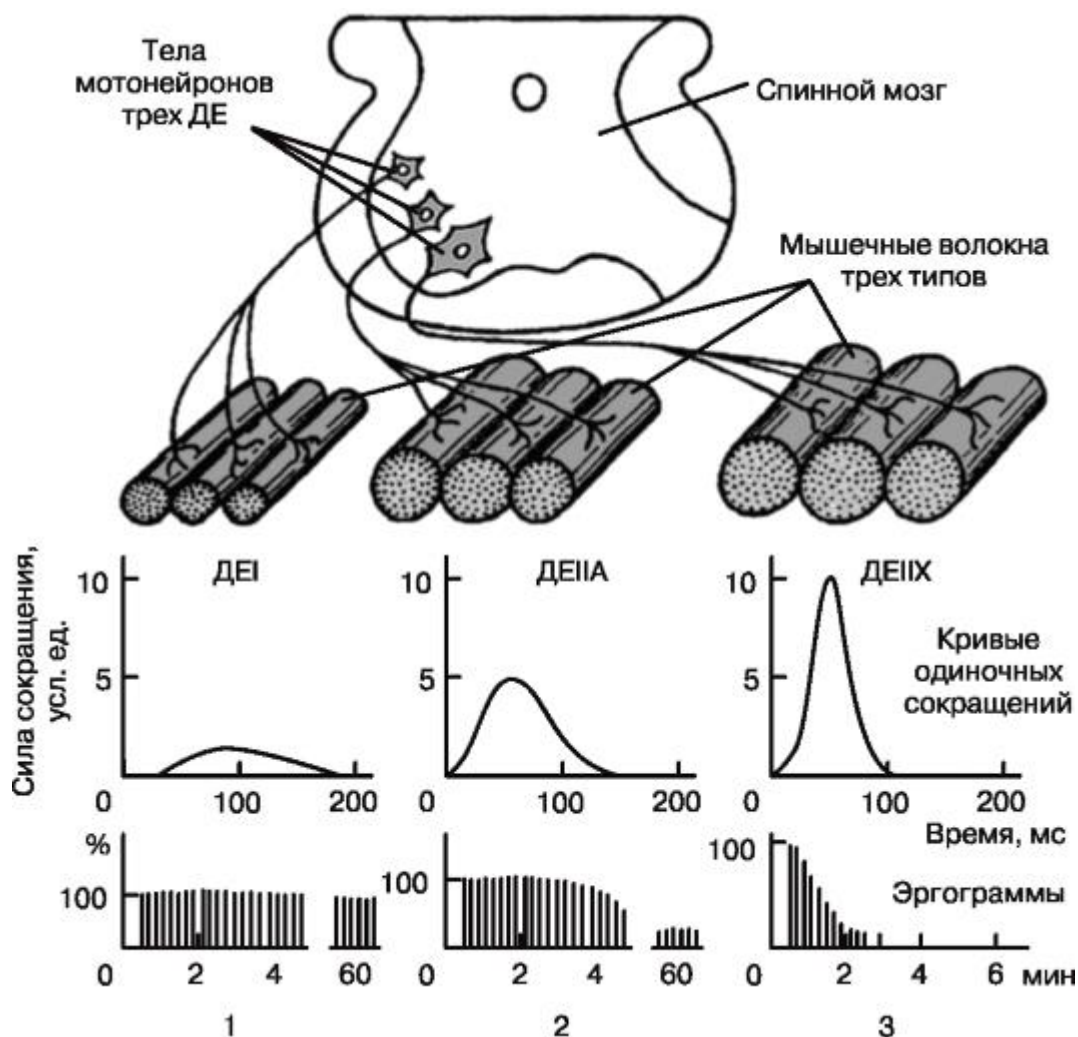


Рис. 4.7. Двигательные единицы (ДЕ) мышцы и их типы. 1 - медленные, слабые, неустойчивые мышечные волокна с низким порогом активации мотонейрона; 2 - промежуточный тип ДЕ; 3 - быстрые, сильные, быстроустойчивые мышечные волокна с высоким порогом активации мотонейрона

На основе этих двух характеристик выделяют три типа скелетных мышечных волокон:

- медленные оксидативные (тип I) с низкой миозин-АТФазной активностью и высокой окислительной способностью;
- быстрые оксидативные волокна (тип IIa) с высокой миозин-АТФазной активностью и высокой окислительной способностью;
- быстрые гликолитические волокна (тип IIb) с высокой миозин-АТФазной активностью и высокой гликолической активностью.

Диаметр гликолитических волокон больше, чем оксидативных, что обуславливает в них большее общее число толстых и тонких филаментов и связанное с этим развитие значительного мышечного напряжения. Наконец, быстрые гликолитические мышечные волокна быстрее утомляются, а медленные оксидативные волокна - устойчивы к утомлению. Быстрые оксидативные мышечные волокна занимают промежуточное положение в отношении утомления.

Соотношение числа медленных и быстрых двигательных единиц в одной мышце определено генетически. Например, у человека в четырехглавой мышце бедра процент медленных волокон варьирует от 40 до 98 %. При работе активируются первоначально медленные мышечные волокна, а затем быстрые. Это обусловлено тем, что медленные неустойчивые мышечные волокна иннервированы мотонейронами спинного мозга с

низким порогом возбуждения, а быстрые мышечные волокна иннервируются мотонейронами с высоким порогом возбуждения.

В результате физических упражнений не изменяется число медленных и быстрых мышечных волокон в мышце, но возрастают масса мышечной ткани, а также сила, выносливость и скорость сокращения.

4.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОКРАЩЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Основными физиологическими параметрами сокращения скелетных мышц человека являются сила, скорость развития силы и укорочения мышцы, мощность и работа.

Скорость укорочения скелетной мышцы находится в обратной зависимости от величины нагрузки. Эта взаимосвязь описывается классическим *уравнением Хилла*. Укорочение мышечных волокон обуславливает *силу мышцы* во время сокращения.

Скелетные мышцы тела человека способны поднять груз определенной величины. Максимальная сила, которую мышца развивает при мышечном сокращении, в случае если она не в состоянии поднять груз, называется *абсолютной силой мышцы*. Измеряется абсолютная сила мышцы величиной минимального груза, который она не способна поднять.



Рис. 4.8. Взаимосвязь между силой и скоростью укорочения мышцы, а также между мощностью сокращения мышцы и скоростью ее укорочения до (сплошная линия) и во время развития мышечного утомления (пунктирная линия)

Работа мышц равна произведению силы, развиваемой мышцей, на путь перемещения груза, либо *механическая работа мышц* равна произведению поднятого груза на величину укорочения мышцы. Между величиной нагрузки мышцы и ее укорочением нет пропорциональной зависимости. При постепенном увеличении нагрузки мышцы, которая при сокращении развивает максимальную силу, величина работы мышцы вначале растет, а затем уменьшается. В основе подобного изменения величины мышечной работы при увеличении нагрузки на мышцу лежат молекулярные процессы актомиозинового взаимодействия (рис. 4.8). Величина мышечной работы зависит от количества мышечных волокон в мышце. При этом чем больше поперечное сечение

мышцы с параллельным расположением волокон, тем большую она может совершать работу.

При утомлении скелетной мышцы максимальная сила мышц снижается больше, чем максимальная скорость укорочения мышцы. Кроме того, при утомлении максимальная мощность скелетной мышцы снижается больше, чем каждый из этих двух показателей, т. е. сила мышц и скорость укорочения.

Мощность мышечной работы, как физиологический параметр сокращения мышцы, измеряется произведением величины силы мышцы на скорость укорочения мышцы при сокращении.

4.5. УТОМЛЕНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Утомлением называется временное снижение способности мышцы развивать усилие в результате предшествующей физической активности. При этом происходит снижение всех физиологических параметров сокращения: скорости нарастания и снижения силы мышцы, скорости укорочения мышцы, работы и мощности.

По механизму возникновения утомления различают центральный и периферический процессы. *Центральное утомление* представляет собой процессы, происходящие во время мышечной работы на различных уровнях нервной регуляции движения, однако среди причин утомления оно составляет не более 10 %.

Периферическое утомление обусловлено снижением возбудимости сарколеммы и является основной причиной в механизме периферического утомления. В области *t*-системы медленных и быстрых скелетных мышечных волокон локализованы Са-АТФаза и Na-, Са-обменник, а также Na-, К-АТФаза, энергия которой используется для осуществления вторично активного транспорта ионов кальция через сарколемму. При мышечной работе в наибольшей степени снижается активность Na-, К-АТФазы из-за изменения концентрационного градиента ионов натрия и калия по обе стороны мембраны мышечного волокна в области *t*-системы сарколеммы в результате генерации потенциалов действия на мембране. Это деполяризует сарколемму в среднем до -60 мВ, что вызывает снижение силы мышечного сокращения более чем на 20 %. При деполяризации мембранного потенциала до -60-55 мВ мышечные волокна утрачивают возбудимость, и развивается состояние мышечного утомления.

4.6. ГЛАДКАЯ МЫШЦА

Гладкие мышцы имеют две характеристики, отличающие их от скелетных мышц: отсутствие поперечнополосатой исчерченности и вегетативная иннервация. В гладкой мышце, как и в скелетной, развитие силы обусловлено взаимодействием между актиновыми и миозиновыми филаментами, а ионы кальция контролируют активность поперечных мостиков. Однако механизм электромеханического сопряжения и взаимодействия сократительных филамент в гладкой мышце во время сокращения и расслабления имеет ряд физиологических особенностей, речь о которых пойдет ниже.

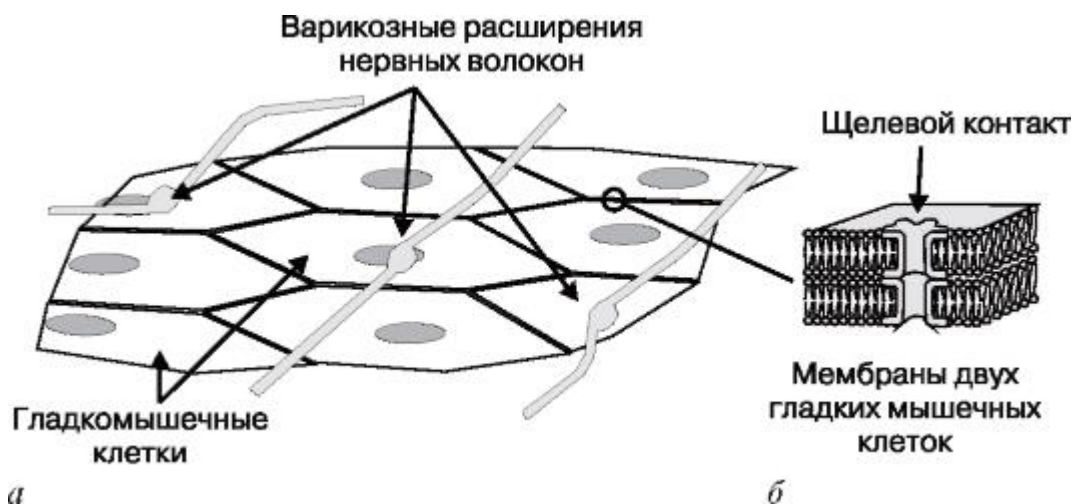


Рис. 4.9. Схематическое изображение унитарной гладкой мышцы: *а* - отдельная мышечная клетка, иннервируемая вегетативным волокном в области варикозного расширения, является пейсмекером для рядом расположенных клеток; *б* - потенциалы действия распространяются от одной гладкомышечной клетки к другой через щелевые контакты

Типы гладких мышц

На основании организации гладкой мышцы в виде единичных гладкомышечных клеток или пучков из многочисленных гладкомышечных клеток они классифицируются на два типа: унитарные и мультиунитарные.

Унитарная гладкая мышца (рис. 4.9) называется *висцеральной*, так как она образует стенку внутренних органов - желудка, кишечника, мочевого пузыря и тонких кровеносных сосудов. Гладкомышечные клетки унитарной мышцы взаимодействуют между собой с помощью щелевых соединений, формирующих единый гладкомышечный синтиций. Через них проводятся потенциалы действия от одной клетки к другой, вызывая сокращение всей гладкой мышцы. Изменение потенциала на мембране одной гладкомышечной клетки посредством щелевого контакта электротонически вызывает аналогичное изменение потенциала на мембране другой, что является основой распространения возбуждения в этом типе гладкой мышцы. В унитарной мышце имеются пейсмекерные клетки, или водители ритма их сокращения, которые получают импульсы от нервного волокна и после своего возбуждения передают его на другие гладкомышечные клетки, вызывая в них сокращение.

Мультиунитарная гладкая мышца образована не связанными между собой гладкомышечными клетками, каждая из которых иннервирована нервным волокном вегетативной нервной системы. Поэтому электрическая активность и сокращение мультиунитарной мышцы возникают под влиянием импульсов, поступающих к каждой гладкомышечной клетке (рис. 4.10). К такому типу гладких мышц относятся цилиарная мышца глаза, мышца радужной оболочки, гладкие мышцы крупных кровеносных сосудов.

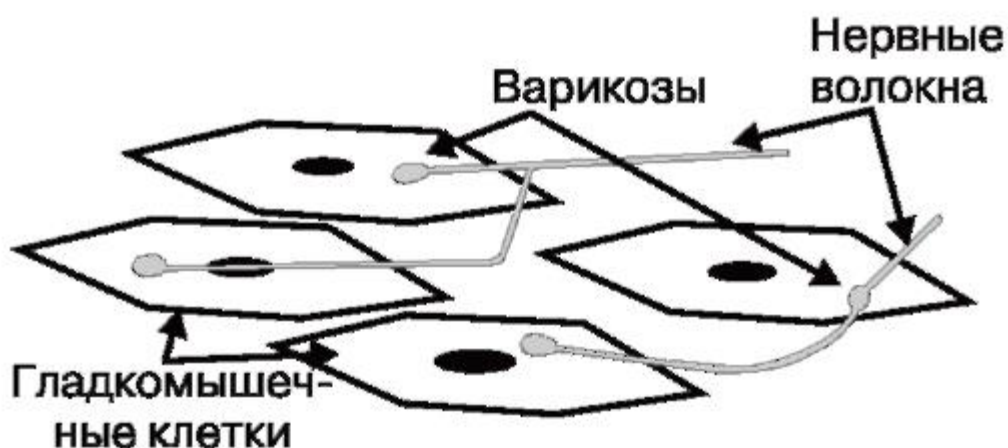


Рис. 4.10. Схематическое изображение мультиунитарной гладкой мышцы. Каждая гладкомышечная клетка иннервируется нервным волокном

Электрическая активность клеток гладкой мышцы

Мембранный потенциал в гладкомышечных клетках в условиях физиологической нормы варьирует от -35 до -70 мВ. Например, мембранный потенциал в гладкомышечных клетках продольного слоя пищеварительного тракта, как правило, меньше на несколько милливольт, чем циркулярного. Это обуславливает более высокую возбудимость гладкомышечных клеток продольного слоя и их сократительные свойства.

Гладкие мышцы сокращаются как при медленных изменениях величины мембранного потенциала, так и при генерации потенциала действия. Амплитуда колебаний *медленных волн мембранного потенциала* составляет $-20...-30$ мВ. При достижении критического уровня деполяризации в клетках генерируются единичные импульсы либо серии потенциалов действия, которые вызывают сокращение гладкой мышцы. В унитарных гладких мышцах медленные волны колебания величины мембранного потенциала обусловлены спонтанным изменением проницаемости мембраны ионов натрия и кальция. Мембрана гладкомышечных клеток унитарных мышц способна деполяризоваться при ее растяжении. Возникающая при этом деполяризация может комбинироваться с амплитудой медленных волн деполяризации, вызывать генерацию серии потенциалов действия и, как следствие, мышечное сокращение. Подобный тип активности характерен для полостных органов пищеварительного тракта при растяжении их стенок в процессе пищеварения или повышения внутриполостного давления.

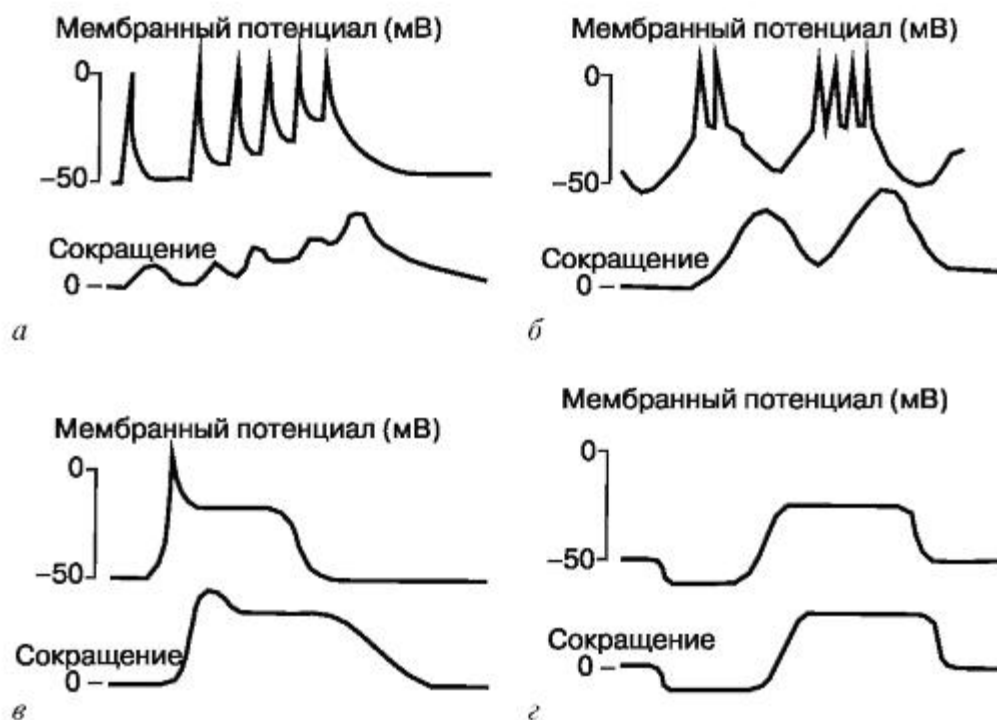


Рис. 4.11. Особенности взаимодействия между мембранными потенциалами и развиваемым при сокращении напряжением в гладких мышцах: *а* - генерация потенциалов действия на мембране гладкомышечной клетки вызывает сокращение гладкой мышцы; *б* - медленные изменения мембранного потенциала гладкомышечной клетки приводят к генерации потенциалов действия; *в* - во время плато потенциала действия возникает длительное сокращение гладкомышечной клетки; *г* - деполяризация мембраны клеток гладких мышц сопровождается увеличением степени сокращения их волокон без генерации потенциалов действия

В мультиунитарной гладкой мышце (в стенке кровеносных сосудов), состоящей из отдельных гладкомышечных клеток, электрическая активность не передается от одной клетки к другой. В данном типе гладких мышц степень сокращения пропорциональна степени деполяризации мембраны гладкомышечной клетки даже в отсутствие генерации потенциалов действия (рис. 4.11). Отсутствие потенциалов действия в мультиунитарной гладкой мышце не исключает реакцию ее гладкомышечных клеток на ацетилхолин или норадреналин. Эти нейротрансмиттеры при связывании с рецепторами мембраны гладкомышечной клетки вызывают ее локальную деполяризацию, которая распространяется электротонически на все волокно, вызывая его сокращение. Например, окончания нервов, иннервирующих радужку, пиломоторные подкожные мышцы секретируют ацетилхолин или норадреналин, которые вызывают деполяризацию мембраны гладкомышечных клеток и последующее их быстрое сокращение.

Функция нервно-мышечного синапса гладкой мышцы

Вегетативные нервные волокна, иннервирующие гладкую мышцу, имеют многочисленные расширения (варикозы). В среднем *варикозы* составляют в длину порядка 2 мкм и 1 мкм в диаметре и расположены с интервалом 5-10 мкм. В местах варикозов нервное волокно не имеет швановских клеток, и поэтому химические субстанции высвобождаются из них путем простой диффузии. В варикозах существуют два типа везикул, наполненных медиаторами: *маленькие плотные везикулы*, в которых содержатся ацетилхолин, норадреналин и АТФ, и *большие плотные везикулы*, содержащие норадреналин, АТФ и нейропептиды. Ацетилхолин и норадреналин являются медиаторами в гладкой мышце. Их возбуждающий и тормозной эффекты обусловлены типом адрено- и холинорецепторов на мембране каждой гладкомышечной клетки. Процесс высвобождения медиатора идентичен таковому в нервномышечном синапсе.

Например, в мультиунитарной гладкой мышце щель между мембраной гладкомышечной клетки и нервом очень мала (порядка 20-30 мкм), и эта мышца имеет латентный период реакции на действие медиатора порядка 10 мс, как в скелетной мышце. В случае если расстояние для диффузии высвобождаемого в варикозах медиатора больше (диффузионный контакт), то в ответ на возбуждение нерва сокращение гладкой мышцы начинается через 0,2-30 с.

Роль кальмодулина, миозиновой киназы и ионов кальция в сокращении гладкой мышцы

В отсутствие действия гормонов на гладкую мышцу или при отсутствии активности вегетативной нервной системы, т. е. в условиях покоя, в цитоплазме гладкомышечных клеток концентрация ионов кальция в среднем составляет 100-150 нМ/л. Мышечное сокращение начинается при концентрации ионов кальция в цитозоле порядка 200 нМ/л, а максимальное сокращение гладкие мышцы развивают при концентрации ионов Ca 0,8-1,0 мкМ/л.

В гладкой мышце источниками для внутриклеточного повышения концентрации ионов кальция являются внеклеточная среда и/или саркоплазматический ретикулум. Как правило, в гладкомышечной клетке внеклеточная среда и саркоплазматический ретикулум служат источниками цитозольной концентрации ионов кальция. Кальциевые ионные каналы саркоплазматического ретикулума открываются при распространении потенциалов действия на мембрану *кавеол* гладкомышечной клетки (рис. 4.12). В этом процессе участвуют система G-белка, фосфолипаза C и вторичный посредник инозитол-3-фосфат.

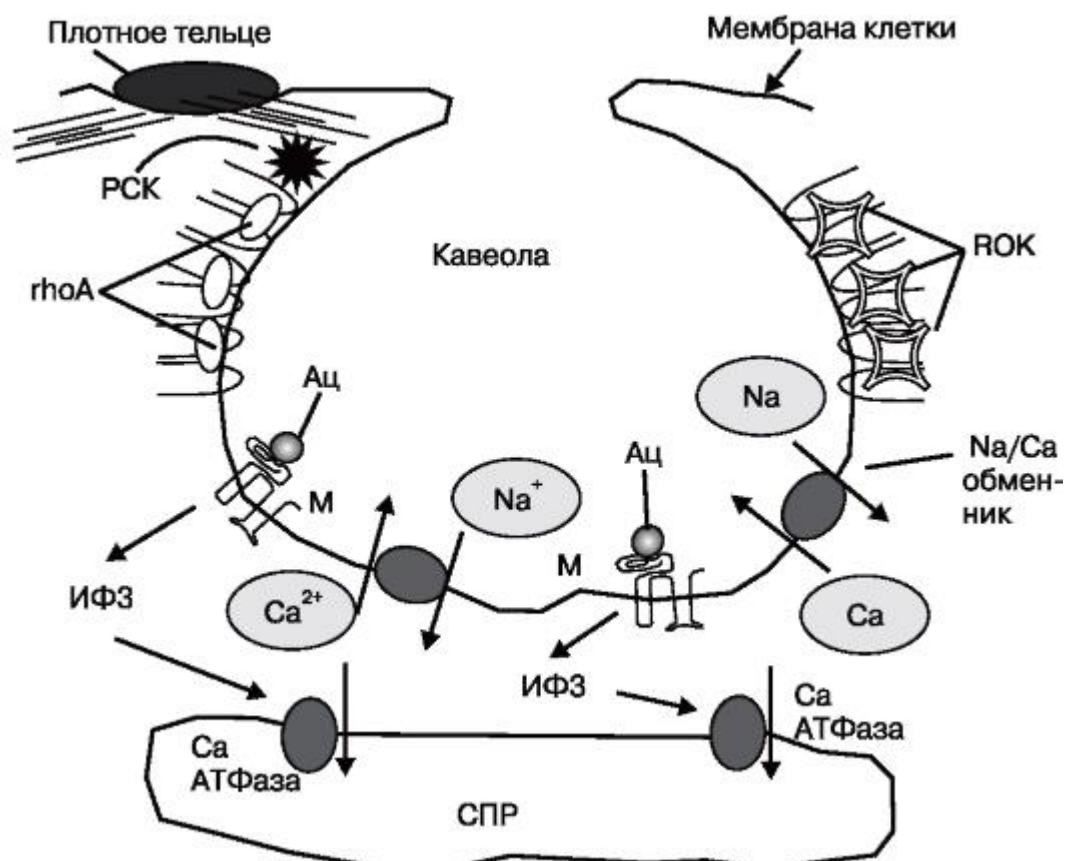


Рис. 4.12. Схема активации гладкой мышцы агонистом. Связывание молекулы ацетилхолина (Ац) с мускариновым рецептором (М) мембраны *кавеолы* гладкомышечной клетки активирует вторичный посредник - инозитол-3-фосфат (ИФЗ), который вызывает высвобождение ионов Ca из саркоплазматического ретикулума (СПР). Часть ионов Ca с помощью мембранного белка обменника выводится из саркоплазмы во внеклеточную среду. Стимуляция мускариновых рецепторов вызывает перемещение к клеточной

периферии сигнальных молекул, значимых для силы мышечного сокращения (РСК, ROK, rhoA)

Из внеклеточной среды ионы кальция диффундируют внутрь гладкомышечной клетки во время волны деполяризации мембраны гладкомышечных клеток и/или генерации потенциалов действия, когда в мембране открываются кальциевые ионные каналы. Ионы кальция путем медленной диффузии поступают внутрь гладкомышечной клетки, и при достижении порогового уровня концентрации в саркоплазме начинается мышечное сокращение гладкомышечной клетки. Ионы кальция медленно диффундируют через каналы мембраны из интерстициальной среды, и поэтому сокращение гладкой мышцы начинается через 50-100 мс после волны деполяризации и/или генерации потенциалов действия.

Как только концентрация ионов кальция в саркоплазме гладкомышечных клеток достигает пороговой величины, эти ионы начинают связываться с белком *кальмодулином*, и комплекс ионы кальция-кальмодулин активирует фермент *миозиновую киназу*, который, в свою очередь, фосфорилирует одну из легких цепей головки миозина. После этого головки поперечных мостиков миозина приобретают способность циклически связываться с актином по типу замыкание-сокращение-размыкание, и начинается процесс сокращения гладкой мышцы. По аналогии с поперечно-полосатой мышцей в гладкой мышце АТФ является источником энергии для актомиозинового взаимодействия.

Поскольку в гладкомышечной клетке деполяризация и/или генерация потенциалов действия происходят периодически, то после достижения максимума сокращения через 500 мс в течение 1-2 с в гладких мышечных клетках медленно уменьшается сила сокращения, и они полностью расслабляются через 1-3 с. Если в скелетной мышце в ответ на одиночный потенциал действия начинается цикл активности практически всех поперечных мостиков в мышечном волокне, то в гладкой мышце только часть поперечных мостиков активируется на большинство стимулов. Напряжение, возникающее в гладкой мышце, в норме зависит от колебаний цитозольного содержания ионов кальция. Чем больше возрастает концентрация ионов кальция, тем большее число поперечных мостиков активируется, тем выше напряжение гладкой мышцы. В некоторых мышцах цитозольная концентрация ионов кальция достаточна для поддержания низкого уровня активности поперечных мостиков миозина в отсутствие внешних гормональных или нервных стимулов. Эта активность называется тонусом гладкой мышцы и зависит от изменения факторов, которые влияют на концентрацию ионов кальция в цитоплазме гладкомышечной клетки. На напряжение гладких мышц воздействуют такие локальные факторы, как паракринные агенты, кислотность среды, концентрация кислорода, осмолярность и ионный состав внеклеточной жидкости.

Сокращение гладких мышц происходит медленно, что обусловлено низкой скоростью работы цикла замыкание-размыкание поперечных мостиков и низкой скоростью процесса *электромеханического сопряжения*. Кроме того, цикл замыкание-сокращение-размыкание поперечных мостиков миозина в гладких мышечных клетках совершается с частотой примерно в 10-300 раз меньшей, чем в скелетной мышце. Наконец, поперечные мостики миозина длительное время могут находиться в замкнутом состоянии с нитями актина, что обусловлено низкой АТФазной активностью головок поперечных мостиков миозина, медленным гидролизом АТФ. В результате гладкая мышца может длительное время сохранять тоническое сокращение, например, сфинктеров пищеварительного тракта. В гладкой мышце после развития максимального напряжения уменьшается активация сократительного аппарата, что проявляется замедлением процесса размыкания в циклической работе поперечных мостиков миозина. Этот процесс, получивший название «механизм замка», поддерживает на протяжении многих часов тоническое сокращение при минимальных затратах энергии (1/10-1/300 от таковых скелетной мышцы) и незначительной активности нервов, иннервирующих

гладкомышечные клетки. Гладкие мышцы полых висцеральных органов способны восстанавливать напряжение в течение нескольких секунд или минут после укорочения или растяжения мышечных волокон. После цикла размыкание-замыкание поперечных мостиков миозина с нитями актина гладкой мышцы ее длина может непрерывно изменяться, но напряжение стенки полых висцеральных органов остается постоянным. Благодаря этому феномену внутри них давление сохраняется на постоянном значении, несмотря на изменение их объема. Этот феномен называется *стресс-релаксацией*, благодаря которому, например, в мочевом пузыре поддерживается постоянная величина давления мочи. Это способствует постепенному наполнению мочевого пузыря мочой до порога раздражения рецепторов растяжения его стенки, что периодически вызывает рефлекс мочеиспускания.

Физиологические параметры сокращения гладкой мышцы

Максимальная сила гладкой мышцы больше ($4-6 \text{ кг/см}^2$), чем таковая у скелетной мышцы ($2-3 \text{ кг/см}^2$), а степень укорочения во время сокращения достигает $2/3$ ее максимальной длины (скелетная мышца не более $1/3-1/4$ своей длины). Актиновые филаменты в гладкой мышце имеют разную длину и поэтому способны продвигаться на значительно большую длину относительно нитей миозина, что позволяет висцеральным органам изменять свой диаметр в широком диапазоне.

4.7. ФУНКЦИИ МЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА

Клетки сердечной мышцы подразделяются на сократительные кардиомиоциты, которые образуют предсердия и желудочки (миокард), и клетки синусного узла и проводящей системы сердца, которые генерируют и проводят электрические импульсы к кардиомиоцитам и не обладают сократительной способностью. Мембраны прилегающих кардиомиоцитов сливаются между собой, образуя плотные контакты (нексусы), которые являются местом низкого электрического сопротивления между клетками. Благодаря нексусам кардиомиоциты объединены в функциональный синтиций. Понятие «функциональный синтиций» обычно относят к сердечной мышце, чтобы показать, как сердце является единым в функциональном отношении органом в результате взаимодействия отдельных сердечных мышечных клеток.

Потенциалы покоя и действия кардиомиоцитов

Потенциал покоя кардиомиоцитов равен -90 мВ . Мышечные клетки синоатриального узла и клетки проводящей системы сердца имеют меньший, чем кардиомиоциты, мембранный потенциал, амплитуда которого находится в пределах $-60...-70 \text{ мВ}$.

Потенциал действия кардиомиоцитов состоит из фазы деполяризации, фазы плато и фазы реполяризации (рис. 4.13), и их формирование обусловлено трансмембранными токами ионов натрия, кальция и калия.

Фаза деполяризации потенциала действия в кардиомиоците. Потенциал действия на мембране волокон Пуркинье проводящей системы сердца электротонически посредством вставочных дисков (*нексусов*) вызывает деполяризацию мембранного потенциала кардиомиоцитов до порога возбуждения (E_k), который составляет -60 мВ . Деполяризация мембранного потенциала кардиомиоцитов по закону «все или ничего» вызывает открытие в мембране кардиомиоцитов быстрых потенциалзависимых натриевых ионных каналов. Входящий натриевый ток сдвигает заряд мембраны в сторону равновесного натриевого потенциала (E_{Na^+} составляет $+70 \text{ мВ}$), и в результате происходит перезарядка мембраны сократительных клеток сердца. Фаза деполяризации кардиомиоцитов развивается быстро, и за 2 мс потенциал достигает $+30 \text{ мВ}$. В эту фазу мембрана кардиомиоцитов утрачивает свою возбудимость (абсолютная рефрактерность). Деполяризация мембраны кардиомиоцитов вызывает инактивацию быстрых натриевых ионных каналов и открытие потенциалзависимых калиевых ионных каналов. Как только на мембране кардиомиоцитов

начинает доминировать калиевый ток (I_K), то потенциал действия, достигнув своего максимального значения (пик потенциала), переходит в фазу быстрой реполяризации. Однако фаза быстрой реполяризации кардиомиоцитов в начальной ее стадии переходит в фазу плато потенциала действия.

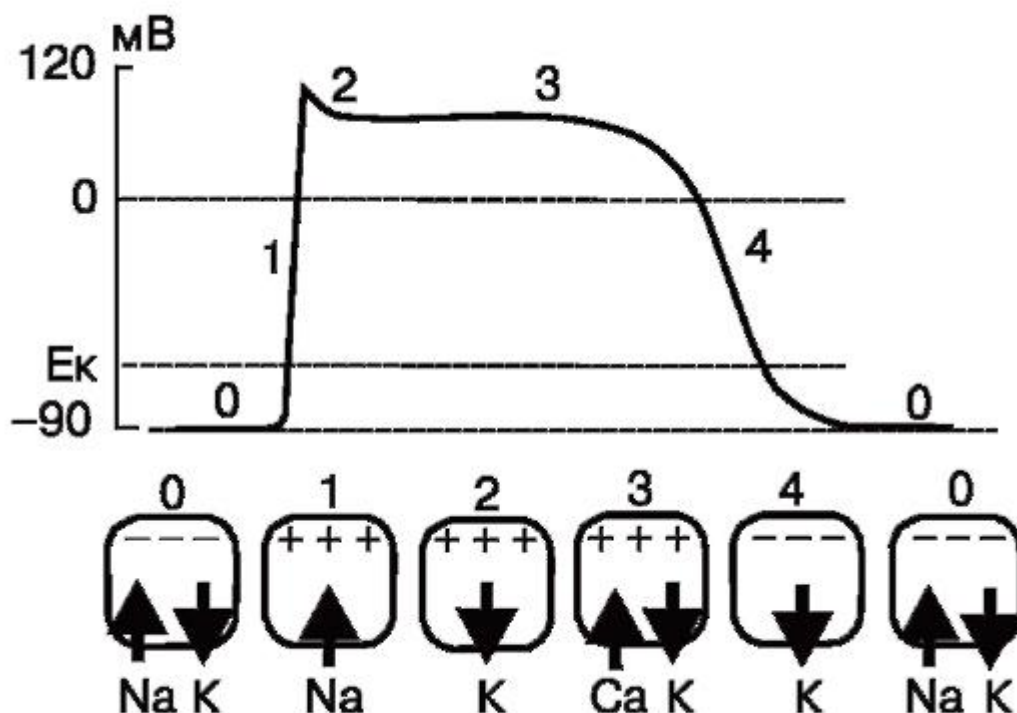


Рис. 4.13. Диффузия ионов через мембрану кардиомиоцита во время генерации потенциала действия: 0 - потенциал покоя; 1 - фаза деполяризации; 2 - фаза быстрой реполяризации; 3 - фаза плато; 4 - фаза медленной реполяризации. Стрелками обозначено направление диффузии ионов через мембрану кардиомиоцита

Фаза плато потенциала действия в кардиомиоцитах. В фазе деполяризации под влиянием уменьшения потенциала на мембране кардиомиоцитов в ней открывается X-тип потенциалзависимых кальциевых ионных каналов, которые способны оставаться в открытом состоянии примерно 200 мс (варьирует от 150 до 400 мс). Входящий кальциевый ток (I_{Ca}) уравнивается выходящим калиевым током. Поэтому мембранный потенциал кардиомиоцитов удерживается на относительно постоянном уровне, а процесс реполяризации длится несколько сотен миллисекунд. Время фазы плато обуславливает продолжительность периода абсолютной рефрактерности сердечной мышцы, который в среднем равен 270 мс. В этих условиях сердечная мышца сокращается по типу одиночного мышечного сокращения и осуществляет функцию насоса.

Фаза реполяризации потенциала действия в кардиомиоцитах. После закрытия кальциевых ионных каналов выходящий калиевый ток (I_K) снижает потенциал на мембране кардиомиоцитов в течение порядка 50 мс до -90 мВ. В конце фазы реполяризации часть инактивированных натриевых ионных каналов мембраны кардиомиоцитов переходит в закрытое состояние, что соответствует периоду *относительной рефрактерности*. После восстановления потенциала покоя на мембране кардиомиоцитов закрываются потенциалзависимые калиевые ионные каналы, а натриевые потенциалзависимые ионные каналы переходят в закрытое состояние. С этого момента кардиомиоциты приобретают нормальный уровень возбудимости и реагируют на очередной импульс, исходящий от клеток проводящей системы сердца.

Пейсмекерная активность клеток синоатриального узла

Мембранный потенциал клеток синоатриального узла равен -60 мВ, но ему характерна медленная деполяризация величины потенциала синоатриальных мышечных клеток, которая называется *спонтанной диастолической деполяризацией* (рис. 4.14).

В синоатриальных мышечных клетках после восстановления исходной величины мембранного потенциала спонтанно возникают входящие ионные токи (I_{Na^+} и $I_{Ca^{2+}}$), которым противодействует выходящий калиевый ток (I_K). Финальная фаза пейсмекерного потенциала, т. е. приближение его амплитуды к критическому уровню деполяризации мембраны в клетках синоатриального узла, связана с открытием T-типа потенциалзависимых кальциевых ионных каналов. В этих условиях под влиянием токов ионов натрия и кальция деполяризация мембраны синоатриальных мышечных клеток достигает критического уровня, и в клетках синоатриального узла генерируется очередной потенциал действия, который распространяется по проводящей системе сердца и является раздражителем для кардиомиоцитов.

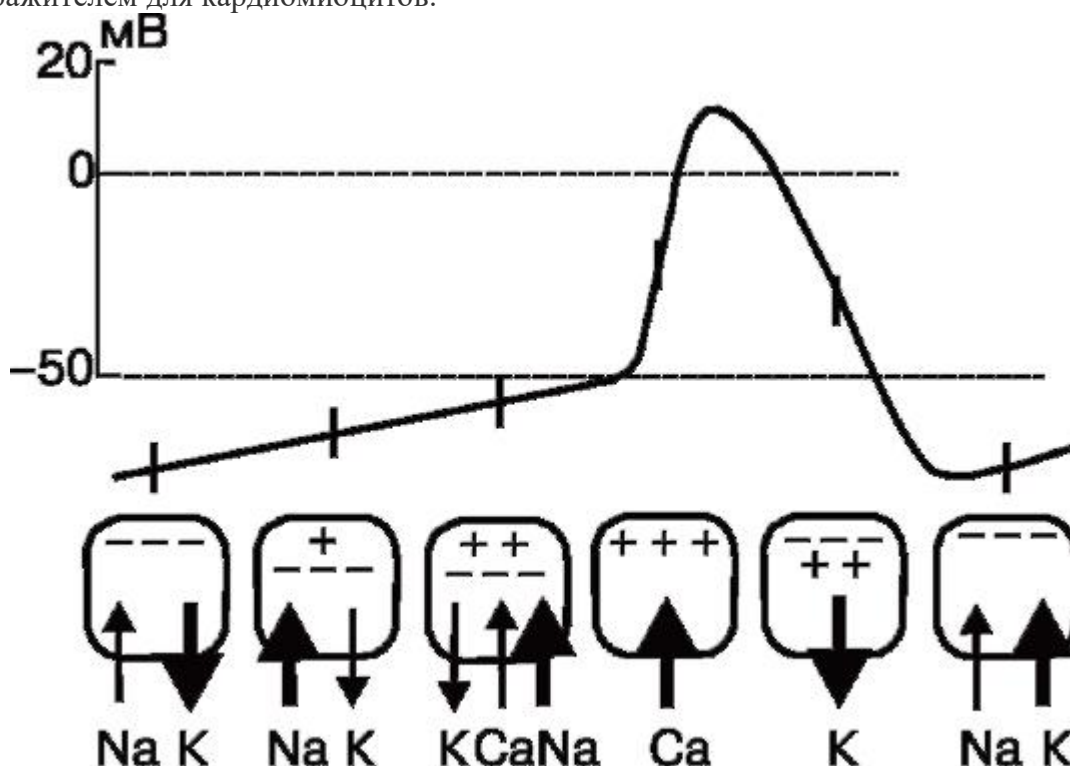


Рис. 4.14. Диффузия ионов через мембрану пейсмекерной клетки синоатриального узла во время генерации потенциала действия. Стрелками обозначено направление диффузии ионов Na, Ca, K. Толщина стрелок условно показывает количественное различие в диффузии ионов

Клетки, расположенные в центре синоатриального узла, имеют большую скорость развития пейсмекерного потенциала и высокую частоту генерации потенциалов действия. Клетки периферических областей этого узла имеют более медленные изменения пейсмекерных потенциалов, но большее число миофиламент. Это обуславливает постепенный переход от миоцитов с пейсмекерными свойствами у клеток центральной области синоатриального узла к миоцитам с сократительными свойствами. Частота сокращения сердца в покое (порядка 70 в минуту) обусловлена тормозным действием блуждающего нерва на пейсмекерные клетки центральной области синоатриального узла.

Роль тропонина, тропомиозина и ионов кальция в сокращении кардиомиоцитов

Механизм сокращения сердечных мышечных клеток, в основном, идентичен таковому в скелетных мышечных клетках. Ионы кальция являются «ключом» к сокращению миокарда, поскольку они выполняют связующую функцию между деполяризацией мембраны кардиомиоцитов, вызванной распространяющимся

потенциалом действия по их поверхности и укорочением саркомеров в сократительных клетках сердца.

Электромеханическое сопряжение в кардиомиоцитах. В сократительных клетках сердца процесс электромеханического сопряжения обусловлен ионами кальция внеклеточной среды, и электромеханическое сопряжение в кардиомиоцитах отсутствует при пониженной концентрации ионов кальция в интерстициальной среде. Концентрация ионов кальция в саркоплазме невозбужденного кардиомиоцита составляет 0,1 пикомоль/л (менее 10^{-7} М/л). В электромеханическом сопряжении сердечных мышечных клеток сердца участвуют потенциалзависимые дигидропиридиновые рецепторы мембраны t-трубочек и рианодиновые рецепторы мембраны саркоплазматического ретикулула. Оба белка являются медленными кальциевыми ионными каналами. В фазе деполяризации потенциалов действия мембраны кардиомиоцитов открываются потенциалзависимые кальциевые ионные каналы мембраны t-трубочек. Ионы кальция по концентрационному градиенту поступают внутрь кардиомиоцитов и связываются с *кальмодулином*, расположенным на рианодиновом рецепторе или кальциевом ионном канале саркоплазматического ретикулула. Белок кальмодулин открывает кальциевые ионные каналы саркоплазматического ретикулула, и в результате диффузии ионов кальция их концентрация в саркоплазме повышается до пороговой (примерно 1 мкмоль/л). При пороговой концентрации в цитозоле кардиомиоцитов ионы кальция начинают взаимодействовать с тропонином, и комплекс тропонин-тропомиозин открывает места связывания на актиновом филаменте для поперечных мостиков миозина.

В отличие от скелетной мышцы в кардиомиоцитах концевая NH₂-область тропонина С содержит только одно место связывания ионов кальция. В результате даже при максимальной концентрации ионов кальция в цитозоле кардиомиоцитов (10 мкмоль/л) не происходит полной активации ионами кальция тропонина С. Это не приводит к открытию всех мест связывания поперечных мостиков с актиновыми филаментами и создает потенциальные условия для дополнительной активации сократительной способности сердечной мышцы уже непосредственно в процессе самого сокращения миокарда. Например, под влиянием циклических процессов замыкание-сокращение-размыкание поперечных мостиков миозина дополнительно увеличивается связывание ионов кальция с тропонином С.

В кардиомиоцитах имеет место так называемое *кальций-индуцированное высвобождение* ионов кальция, проявляющееся в том, что во время фазы плато потенциала действия открытие одного кальциевого ионного канала является сигналом для открытия других кальциевых каналов эндоплазматической сети. В результате из саркоплазматического ретикулула в цитоплазму кардиомиоцитов поступает нарастающее количество ионов кальция, что существенно увеличивает силу сокращения сердечной мышцы.

Механизм расслабления кардиомиоцитов

После восстановления исходной величины мембранного потенциала мембраны кардиомиоцитов в них начинается процесс расслабления, который обусловлен закрытием медленных кальциевых ионных каналов мембраны t-трубочек, с одной стороны, и, с другой стороны, мембраны саркоплазматического ретикулула. В условиях прекращения поступления ионов кальция из саркоплазматического ретикулула в межфибрилярное пространство кардиомиоцитов Са-АТФаза мембраны ретикулула активно закачивает в него ионы кальция из цитоплазмы в ретикулум, а Na-, Са-обменник выводит эти ионы в интерстициальную среду. Как только концентрация ионов кальция в межфибрилярном пространстве становится ниже порога активации ионами кальция тропонина С, тропонин-тропомиозиновый комплекс закрывает места связывания на актиновых филаментах. В результате поперечные мостики миозина не могут совершать цикл замыкание-размыкание и миокард расслабляется, что соответствует фазе диастолы сердечного цикла.

Процесс расслабления миокарда ускоряется белком мембраны саркоплазматического ретикулума *фосфоламбаном*, который активирует Са-АТФазу в его мембране, повышая сродство ионов кальция к Са-АТФазе. Это резко увеличивает скорость активного транспорта ионов кальция из цитоплазмы внутрь саркоплазматического ретикулума. При воздействии адреналина или норадреналина на β_1 -адренорецепторы мембраны кардиомиоцитов фосфоламбан увеличивает кальциевую чувствительность Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума. Это повышает скорость снижения цитозольной концентрации ионов кальция в фазу диастолы сердца и приближает миокард по его физиологическим свойствам к скелетным мышечным волокнам.

Контрольные вопросы

1. Что включает в себя понятие «электромеханическое сопряжение»?
2. Дайте характеристику молекулярному процессу мышечного сокращения после взаимодействия ионов Ca^{2+} с тропонином.
3. Какой процесс при мышечном сокращении усиливает гидролиз АТФ?
4. Что является функциональной единицей мышцы?
5. Комплекс каких мышечных волокон представляет собой мышца организма человека?
6. Что такое кислородный долг мышцы после ее сократительной активации, и как он компенсируется?

РАЗДЕЛ II. РЕГУЛИРУЮЩИЕ И УПРАВЛЯЮЩИЕ СИСТЕМЫ

Организм человека представляет собой сложную саморегулирующуюся иерархическую систему, которая обменивается с окружающей средой веществом, энергией и информацией. В ходе непрерывного взаимодействия со средой организм проявляет себя как реактивная система, приспосабливающая свои физиологические процессы к меняющимся условиям среды для уравнивания с ней (гомеостазис), и одновременно как активная система, изменяющая среду в собственных целях и для удовлетворения своих потребностей (поведение). Как в том, так и в другом случае необходима интеграция всех иерархических уровней организации живой системы: молекулярного, субклеточного, клеточного, тканевого, органного. Согласование биофизических, биохимических и физиологических процессов, происходящих в тканях и органах, а также приспособление этих процессов к изменяющимся условиям внешней среды осуществляют регулирующие и управляющие системы организма: нервная и эндокринная.

Под регуляцией в физиологии понимается активное управление функциями биологической системы (вплоть до организма в целом и его поведения) с целью поддержания оптимального уровня ее жизнедеятельности и приспособления системы к меняющимся условиям внешней среды.

Изменение параметров функций при поддержании их в границах гомеостазиса происходит на каждом уровне организации или в любой иерархической системе за счет *саморегуляции*, т. е. внутренних для системы механизмов управления жизнедеятельностью. Так, например, уменьшение кровоснабжения ткани ведет к образованию в ней химических веществ, расширяющих артерии и восстанавливающих тем самым приток крови. Такие механизмы саморегуляции получили название *местных*.

Для осуществления функций организма в целом необходима взаимосвязь и взаимозависимость функций составляющих его систем. Поэтому наряду с внутренними механизмами саморегуляции систем в организме должны существовать и внешние для каждой из них механизмы регуляции, соподчиняющие и координирующие деятельность систем. Например, для реализации функции перемещения тела человека в пространстве необходимо изменение деятельности не только скелетных мышц, но и кровообращения, дыхания, обмена веществ и т. п. Изменения параметров этих функций реализуются под влиянием сформировавшейся в процессе эволюции специализированной системы регуляции функций.

Однако и организму в целом присуща саморегуляция жизненных процессов, позволяющая осуществлять приспособление к меняющимся условиям существования. Организм является самоорганизующейся системой, т. е. сам выбирает и поддерживает значения огромного числа параметров функций, меняет их в зависимости от собственных потребностей, что позволяет ему обеспечивать оптимальный характер функционирования. Так, например, при низких температурах внешней среды организм снижает температуру поверхности тела (чтобы уменьшить теплоотдачу), повышает скорость окислительных процессов во внутренних органах и мышечную активность (чтобы увеличить теплообразование). Одновременно реализуется и адаптивное поведение - человек утепляет жилище, меняет одежду (для увеличения теплоизолирующих свойств), причем делает это даже заранее, опережающе реагируя на изменения внешней среды.

Основой физиологической регуляции является передача и обработка *информации*. Под термином «информация» следует понимать все, что несет в себе отражение фактов или событий, которые произошли, происходят или могут произойти. Информация содержит количественные характеристики определенных параметров внешней и внутренней среды организма, поэтому особую важность имеет ее объем. Примером способа количественного выражения информации, принятого в информатике как науке и используемого в организме, является двоичная система.

Единицей количества в таком случае является бит, характеризующий информацию, получаемую при выборе одного из двух одинаково вероятных состояний, например, да - нет, все - ничего, быть - не быть и т. п. Материальным носителем информации является *сигнал*, в форме которого и передается информация. Это могут быть как физические, так и химические сигналы, например электрические импульсы, форма молекулы, концентрация молекул и т. д. В тех случаях, когда регуляторным сигналом являются электрические импульсы (нервные потенциалы), регуляция функций осуществляется нервной системой. В случаях, когда регуляторный сигнал представлен химическими молекулами, находящимися в жидкостях внутренней среды, регуляцию называют гуморальной. Она осуществляется либо тканевыми метаболитами, либо специальной эндокринной системой.

Центральная нервная система обеспечивает согласованное взаимодействие органов и частей организма, участвующих в той или иной его реакции на воздействие среды, и формирует поведение, направленное на удовлетворение потребностей и преобразование среды. Центральная нервная система постоянно получает информацию об изменениях среды и может немедленно запускать в ответ на них врожденный комплекс стандартных приспособительных реакций - рефлексов, проявляющихся мышечными сокращениями или секрецией желез.

Сокращениями скелетных мышц управляет соматическая нервная система, посредством которой регулируются не только рефлекторные мышечные реакции, но и произвольные сокращения мышц, необходимые для активного взаимодействия человека со средой. Вегетативная нервная система иннервирует гладкие мышцы внутренних органов, сердце и железы внешней секреции; она осуществляет нервную регуляцию параметров внутренней среды организма. Регуляторная функция вегетативной нервной системы в отличие от соматической непосредственно не контролируется сознанием и осуществляется произвольно. Однако нервные центры головного и спинного мозга координируют активность соматической и вегетативной нервной системы и согласуют друг с другом их ответные реакции.

Эндокринные железы или железы внутренней секреции выделяют в кровь гормоны - химические вещества, предназначенные для передачи специфических управляющих сигналов другим клеткам. Специфичность действия гормонов определяется рецепторами, расположенными на мембранах клеток-мишеней и принимающих адресованные им сигналы, под влиянием которых происходят изменения функциональной активности управляемых клеток. Нервные клетки тоже используют химические вещества для передачи сигналов, такие вещества называются нейромедиаторами. Нейроны могут действовать только на такие клетки, которые образуют с ними функциональные соединения - синапсы, а поэтому действие медиаторов проявляется немедленно и только в синапсе. Гормоны поступают в общий кровоток и поэтому способны влиять на большое количество клеток, имеющих специфические рецепторы для связывания гормонов. Гормональная регуляция осуществляется значительно медленнее, чем нервная, однако гормональные влияния проявляются гораздо дольше, чем изменения, происходящие под влиянием нейромедиаторов. Нервная и гормональная регуляция функций взаимно дополняют друг друга и осуществляются согласованно.

Следует в то же время подчеркнуть, что как нервная, так и эндокринная система являются функциональными системами и находятся в организме в ряду других систем (см. раздел III) с присущими им специфическими функциями. И только чисто в дидактических целях - чтобы подчеркнуть их особую значимость в общеинтегративных, регуляторных процессах организма - эти системы выделены в особый раздел управления и контроля физиологических функций и процессов в организме.

ГЛАВА 5. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

5.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ

Обработка информации, поступающей из внешней и внутренней среды, осуществляется в организме с помощью управляющей системы, или *системы регуляции*. Она состоит из отдельных структурных элементов, связанных информационными каналами. Управляющее устройство (например, центральная нервная система) получает информацию о деятельности системы, обрабатывает ее в соответствии с имеющейся программой оптимизации функций (врожденной или приобретенной на основе жизненного опыта) и посылает управляющие сигналы к исполнительным органам и системам. Входные каналы связи (нервы, жидкости внутренней среды) передают нервные импульсы или информационные молекулы веществ, сигнализирующие о состоянии внутренней среды и параметрах функций в управляющее устройство, а выходные каналы связи - от управляющего устройства к исполнительным органам. Датчики (сенсорные рецепторы) воспринимают информацию из внешней или внутренней среды на входе системы. Сигналы, идущие по выходным каналам связи из управляющего устройства и предназначенные для изменения функции, воспринимаются образованиями, располагающимися на исполнительных клетках (мембранные рецепторы). Часть управляющего устройства, служащая для хранения информации, называется запоминающим устройством (память мозга). Характер переработки поступающих сигналов зависит от той информации, которая записана в аппарате памяти управляющего устройства системы регуляции.

Уровни организации системы регуляции

Система регуляции физиологических функций организма человека представляет собой иерархическую структуру трех уровней.

Первый уровень системы регуляции состоит из относительно автономных местных систем, поддерживающих физиологические константы, задаваемые метаболическими потребностями организма. Так поддерживаются, в частности, осмотическое давление крови, вентиляционно-перфузионные отношения в легких, тканевой кровотока. Для реализации механизмов этого уровня не обязательны сигналы из управляющего устройства центральной нервной системы, они обеспечиваются местными реакциями метаболической природы и носят поэтому название «местная саморегуляция».

Второй уровень системы регуляции осуществляет приспособительные реакции в связи с изменениями внутренней среды. Этот уровень представлен спинным и продолговатым мозгом или отдельными эндокринными железами (околощитовидные железы секретируют гормон паратирин при снижении уровня кальция в крови, β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы секретируют гормон инсулин при повышении уровня сахара в крови). На этом уровне задается величина физиологических параметров, которые в дальнейшем могут поддерживаться системами первого уровня. Здесь подбирается оптимальный режим работы физиологических систем для адаптации организма к внешней среде.

Третий уровень системы регуляции, представленный, как правило, образованиями головного мозга (гипоталамус, лимбическая система, кора больших полушарий), обеспечивает анализ и оценку состояния внутренней и внешней среды, настройку режимов работы первого и второго уровней, гарантирующих в итоге изменение вегетативных функций или поведения всего организма с целью оптимизации его жизнедеятельности.

Типы и механизмы регуляции

На всех трех уровнях структурной организации системы регуляции возможны 3 типа регуляции:

- 1) по возмущению, или адаптивная регуляция;
- 2) по отклонению, или гомеостатическая регуляция;
- 3) по упреждению, или опережающая регуляция.

Регуляция по возмущению (саморегуляция по входу) системы возможна для систем, имеющих связи с внешней для них средой. Этот тип регуляции включается в тех случаях, когда на живую систему оказывает воздействие внешний для нее фактор, меняющий условия ее существования. Например, регуляция дыхания обычно обеспечивает оптимальную для метаболизма клеток взаимосвязь процессов газообмена в легких, транспорта газов кровью и газообмена крови с клетками в тканях. Физическая же нагрузка, не являющаяся частью структуры приведенной системы (внешняя для нее), представляет собой возмущающее воздействие, и, поскольку физическая нагрузка ставит новые условия в виде повышенной потребности мышц в кислороде, реализуется регуляция по возмущению, меняющая интенсивность составляющих дыхание процессов. В равной мере регуляция постоянства температуры тела подразумевает взаимосвязь процессов образования тепла в организме и его отдачи в окружающую среду. Изменение температуры окружающей среды, например повышение ее, является возмущающим раздражителем, воспринимается терморепцепторами кожи и слизистых оболочек. От этих рецепторов по входному каналу связи (нервным проводникам) сигнал поступает в управляющее устройство (нервный центр), меняющее путем выходных сигналов процессы образования и отдачи тепла так, чтобы поддерживать температуру тела на постоянном уровне. Этот тип регуляции получил название *адаптивной регуляции*, так как она способствует быстрому приспособлению организма к изменившимся условиям среды.

Регуляция по отклонению (саморегуляция по выходу системы) возникает при отклонении параметров функции за пределы диапазона физиологических колебаний. Регуляция обеспечивается сравнением имеющихся параметров реакции физиологических систем с требующимися в конкретных условиях, определением степени рассогласования между ними и включением исполнительных устройств для устранения этого рассогласования. Частным примером регуляции по отклонению является поддержание физиологических констант внутренней среды. Стоит только отклониться от заданного уровня и повыситься в крови напряжению углекислого газа из-за недостаточного его удаления через легкие или повышенного образования в тканях, как начнут реализовываться регуляторные механизмы, направленные на восстановление и поддержание гомеостаза. Этот тип регуляции поэтому называется *гомеостатической регуляцией*, ее реакции направлены, например, на устранение описанного сдвига содержания CO₂: образование углекислоты и бикарбоната натрия, связывание водородных ионов буферными системами, повышение выведения протонов через почки, активация дыхания для выведения углекислого газа во внешнюю среду.

Регуляция по отклонению требует наличия канала связи между выходом системы регуляции и ее центральным аппаратом управления и даже между выходом и входом системы регуляции. Этот канал связи получил название механизма *обратной связи*. Именно обратная связь позволяет регуляции по отклонению работать в двух режимах: компенсационном и слежения. *Компенсационный* режим обеспечивает быструю корректировку рассогласования реального и оптимального состояния физиологических систем при внезапных влияниях среды, т. е. оптимизирует реакции организма. При режиме *слежения* регуляция осуществляется по заранее заданным программам, а обратная связь контролирует соответствие параметров деятельности физиологической системы заданной программе. Если возникает отклонение - реализуется компенсационный режим.

По конечному эффекту регуляции механизм обратной связи может быть положительным и отрицательным.

Механизм *положительной обратной связи* проявляется в том, что выходной сигнал системы регуляции

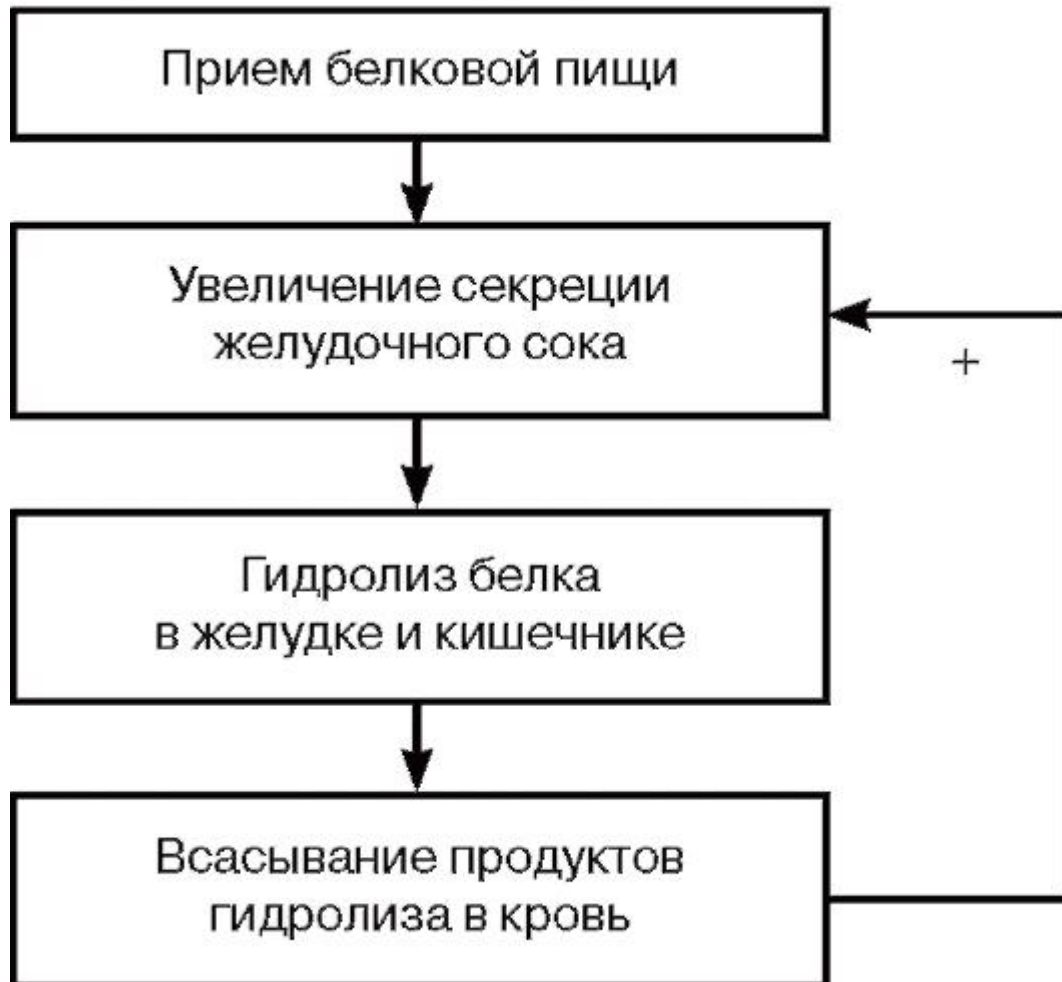


Рис. 5.1. Пример механизма положительной обратной связи в регуляции секреции желудочного сока. Прием пищи вызывает секрецию желудочного сока, расщепление пищевого белка и всасывание продуктов его гидролиза в кровь. Последние в свою очередь еще больше стимулируют секрецию желудочного сока (положительная обратная связь)



Рис. 5.2. Пример механизма отрицательной обратной связи в регуляции уровня глюкозы в крови.

Прием сахара с пищей и последующий его гидролиз до глюкозы ведут к повышенному поступлению глюкозы в кровь. Рост содержания глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Под влиянием инсулина растет захват глюкозы из крови клетками мышечной и жировой ткани, уровень глюкозы в крови снижается, что тормозит секрецию инсулина (отрицательная обратная связь) усиливает входной, активация какой-либо функции вызывает усиление механизмов регуляции, еще больше ее активирующих (рис. 5.1). Однако положительная обратная связь нередко приводит систему в неустойчивое состояние, способствует формированию «порочных кругов», когда реакция организма на вредное воздействие среды усиливает следствия этого воздействия, что лежит в основе многих патологических процессов в организме.

Механизм *отрицательной обратной связи* (рис. 5.2) состоит в том, что выходной сигнал уменьшает входной, активация какой-либо функции подавляет механизмы регуляции, усиливающие эту функцию. Отрицательные обратные связи способствуют сохранению устойчивого, стационарного состояния системы. Благодаря им возникающее отклонение регулируемого параметра уменьшается, и система возвращается к

первоначальному состоянию. Например, под влиянием паратирин (гормона околотитовидных желез) в крови возрастает содержание ионизированного кальция. Повышенный уровень кальция тормозит секрецию паратирин, усиливает поступление в кровь кальцитонина (гормона щитовидной железы), под влиянием которого уровень кальция снижается и его содержание в крови нормализуется.

Отрицательные обратные связи способствуют сохранению стабильности физиологических параметров внутренней среды при возмущающих воздействиях внешней среды, т. е. поддерживают гомеостазис. Они работают и в обратном направлении, т. е. при уменьшении параметров включают системы регуляции, повышающие их и тем самым обеспечивающие восстановление гомеостазиса.

В условиях, когда воздействия среды относительно неизменны, возмущающие сигналы слабы или отсутствуют, основную роль играет система гомеостатической регуляции, тогда как адаптационная регуляция мало активна. Но стоит только в окружающей среде возникнуть изменению, т. е. новому фактору, как сразу же активируется адаптационная регуляция и ослабляется гомеостатическая.

Эффект обратной связи всегда запаздывает, т. к. она включает компенсационный режим уже после того, как произошло рассогласование имеющихся и должных параметров. Например, при низкой температуре окружающей среды включение механизмов поддержания температуры тела после того, как снизилась температура крови, т. е. отклонилась гомеостатическая константа, является слишком поздней регуляторной реакцией. Если человек выходит раздетым на сильный мороз, включаются механизмы поддержания постоянства температуры тела благодаря холодному воздействию и адаптивной регуляции, но эффект низкой температуры может привести к простуде. Необходимой в таких случаях является *регуляция по упреждению*, в результате которой перед выходом на мороз человек надевает теплую одежду, а в его организме опережающе активируются механизмы образования тепла. В центральном аппарате управления системы регуляции заложен механизм контроля, не просто позволяющий получать информацию об уже достигнутых параметрах деятельности, а осуществляющий сравнение сигналов, посылаемых к исполнительным устройствам, с хранящимися в памяти сигналами, требуемыми для заданной программы. Этот механизм опережающей регуляции свойствен третьему уровню системы регуляции.

Реактивность и эффект регуляции

Необходимым свойством живой системы, влияющим на эффективность механизмов регуляции, является ее реактивность. *Реактивность* - это способность живой системы отвечать (реагировать) изменениями функции на раздражители внешней или внутренней среды. Характер ответной реакции любой живой системы определяется не только качественными и количественными характеристиками раздражителя, но и реактивностью самой системы. Соответственно величина и характер эффектов регуляторных сигналов (нервных импульсов, молекул химических веществ) зависят не только от характеристик этих сигналов, но и от реактивности регулируемого объекта, т. е. эффектора.

Одним из свойств реактивности является *«правило исходного состояния»*, согласно которому величина и направленность эффекта регуляторного сигнала зависят от особенностей метаболизма и функций, имевшихся в регулируемой системе перед действием этого сигнала. Так, если функция клетки, ткани, органа или физиологической системы находится в активированном состоянии, то на стимулирующий регуляторный сигнал отмечается или слабый отклик, или отсутствие его, или даже противоположный эффект, а на тормозящий регуляторный сигнал, напротив, возникает адекватный или максимально возможный отклик. Если же в исходном состоянии функция или метаболизм снижены, то стимулирующий регулятор вызывает максимальную реакцию, а действие подавляющего регулятора ослаблено или даже приводит к стимуляции эффектора.

Механизмы регуляции жизнедеятельности организма

Различают *нервные* и *гуморальные* механизмы регуляции жизнедеятельности организма. Первые используют для передачи и переработки информации структуры нервной системы (нейроны, нервные волокна) и импульсы электрических потенциалов, вторые - жидкости внутренней среды и молекулы химических веществ.

Нервная регуляция осуществляет быструю и направленную передачу сигналов, которые в виде нервных импульсов по нервным волокнам поступают к объекту регуляции. Нервной регуляцией обеспечены как соматические (деятельность скелетной мускулатуры), так и вегетативные (деятельность внутренних органов) функции. Нервная регуляция функций включает в себя как произвольную, т. е. управляемую волей человека, так и непроизвольную, реализуемую в ответ на раздражение нервных сенсорных рецепторов, т. е. рефлекторную.

Гуморальная регуляция - способ передачи информации к эффекторам через жидкости внутренней среды организма с помощью молекул химических веществ, выделяемых клетками или специализированными для регуляции эндокринными железами. Этот вид регуляции жизнедеятельности осуществляется на 2 уровнях:

1) относительно автономный местный межклеточный обмен информацией об особенностях метаболизма и функции клеток и тканей;

2) системный эфферентный канал информационной связи, находящийся в большей или меньшей зависимости от нервных процессов восприятия и обработки информации о состоянии внешней и внутренней среды.

Соответственно гуморальную регуляцию подразделяют на *местную* клеточно-тканевую и *систему гормональной регуляции*, обеспечивающую генерализованные эффекты в организме с помощью *гормонов*. Местная гуморальная регуляция (тканевая саморегуляция) практически не управляется нервной системой, тогда как система гормональной регуляции составляет часть единой нейрогуморальной системы.

Деление механизмов регуляции жизнедеятельности организма на нервные и гуморальные условно и может использоваться только для дидактических целей как способ изучения. В организме нервные и гуморальные механизмы регуляции неразделимы и представляют собой единую нейрогуморальную систему регуляции.

5.2. РЕФЛЕКТОРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Рефлекс - стереотипная реакция организма в целом или его физиологических систем в ответ на раздражитель, реализуемая с помощью нервной системы. Вызывающие рефлексы раздражители могут иметь как физическую (механические, электрические, температурные, звуковые, световые и т. п. раздражители), так и химическую природу. Структурной основой рефлекса является *рефлекторная дуга*, представляющая собой совокупность морфологически взаимосвязанных образований, обеспечивающих восприятие, передачу и переработку сигналов, необходимых для реализации рефлекса.

Рефлекторная дуга по своему строению и назначению элементов представляет собой вышеописанный контур регуляции. Она включает следующие звенья (рис. 5.3):



Рис. 5.3. Схема рефлекторной дуги. Раздражение рецептора ведет к поступлению нервного импульса по афферентному проводнику к афферентному нейрону спинального ганглия, а от него - к вставочному и двигательному нейронам спинного мозга (нервный центр рефлекса). От двигательного нейрона передних рогов спинного мозга по эфферентному проводнику нервный импульс передается к эффектору - скелетной мышце. Сокращение последней вызывает раздражение расположенных в мышце рецепторов, и по афферентным проводникам информация о сокращении поступает обратно в нервный центр (канал обратной связи)

1) сенсорные рецепторы (датчики), воспринимающие стимулы внешней или внутренней среды;

2) афферентные или чувствительные нервные проводники (каналы сигналов входа);

3) нервные центры (аппарат управления), состоящие из афферентных, промежуточных или вставочных и эфферентных нейронов, т. е. получающих, обрабатывающих и выдающих информацию нервных клеток;

4) эфферентные или двигательные нервные проводники (каналы выхода);

5) эффекторы или исполнительные органы (объекты управления).

Однако для оптимальности регуляции необходима информация о реакциях эффектора на управляющие сигналы, в связи с чем обязательным звеном рефлекторного акта является канал обратной связи. Таким образом, структурную основу рефлекса лучше называть не рефлекторной дугой, а рефлекторным кольцом.

Рецепторами называют специализированные образования, предназначенные для восприятия клетками или нервной системой различных по своей природе стимулов или раздражителей. Различают два типа рецепторов - *сенсорные*, т. е. обеспечивающие восприятие нервной системой различных раздражителей внешней или внутренней среды, и *клеточные химические рецепторы* - специальные структуры мембран, обеспечивающие восприятие информации, переносимой молекулами химических веществ - медиаторов, гормонов, антигенов и т. п.

Сенсорные рецепторы

Сенсорные рецепторы в зависимости от их структурной организации и функции могут быть первично или вторично чувствующими. *Первично чувствующие рецепторы* - это нервные окончания отростков чувствительных нейронов. Они имеются в коже и слизистых оболочках, скелетных мышцах, сухожилиях и надкостнице, а также барьерных структурах внутренней среды - стенках кровеносных и лимфатических сосудов, интерстициальном пространстве, в оболочках головного и спинного мозга, ликворной системе. По характеру воспринимаемых раздражителей первично чувствующие рецепторы делят на механорецепторы (восприятие растяжения или сжатия, линейного или радиального сдвига ткани), хеморецепторы (восприятие химических раздражителей), терморецепторы (восприятие температуры). В особую

группу выделяют ноцицепторы, т. е. рецепторы, воспринимающие боль, хотя их существование признается не всеми.

Вторично чувствующие рецепторы - это специализированные на восприятии определенных раздражителей рецепторные клетки, как правило, эпителиальной природы, входящие в состав органов чувств - зрения, слуха, вкуса, равновесия. После восприятия раздражителя эти рецепторные клетки передают информацию на окончания афферентных проводников чувствительных нейронов. Таким образом, афферентные нейроны нервной системы получают информацию о раздражителе, уже обработанную в рецепторных клетках (что и определило название этих рецепторов).

Все виды рецепторов в зависимости от источника воспринимаемого раздражения делят на *экстероцепторы* (воспринимающие стимулы из внешней среды) и *интероцепторы* (предназначенные для раздражителей внутренней среды). Среди интероцепторов выделяют проприоцепторы, т. е. собственные рецепторы опорно-двигательного аппарата, ангиорецепторы - расположенные в стенках сосудов, и тканевые рецепторы, локализованные в интерстициальном пространстве и клеточной микросреде.

Общим функциональным свойством всех видов сенсорных рецепторов является способность преобразовывать один вид энергии в другой: механическую, тепловую, света, звука и подобную энергию раздражителей в электрическую энергию биопотенциалов, т. е. нервных импульсов.

Поскольку рецепторы специализированы для восприятия определенного вида раздражителей, их чувствительность для таких раздражителей оказывается наибольшей. *Величина минимальной силы раздражителя, способной вызвать возбуждение рецептора, носит название абсолютного порога раздражения.* В связи с этим раздражители, для которых рецептор обладает наивысшей чувствительностью, т. е. минимальной величиной порога, получили название *адекватных*. Некоторые рецепторы могут реагировать и на не соответствующие их специализации раздражители (например, рецепторы органа зрения на механическое раздражение), порог для таких раздражителей, называемых *неадекватными*, оказывается очень высоким, и требуется значительная сила раздражителя для возбуждения рецептора («искры из глаз» при ударе).

Если первично чувствующие рецепторы образованы разветвлениями отростка одного сенсорного нейрона, то они формируют рецептивное поле сенсорного нейрона. Обычно рецепторы образуют в тканях скопления различной плотности. В случаях, когда эти скопления дают начало определенному рефлексу, их называют *рецептивными полями рефлекса*. Если в скоплении представлены разные по характеру раздражителей рецепторы, дающие начало разным рефлексам, их называют *рефлексогенными зонами*. Примером являются сосудистые рефлексогенные зоны (дуги аорты, каротидного синуса), где расположены и механо-, и хеморецепторы, раздражение которых вызывает различные рефлекторные реакции сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма.

Афферентные и эфферентные нервные проводники

Основной функцией нервов является проведение сигналов к нервному центру от рецепторов (*афферентные проводники*) или от нервного центра к эффектору (*эфферентные проводники*). Собственно проводниками являются нервные волокна, входящие в состав периферических нервов или белого вещества головного и спинного мозга.

Таблица 5.1. Характеристика нервных волокон периферических нервов

Тип волокон	Диаметр волокон (мкм)	Скорость проведения (м/с)	Назначение
A _α	13-22	70-120	Эфферентные волокна скелетных мышц, афферентные волокна рецепторов - мышечных веретен
A _β	8-13	40-70	Афферентные волокна от рецепторов

			давления и прикосновения
A _γ	4-8	15-40	Эфферентные волокна рецепторов мышечных веретен, часть афферентов от рецепторов давления и прикосновения
A _δ	1-4	5-15	Афферентные волокна от кожных рецепторов температуры и боли, частично давления
B	1-3	3-14	Преганглионарные эфферентные волокна вегетативной нервной системы
C	0,5-1,5	0,5-2	Постганглионарные эфферентные волокна вегетативной нервной системы, афференты кожных рецепторов боли и тепла

В зависимости от диаметра, наличия или отсутствия миелиновой оболочки и скорости проведения нервных импульсов нервные волокна делят на три класса: *A* (четыре типов), *B* и *C* (табл. 5.1). Миелинизированные волокна более толстые, скорость проведения сигналов по ним существенно больше. Так, волокна α -типов обеспечивают проведение сигналов при рефлекторной регуляции скелетных мышц. Немиелинизированные тонкие волокна *C*-типа участвуют в проведении сигналов, регулирующих деятельность внутренних органов, скорость проведения сигнала по ним самая низкая.

Возбуждение и торможение в рефлекторной дуге

При огромном количестве раздражителей, действующих одновременно на многочисленные рецепторные образования организма, наличии множества взаимосвязанных информационных каналов лишь некоторые из воздействий реализуются в виде рефлекторных ответов. Целесообразность такого ограничения очевидна, поскольку в противном случае одновременно осуществляемые противодействующие рефлексы сделали бы просто невозможной не только регуляцию, но и саму жизнедеятельность. Поэтому, наряду с процессом *возбуждения*, т. е. возникновения активной деятельности, распространение которого лежит в основе всех рефлексов, существует противоположный процесс, ограничивающий и подавляющий возникновение и распространение возбуждения в элементах нервной системы и тем самым не позволяющий реализовываться рефлекторным актам. Этот, второй процесс в нервной системе называется *торможением*. Под торможением понимают активный нервный процесс, возникающий при действии распространяющихся нервных импульсов и проявляющийся в ослаблении или подавлении возбуждения. Процесс торможения не способен распространяться, он возникает и проявляется локально.

Механизмы связи между звеньями рефлекторной дуги

Передача возбуждения с отростка одной нервной клетки на отросток или тело другой нервной клетки возможна двумя способами: электрическим (электротоническим) и химическим. Электрический способ передачи возбуждения в нервной системе осуществляется благодаря *тесным контактам* передающей и воспринимающей структур нейронов (щель между мембранами меньше 2 нм). Передача возбуждения в таком случае осуществляется аналогично его проведению по нервным волокнам с помощью местных токов. Электрическая передача возбуждения осуществляется с высокой скоростью, близкой скорости проведения возбуждения по нервным волокнам, и, так же как в нерве, практически не подвержена утомлению.

Основным способом передачи информации между нервными клетками является химический, реализуемый с помощью специальных образований, получивших название «синапсы». *Синапсы* - это специализированная форма контакта между отростками нейронов и любыми возбудимыми образованиями (нейронами, мышечными или секреторными клетками), обеспечивающая передачу сигнала с помощью молекул химических веществ, называемых *медиаторами*. В нервной системе находятся *центральные синапсы*, которые образуются между отростками разных

нейронов, а также между отростками и телами клеток. В зависимости от химической природы медиатора и особенностей клеточных рецепторов на постсинаптической мембране возможны два эффекта синаптической передачи сигнала: возбуждение и торможение. Соответственно, и синапсы делят на 2 типа: возбуждающие и тормозные. Передача информации через синапсы осуществляется значительно медленнее, чем по нервам или через тесные контакты, поскольку для процессов выведения медиатора, диффузии через синаптическую щель, связывания с рецепторами постсинаптической мембраны требуется больше времени. *Периферические синапсы* расположены между окончаниями эфферентного нерва и мембраной эффектора. Для соматических рефлексов - это синапсы между двигательным нервом и скелетной мышцей, поэтому их еще называют нервно-мышечными синапсами.

Нервные центры и их свойства

Нервным центром называют функционально связанную совокупность нейронов, расположенных в одной или нескольких структурах центральной нервной системы и обеспечивающих регуляцию определенных функций организма. В более узком понимании применительно к рассматриваемой структуре рефлекторного акта нервный центр как аппарат управления представляет собой функциональное объединение разных нейронов, обеспечивающее реализацию конкретного рефлекса. Основные общие свойства нервных центров определяются тремя главными факторами:

- 1) свойствами нервных клеток, входящих в состав центра;
- 2) особенностями структурно-функциональных связей нейронов;
- 3) свойствами синапсов между нейронами центра.

Функциональные свойства нервных клеток зависят от их строения, локализации и связей, устанавливаемых отростками. С позиций функционального предназначения различают 3 типа нейронов: афферентные, или чувствительные, эфферентные и интернейроны (промежуточные). *Афферентные нейроны* не входят в состав центра, по количеству отростков они обычно униполярны, биполярны или псевдоуниполярны (т. е. имеют один Т-образно делящийся отросток). Эти клетки получают сенсорную информацию от рецепторов и осуществляют ее передачу нейронам центра. *Эфферентные нейроны* обычно мультиполярны, т. е. имеют один аксон и несколько дендритов, они осуществляют передачу информации из нервного центра к эффекторам, например мышцам. Наибольшую по количеству группу нервных клеток в центральной нервной системе составляют *интернейроны*, или *ассоциативные нейроны*, которые по своей форме обычно мультиполярны, причем отростки клеток не покидают пределов центральной нервной системы и их основной функцией является обеспечение взаимосвязей между разными группами нейронов. Интернейроны могут быть возбуждающими или тормозными в зависимости от выделяемых на окончаниях их отростков медиаторов. Тело и дендриты нервных клеток являются структурами, которыми осуществляется интеграция поступающих к нейрону многочисленных сигналов.

Наиболее простой формой связи нейронов центра является *нервная цепь* (рис. 5.4, а), в которой возбуждение последовательно передается от одного нейрона к другому. Нервная цепь может содержать всего два нейрона с одним синапсом между ними, соответственно рефлекс, реализуемый через такой нервный центр, носит название *моносинаптического*. С увеличением числа нейронов и синапсов между ними время рефлекторной реакции на раздражитель увеличивается, поскольку каждый синапс имеет синаптическую задержку проведения. Такие рефлексы называются *полисинаптическими*. Сигналы по нервным цепям распространяются в одну сторону - от афферентного входа к эфферентному выходу - благодаря одностороннему проведению в синапсах.

Нейроны нервного центра за счет структурно-функциональных связей (ветвления отростков и установления множества синапсов между разными клетками) объединяются

в *нервные сети*. Связи между нервными клетками являются генетически детерминированными.

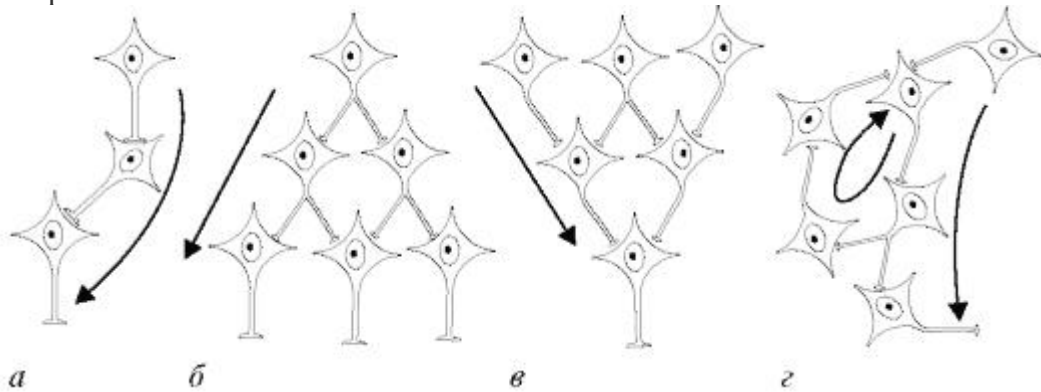


Рис. 5.4. Особенности распространения возбуждения в нейронных сетях: *а* - нервная цепочка; *б* - дивергенция возбуждения в нервной сети; *в* - конвергенция возбуждения; *г* - реверберация возбуждения в кольцевой цепи Лоренто де Но. Стрелки показывают направление распространения возбуждения

Различают три основных типа нервных сетей: иерархические, локальные и дивергентные с одним входом. *Иерархические сети* обеспечивают постепенное включение нейронных структур более высокого уровня. В тех случаях, когда афферентная информация поступает к увеличивающемуся числу нейронов, принято говорить о *дивергенции* возбуждения (рис. 5.4, б). Если, напротив, от многих возбужденных клеток информация (возбуждение) сходится к меньшему числу нейронов, то такой принцип распространения сигналов называется *конвергенцией* (рис. 5.4, в). Так, например, конвергенция в эффекторном пути двигательных спинальных рефлексов ведет к тому, что малое число двигательных клеток (мотонейронов) спинного мозга получает импульсы возбуждения от различных эфферентных путей многих рефлекторных дуг. Изучая этот механизм на уровне спинного мозга, Ч. Шеррингтон сформулировал *принцип общего конечного пути*, согласно которому мотонейроны спинного мозга являются общим конечным путем многочисленных рефлексов (мотонейроны, управляющие сгибателями правой руки, участвуют в многочисленных двигательных рефлекторных реакциях - почесывании, жестикуляции при речи, переносе пищи в рот и т. п.). Соответственно на уровне многочисленных синапсов конвергентных путей возникает конкуренция за общий конечный путь. Однако конвергенция существует и для афферентной информации, когда на ограниченном числе нейронов конвергируют сигналы, приходящие от разных сенсорных систем (слуха, обоняния, зрения и т. п.), что позволяет формировать в нервных центрах полноценный образ воспринимаемого объекта.

Нервные сети обеспечивают реализацию *принципа субординации*, когда деятельность нижерасположенных нейронных структур подчинена вышераположенным. «Выше» и «ниже» здесь означает уровень расположения в отделах мозга, например, нейроны спинного мозга подчинены влияниям со стороны головного мозга.

Локальные сети нервных центров содержат нейроны с короткими аксонами, осуществляющие взаимосвязи в пределах одного уровня. Они обеспечивают задержку информации в пределах этого уровня, что играет важную роль в механизмах памяти. Примером такой локальной сети являются кольцевые нейронные цепочки Лоренто де Но, возбуждение в которых циркулирует по замкнутому кругу (рис. 5.4, г). Возврат возбуждения к «первому» нейрону кольцевой цепи получил название *реверберации* возбуждения. Локальные сети обеспечивают надежность нервной регуляции за счет дублирования элементов, так как многие нейроны локальных сетей имеют одинаковые синаптические связи и функционируют попеременно, т. е. являются взаимозаменяемыми.

Дивергентные сети с одним входом представляют собой нейронные ансамбли, в которых один нейрон образует выходные связи с большим количеством других клеток

разных иерархических уровней и, главное, разных нервных центров. Максимально выраженная дивергенция связей разных нервных центров свидетельствует о том, что эти нервные сети не являются специфическими для реализации определенных рефлексов, а обеспечивают интеграцию разных рефлекторных актов и общее состояние активности многочисленных нейронов разных отделов мозга.

Поскольку в нервных сетях включено огромное число интернейронов, они могут, передавая нервные импульсы другим нейронам центра, реализовывать как их возбуждение, так и торможение. Различают следующие типы тормозных процессов в нейронных сетях:

- *реципрокное торможение*, т. е. процесс, основанный на том, что сигналы по одним и тем же афферентным путям обеспечивают возбуждение одной группы нейронов, а через вставочные тормозные клетки вызывают торможение другой группы нейронов. Этот тип торможения называют иначе *сопряженным*. Проявляется реципрокное торможение, например, на уровне мотонейронов спинного мозга, иннервирующих мышцы-антагонисты (сгибатели-разгибатели) конечностей (см. рис. 5.5). Передача возбуждения к мотонейронам мышц-сгибателей одновременно через вставочные тормозные нейроны тормозит мотонейроны мышц-разгибателей, благодаря чему только и возможно осуществление сгибательного рефлекса;

- *возвратное торможение*, т. е. процесс торможения эфферентных нейронов сигналами, возвращающимися к ним по коллатерали аксонов через вставочные тормозные клетки. Возбуждение от одних нейронов поступает через ответвления на аксонах к вставочным тормозным нейронам, а аксоны этих клеток в свою очередь образуют тормозные синапсы на телах первых нейронов. Примером является торможение Реншоу в спинном мозге, где импульсы от двигательных нейронов не только посылаются по аксонам к скелетной мышце, но и поступают через аксонные коллатерали к тормозным интернейронам Реншоу, а от них - назад к двигательным нейронам, приводя к их торможению. Таким образом, осуществляется короткая отрицательная обратная связь, не позволяющая возникнуть избыточному возбуждению мотонейронов спинного мозга;

- *латеральное торможение*, т. е. процесс торможения группы нейронов, расположенной рядом с группой возбужденных клеток. Этот вид торможения распространен в сенсорных системах. Благодаря явлению латерального торможения удается различать контраст в освещенности объектов, звуковые тоны и другие различия воспринимаемых раздражителей;

- *тормозная зона*, т. е. процесс торможения нескольких групп нейронов, расположенных рядом с возбужденными клетками. Сигналы от возбужденных нейронов по коллатерали аксонов поступают к вставочным нейронам, а аксоны последних образуют тормозные синапсы на группах клеток, получающих информацию по другим афферентным входам. Если эта группа заторможенных клеток располагается вокруг возбужденных нейронов, тормозную зону называют *окружающей*;

- *нисходящее торможение*, т. е. процесс торможения нижерасположенных или эволюционно более древних структур нервной системы вышерасположенными или эволюционно более новыми нейронными структурами головного мозга. Реализация нисходящего торможения способствует реализации принципа субординации нервных центров.

Взаимодействие различных рефлексов. Принципы координации рефлекторной деятельности в нервной системе

Поскольку в организме одновременно или последовательно реализуется обычно несколько рефлексов, простейшие связи между ними характеризуются тремя вариантами взаимодействия. Во-первых, рефлексы могут взаимно содействовать друг другу, облегчая реализацию требуемого эффекта. Такие рефлексы называются *аллированными*, или союзными. Примерами аллированных рефлексов являются рефлексы мигания и слезоотделения, слюноотделения и глотания. Во-вторых, рефлексы могут оказывать друг

на друга тормозящее влияние, и тогда их называют *антагонистическими*. Например, рефлекс глотания тормозит рефлекс вдоха, рефлекс разгибания тормозит рефлекс сгибания конечности. В-третьих, взаимодействие между рефлексами может быть последовательным, когда один рефлекс, а вернее его результат, вызывает возникновение другого рефлекса. Такие рефлексы называют *цепными*, причем в цепи может быть взаимосвязано большое число разных рефлексов. Простейшими цепными рефлексами являются, например, шагательный рефлекс, когда сгибательный рефлекс (сгибание ноги) становится причиной следующего за ним разгибательного, а он в свою очередь вызывает сгибательный рефлекс и т. д.

При реализации сложных рефлекторных реакций, обеспечивающих регуляцию жизнедеятельности и приспособление организма к меняющимся условиям среды, необходимым условием является *координация рефлексов*, в основе которой лежит согласованное формирование и взаимодействие процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Основными принципами координации рефлекторной деятельности являются: принцип сопряженного торможения (реципрокности), принцип доминанты, принцип общего конечного пути, принцип субординации нервных центров, принцип обратной афферентации.

Принцип сопряженного торможения, или реципрокности, базируется на описанном выше одноименном виде торможения и означает возникновение при возбуждении одного центра одновременного торможения другого центра для обеспечения цепных рефлексов и сложной функции. Примером реципрокности может быть регуляция спинным мозгом противоположных по функциональному назначению мышц конечностей (рис. 5.5). Так, при возбуждении мотонейронов, иннервирующих мышцы-сгибатели правой ноги, реципрокно тормозятся мотонейроны мышц-разгибателей этой ноги и возбуждаются мотонейроны мышц-разгибателей левой ноги. Формирующийся цепной характер рефлексов вслед за этим вызывает возбуждение мотонейронов разгибателей правой ноги и реципрокно - торможение мотонейронов сгибателей правой ноги и возбуждение мотонейронов сгибателей левой ноги. Таким образом, реципрокные взаимоотношения между указанными рефлексами обеспечивают цепной шагательный рефлекс.

Принцип доминанты основан на открытом А. А. Ухтомским свойстве нервных центров. Доминантой называют общий принцип деятельности нервной системы, проявляющийся в виде господствующей в течение определенного времени системы рефлексов, реализуемых доминирующим центром, который подчиняет себе или подавляет деятельность других нервных центров и рефлексов. Нейроны доминирующего центра становятся более возбудимыми и способны эффективнее осуществлять пространственную и временную суммацию нервных импульсов. Синаптическое проведение к этим нейронам облегчено, и поэтому они могут возбуждаться и за счет «посторонних» импульсов от не имеющих прямых связей с доминирующими центрами информационных каналов. Преобладание рефлексов доминирующего центра над другими рефлекторными актами становится особенно выраженным, поскольку через систему вставочных нейронов доминирующий центр сопряженно тормозит другие центры и текущие рефлексы. Принцип доминанты позволяет концентрировать внимание и строить поведение для достижения определенной намеченной цели.

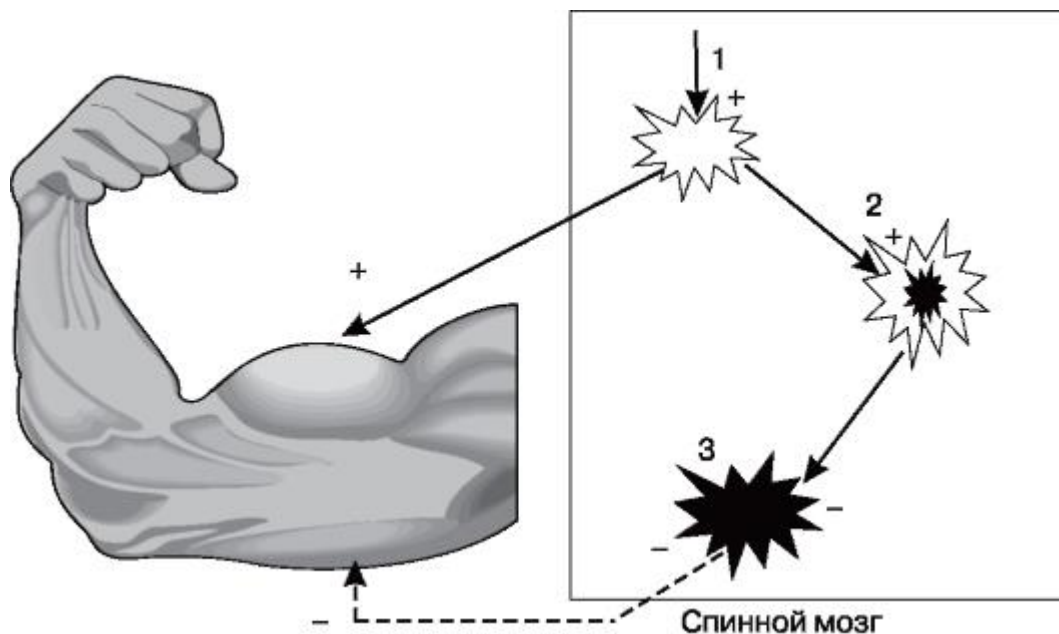


Рис. 5.5. Принцип реципрокности в рефлекторной регуляции мышц-антагонистов. Поступающий к мотонейронам спинного мозга сигнал возбуждает мотонейроны мышцгибателей (1), одновременно через возбуждение вставочного тормозного нейрона (2) происходит торможение мотонейрона мышц-разгибателей (3). Знаком (+) обозначен процесс возбуждения, знаком (-) - процесс торможения

Принцип общего конечного пути, описанный Ч. Шеррингтоном, рассматривался при изложении процесса конвергенции возбуждения.

Принцип субординации нервных центров (принцип подчинения) проявляется в виде регулирующего влияния вышеразположенных нервных центров на нижеразположенные. Так, двигательные центры головного мозга управляют спинальными мотонейронами. Примером такого влияния является феномен центрального торможения спинальных рефлексов, открытый И. М. Сеченовым и получивший название сеченовского торможения. В эксперименте И. М. Сеченова раздражение зрительных бугров лягушки с помощью кристаллика поваренной соли (т. е. раздражение ретикулярной формации среднего мозга) приводило к торможению спинальных двигательных рефлексов, вызываемых погружением лапки лягушки в слабый раствор кислоты.

Принцип обратной афферентации заключается в рецепторном восприятии результатов рефлекторного акта и проведении информации обратно в структуры нервного центра, где она обрабатывается и сравнивается с сохраняющимися параметрами возбуждения. Обратная афферентация реализуется в виде механизмов положительной или отрицательной обратной связи. Таким образом, с помощью обратной афферентации нервные центры осуществляют непрерывный контроль эффективности, целесообразности и оптимальности рефлекторной деятельности.

Рефлекторная регуляция висцеральных функций

Висцеральными функциями называют физиологические процессы, осуществляемые внутренними органами, железами, сердцем, кровеносными и лимфатическими сосудами, гладкой мускулатурой, клетками крови и направленные на поддержание обмена веществ, роста, развития и размножения. Регуляция висцеральных функций осуществляется вегетативной нервной системой, реализующей эфферентные сигналы рефлексов, получивших название вегетативных.

5.3. ПРОИЗВОЛЬНАЯ (ВОЛЕВАЯ) РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

В отличие от автоматической непроизвольной рефлекторной регуляции, при которой регуляторный эффект является следствием действия раздражителя, т. е. ответной реакцией организма на воздействия внешней или внутренней среды, произвольная нервная регуляция осуществляет изменение функции под влиянием волевой команды, т. е. нервных импульсов, формирующихся в высших отделах головного мозга, в том числе в коре больших полушарий. Так, например, помимо рефлекторной регуляции дыхания, обеспечивающей возникновение вдоха, его смену выдохом, изменения частоты и глубины дыхания, человек может произвольно задерживать дыхание, дышать чаще или реже. Наряду с автоматическим рефлекторным разгибанием ноги в коленном суставе при ударе молоточком по сухожилию коленной чашечки человек может произвольно осуществлять то же движение. Однако произвольная регуляция свойственна не всем физиологическим системам. Как правило, произвольная регуляция направлена на осуществление *поведения*, т. е. психической деятельности, регулирующей взаимоотношения организма и окружающей среды. В основе произвольной регуляции лежит *потребность* в изменении функции и образование *мотивации*, т. е. побуждения к деятельности.

Многообразие потребностей организма определяет и множество мотиваций, среди которых выделяют 3 основные группы: биологические, социальные и творческие. Благодаря мотивациям поведение направлено на достижение определенной цели и может становиться приспособительным. Так, в условиях низкой температуры окружающей среды наряду с рефлекторными автоматическими реакциями приспособления (ограничение теплоотдачи, усиление образования тепла в тканях) произвольно реализуется приспособительное поведение - человек утепляет жилище, надевает сохраняющую тепло одежду и т. п.

5.4. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Генерализованные специализированные эффекты гуморальной регуляции осуществляются с помощью особых химических регуляторов внутренней среды - гормонов. *Гормонами* называют химические вещества, образующиеся и выделяющиеся специализированными эндокринными клетками, тканями и органами во внутреннюю среду для регуляции обмена веществ и физиологических функций организма, гуморального обеспечения координации и интеграции процессов его жизнедеятельности. Гормоны отличаются от других биологически активных веществ, например метаболитов и медиаторов, по двум основным критериям:

- 1) гормоны образуются специализированными эндокринными клетками;
- 2) гормоны оказывают свое влияние через внутреннюю среду на удаленные от секретирующей их ткани клетки-мишени, т. е. обладают дистантным действием.

Гормоны являются высокоактивными химическими соединениями, их концентрации в крови выражаются в нанограммах и даже в пикограммах.

Эндокринные клетки, образующие гормоны, получили свое название благодаря наличию у них специализированной функции внутренней секреции (инкреции), т. е. активного выведения образовавшихся информационных молекул - гормонов - во внутреннюю среду. Эти специализированные клетки образуют *эндокринную систему*, т. е. функциональное объединение всех инкреторных клеток организма, осуществляющее гормональную регуляцию.

Гормональная регуляция, как и любая система регуляции, имеет аппарат управления, каналы прямой и обратной передачи информации, сигналы, которыми информация передается, исполнительные органы или объекты управления. Эти элементы системы

названы звеньями и составляют структурно-функциональную организацию системы гормональной регуляции.

Общая характеристика звеньев гормональной системы регуляции

Звенья управления. Деятельность эндокринных клеток управляется (регулируется) нервными центрами и гормонами других эндокринных образований, т. е. нейроэндокринным путем. Для некоторых эндокринных клеток основным путем управления является местная саморегуляция за счет механизма обратной связи (например, секреция сахаррегулирующих гормонов островками Лангерганса регулируется уровнем глюкозы в крови, секреция кальцийрегулирующих гормонов - паратирин и кальцитонин - уровнем кальция в крови), а звенья нейрогуморального управления обеспечивают лишь усиление или ослабление эффекта местной саморегуляции.

Нервная система (рис. 5.6) осуществляет регуляцию деятельности эндокринных клеток двумя путями. Первый из них реализуется структурами центральной нервной системы, непосредственно передающими нервные импульсы к эндокринным структурам, синтезирующим и секретирующим гормоны. Этот путь управления получил название нервного или *парагипофизарного*, т. е. реализуемого помимо гипофиза. Так регулируется деятельность практически всех эндокринных клеток. Вторым путем управления эндокринными клетками нервная система реализует через *гипофиз*, обозначаемый в этом случае как гуморальное звено управления; этот путь регуляции получил название *гипофизарного*. Таким путем регулируется деятельность тех желез, для которых в гипофизе секретируются специальные тропные гормоны или тропины, например, щитовидная железа или кора надпочечников.

Центральной для регуляции эндокринных функций структурой нервной системы является *гипоталамус*. Этот отдел осуществляет оба пути управления, т. е. и нервный, и гипофизарный. Управляющая функция гипоталамуса связана с наличием здесь групп нейронов, обладающих способностью синтезировать и секретировать специальные регуляторные пептиды - *нейрогормоны*. Таким образом, гипоталамус является одновременно и нервным, и эндокринным образованием, играя ключевую роль в интеграции нервных и гуморальных механизмов регуляции, осуществляя нейрогуморальное управление функциями. Свойство нейронов гипоталамуса синтезировать и секретировать регуляторные пептиды получило название *нейросекреции*. В принципе этим свойством обладают все нервные клетки, поскольку нейроны транспортируют синтезированные в них белки, ферменты и другие молекулы с помощью аксонального тока. У нейронов гипоталамуса эта способность приобрела специфические свойства регуляторов эндокринной системы.

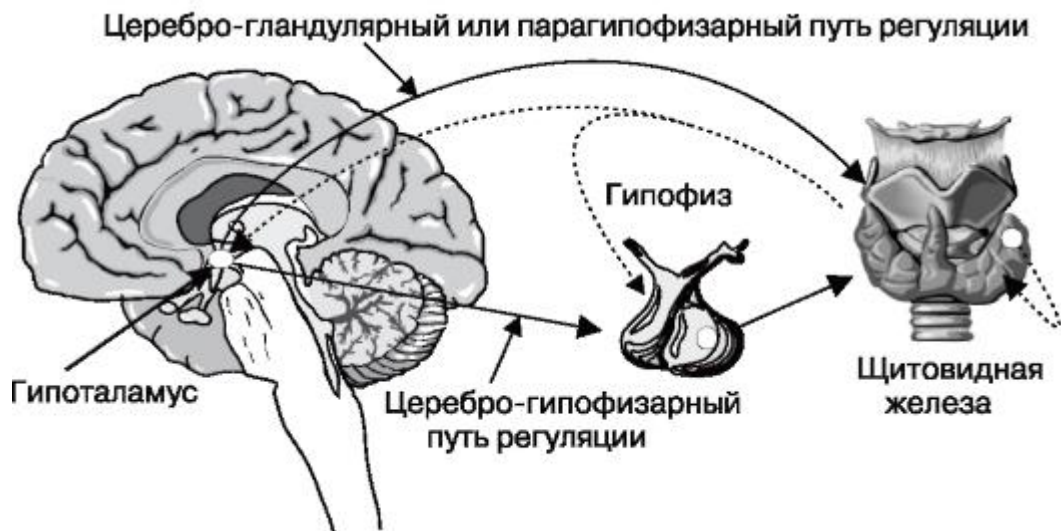


Рис. 5.6. Основные пути регуляции эндокринной системы. Пунктирные стрелки - обратные связи регуляции

Нейросекрет, образующийся в теле гипоталамического нейрона, хранится в нем в виде гранул и путем аксонального транспорта переносится в структуры мозга, ликвор или гипофиз.

Гипоталамические нейропептиды в зависимости от места реализации регуляторного эффекта делят на три группы:

1) висцерорецепторные нейрогормоны, обладающие преимущественным действием на висцеральные органы (вазопрессин, окситоцин);

2) нейрорецепторные нейрогормоны, или нейромодуляторы и медиаторы, обладающие выраженным действием на функции нервной системы (эндорфины, энкефалины, нейротензин, вазопрессин, ангиотензин и др.);

3) аденогипофизрецепторные нейрогормоны, регулирующие деятельность железистых клеток аденогипофиза (кортиколиберин, соматостатин, тиреолиберин и др.).

Звенья общего и гуморального управления имеют многочисленные обратные связи, контролирующие процессы синтеза и секреции, уровень гормонов в крови и реализацию их эффектов в органах и тканях.

Звено синтеза и секреции гормонов. Особенности синтеза гормонов в эндокринных клетках зависят от химической структуры гормонов. По химической природе все гормоны подразделяют на три группы:

1) производные аминокислот - тиреоидные гормоны, адреналин, гормоны эпифиза ;

2) пептидные гормоны, простые (протеины) и сложные (гликопротеиды) белки - гипоталамические нейропептиды, гормоны гипофиза, островкового аппарата поджелудочной железы, околощитовидных желез;

3) стероидные гормоны, образующиеся из холестерина гормоны коры надпочечников, половых желез, гормон почечного происхождения кальцитриол .

Синтез гормонов эндокринными клетками происходит непрерывно, его интенсивность зависит не только от регуляторных сигналов звена управления, но и от величины секреции. Известный в биохимии принцип торможения синтеза конечным продуктом обуславливает подавление образования гормонов при сниженном их удалении из клеток, и напротив, активация секреции повышает синтез гормонов. Таким образом, звенья синтеза и секреции гормонов взаимосвязаны.

Звено депонирования связано с синтезом и секрецией гормонов, поскольку гормоны обычно депонируются в тех же клетках тканей, где образуются. Депонирование гормонов эндокринной тканью может осуществляться в специализированных гранулах (мозговое вещество надпочечников) или в специализированных структурах железы (коллоид фолликулов щитовидной железы). Гормоны депонируются в виде связанных форм с белками, макроэргическими фосфатами, нуклеопротеидами или металлами. Однако некоторые гормоны могут депонироваться и в несекреторных тканях, клетками которых они захватываются из крови. Так, например, могут депонироваться катехоламины.

Звено транспорта представлено жидкостями внутренней среды, например кровью, переносящей гормоны, как в свободной, так и в связанной формах. Связывание гормонов происходит как с мембранами клеток крови (эритроциты, тромбоциты), так и с белками плазмы крови, при этом активность таких связанных форм крайне низкая, поскольку они плохо проходят через гистогематические барьеры и не могут взаимодействовать со специфическими для них клеточными рецепторами. Свободные (т. е. несвязанные) формы гормонов являются активными, поскольку проходят через барьеры, взаимодействуют с мембранными рецепторами и вызывают физиологические эффекты. Вместе с тем физико-химическая связь гормонов с клетками крови и белками плазмы является формой их депонирования во внутренней среде, поскольку удаление связанных гормонов во внешнюю среду через органы выделения затруднено, а при необходимости гормоны могут освобождаться из связанных форм, переходить в свободную активную форму и вызывать регуляторные эффекты без дополнительной активации их синтеза и секреции.

Транспорт гормонов кровью участвует в реализации механизма обратной связи со звеном управления, поскольку содержащиеся в крови гормоны могут прямо воздействовать на гипоталамус или гипофиз.

Звено метаболизма гормонов требуется не только для разрушения образовавшихся гормонов, но и для уменьшения числа информационных молекул и ослабления их регуляторного эффекта. Метаболические превращения гормонов приводят к образованию новых информационных молекул с отличающимися от основного гормона свойствами, метаболическими и физиологическими эффектами. Метаболизм гормонов осуществляется под влиянием ферментов в самих эндокринных тканях, печени, почках и в тканях-эффекторах. Образование при метаболизме гормонов новых информационных молекул в тканях-эффекторах обеспечивает в них реализацию и новых биохимических и физиологических эффектов. Снижение же метаболической деградации молекул гормонов в печени влечет за собой избыточный эффект гормонов на ткани, несмотря на то что эндокринные клетки не повышают секреции гормонов. Многие метаболиты гормонов выделяются из организма с мочой и их концентрации в моче исследуются для оценки функции железы.

Звено выделения гормонов представлено в организме почками, потовыми железами, слюнными железами, желчью и пищеварительными соками. Выведение информационных молекул гормонов и их метаболитов из крови происходит в наибольшей степени через почки с мочой. Выведение гормонов, наряду с депонированием и метаболическим разрушением, защищает организм от избыточности гормональных эффектов.

В *звене эффектора* гормонов осуществляется реализация биохимических и физиологических эффектов гормональной регуляции. Поступая через жидкую внутреннюю среду к клеткам эффекторов, гормоны связываются со специфическими для них клеточными рецепторами. В связи с этим влияния гормонов не диффузные, предназначенные всем клеткам организма, а строго специфичные, адресованные конкретным клеткам, содержащим рецепторы к определенному гормону. Соответственно, и чувствительность разных тканей к гормональному регулируемому воздействию неодинакова, так как определяется наличием и количеством специфических рецепторов. Ткани, имеющие большое количество рецепторов с высоким сродством к определенному гормону, называют *тканями-* или *органами-мишенями* этого гормона. В зависимости от локализации в клетках рецепторы делят на плазматические - расположенные на плазматической мембране клеток, цитозольные - находящиеся в цитоплазме, и ядерные - локализованные в ядре.

Виды и пути действия гормонов на эффекторы

Различают пять видов действия гормонов на ткани-мишени : метаболическое, морфогенетическое, кинетическое, корригирующее и реактогенное.

Метаболическое действие гормонов вызывает изменение обмена веществ в тканях. Оно происходит за счет трех основных гормональных влияний. Во-первых, гормоны меняют проницаемость мембран клетки и органоидов и транспорт через них субстратов, ферментов, ионов и метаболитов. Во-вторых, гормоны меняют активность ферментов в клетке. В-третьих, гормоны изменяют синтез ферментов, индуцируя или подавляя их образование за счет влияния на генетический аппарат ядра клетки, как прямо вмешиваясь в процессы синтеза нуклеиновых кислот и белка, так и опосредованно - через энергетическое и субстратно-ферментное обеспечение этих процессов. Сдвиги метаболизма, вызываемые гормонами, лежат в основе изменения функций клетки, ткани или органа.

Морфогенетическое действие - это стимулирующее влияние гормонов на процессы формообразования, дифференцировки и роста структурных элементов. Осуществляются эти процессы за счет активации генетического аппарата клетки и обмена веществ. Примером может служить влияние соматотропина на рост тела и внутренних органов, половых гормонов - на развитие вторичных половых признаков.

Кинетическое действие - способность гормонов запускать деятельность эффектора, включать реализацию определенной функции. Например, окситоцин вызывает сокращение мускулатуры беременной матки; вазопрессин включает обратное всасывание воды в собирательных трубочках нефрона, без него не происходящее.

Корректирующее (исправляющее) действие - изменение деятельности органов или процессов, которые осуществляются независимо от наличия гормона. Примерами корректирующего действия гормонов являются влияние адреналина на частоту сердечных сокращений, активация окислительных процессов тироксином, уменьшение обратного всасывания ионов калия в почках под влиянием альдостерона.



Рис. 5.7. Схема действия пептидных гормонов на клетки эффекторы с участием вторичных посредников. Молекула гормона, называемая также первичным посредником регуляции функции, связывается со специфичным для нее рецептором клеточной мембраны. Образование гормон-рецепторного комплекса приводит к активации мембранного фермента (например, аденилатциклазы), под влиянием которого в клетке происходит образование молекул вторичного посредника (например, циклической АМФ). Вторичный посредник ведет к активации внутриклеточных ферментов (протеинкиназ), способствующих фосфорилированию субстратов, что и обеспечивает формирование внутриклеточных эффектов в виде изменения проницаемости клеточных мембран, изменения метаболических процессов и активации генома. Следствием этих внутриклеточных эффектов вторичного посредника регуляторного сигнала является изменение функции клетки

Реактогенное действие гормонов - способность гормона менять реактивность ткани к действию того же гормона, других гормонов или медиаторов нервных импульсов. Так, например, избыток кальцийрегулирующих гормонов снижает чувствительность дистальных отделов нефрона к действию вазопрессина, тиреоидные гормоны усиливают эффекты катехоламинов. Разновидностью реактогенного действия гормонов является *пермиссивное* действие, означающее способность одного гормона давать

возможность реализоваться эффекту другого гормона. Так, например, глюкокортикоиды обладают перmissiveм действием по отношению к катехоламинам, т. е. для реализации эффектов адреналина необходимо присутствие малых количеств кортизола, инсулин обладает перmissiveм действием для соматотропина (гормона роста) и др.

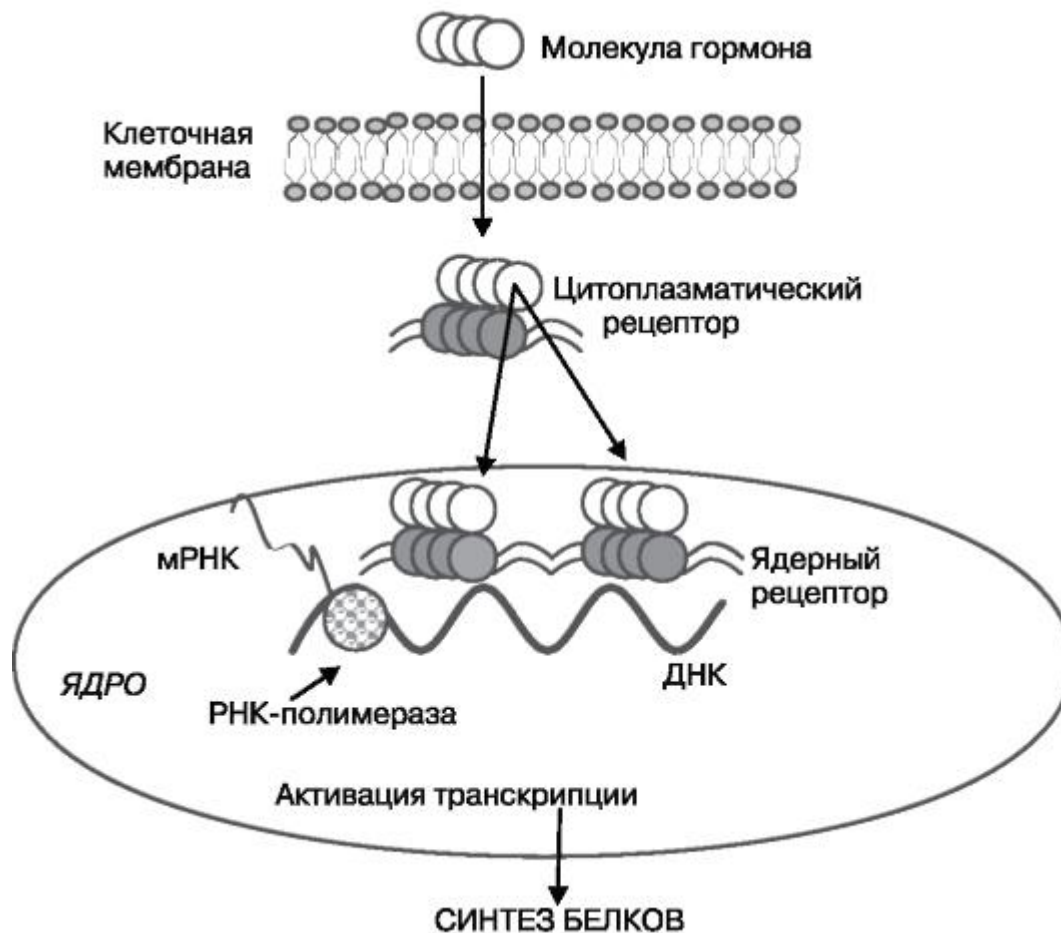


Рис. 5.8. Схема классического пути действия стероидных гормонов на клетки-эффекторы. Благодаря липофильности молекула гормона проникает через клеточную мембрану и в цитоплазме взаимодействует с плазматическим рецептором. Гормон-рецепторный комплекс проникает в ядро клетки, где после связывания с ядерным рецептором гормон вызывает активацию процессов транскрипции и трансляции, приводящих к стимуляции синтеза белков, в том числе ферментов и, таким образом, изменяет метаболизм и функцию клетки

Пути действия гормонов на эффекторы рассматриваются в виде двух возможностей:

1) действия гормона (первичного посредника регуляции) с поверхности клеточной мембраны после связывания со специфическим рецептором (рис. 5.7), что ведет к активации мембранного фермента, образованию химического вторичного посредника и запуску тем самым цепочки биохимических превращений в мембране, цитоплазме и ядре клетки (преимущественно эффекты пептидных гормонов);

2) действия гормона путем проникновения через мембрану благодаря растворимости в липидах и связывания с рецептором цитоплазмы, после чего гормон-рецепторный комплекс проникает в ядро и органоиды клетки (рис. 5.8), где и реализует свой регуляторный эффект (преимущественно стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы).

Однако эти возможности не альтернативны, так как для многих гормонов существуют оба пути действия на эффектор. В частности для стероидных гормонов установлены два пути действия на клетку:

1) классический, ядерный или геномный (проникновение в ядро и активация процессов транскрипции, трансляции и синтеза);

2) альтернативный негеномный (связывание с мембранным рецептором и активация вторичных посредников).

5.5. МЕСТНАЯ ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК

Физиологический контроль процессов пролиферации и дифференцировки клеток, синтеза и продукции ими веществ, жизнедеятельности клеток вплоть до их гибели осуществляется с помощью взаимодействия многочисленных внеклеточных регуляторных молекул (называемых лигандами) с различными классами рецепторов клеточных мембран.

Местная регуляция функций клеток обеспечивается с помощью передачи химических сигналов в пределах одной ткани или органа.

Межклеточное взаимодействие обеспечивается, преимущественно, следующими факторами:

- 1) адгезивными молекулами клеточных мембран;
- 2) внеклеточным матриксом с содержащимися в нем макромолекулами;
- 3) растворимыми медиаторами межклеточного взаимодействия;
- 4) сверхслабым свечением (биохемилюминесценция) типа митогенетического излучения в короткой ультрафиолетовой области;
- 5) онкогенами;
- 6) электрическими потенциалами.

Наиболее тесное взаимодействие между однотипными клетками осуществляется в области десмосом.

На поверхности клеток расположены многочисленные мембранные гликопротеины, обеспечивающие взаимодействие клеток. Ключевую роль во взаимодействии клеток между собой и с экстрацеллюлярным матриксом играют несколько классов мембранных рецепторных молекул: селектины, иммуноглобулины, кадгеринины, интегрины, адрессины.

В органах, имеющих клетки и ткани разных видов, существенную роль в местной саморегуляции функций играют *медиаторы гетерогенных клеток*. Так, например, в регуляции функционального состояния гладкомышечных клеток кровеносных сосудов принимают участие гуморальные вещества, выделяемые эндотелиальными клетками, - эндотелиальные релаксирующий и констрикторный факторы. Чем больше гетерогенность клеточных популяций в органе, тем большее количество местных внутриорганных гуморальных факторов используется для регуляции функций. При этом внутриорганные гуморальные регуляторы обеспечивают изменение не только функции клеток, но и их метаболического обеспечения, меняя, например, условия кровоснабжения. Типичным примером наличия такого рода многообразия гуморальных внутриорганных регуляторов является почка, клеточными структурами которой образуются как гормональные (ренин-ангиотензин, кальцитриол), так и местные метаболические (простагландины, нейтральные липиды, кинины и т. п.) регуляторы. Мощное гуморальное регуляторное взаимодействие существует между тканевыми (в том числе эндотелиальными) клетками и клетками крови.

Простейшие *метаболиты* нередко являются регуляторами обменных процессов и функции клеток органов по механизму обратной связи. Например, образование избытка метаболитов с кислотными свойствами (молочной кислоты, пировиноградной кислоты) при интенсивной деятельности мышц, создающей относительный дефицит кислорода, активирует метаболические пути их использования, ведет к расширению артериол и прекапилляров для увеличения притока крови и кислорода. В то же время в связи с накоплением H⁺-ионов сократительная способность мышц ослабевает. Регуляторные эффекты простейших метаболитов, как правило, неспецифичны, поскольку для них не существует мембранных рецепторов.

Метаболиты более сложного химического строения носят название *биологически активных веществ*, или тканевых «гормонов». К их числу относятся, например, биогенные амины (гистамин, серотонин), кинины и простагландины. Эти вещества оказывают регулирующее влияние на функции клеток и ткани в целом за счет изменения их биофизических свойств (проницаемости мембран, величины мембранного заряда и т. п.), процессов обеспечения функции - энергетического обмена, клеточной рецепции, ферментативных реакций, образования вторичных посредников и сдвигов кровоснабжения ткани. Биологически активные вещества меняют чувствительность клеток (количество и сродство клеточных химических рецепторов) к нервным и гормональным влияниям, поэтому их называют также *модуляторами* регуляторных сигналов.

5.6. СИСТЕМНЫЙ ПРИНЦИП ОРГАНИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

Рассмотренные выше нервные и гуморальные принципы регуляции функционально и даже структурно (примером чему является гипоталамус) объединены в систему нейрогуморальной регуляции. При этом начальным звеном такого регуляторного механизма, как правило, является афферентный нервный сигнал на входе системы, а эффекторные каналы информационной связи являются либо нервными, либо гуморальными. Следовательно, принципом реализации механизмов нейрогуморальной регуляции является рефлекс, имеющий два типа путей передачи эфферентной информации - нервный и гуморальный (рис. 5.9). Вместе с тем, каким бы сложным ни был рефлекс, какие бы сложные информационные каналы при этом не использовались, он представляет собой только базисный, относительно простой, уровень нейрогуморальной регуляции жизнедеятельности. Однако рефлекторные реакции организма являются начальным звеном более сложного системного целостного реагирования, конечная цель которого - приспособление живой системы к внешней среде, т. е. оптимизирование жизнедеятельности. Механизмы реализации системного принципа регуляции сложны и многообразны, особенно принимая во внимание динамичность, т. е. постоянство изменчивости организации и функций живой системы. Системный характер регуляции физиологических функций проявляется и во взаимосвязи между нейроэндокринными и иммунными процессами. Так, на мембранах и в ядрах клеток, обеспечивающих реакции иммунитета, локализованы рецепторы ко многим гормонам (коры надпочечников, щитовидной железы и др.). В результате взаимодействия с ними гормональный сигнал вовлекает в регуляторную реакцию иммунные клетки, выделяющие во внутреннюю среду многочисленные гуморальные регуляторы - цитокины, мембранные рецепторы к которым существуют и у нервных, и у эндокринных клеток организма. Наличие в организме единой *нейрогуморально-иммунной системы* регуляции функций способствует удалению из организма генетически чужеродных агентов - *антигенов*.



Рис. 5.9. Схема рефлекторной нейрогуморальной регуляции. Раздражение рецептора через афферентное звено (нервные проводники) вызывает активацию нервного центра. Регуляторные влияния последнего передаются к эффектору по эфферентным звеньям, которыми могут быть как нервные проводники (нервная регуляция), так и выделяемые эндокринными железами гормоны (гуморальная регуляция). Происходящие изменения функции эффектора (например, повышение тонуса мышцы) воспринимаются его рецепторами (например, мышечными веретенами), от которых по механизму обратной связи через афферентное звено информация об эффекте поступает вновь в нервный центр

Одним из установленных механизмов системной организации процессов регуляции жизнедеятельности организма является общий адаптационный синдром, или стресс, представляющий собой совокупность неспецифических и специфических реакций систем нейрогуморальной регуляции, метаболизма и физиологических функций, вызывающих повышение устойчивости организма к действия неблагоприятных факторов среды. Основы учения о стрессе были заложены канадским физиологом и патологом Гансом Селье. Системный уровень нейрогуморальной регуляции жизнедеятельности организма при стрессе проявляется в виде увеличения энергообеспечения клеток, что способствует повышению устойчивости организма в целом к действию факторов окружающей среды, в том числе и неблагоприятных для него.

Другой механизм системной организации регуляции функций был установлен отечественным физиологом П. К. Анохиным и сформулирован им в виде учения о функциональной системе. По автору, классическое представление о рефлексе всегда

означает ответную реакцию организма на раздражитель, т. е. действие. Например, рефлекс чихания, сгибательный рефлекс, сосудодвигательный рефлекс и т. п. Но для организма важным является не само действие, не процесс, а результат этого действия. Рефлекс чихания возникает как реакция приспособления не ради самого процесса, а для удаления посторонних частиц, раздражающих слизистую носа. *Функциональной системой*, по П. К. Анохину, называют динамически складывающиеся единицы интеграции целостного организма, избирательно объединяющие специальные центральные и периферические образования и направленные на достижение результатов приспособительной деятельности. Иначе говоря, функциональная система есть временное объединение разных уровней организации (клеток, тканей, органов, физиологических систем) и механизмов их регуляции для достижения конкретного, полезного для организма в целом результата. *Системогенез* - это процесс формирования функциональных систем, обеспечивающих возможность приспособления организма к условиям окружающей среды. Причиной, ведущей к образованию функциональной системы, или системообразующим фактором, является потребность в конкретном результате приспособительной деятельности. При этом параметры получаемого результата постоянно анализируются за счет обратной афферентации.

Контрольные вопросы

1. Раскройте понятие регуляции функций. Каковы общие типы и механизмы регуляции?

2. В чем проявляется рефлекторный принцип регуляции физиологических функций? Какова структура рефлекторной дуги и рефлекторного кольца? Охарактеризуйте ее основные звенья. Каковы свойства нервных центров? На каких принципах строится координация рефлекторной деятельности?

3. Как происходит гормональная регуляция физиологических функций? Охарактеризуйте основные звенья системы гормональной регуляции. Перечислите виды, пути действия и механизмы действия гормонов.

4. Как происходит местная гуморальная регуляция функций?

5. Охарактеризуйте системный принцип организации регуляции функций.

ГЛАВА 6. ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Центральная нервная система представлена у человека совокупностью нервных образований спинного и головного мозга, которые воспринимают изменения внешней и внутренней среды, приспособливают к ним деятельность внутренних органов, физиологических систем и организма в целом. ЦНС регулирует совершаемые человеком движения, формирует его целенаправленное поведение и обеспечивает осуществление психических процессов. В ЦНС различают два типа клеток - нейроны и нейроглия.

6.1. НЕЙРОНЫ И НЕЙРОГЛИЯ

В мозгу человека имеется около 10^{11} различающихся по морфофункциональным признакам нейронов, объединенных синапсами, численность которых достигает 10^{14} - 10^{18} . Нервная ткань превосходит все другие ткани по количеству генов, определяющих развитие клеток; в ней используется примерно 200000 отличающихся друг от друга молекул иРНК, что в 10-20 раз больше, чем, например, в печени или почках. Именно поэтому существуют многочисленные популяции нейронов, резко различающихся морфологическими признаками (строение тела, дендритов и аксонов), синтезируемыми нейромедиаторами (глутаматергические, холинергические, дофаминергические, ГАМК-ергические и подобные нейроны) и функциональным использованием. Распределение разных популяций нейронов в мозгу упорядочено топографически в соответствии с их функциональным предназначением.

Активность любого нейрона вне зависимости от выполняемой им функции проявляется только в его возбуждении, т. е. генерации потенциалов действия, приводящей к выделению нейромедиатора в синапсе. Возбуждающие нейроны передают с его помощью состояние возбуждения от одного нейрона к другому и к рабочим органам, а тормозные нейроны препятствуют распространению этого процесса, ограничивая его функционально необходимым взаимодействием клеток.

Эффективность синаптических переключений может изменяться, что лежит в основе *пластичности* нервной системы, т. е. способности перестраивать свои функциональные свойства в зависимости от длительных изменений среды и характера деятельности человека. Модификация синаптических переключений происходит на протяжении всей жизни, она позволяет приобретать индивидуальный поведенческий опыт и приспособляться к изменяющимся условиям существования.

Общие свойства нейронов

Четыре морфологически различаемые области нейрона (тело, дендриты, аксон и пресинаптические окончания - рис. 6.1) не одинаковы в функциональном отношении. Тело нейрона является центром обменных процессов, дендриты служат для проведения электрических сигналов к телу. Одиночные возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) электротонически, т. е. пассивно распространяются от места возникновения (дендриты или тело нейрона) к аксонному холмику, служащему интегративной зоной - местом генерации потенциалов действия. На дендритах, но чаще на теле клетки, имеются тормозные синапсы, расположенные между возбуждающими синапсами и интегративной зоной. Их функция состоит в предотвращении возможности распространения деполяризующих ВПСП к интегративной зоне.

Нейроны имеют один аксон, в большинстве случаев самый длинный отросток клетки, предназначенный для проведения нервных импульсов от ее тела. Аксоны разделяются на ветви или коллатерали, позволяющие нейрону активировать или тормозить одновременно несколько клеток. В плазматической мембране аксона имеются потенциалзависимые каналы, необходимые для генерации и проведения потенциалов действия. Наибольшая плотность таких каналов характерна для аксонного холмика -

начального участка аксона, отходящего от клеточного тела. Это наиболее возбудимый участок мембраны, где легче всего достигаются критический уровень деполяризации и последующая генерация потенциалов действия. Потенциалы действия возникают по принципу «все или ничего» при уменьшении мембранного потенциала нейрона до порогового значения.

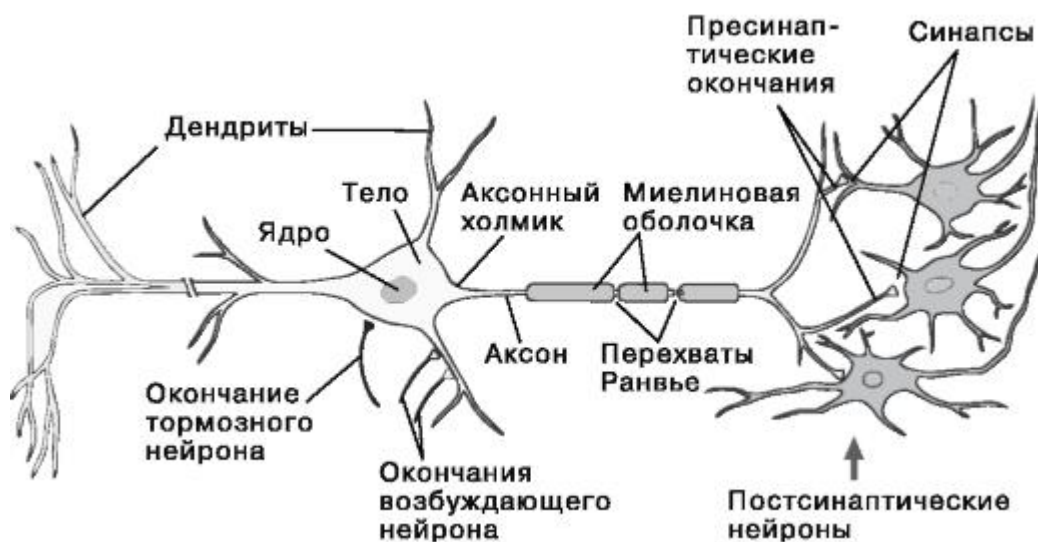


Рис. 6.1. Основные структуры типичного нейрона. Дендриты - отростки нейрона, представляющие область формирования входных сигналов. Аксон - отросток тела нейрона, проводящий возбуждение от тела, имеет постоянный диаметр (большинство аксонов в ЦНС окружены миелиновой оболочкой) и заканчивается пресинаптическими окончаниями. Аксонный холмик - конически расширенный участок начала аксона, представляющий наиболее возбудимую часть плазматической мембраны нейрона. Показаны окончания тормозного нейрона на теле клетки и возбуждающего нейрона на одном из дендритов

При проведении возбуждения по аксону амплитуда и длительность потенциалов действия неизменны на всем его протяжении вне зависимости от длины аксона, что обеспечивает передачу электрических сигналов другим нервным клеткам или рабочим органам без искажения информации. Только два признака проводящихся сигналов определяют ее характер: число потенциалов действия и временные интервалы между ними. Специфическая для того или иного нейрона частота и ритм генерации потенциалов действия обусловлены особенностями потенциалзависимых каналов и их плотностью. Частота и ритм генерации потенциалов действия определяют количество нейромедиатора, выделяющегося в пресинаптическом окончании аксона. Пресинаптические окончания аксонов предназначены для хранения и выделения медиаторов в синапсах, где область выделения медиатора не имеет миелинового покрытия. Посредством синапсов нейроны объединяются в нейронные сети.

Общие принципы функционального взаимодействия нейронов

В соответствии с выполняемой деятельностью разные классы нейронов образуют функциональные системы: *сенсорные*, *моторные* или *мотивационные*. Даже такая простая деятельность, как, например, перелистывание страниц этого учебника, требует нескольких видов сенсорной информации: о расположении книги, о положении туловища, рук, пальцев, о контакте кончиков пальцев с бумагой.

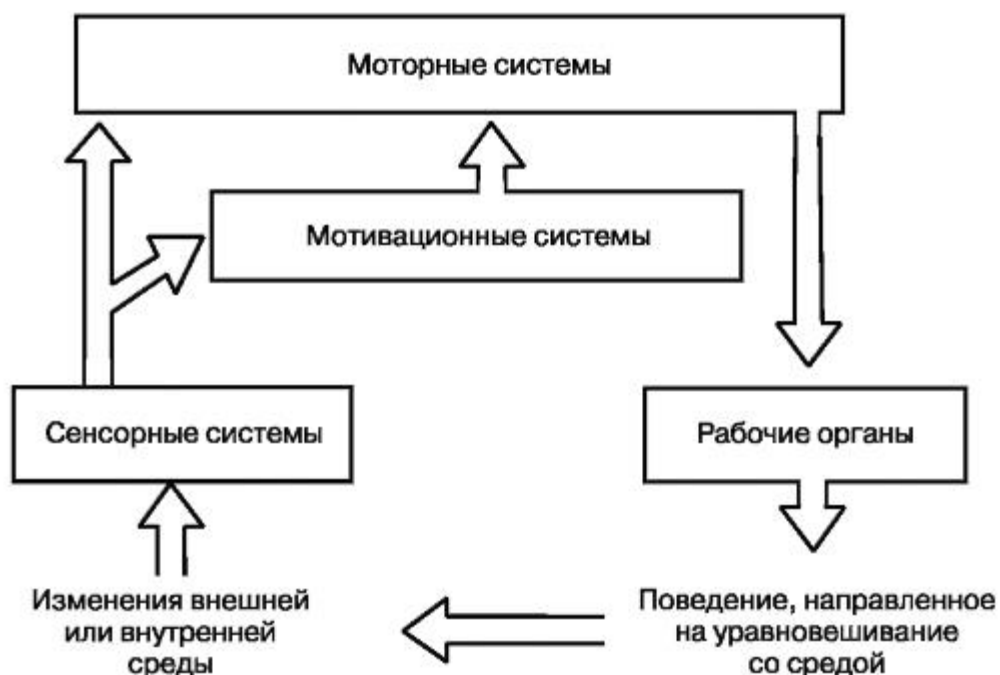


Рис. 6.2. Схема взаимодействия функциональных систем ЦНС. Сенсорные системы осуществляют слежение за состоянием внешней и внутренней среды и оповещают об изменении параметров среды. Моторные системы обеспечивают действия, направленные на уравнивание с меняющимся состоянием среды. Мотивационные системы получают сенсорную информацию, регистрируют прежний опыт приспособления к условиям среды и побуждают к действиям, направленным на удовлетворение возникающих потребностей

Эта информация используется для формирования последующих целенаправленных действий, которые обеспечивают моторные системы. В принятии решения о начале и об окончании действий участвует мотивационная система, влияющая на выходную моторную активность, а через гипоталамус - и на состояние вегетативных функций. Мотивационные системы активируются при возникновении нужды в чем-либо (пища, обеспечение безопасности, социальных контактов и т. п.). Функциональные системы постоянно взаимодействуют друг с другом: сенсорные системы активируют мотивационные, а последние побуждают моторные к созданию оптимальных для существующей ситуации двигательных программ (рис. 6.2).

Общие принципы организации функциональных систем мозга

Передача сигналов от одних нейронов к другим происходит в *переключательных ядрах*, имеющих в спинном и головном мозге. Каждое переключательное ядро представляет собой, во-первых, распределительную систему, образующую проекции на другие структуры мозга для передачи им информации. Во-вторых, в любом переключательном ядре происходит переработка информации, заключающаяся в изменениях параметров электрических сигналов. Переключательные ядра образованы разными типами нервных клеток, которые, в зависимости от выполняемой функции, подразделяются на два класса: *проекционные* и *локальные интернейроны*.

Проекционные, или *релейные* нейроны имеют длинные аксоны, с помощью которых переносят электрические сигналы от одного переключательного ядра к другому, передавая информацию на следующий уровень ее переработки. Короткие аксоны возбуждающих и тормозных локальных интернейронов не выходят за пределы переключательного ядра. Функция локальных интернейронов состоит в облегчении передачи одних сигналов и подавлении других, что способствует доставке на следующий уровень наиболее значимых сигналов и, одновременно, подавлению «информационного шума».

В переключательных ядрах и в проводящих путях сенсорных систем электрические сигналы распространяются упорядоченно от каждого *рецептивного поля*, например от сетчатки глаза или кожи к соответствующей именно ему *проекционной области коры*. Благодаря этому проекционная кора представляет собой своего рода нейронную карту, отражающую пространственные характеристики действующих стимулов. Нейроны *моторной коры* тоже расположены топографически упорядоченно и могут влиять только на иерархически подчиненные им нейроны головного и спинного мозга для передачи команд строго определенным мышцам.

В каждой функциональной системе мозга существуют независимые *параллельные пути* переработки специализированной информации. Например, в зрительной сенсорной системе независимо и параллельно перерабатывается информация о форме, цвете и движении каждого объекта, оказавшегося в зрительном поле. В двигательных системах существуют отдельные специализированные пути, по которым информация поступает от высших двигательных центров к мотонейронам спинного мозга: одни пути служат для контроля положения тела, рефлексов спинного мозга, другие - для управления точными движениями кистей рук и пальцев.

Типы нейронных сетей

Специфические функциональные соединения нервных клеток друг с другом образуют нейронные сети, которые подразделяются на *иерархические, локальные и дивергентные*. Иерархический тип нейронной сети характерен для сенсорных и моторных систем, он имеет несколько уровней переработки информации, соответствующих нескольким переключательным ядрам. В сенсорных системах возбуждение первичных сенсорных нейронов передается вторичным сенсорным нейронам, от них - нейронам третьего порядка и далее до проекционной зоны коры. В моторных системах существует нисходящая иерархия: созданные в двигательных областях коры команды адресованы переключательным ядрам ствола, откуда они поступают в спинной мозг, а из него - к мышцам. На каждом уровне иерархической организации имеются локальные сети, образованные возбуждающими и тормозными интернейронами и служащие для преобразования передаваемых сигналов.

Дивергентные сети образованы небольшими компактными группами нейронов нескольких ядер ствола (ядра шва, голубое пятно и другие мелкие ядра). Многочисленные ветви их длинных аксонов распространяются диффузно к различным структурам головного и спинного мозга. Наиболее изученные дивергентные сети в головном мозгу образованы норадренергическими, серотонинергическими, дофаминергическими и холинергическими нейронами моста, продолговатого и среднего мозга. Действие медиаторов дивергентных систем модулирует передачу сигналов, т. е. облегчает или затрудняет ее, что изменяет характер *интегративной деятельности мозга* (чередование сна и бодрствования, формирование внимания, возникновение мотиваций и эмоций).

Функции нейроглии

Различают клетки макроглии (астроциты, олигодендроциты, шванновские клетки, эпендимоциты) и микроглию. Клеток нейроглии в 10-50 раз больше, чем нейронов (точное количество не установлено), они занимают около половины объема мозга и выполняют опорную и трофическую функции. Клетки глии разделяют разные группы нейронов. При повреждениях мозга они способны делиться и заполнять образующиеся дефекты. Клетки глии имеют мембранный потенциал покоя (-75...-90 мВ), но не способны генерировать потенциалы действия ввиду малой плотности потенциалзависимых каналов в мембране. Колебания мембранного потенциала глиоцитов происходят медленно и пассивно вследствие изменений химического состава межклеточной среды.

Ветвящиеся и расширенные на концах отростки самых многочисленных клеток глии - астроцитов смыкаются друг с другом на поверхности кровеносных капилляров, телах и дендритах нейронов. Располагаясь между нейронами и капиллярами, астроциты выполняют опорную функцию и способствуют созданию гематоэнцефалического барьера

между кровью и нервной тканью. Гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению из крови крупных молекул, большинства продуктов патологических процессов и лекарств. В то же время астроциты участвуют в регуляции кровотока, транспорте необходимых нейронам веществ из крови и удалении ненужных молекул в обратном направлении.

Астроциты поглощают избыток выходящих из нейронов ионов калия и молекулы некоторых медиаторов, сохраняя тем самым постоянство окружающей нейроны среды (буферная функция). Они секретируют нейротрофические факторы, регулирующие энергетический обмен и перекисное окисление липидов у нейронов. Выявлена способность астроцитов выделять некоторые медиаторы, например АТФ, ГАМК, что позволяет им влиять на характер передачи информации в синапсах. Некоторые разновидности астроцитов участвуют в поглощении погибших клеток путем фагоцитоза.

Каждый олигодендроцит синтезирует миелин и посредством многочисленных отростков обворачивает аксоны нескольких нейронов, создавая им миелиновую оболочку. Такая оболочка обеспечивает изоляцию аксона и создает возможность сальтаторного проведения возбуждения по перехватам Ранвье. Олигодендроциты выполняют также трофическую по отношению к нейронам функцию и поглощают продукты распада нейронов.

В периферической нервной системе миелинизацию аксонов осуществляют шванновские клетки, являющиеся аналогами олигодендроцитов. В отличие от последних каждая шванновская клетка покрывает миелиновой оболочкой только один участок аксона, расположенный между перехватами Ранвье. Шванновские клетки участвуют в регенерации поврежденных аксонов периферических нейронов.

Эпендимная глия выстилает поверхности желудочков мозга и центральный канал спинного мозга. Эпендимоциты осуществляют разграничительную, опорную и секреторную функции. Они участвуют в трансцеллюлярном транспорте, с помощью своих ресничек приводят в движение цереброспинальную жидкость и влияют на ее состав посредством секретируемых веществ.

Клетки микроглии происходят от моноцитов, проникших из кровяного русла, они способны перемещаться и фагоцитировать продукты разрушения нейронов, бактерии и вирусы. При повреждениях мозга происходит пролиферация микроглии, а кроме того, их популяцию при необходимости увеличивают вновь проникшие из крови моноциты. Клетки микроглии вырабатывают цитокины для активации астроцитов и Т-лимфоцитов.

6.2. ФУНКЦИИ СПИННОГО МОЗГА

Функции спинного мозга состоят в осуществлении двигательных и вегетативных рефлексов (*рефлекторная функция*), в проведении сенсорных сигналов от кожи, мышц и внутренних органов к головному мозгу и в передаче регулирующих сигналов от головного мозга, предназначенных для координации деятельности мышц и внутренних органов (*проводниковая функция*). Спинной мозг разделен на ряд участков - сегментов, связанных только с определенной областью иннервации (принцип метамерии - рис. 6.3).

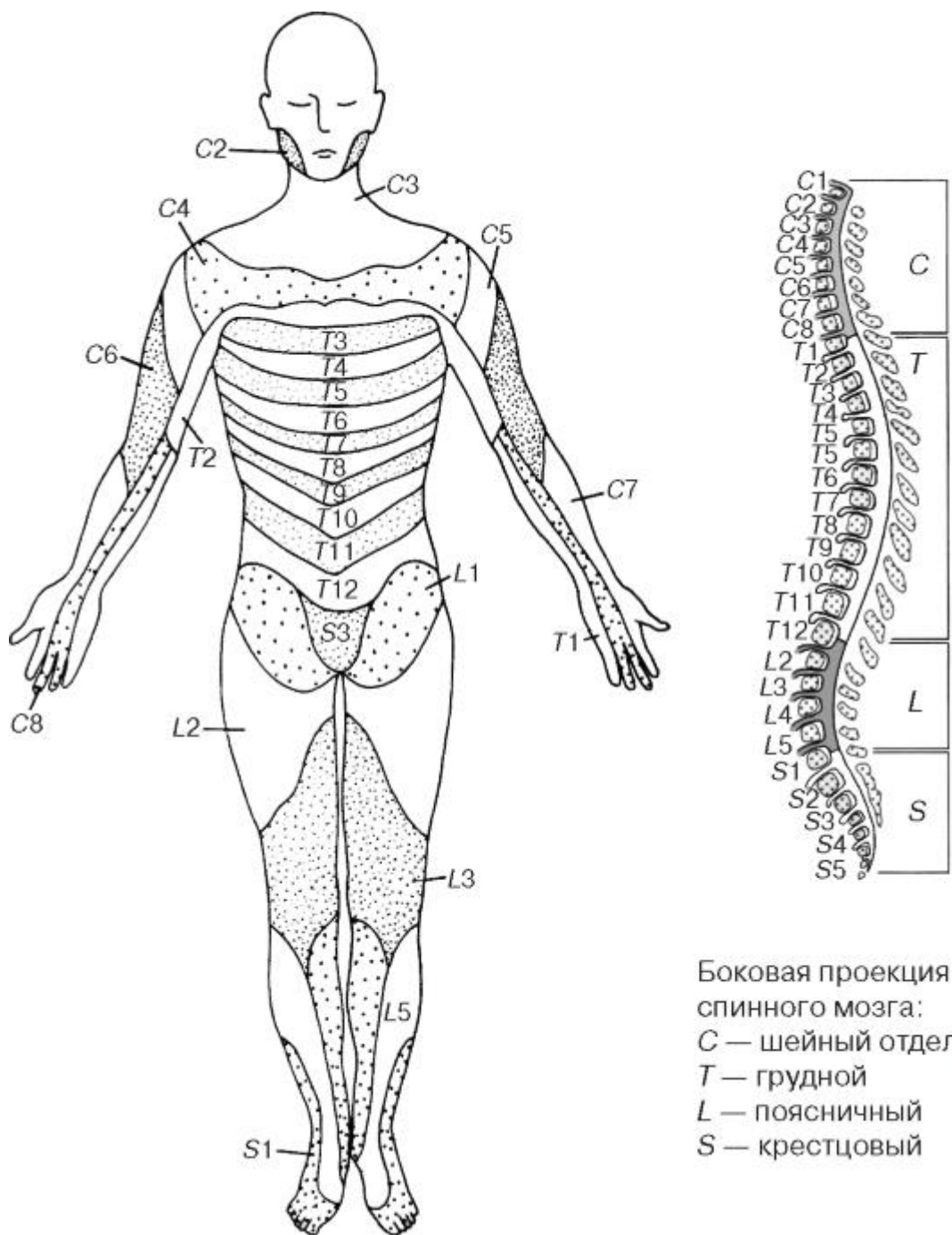


Рис. 6.3. Схема топографически организованной иннервации поверхности тела (дерматомы). На схеме показаны области иннервации кожи, соответствующие определенным сегментам спинного мозга (C - шейные, T - грудные, L - поясничные, S - крестцовые). Кожу лица иннервирует тройничный нерв (на схеме не показан)

От каждого сегмента отходят два дорсальных корешка, образованных центральными отростками первичных афферентных нейронов спинальных ганглиев, и два вентральных корешка, состоящих из волокон мотонейронов и преганглионарных вегетативных нейронов. Таким образом, дорсальные или задние корешки состоят из чувствительных афферентных волокон, а вентральные или передние - из эфферентных (рис. 6.4). Функциональное объединение афферентных и эфферентных волокон в рефлекторные дуги происходит с помощью интернейронов серого вещества спинного мозга. Компактные скопления интернейронов образуют ядра, как правило, вытянутые вдоль спинного мозга на протяжении нескольких сегментов. Афферентные и эфферентные волокна, связанные с одним ядром, входят и выходят в составе корешков собственного и двух соседних сегментов.

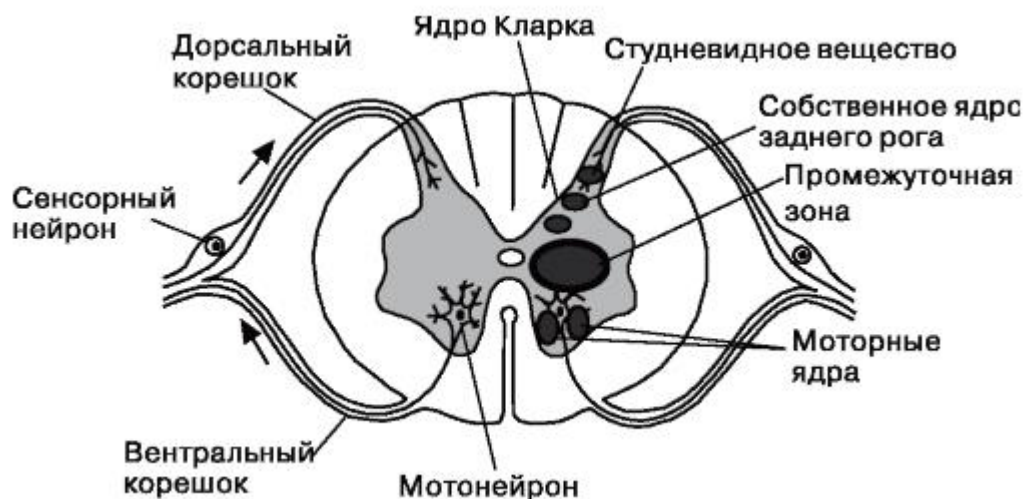


Рис. 6.4. Поперечный разрез спинного мозга (схема). Рефлекторную функцию спинного мозга обеспечивают сенсорные нейроны, интернейроны серого вещества, образующие ядра спинного мозга, и мотонейроны. Стрелками показано направление распространения возбуждения при осуществлении рефлекторной деятельности

Функциональная организация нейронов спинного мозга

В основании дорсальных рогов имеются переключательные релейные нейроны, служащие для передачи *болевой* и *температурной чувствительности*. Их аксоны переходят на противоположную сторону, образуя восходящие *спиноталамический* и *спиноретикулярный тракты*, по которым афферентные сигналы поступают в головной мозг. Волокна сенсорных нейронов, передающих *тактильную* и *проприоцептивную* чувствительность, минуют серое вещество спинного мозга, входя непосредственно в состав проводящих путей белого вещества (задние столбы).

В верхушках дорсальных рогов сосредоточены интернейроны с короткими, густо ветвящимися и переплетающимися отростками (студневидное вещество). Они способны тормозить передачу болевых импульсов с помощью медиаторов ГАМК и энкефалина, а их тормозная активность регулируется нисходящими моноаминергическими волокнами некоторых ядер ствола мозга. В переработке информации от внутренних органов участвуют нейроны промежуточной зоны, а для передачи проприоцептивной чувствительности от мышц к мозжечку используется ядро Кларка.

В вентральных рогах спинного мозга расположены мотонейроны, тела которых образуют моторные ядра, вытянутые вдоль спинного мозга в виде колонн. Мотонейроны завершают общий конечный путь, который используется для осуществления двигательных рефлексов и для выполнения произвольных движений. Топографическая упорядоченность в распределении мотонейронов проявляется в том, что мотонейроны, иннервирующие мышцы-разгибатели, расположены вентрально по отношению к мотонейронам, контролирующим мышцы-сгибатели. Мотонейроны, контролирующие мышцы туловища, занимают медиальную часть вентральных рогов, а их активность координирует нисходящий из головного мозга и регулирующий вертикальное положение *теламедиальный путь*. В латеральной области вентральных рогов сосредоточены мотонейроны, управляющие мышцами дистальных отделов конечностей. Активность этих мотонейронов регулирует нисходящий из головного мозга *латеральный путь*, предназначенный для управления движениями кистей и пальцев рук и ног.

В регуляции вегетативных функций участвуют симпатические преганглионарные нейроны латерального ядра промежуточной зоны (верхний шейный - второй или третий поясничные сегменты) и парасимпатические преганглионарные нейроны, образующие медиальное ядро промежуточной зоны (второй поясничный - третий крестцовый сегменты).

Функция α - и β -мотонейронов спинного мозга

α -мотонейроны иннервируют основную массу мышечных волокон, каждый α -мотонейрон через нервно-мышечные синапсы возбуждает определенное количество мышечных волокон, образуя вместе с ними *двигательную единицу*. Выходная электрическая активность α -мотонейронов (8-15 Гц в среднем, максимально - 25 Гц) определяет силу мышечных сокращений. α -мотонейроны вместе с экстрафузальными мышечными волокнами составляют *скелетомоторную систему*, обеспечивающую сократительную функцию мышц туловища и конечностей.

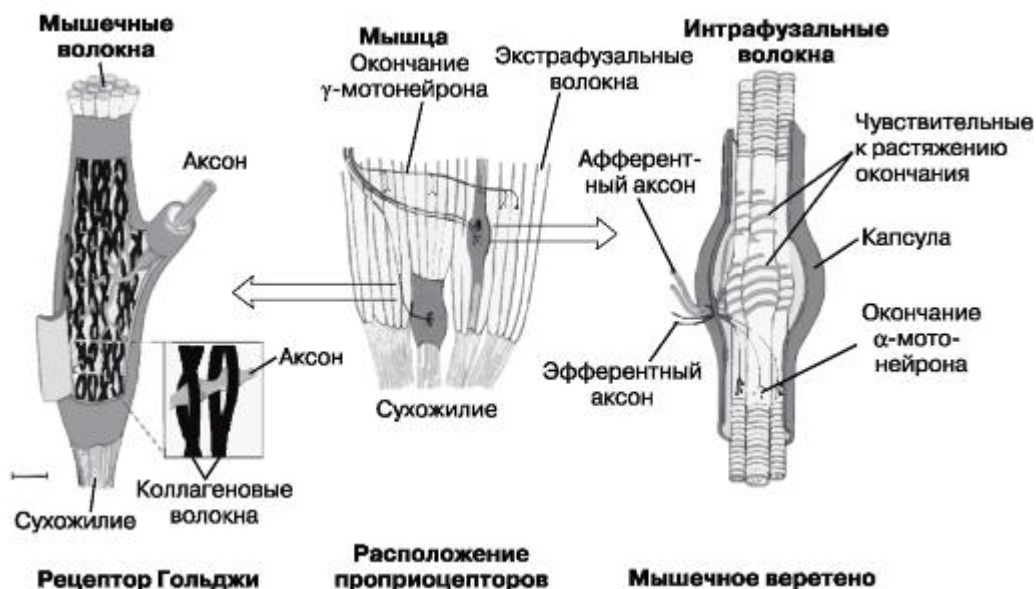


Рис. 6.5. Расположение проприоцепторов в скелетной мышце. В центральной части рисунка показана локализация интрафузальных рецепторов Гольджи. Справа показано мышечное веретено с несколькими интрафузальными волокнами внутри него: эfferентный аксон принадлежит γ -мотонейрону спинного мозга; чувствительные окончания аfferентного нейрона возбуждаются при растяжении центральной части интрафузальных волокон. Слева изображены рецепторы Гольджи, активация которых происходит пропорционально росту напряжения мышцы и натяжению сухожильных коллагеновых волокон, сдавливающих чувствительные окончания

γ -Мотонейроны отличаются от α -мотонейронов меньшей величиной и тем, что они иннервируют только интрафузальные мышечные волокна, в состав которых входят проприоцепторы, чувствительные к изменениям длины мышцы (рис. 6.5). Вместе с интрафузальными волокнами γ -мотонейроны образуют т. н. *фузимоторную систему*, которая предназначена для регуляции тонуса мышц.

Мышечный тонус сохраняет положение тела и обеспечивает сопротивление силе тяжести, растягивающей мышцы-разгибатели. Изменения тонуса мышц позволяют удерживать и перемещать груз, сохранять равновесие при отклонениях туловища вперед, назад или в сторону. Чувствительность интрафузальных волокон к растяжению регулируется активностью γ -мотонейронов, которая, в свою очередь, зависит от возбуждения сенсорных нейронов и двигательных центров головного мозга.

Рефлексы спинного мозга

Физиологическим механизмом регуляции длины мышц является *рефлекс растяжения*. Растяжение мышцы внешней силой возбуждает окончания первичных сенсорных нейронов - проприоцепторы, расположенные в средней части интрафузальных волокон. Последующее возбуждение сенсорных нейронов передается мотонейронам через моносинаптическую рефлекторную дугу, что приводит к рефлекторному сокращению растянутой мышцы.

Активация α -мотонейронов, иннервирующих основную массу мышечных волокон (экстрафузальных), и γ -мотонейронов, иннервирующих только интрафузальные волокна,

происходит одновременно с помощью разных коллатералей одного и того же сенсорного нейрона (рис. 6.6). Кроме того, некоторые ветви афферентного аксона активируют тормозные интернейроны спинного мозга, которые реципрокно подавляют активность мотонейронов для мышцаантагонистов. Так согласуется деятельность нескольких мышц, участвующих в совершении или предотвращении движения в определенном суставе.

При быстром растяжении мышцы возникает фазический рефлекс в виде быстрого ответного сокращения мышцы, а при медленном растяжении - тонический рефлекс, направленный на сохранение неизменной длины мышцы. Тонические рефлексы необходимы для поддержания мышечного тонуса, под которым понимают сопротивление мышц растяжению какой-либо внешней силой.

Сухожильные рефлексы (коленный, ахиллов и т. п.) представляют частный случай рефлексов растяжения, они вызываются легким ударом по сухожилию и проявляются ответным сокращением мышцы, прикрепленной к этому сухожилию. В мышце, растягиваемой ударом по сухожилию, возбуждаются проприоцепторы интрафузальных волокон. Возникающие в них потенциалы действия распространяются по аксону сенсорного нейрона в спинной мозг и передаются к α - и γ -мотонейронам (моносинаптическая рефлексорная дуга).

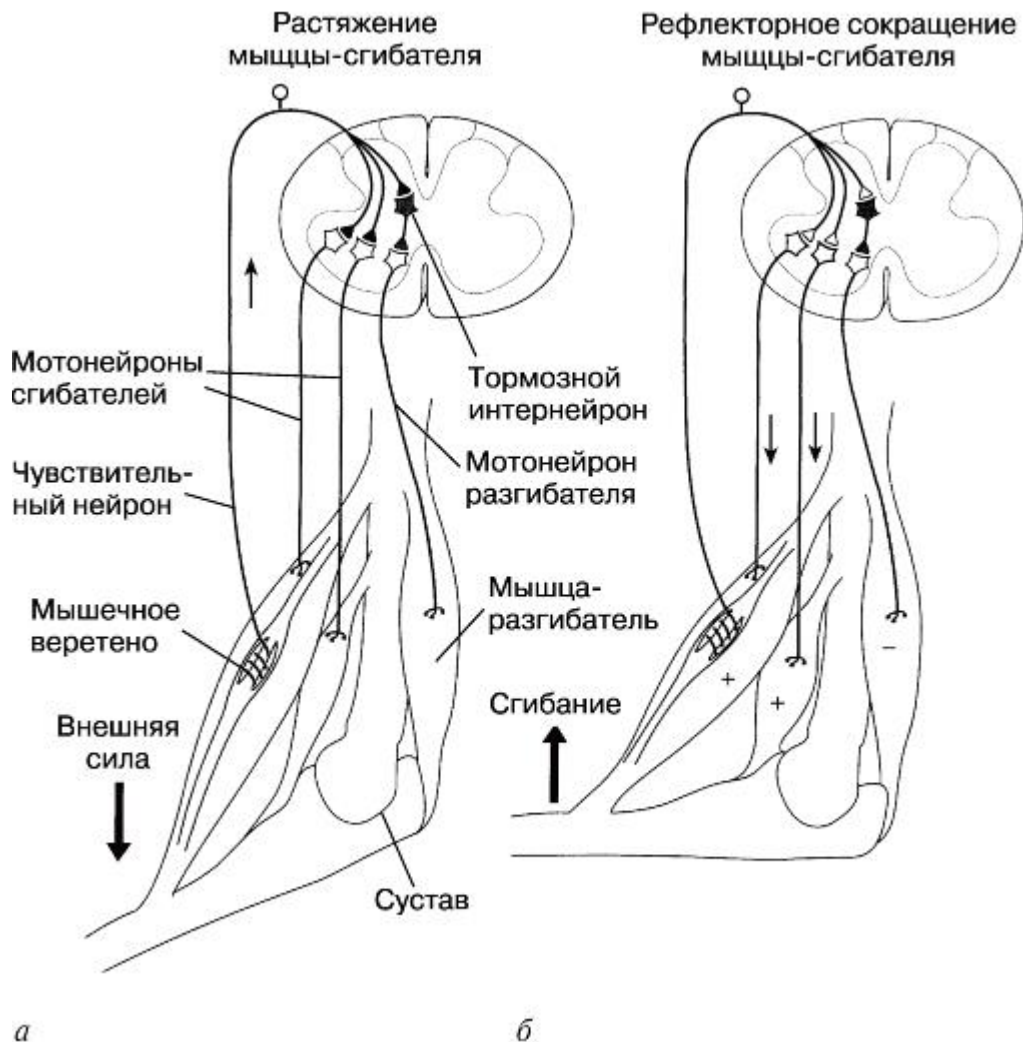


Рис. 6.6. Схема рефлекса растяжения: а - мышца-сгибатель растягивается внешней силой, что вызывает активацию рецепторов интрафузальных волокон и возбуждение афферентного нейрона, действующего непосредственно на мотонейроны сгибателей (синергистов) и уменьшающего активность мотонейрона мышцы-разгибателя (антагониста) посредством тормозного интернейрона; б - рефлекторный ответ на

растяжение мышцы заключается в ее сокращении, приводящем к сгибанию конечности в суставе

Рефлекторная *регуляция напряжения мышц* осуществляется при участии сухожильных рецепторов Гольджи, содержащихся между пучками сухожильных волокон. Они возбуждаются пропорционально росту напряжения мышцы, афферентные нейроны возбуждают тормозные интернейроны спинного мозга, а те действуют на гомонимные (относящиеся к этой же мышце) мотонейроны (рис. 6.7). Этот механизм регуляции по принципу отрицательной обратной связи предупреждает неадекватное нарастание мышечного напряжения.

Сгибательные рефлексы проявляются сгибанием руки или ноги в ответ на болевое раздражение кожи (укол, ожог), они удаляют конечность от источника болевой стимуляции и относятся к категории защитных рефлексов. Рефлекторные дуги сгибательных рефлексов являются полисинаптическими: разветвленные окончания сенсорных нейронов проецируются на возбуждающие и тормозные интернейроны, посредством которых мотонейроны для мышц-сгибателей возбуждаются, а для мышц-разгибателей - тормозятся (рис. 6.8). Рефлекторное сгибание конечности может сопровождаться одновременным разгибанием контрлатеральной конечности (перекрестный разгибательный рефлекс).

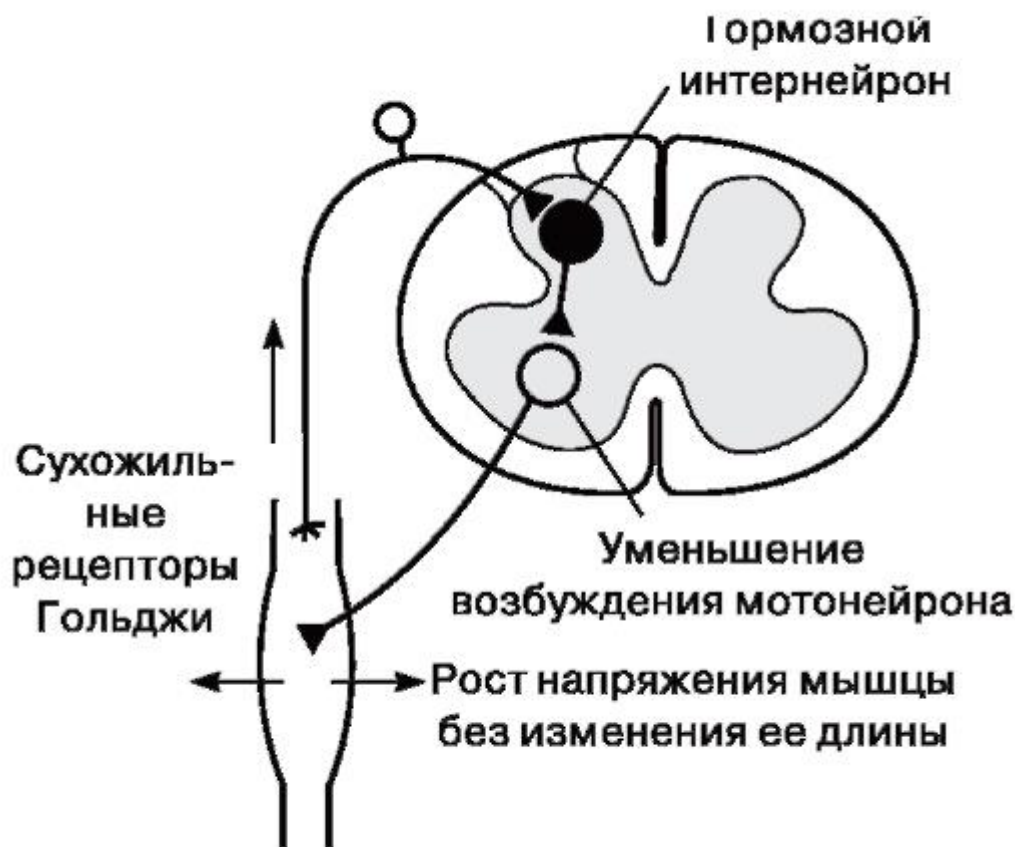


Рис. 6.7. Схема рефлекторной регуляции напряжения мышцы. Нарастание напряжения в мышце при неизменной ее длине приводит к раздражению сухожильных рецепторов Гольджи и активации афферентного нейрона, который уменьшает возбуждение мотонейрона с помощью тормозного интернейрона

Ритмические рефлексы (например, почесывание) направлены на устранение кожного зуда и проявляются повторными сгибаниями-разгибаниями конечности, занимающей определенное положение по отношению к кожной поверхности. Правильное чередование активности сгибателей и разгибателей при осуществлении ритмических рефлексов осуществляется с помощью интернейронов, которые реципрокно тормозят возбуждающиеся поочередно мотонейроны сгибателей или разгибателей.

Совокупность координированных движений, с помощью которых человек активно перемещается в пространстве, определяется как *локомоция*. Спинномозговые центры локомоции у человека полностью контролируются двигательными ядрами ствола, моторной корой и мозжечком. Интернейроны спинного мозга и зависимые от них мотонейроны подчиняются высшим двигательным центрам и вовлекаются в осуществление двигательных рефлексов ствола и выполнение произвольных движений.

Спинальные *вегетативные рефлексы* подразделяются на висцеро-висцеральные, висцеро-дермальные и дермо-висцеральные. Висцеро-висцеральные рефлексы вызываются раздражением рецепторов внутренних органов и проявляются изменениями деятельности этих же или других внутренних органов: например, механическое раздражение брыжейки вызывает уменьшение частоты сокращений сердца (рефлекс Гольца). Висцеро-дермальные рефлексы возникают при раздражении рецепторов внутренних органов и проявляются изменениями кожной чувствительности, потоотделения и электрического сопротивления кожи. Область рефлекторного ответа определяется сегментарной организацией вегетативной иннервации: афферентные сигналы от рецепторов внутренних органов поступают в определенные сегменты спинного мозга, а кожные изменения обнаруживаются только в тех кожных дерматомах, которые иннервируются из соответствующих сегментов. Изменения кожной чувствительности или т. н. отраженная боль в ограниченных участках кожи, получивших название зон Гэда-Захарьина, указывают на поражение определенного органа и имеют диагностическое значение.

Сегментарная организация рефлекторных дуг характерна и для дермо-висцеральных рефлексов, которые вызываются раздражением рецепторов кожи, после чего происходит рефлекторное изменение деятельности определенных внутренних органов и просвета кровеносных сосудов. На сегментарном принципе организации дермо-висцеральных рефлексов основано терапевтическое действие согревания, охлаждения или иного раздражения кожи (точечный массаж, акупунктура, горчичники).

Проводящие пути спинного мозга

В соответствии с источником и адресатом передаваемой информации различают восходящие (чувствительные), нисходящие (двигательные) и собственные, или проприоспинальные проводящие пути. Последние образованы аксонами интернейронов и служат для установления межсегментарных связей в пределах спинного мозга.

Восходящие пути задних столбов образованы аксонами чувствительных нейронов спинальных ганглиев, следующими к головному мозгу без перекреста и оканчивающимися на нейронах ядер задних столбов в продолговатом мозгу. Они передают сенсорные сигналы от мышечных и сухожильных проприоцепторов и от тактильных рецепторов кожи. Восходящие пути болевой и температурной чувствительности образованы аксонами нейронов задних рогов спинного мозга, которые возбуждаются соответствующими сенсорными нейронами. Аксоны клеток задних рогов проходят через переднюю комиссуру на противоположную сторону и направляются к головному мозгу в составе переднебокового канатика, в котором различают спиноталамический и спиноретикулярный тракты. Спиноталамический тракт служит для проведения сенсорных сигналов от болевых и температурных рецепторов к таламусу, а затем в проекционную область коры. Спиноретикулярный тракт проводит нервные импульсы от этих же рецепторов в ретикулярную формацию, которая неспецифически активизирует обширные регионы коры. Дорсальный и вентральный *спинномозжечковые тракты*, расположенные в боковых столбах, передают информацию от механорецепторов кожи, мышц и суставов к мозжечку: это канал обратной связи, необходимой мозжечку для коррекции совершаемых человеком движений.

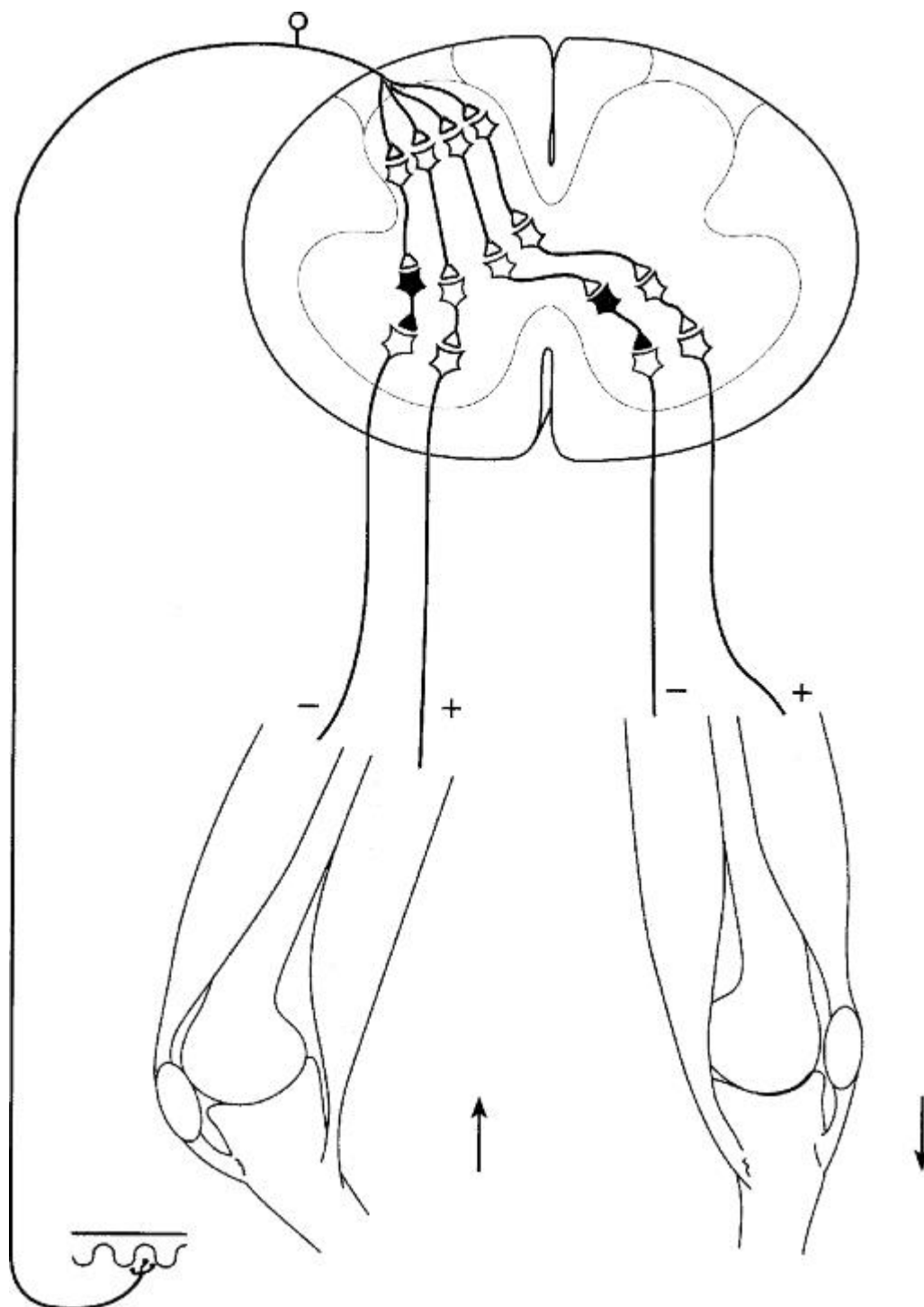


Рис. 6.8. Схема осуществления сгибательного рефлекса. При действии болевого раздражителя, вызвавшего рефлекторное сгибание ноги, на другой ноге повышается тонус мышц-разгибателей (+) и уменьшается тонус мышцсгибателей (-), что позволяет опорной ноге удерживать массу тела. Тормозные интернейроны на схеме темные, возбуждающие - светлые

Из ствола мозга выходят нисходящие пути: *вестибулоспинальный*, *руброспинальный* и *претикюлоспинальный*, образованные аксонами нейронов вестибулярных, красных ядер и ретикулярной формации. Они используются для регуляции тонуса скелетных мышц и координации рефлекторной деятельности спинного мозга. Берущий свое начало от нейронов покрышки среднего мозга *тектоспинальный путь* служит для перераспределения тонуса скелетных мышц при совершении ответных реакций на зрительные и слуховые раздражители. *Кортикоспинальный путь* берет начало

от нейронов моторных областей коры, он предназначен для осуществления произвольных движений человека.

После травматического разрыва между головным и спинным мозгом у человека возникает спинальный шок, проявляющийся потерей чувствительности и обратимым угнетением двигательных и вегетативных спинномозговых рефлексов. Впоследствии рефлекторная деятельность (спинальные рефлексы) восстанавливается, однако нарушение проводниковой функции не позволяет человеку выполнять произвольные движения, осуществлять произвольную задержку мочеиспускания и дефекации.

6.3. ФУНКЦИИ СТВОЛА МОЗГА

Ствол (продолговатый мозг, мост и средний мозг) содержит сегментарные нервные центры собственных рефлексов (рефлекторная функция), которые возникают при активации чувствительных волокон черепных нервов и проявляются сокращениями мышц головы или вегетативными реакциями (табл. 6.1). Наряду с этим в стволе существуют координационные центры системных рефлексов, проявляющихся последовательными сокращениями мышц языка, глотки, гортани, секреторными реакциями, изменениями частоты сокращений сердца, величины артериального давления, частоты дыхания.

В стволе расположены переключательные ядра сенсорных и моторных проводящих путей, обеспечивающие его проводниковую функцию. В ядрах задних столбов продолговатого мозга происходит переключение и перекрещивание (*лемнисковый путь*) сенсорных путей тактильной и проприоцептивной чувствительности. Восходящие пути температурной и болевой чувствительности проходят через ствол без перекрещивания (*экстралемнисковый путь*) к таламусу, отдавая возбуждающие коллатерали к нейронам ретикулярной формации ствола. Все виды сенсорной информации от специальных органов чувств, за исключением обоняния, проецируются на соответствующие ядра ствола, нейроны которых перерабатывают полученную информацию и передают ее следующему иерархическому уровню, представленному ядрами таламуса.

Таблица 6.1. Функциональная специализация черепных нервов

Нерв	Название	Афферентный, эфферентный	Специфическая функция
	Обонятельный	Афферентный	Обоняние
I	Зрительный	Афферентный	Зрение
II	Глазодвигательный	Эфферентный Афферентный	Движения глаз, сужение зрачка, изменение формы хрусталика Передача информации от глазодвигательных мышц
V	Блоковый	Эфферентный Афферентный	Движения глаз Передача информации от глазодвигательных мышц
	Тройничный	Эфферентный Афферентный	Жевание Чувствительность лица
I	Отводящий	Эфферентный Афферентный	Движения глаз Передача информации от глазодвигательных мышц
II	Лицевой	Эфферентный Афферентный	Движения мимических мышц лица, выделение слюны и слез Вкусовая чувствительность передних 2/3 языка
	Слуховой	Афферентный	Слух

III	Вестибулярный	ый Афферентный	Чувство равновесия
X	Языкоглоточный	Афферентный ый Эфферентный	Вкусовая чувствительность задней 1/3 языка, нёба, сведения о газовом составе артериальной крови Выделение слюны, глотание
	Блуждающий	Афферентный ый Эфферентный	Передача сигналов от внутренних органов Регуляция сокращений гладких мышц, сердца; секреция экзокринных желез
I	Добавочный	Эфферентный ый Афферентный	Движения головы, шеи, плеч Передача информации от мышц шеи
II	Подъязычный	Эфферентный ый Афферентный	Движения языка Передача информации от мышц языка

Рефлекторная функция ствола

Рефлексы ствола мозга участвуют в осуществлении функций пищеварения (выделение слюны, жевание, глотание), защиты от повреждающих воздействий (рвота, чихание, кашель, слезоотделение, мигание), приспособлении к меняющимся условиям среды (ориентировочные, сторожевые рефлексы) и к изменениям положения тела в пространстве (статические и статокинетические рефлексы).

Слюноотделительный рефлекс возникает при раздражении вкусовых рецепторов и механорецепторов полости рта, возбуждение передается в слюноотделительный центр продолговатого мозга по чувствительным волокнам лицевого, языкоглоточного, а также тройничного и блуждающего нервов. Рефлекторное выделение слюны происходит в результате одновременной активации парасимпатических волокон лицевого и языкоглоточного нервов, а также симпатических нейронов из II-IV грудных сегментов спинного мозга. Стимуляция слюноотделения одним лишь запахом, видом пищи или воспоминаниями о ней указывает на возможность активации слюноотделительного центра нисходящими корковыми проекциями.

В корне языка, нёбе, гортани и надгортаннике расположены механорецепторы тройничного, языкоглоточного и блуждающего нервов, которые раздражаются пищевым комком, проглатываемой жидкостью или слюной. *Глотательный рефлекс* возникает вследствие проведения возбуждения от этих рецепторов к ядрам тройничного и солитарного трактов, а затем к глотательному центру ретикулярной формации, расположенному между ядром лицевого нерва и нижней оливой. Эфферентная импульсация, обеспечивающая координированные сокращения мышц рта, глотки и пищевода, передается к ним по волокнам подъязычного и лицевого нервов, а также при посредстве мотонейронов первых трех шейных сегментов спинного мозга. Глотательный центр функционально связан с дыхательным центром, эта связь обеспечивает задержку дыхания при глотании и перекрытие надгортанником входа в дыхательные пути во избежание поступления в них пищи.

Жевательный рефлекс (повторные движения нижней челюсти к верхней) осуществляется в соответствии с центральной программой жевания. Она запускается стимуляцией механорецепторов при изменениях давления на твердое нёбо, зубы, десны. Афферентная информация поступает в продолговатый мозг по чувствительным волокнам тройничного нерва, двигательное ядро которого осуществляет эфферентную иннервацию жевательных мышц. Центр жевания функционирует как центральный генератор ритмических мышечных сокращений, который активируется в зависимости от сенсорных сигналов (поступление твердой пищи в ротовую полость) и от влияния центральных структур мозга (жевание можно начать и прекратить произвольно). Нисходящий контроль центра жевания обеспечивают двигательные ядра ствола, моторные области коры, мозжечок и базальные ганглии.

Рвотный рефлекс возникает в результате раздражения механо- и хеморецепторов, расположенных в корне языка, глотке, слизистой желудка, кишечника, брюшины, а также при стимуляции обонятельных и вкусовых рецепторов (при резко неприятном запахе или вкусе пищи), вестибулярных рецепторов (вследствие укачивания). Аfferентные импульсы поступают в ретикулярную формацию продолговатого мозга по волокнам блуждающего, языкоглоточного и других чувствительных нервов. Рвотный центр осуществляет сложную координацию соматических и висцеральных двигательных реакций, приводящих к извержению содержимого желудка, а иногда и кишечника через рот. При расслаблении дна желудка и сфинктера между желудком и пищеводом происходит непроизвольное сокращение диафрагмы и брюшной стенки одновременно с сокращением привратника, что приводит к выталкиванию содержимого желудка в пищевод. Повышение внутриплеврального давления способствует продвижению содержимого желудка из пищевода в ротовую полость. Рефлекторный подъем мягкого нёба предупреждает попадание рвотных масс в носовую часть глотки, а рефлекторное закрытие голосовой щели и прекращение дыхания предотвращают аспирацию содержимого желудка в легкие. Эfferентные пути рвотного рефлекса представлены волокнами блуждающего и языкоглоточного нервов, а также мотонейронами, иннервирующими мышцы брюшной стенки и диафрагму. Рвотный центр находится под контролем кортикальных центров мозга.

Чихательный рефлекс обеспечивает удаление инородных веществ, попавших в полость носа, и возникает при механическом раздражении чувствительных окончаний тройничного нерва. Возбуждение чувствительных волокон передается нейронам дыхательного центра и эfferентным волокнам языкоглоточного, блуждающего, подъязычного нервов; в акте чихания участвуют и мотонейроны дыхательных мышц. Сначала происходит глубокий вдох, а затем форсированный выдох при открытой голосовой щели. Поднимающийся к нёбу язык закрывает путь в ротовую полость, и поток выходящего воздуха идет через нос, освобождая его полость от инородных частиц.

Кашлевой рефлекс возникает при раздражении находящихся в носоглотке, гортани и трахее чувствительных окончаний тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов. Механическими раздражителями этих чувствительных окончаний являются вдыхаемые с воздухом твердые частицы, раздражающие газы (химические раздражители), а также продукты воспалительных процессов в дыхательных путях. Вследствие раздражения чувствительных окончаний происходит глубокий вдох, закрывается голосовая щель, расслабляется диафрагма, а скелетные дыхательные мышцы сокращаются, что в итоге приводит к повышению внутригрудного давления, которому противодействует закрытая голосовая щель. При открытии голосовой щели происходит быстрый выдох, способствующий удалению инородных тел или воспалительной слизи. Эfferентное звено рефлекса включает возвратный гортанный нерв, регулирующий закрытие голосовой щели, и спинномозговые нервы, контролирующие сокращения грудных и брюшных мышц.

Слезный рефлекс обусловлен подсыханием роговицы или попаданием на нее инородных тел: рефлекторный механизм защищает роговицу и конъюнктиву от высыхания и от раздражения инородными телами, смываемыми слезной жидкостью. Аfferентная импульсация от роговицы передается по волокнам слезной ветви тройничного нерва; в переключении сигналов, следующих к слезным железам, участвуют чувствительные ядра тройничного нерва и ретикулярная формация. Эfferентное звено этого рефлекса представляют парасимпатические нейроны, стимулирующие выделение слезной жидкости. Эти нейроны расположены в области моста, они могут возбуждаться и вызывать повышенное выделение слезной жидкости при чихании, кашле, рвоте, жевании, действии яркого света, а также при переживании эмоций. Сопутствующее указанным реакциям слезотечение объясняется стимуляцией парасимпатических нейронов из чувствительного ядра тройничного нерва, гипоталамуса и лимбической системы.

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к уменьшению количества выделяемой слезной жидкости.

При раздражении роговицы помимо слезного возникает *мигательный рефлекс*, связанный с раздражением чувствительных окончаний тройничного нерва. Рефлекторное опускание века происходит вследствие сокращения орбикулярной мышцы, получающей иннервацию от лицевого нерва. При движении века инородное тело удаляется с роговицы и уносится слезной жидкостью, а сама слезная жидкость равномерно распределяется по роговице и конъюнктиве.

В верхнем отделе ствола (средний мозг) расположен центр *зрачкового рефлекса*, который служит для регуляции потока света, поступающего в глаз: на ярком свету зрачок суживается, а в темноте расширяется. Афферентные импульсы от сетчатки глаза поступают к верхним буграм четверохолмия, где имеются нейроны, осуществляющие замыкание рефлекторной дуги в зависимости от характера афферентной импульсации. При ярком освещении центр зрачкового рефлекса активирует вегетативные ядра глазодвигательных нервов, которые иннервируют мышцы, суживающие зрачок. В темноте характер афферентной импульсации изменяется, в связи с этим рефлекторная дуга замыкается на симпатические нейроны, находящиеся в нижнем шейном и верхнем грудном сегментах спинного мозга. Активация этих нейронов приводит к сокращению расширяющих зрачок радиальных мышц.










Шея	Лабиринт		
	голова вверх	нормальное положение головы	голова вниз
Отклонение дорсально	А 	Б 	В 
Нормальное отклонение	Г 	Д 	Е 
Отклонение вертикально	Ж 	З 	И 

Рис. 6.9. Схема лабиринтных и шейных рефлексов, обеспечивающих распределение тонуса мышц. Тонус мышц, участвующих в разгибании или сгибании конечностей, изменяется рефлекторно в соответствии с положением головы относительно горизонта (афферентные сигналы поступают от вестибулорецепторов) и наклонами головы (афферентные сигналы поступают от проприоцепторов мышц шеи). Окончательный

вариант распределения тонуса мышц на конечностях зависит от характера афферентной информации, поступившей из обоих источников

Верхние (передние) бугры четверохолмия получают афферентные сигналы от сетчатки, нижние (задние) - от слуховых рецепторов. При действии новых зрительных или слуховых раздражителей здесь замыкаются рефлекторные дуги *ориентировочных рефлексов*, проявляющихся поворотом головы и глаз в сторону раздражителя и одновременным перераспределением тонуса скелетных мышц так, чтобы получилась поза, из которой легче начать движение. Указанные реакции получили название *сторожевых*, или *стартовых рефлексов*.

Статические и *статокINETические* рефлексы обеспечивают тоническое напряжение мышц, фиксирующих суставы, необходимые для поддержания позы и сохранения равновесия. Статические рефлексы подразделяются на *позные*, или рефлексы положения, благодаря которым сохраняется вертикальная поза, и *установочные* (выпрямления) рефлексы, проявляющиеся при смене одной позы на другую, например при вставании из положения сидя или лежа. СтатокINETические рефлексы проявляются при действии на организм человека прямолинейного или углового ускорения, они направлены на сохранение равновесия во время движения.

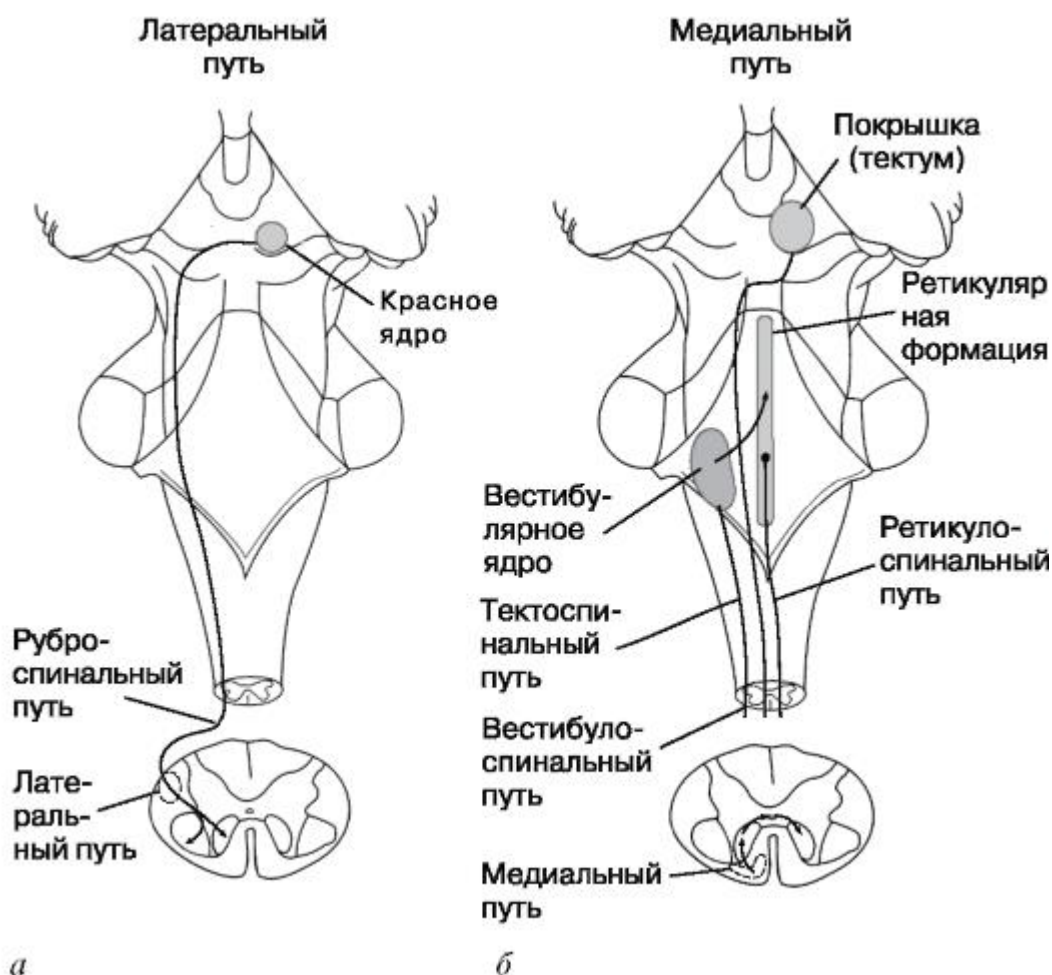


Рис. 6.10. Схема нисходящих двигательных путей ствола к спинному мозгу: *а* - латеральный путь начинается от крупноклеточных нейронов красного ядра и оканчивается на противоположной стороне спинного мозга; *б* - медиальный путь образован аксонами нейронов вестибулярного ядра, ретикуляционной формации и покрышки среднего мозга; в спинном мозгу представлен передним канатиком, оканчивается билатерально

Указанные рефлексы возникают при раздражении рецепторов вестибулярного аппарата, реагирующих на изменения положения тела, наклоны и повороты головы. Еще

одну рефлексогенную зону представляют проприоцепторы шейных мышц, раздражающиеся при наклонах головы. В обоих случаях происходит последующее повышение тонуса мышц, противодействующих гравитации, - разгибателей туловища и проксимальных отделов конечностей (рис. 6.9).

Рефлекторные дуги вестибулярных и шейных рефлексов замыкаются в соответствующих сенсорных ядрах продолговатого мозга, нейроны которых образуют проекции на стволовые центры нисходящих двигательных путей, оканчивающихся в сером веществе спинного мозга. Двигательные центры ствола представлены нейронами красных и вестибулярных ядер, медиальной частью ретикулярной формации и покрывкой среднего мозга.

Волокна вестибулоспинального, ретикулоспинального и тектоспинального трактов образуют нисходящий *медиальный путь*, который оканчивается билатерально в спинном мозге и управляет мотонейронами мышц туловища и проксимальных отделов конечностей (рис. 6.10). Этот путь используется для сохранения равновесия и вертикального положения тела, поддерживаемого с помощью мышц-разгибателей. Волокна руброспинального тракта переходят на противоположную сторону и образуют *латеральный путь*, управляющий латеральными мотонейронами передних рогов. Эти мотонейроны контролируют мышцы, предназначенные для выполнения сложных движений конечностей, связанных, например, с захватом предметов рукой и пальцами.

6.4. ФУНКЦИИ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ

Ретикулярная формация занимает внутреннюю область мозгового ствола, ее нейроны имеют тоническую активность, которая возрастает при получении афферентных сигналов. Они поступают по коллатералим сенсорных путей, проходящих через латеральные области ствола. Большинство нейронов ретикулярной формации получает афферентные сигналы от нескольких сенсорных путей одновременно (полисенсорная конвергенция). Следовательно, активность таких нейронов зависит от общей суммы сенсорных сигналов, а не от их специфичности. Афферентные сенсорные входы образованы нейронами задних рогов спинного мозга (спиноретикулярный тракт), интернейронами чувствительных ядер (тройничного, блуждающего, языкоглоточного, вестибулярного и слухового нервов), а также небольшим количеством волокон от других сенсорных проводящих путей, следующих через ствол.

Наряду с восходящими существуют и нисходящие к ретикулярной формации проекции. Они образованы аксонами нейронов мозжечка, гипоталамуса, коры больших полушарий. Нисходящие проекции на нейроны ретикулярной формации осуществляют регуляцию их активности. Нейроны ретикулярной формации реагируют на изменения концентрации в крови катехоламинов, двуокиси углерода, холинергических веществ (гуморальная регуляция). Таким образом, активность нейронов ретикулярной формации определяют: интенсивность действия внешних раздражителей, влияние расположенных выше структур мозга и изменения внутренней среды организма.

Участие ретикулярной формации в регуляции вегетативных функций

В дорсальном отделе ретикулярной формации продолговатого мозга расположено *ядросолитарного* или *одиночного* тракта, получающее сенсорную информацию от внутренних органов. В составе волокон языкоглоточного и блуждающего нервов к нему поступают сигналы от периферических баро- и хеморецепторов. От нейронов ядра солитарного тракта отходят аксоны к парасимпатическим нейронам черепномозговых нервов (дорсальные ядра блуждающих нервов и обоюдные ядра) и к рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга, регулирующей активность симпатических нейронов спинного мозга.

В ретикулярной формации моста и продолговатого мозга располагаются структуры сосудодвигательного центра, имеющие решающее значение в повышении общей выходной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вблизи от ядер одиночного тракта билатерально расположен дыхательный центр. Вегетативные центры продолговатого мозга находятся под контролем гипоталамуса, который изменяет тонус симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в соответствии с физической или эмоциональной активностью человека. Гипоталамус обеспечивает функциональное объединение вегетативных центров ствола и спинного мозга в целостные системы, регулирующие функции кровообращения и дыхания, температуру тела.

Эфферентные влияния ретикулярной формации

Эфферентные пути ретикулярной формации следуют в двух направлениях: нисходящие - к спинному мозгу и восходящие - к структурам головного мозга. Нисходящие проекции ретикулярной формации служат для координации двигательных и вегетативных рефлексов. Кроме того, нисходящие пути от ядер шва и серого вещества около водопровода (серотонинергические нейроны) являются частью т. н. антиноцицептивной системы, уменьшающей болевую чувствительность. Аксоны серотонинергических нейронов оканчиваются в задних рогах спинного мозга, где тормозят передачу возбуждения от болевых рецепторов.

Восходящие проекции ретикулярной формации образованы несколькими компактными группами нейронов, расположенными в разных частях ретикулярной формации и использующими один из следующих нейромедиаторов: ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин. Каждая из этих проекций является неспецифической дивергентной системой, действующей одновременно на несколько структур мозга. Неспецифичность действия таких систем обусловлена, с одной стороны, утратой специфичности сенсорных сигналов внутри ретикулярной формации вследствие полисенсорной конвергенции, с другой стороны - обильным ветвлением аксонов и образованием синапсов с несколькими структурами мозга.

Медиаторы дивергентных систем действуют как нейромодуляторы, создающие оптимальные условия для интегративных процессов головного мозга путем ускорения или торможения передачи сигналов от одной структуры мозга к другой. При рассмотрении функций дивергентных систем по отдельности установлено участие каждой из них в регуляции интегративных функций мозга, таких как бодрствование и сон, мотивации и эмоции, научение и память.

Во время бодрствования человека высокая активность холинергических нейронов среднего мозга и моста уменьшает значение мембранного потенциала нейронов коры на 5-15 мВ (тоническая деполяризация) и этим повышает их возбудимость. Подобная активация нейронов коры, вызванная действием ацетилхолина через М-холинорецепторы, создает неспецифическую предрасположенность к последующей целенаправленной избирательной активности. Тоническая деполяризация корковых нейронов необходима для эффективной обработки сенсорной информации, образования условных рефлексов, процессов научения и памяти, ассоциативной деятельности, в которую вовлекаются несколько областей коры одновременно. При переходе от бодрствования ко сну происходит снижение активности холинергических нейронов, приводящее к гиперполяризации и торможению корковых нейронов. При разрушении холинергических нейронов в процессе болезни Альцгеймера возникает слабоумие (деменция), проявляющееся нарушениями суждений, интеллекта, памяти, речи.

Проекции норадренергических нейронов голубого пятна направлены к коре больших полушарий, гипоталамусу, структурам лимбической системы, полосатому телу и мозжечку. Тоническая активность норадренергических нейронов возрастает в ответ на действие новых сенсорных стимулов, что способствует привлечению внимания человека к этим стимулам. Особенно обильно норадренергические окончания иннервируют

зрительную, теменную и моторную кору - области, обеспечивающие направленное внимание на внешние объекты и осуществление произвольных движений. Одновременная активация нескольких структур мозга норадренергическими нейронами способствует согласованию сенсорного восприятия с познавательными процессами и эмоциями, а в целом - образованию адаптивных форм поведения. Нисходящие пути норадренергических нейронов следуют к симпатическим нейронам спинного мозга, от активности которых зависит согласование вегетативных процессов с поведенческими реакциями.

Дофаминергические нейроны черной субстанции среднего мозга взаимодействуют с полосатым телом (*нигростриатный путь*), другие дофаминергические нейроны среднего мозга образуют проекции на лимбические структуры мозга, прилегающее ядро и лобную кору (*мезолимбический* или *мезокортикальный путь*). Подверженные влиянию дофаминергических нейронов структуры мозга участвуют в образовании трех функционально расщепленных кругов передаваемой информации: ассоциативного (формирование познавательной деятельности), лимбического (переживание эмоций) и моторного (организация целенаправленного поведения). Дофаминергическая система объединяет их в единый функциональный комплекс переднего мозга, интегрируя когнитивные, эмоциональные и моторные аспекты поведения.

При достижении человеком желаемых целей выделение дофамина увеличивается, что субъективно сопровождается переживанием положительных эмоций. С помощью дофамина мозг как бы «награждает» себя за успешную реализацию поведения, направленного на достижение определенной цели: добычи пищи, безопасности, сексуального контакта и т. п. Дофаминергические нейроны играют важную роль в формировании исследовательского поведения, формируя у человека необходимую мотивацию.

Серотонинергические нейроны ядер шва продолговатого мозга образуют проекции, распределенные в стволе, таламусе, гипоталамусе, гиппокампе, миндалинах, перегородке, полосатом теле и коре больших полушарий. Действуя на указанные структуры в качестве нейромодулятора, серотонин синхронизирует их деятельность для формирования исследовательского поведения. Считается, что нормальное содержание серотонина способствует эмоциональной устойчивости человека, предупреждает возникновение агрессивного поведения и состояния депрессии у человека. Серотонин стимулирует образование β -эндорфина в гипоталамусе, а нисходящая проекция серотонинергических нейронов в спинной мозг служит для торможения передачи сигналов от болевых рецепторов и является частью *антиноцицептивной системы*, понижающей порог болевого восприятия.

Серотонинергические нейроны ядер шва густо иннервируют супрахиазматические ядра гипоталамуса, являющиеся главным центром регуляции суточного цикла бодрствования - сна у человека. Долгое время было принято считать, что повышение активности серотонинергических нейронов инициирует переход от бодрствования к медленноволновому сну. Этой концепции противоречат сведения о том, что секреция серотонина максимальна во время бодрствования, уменьшается в фазе медленноволнового сна и полностью прекращается в фазе парадоксального сна.

6.5. ФУНКЦИИ МОЗЖЕЧКА

Функция мозжечка состоит в формировании двигательных программ сохранения равновесия тела, регуляции силы мышц и объема совершаемых с их участием движений. Не являясь составной частью иерархической сети двигательных систем (моторная кора, двигательные центры ствола и спинной мозг), мозжечок имеет связи со всеми этими структурами, что позволяет ему сравнивать моторные программы коры с их исполнением и корректировать движения, не соответствующие намеченной программе. Мозжечок

способен накапливать опыт двигательной активности и сохранять его в долговременной моторной памяти.

Функциональная организация мозжечка

Мозжечок постоянно получает информацию о планирующихся движениях от коры, о положении головы и глаз, о тоне мышц - от двигательных центров ствола, а от спинного мозга к нему поступают сведения о характере уже совершаемых движений. Выполнение функций мозжечка распределено между тремя его областями, различающимися характером связей с другими структурами мозга (рис. 6.11).



Рис. 6.11. Схема афферентных и эфферентных связей трех функциональных областей мозжечка.

Вестибулоцеребеллум (функция сохранения равновесия и управления движениями глаз) получает зрительную и слуховую информацию, входные сигналы от вестибулярных ядер, ядер тройничного нерва и спинного мозга. Основной эфферентный выход к вестибулярным ядрам ствола.

Спиноцеребеллум (управление движениями конечностей) получает афферентную информацию от проприоцепторов посредством спинномозжечковых трактов; эфферентный выход к первичной и вторичной моторной коре.

Цереброцеребеллум (формирование двигательных программ) получает афферентную информацию при посредничестве ядер моста от сенсомоторных областей коры; основной эфферентный выход к первичной и вторичной моторной коре

Червь мозжечка с примыкающими областями коры (вестибулоцеребеллум) имеет двусторонние связи с вестибулярными ядрами, его задача состоит в сохранении равновесия при стоянии и ходьбе человека, а также в управлении движениями глаз. Медиальные области полушарий мозжечка (спиноцеребеллум) по спинномозжечковому тракту получают информацию от проприоцепторов скелетных мышц. Выходная активность спиноцеребеллума адресована двигательным центрам ствола и предназначена для регуляции совершаемых движений. Латеральные области полушарий мозжечка (цереброцеребеллум) получают информацию о планируемых движениях от сенсомоторных областей коры и посылают эфферентные сигналы к моторной коре, участвуя в планировании движений.

При выполнении произвольных движений выходная активность нейронов мозжечка регистрируется раньше, чем она обнаружится в моторной коре. Это опережение особенно значимо при выполнении быстрых движений, когда из-за дефицита времени кора не успевает исправлять ошибки. Тогда именно мозжечок определяет наиболее рациональную последовательность активации двигательных центров ствола, что особенно необходимо в заключительной стадии движений, когда замысел движения сопоставляется с результатом.

Переработка афферентной информации в мозжечке

Афферентная информация, адресованная мозжечку, распределяется между его ядрами и корой. Под влиянием афферентных сигналов нейроны ядер мозжечка создают основную часть его выходной активности, и лишь самая старая часть коры имеет непосредственную связь с вестибулярными ядрами. Функция коры мозжечка состоит в непрерывной модуляции выходной активности ядер тормозными нейронами Пуркинье, использующими в качестве медиатора ГАМК. Нейроны ядер посылают ответные сигналы к другим структурам мозга, а кора регулирует их выходную активность (рис. 6.12).

Во внутреннем слое трехслойной коры мозжечка расположены зернистые клетки, являющиеся входными нейронами коры, а также тормозные - по отношению к ним клетки Гольджи. Афферентные моховидные волокна, образованные нейронами нескольких ядер ствола и спинного мозга, передают информацию зернистым клеткам от проприоцепторов скелетных мышц, вестибулярного аппарата и коры. Аксоны зернистых клеток направлены в наружный слой коры мозжечка, где они Т-образно делятся на длинные волокна, которые возбуждают нейроны Пуркинье и одновременно тормозные интернейроны, сдерживающие активность клеток Пуркинье. Нигде в ЦНС больше не встречается столь выраженное, как в коре мозжечка, преобладание торможения над возбуждением, поэтому поступающее в кору мозжечка возбуждение прекращается уже через 100 мс: так быстро «стирается» информация об осуществлении актов движения - она не должна мешать поступлению новых оперативных данных.

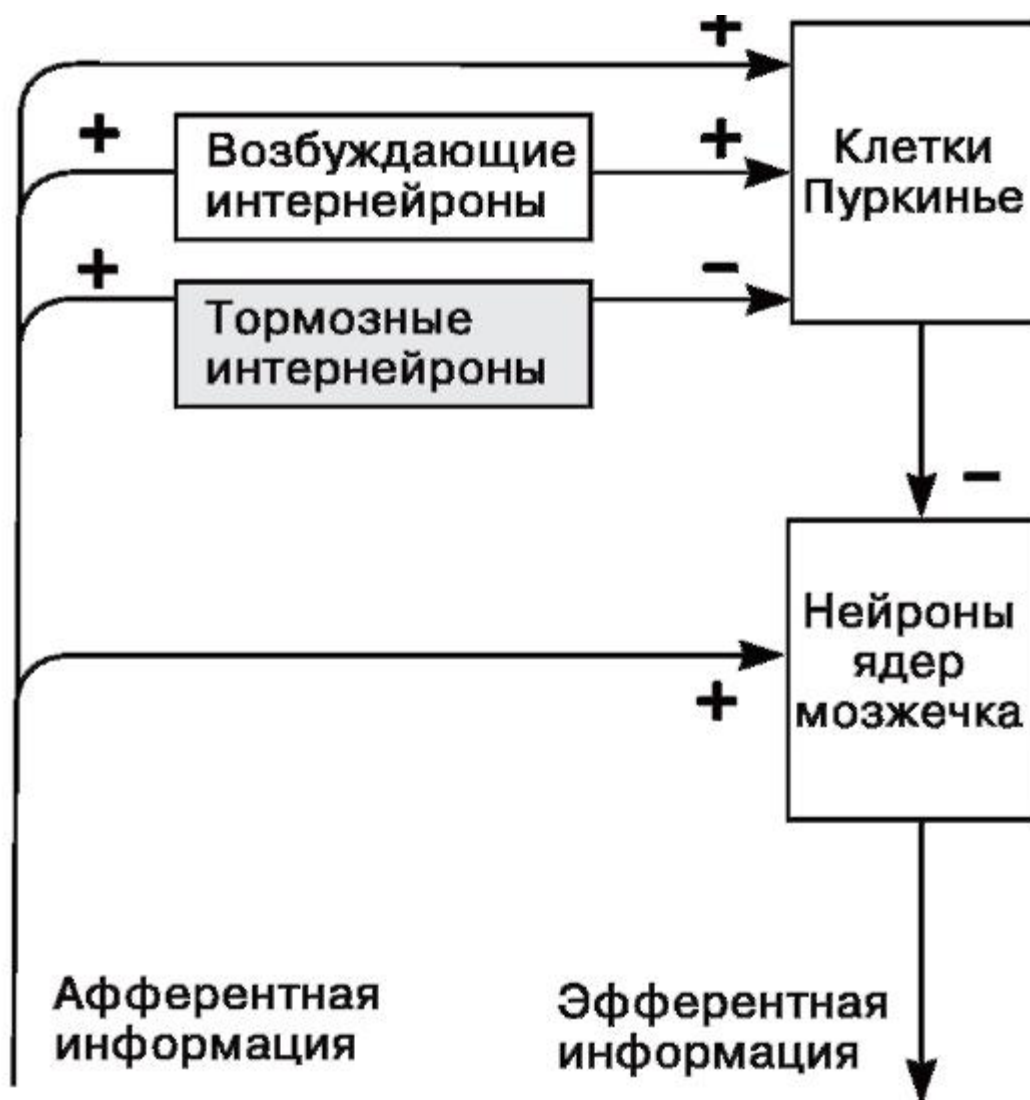


Рис. 6.12. Схема взаимодействия коры и ядер мозжечка. Афферентная информация, поступающая в мозжечок, распределяется между его ядрами и корой. Тормозные нейроны Пуркинью контролируют эфферентные пути мозжечка, начинающиеся от нейронов ядер. Поэтому эфферентная активность мозжечка зависит от возбуждающих афферентных сигналов и тормозных влияний клеток Пуркинью

Грушевидные нейроны Пуркинью формируют средний слой коры, они имеют аксоны, образующие синапсы с нейронами ядер мозжечка. Каждая клетка Пуркинью получает сигналы от приблизительно 200000 параллельных волокон зернистых клеток, а каждая зернистая клетка собирает афферентные входы от десятка моховидных волокон. Еще один афферентный вход в мозжечок представлен лазающими волокнами, которые образованы нейронами нижнего оливарного ядра продолговатого мозга и доставляют информацию от коры и от спинного мозга. Лазающие волокна обвертывают тела и дендриты клеток Пуркинью, образуя с ними многочисленные синапсы, причем каждое лазающее волокно контактирует с несколькими (от 1 до 10) нейронами Пуркинью, но каждая клетка Пуркинью получает возбуждение только от одного лазающего волокна. Синапс между окончанием лазающего волокна и нейроном Пуркинью является одним из наиболее эффективных в ЦНС, потому что в ответ на одиночный потенциал действия, проведенный лазающим волокном, в нем возникает высокоамплитудный ВПСП. Результатом этого становится высокочастотный залп потенциалов действия клетки Пуркинью, направленный на нейроны ядер мозжечка и тормозящий их активность. Этот

тормозной выход из коры мозжечка является конечным и единственным результатом ее деятельности.

Нейронная сеть коры мозжечка организована по принципу *функциональных модулей*, каждый из которых занимает сагиттальную зону шириной 1-2 мм. В каждый модуль входит лазающее волокно из определенной части оливы, а к каждой клетке Пуркинье поступает обособленная информация от моховидных и лазающего волокон. Лазающие волокна модулируют активность моховидных волокон, они могут усиливать их влияние, но могут и ограничивать эффективность определенных входов. В функциональном отношении это означает, что активность одного пути будет изменяться в зависимости от активности другого пути. В процессе двигательной практики человека (рабочие движения, спорт) происходит модификация синаптических переключений в мозжечке, что является основой совершенствования выполняемых движений.

Эфферентные связи мозжечка с моторными структурами мозга

Клетки ядер мозжечка представляют собой обычные переключательные нейроны: в ответ на поступающую по коллатералям моховидных и лазающих волокон афферентную информацию они возбуждаются и отправляют эфферентные сигналы двигательным ядрам ствола. Клетки Пуркинье ограничивают их активность таким образом, что выполнение одних моторных программ допускается, а других - отменяется в соответствии с характером афферентной информации.

Эфферентное влияние зубчатых и промежуточных ядер мозжечка на сенсомоторную кору больших полушарий осуществляется при участии моторных вентролатеральных ядер таламуса, которые служат узловым пунктом нейронной сети, связывающей сенсомоторную кору не только с мозжечком, но и с базальными ганглиями. Аксоны таламических нейронов способны изменять активность пирамидных клеток коры, образующих кортикоспинальный путь, что и позволяет мозжечку корректировать двигательные программы, создаваемые в моторных областях коры.

Еще одним пунктом переключения моторных систем мозга являются красные ядра, служащие источником образования рubroспинальных путей. Здесь оканчиваются аксоны возбуждающих нейронов промежуточных ядер мозжечка и моторной коры, оказывающей тормозное влияние. От ядер шатра эфферентные волокна идут к вестибулярным ядрам и моторным ядрам ретикулярной формации ствола мозга, что позволяет мозжечку контролировать нисходящую активность вестибулоспинальных и ретикулоспинальных путей. Действие мозжечка на ствольные двигательные центры позволяет исправлять ошибки уже запущенной двигательной программы, если они возникают в процессе ее осуществления.

6.6. ФУНКЦИИ ТАЛАМУСА

Таламус распределяет афферентную информацию, следующую к коре больших полушарий, участвует в восприятии сенсорных сигналов и формировании целенаправленного поведения. В таламусе различают специфические или релейные ядра (подразделяются на сенсорные и моторные), неспецифические ядра и ассоциативные ядра.

Релейные ядра получают специфическую афферентную информацию от периферических рецепторов: латеральные колленчатые тела - от сетчатки глаз, медиальные колленчатые тела - от слуховых рецепторов, вентробазальный комплекс - от поверхности тела и от скелетных мышц. Преобразованная в ядрах таламуса информация распределяется между проекционными областями коры (зрительной, слуховой, соматосенсорной) с соблюдением топографического соответствия между периферической областью и ее корковым представительством.

Моторные ядра таламуса (вентролатеральное, переднецентральное) переключают афферентные сигналы от базальных ганглиев и мозжечка к моторной коре, что необходимо для создания двигательных программ.

Неспецифические ядра (медиальные отделы таламуса) возбуждаются при поступлении афферентных импульсов из ретикулярной формации и спиноталамического тракта (болевые и температурные сигналы). Они получают также афферентные входы от гипоталамуса, лимбических структур, базальных ганглиев, специфических и ассоциативных ядер таламуса. Активность неспецифических ядер отражает общую сумму полученных афферентных сигналов. Проекция неспецифических ядер распространяется диффузно на все регионы коры, а также на лимбическую систему и гипоталамус. Неспецифические нейроны таламуса изменяют возбудимость указанных областей, определяя этим функциональную активность мозга, изменяющуюся в течение суток.

Ассоциативные ядра получают афферентную информацию от релейных ядер и объединяют ее для комплексного восприятия сенсорных стимулов.

Каждое ассоциативное ядро образует проекцию на определенную ассоциативную область коры: медиодорсальное ядро - на орбитофронтальную кору, группа латеральных ядер - на теменную кору, а группа задних ядер - на височную. Характерным признаком ассоциативных ядер является полимодальная (полисенсорная) конвергенция афферентных входов от двух и более сенсорных систем, а также от гипоталамуса и структур лимбической системы мозга. Среди нейронов ассоциативных ядер имеются клетки, которые возбуждаются только в ответ на действие определенного сочетания сенсорных стимулов. Полисенсорная конвергенция позволяет объединять в таламусе разные виды сенсорной информации для комплексного восприятия окружающего мира, а включение в этот процесс лимбических структур формирует субъективное эмоциональное отношение к полученной информации. Взаимодействие ассоциативных ядер таламуса и коры больших полушарий представляет физиологическую основу психических процессов.

6.7. ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

Гипоталамус регулирует деятельность вегетативной нервной системы и эндокринных желез, участвует в регуляции углеводного и водно-солевого обмена, формировании пищевого и полового поведения; он является центром регуляции температурного гомеостаза и выполняет функцию координатора биологических ритмов.

Гипоталамус принимает афферентную информацию от висцерорецепторов, от рецепторов поверхности тела и специализированных сенсорных систем (зрительная, обонятельная, слуховая): эта информация поступает через ствол мозга. Некоторые нейроны гипоталамуса имеют собственные осмо-, термо- и глюкозорецепторы, которые реагируют на изменения осмотического давления, температуры, уровня глюкозы и содержания гормонов в крови. В отличие от периферических рецепторов они называются центральными осмо-, термо, глюкозорецепторами. При изменении какого-либо из указанных параметров специфически чувствительные к его значению нейроны деполяризуются и генерируют потенциалы действия. Выходная активность нейронов гипоталамуса изменяет характер возбуждения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и секрецию эндокринных желез.

Нейроны гипоталамуса контролируют активность ростральной вентральной области продолговатого мозга, имеющей решающее значение в повышении или ослаблении симпатического тонуса. В гипоталамусе имеются нейроны, которые образуют прямые проекции на вегетативные нейроны спинного мозга, что позволяет быстро изменять активность последних.

Ряд нейронов гипоталамуса синтезируют и выделяют в кровь или ликвор функционально специфические пептиды: нейрогормоны (вазопрессин и окситоцин), либерины и статины, регулирующие секрецию гормонов аденогипофиза, эндорфины, играющие важную роль в регуляции поведения человека. Нейросекретирующие нейроны выполняют функцию нейроэндокринных преобразователей, трансформирующих кратковременную электрическую активность в длительные гуморальные влияния.

При активации различных областей гипоталамуса происходят комплексные изменения вегетативных и поведенческих реакций. Задняя область гипоталамуса определяет согласование аффективно-оборонительного поведения с высокой активностью симпатического отдела - эта область получила название *эрготропной*, т. е. способствующей мобилизации энергии. В результате активации преоптической области гипоталамуса формируется пищевое поведение с одновременным повышением тонуса парасимпатического отдела - эта область была названа *трофотропной*, т. е. обеспечивающей восстановление энергоресурсов. Гипоталамус координирует вегетативные функции с поведенческими реакциями и субъективными переживаниями человека благодаря двусторонним связям с лимбической системой и корой больших полушарий.

6.8. ФУНКЦИИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

Лимбическая система участвует в формировании целенаправленного поведения, мотивируя, т. е. побуждая человека к совершению тех или иных действий, результаты которых сопровождаются субъективными переживаниями удовольствия или неудовольствия (эмоции). Она участвует в процессе научения и образования памяти. Лимбическая система представляет совокупность функционально связанных структур мозга, объединенных пучками нервных волокон в кольцо, которое охватывает верхнюю часть ствола: мамиллярные тела, миндалины, гиппокамп, свод, перегородка, обонятельный мозг, гипоталамус. В лимбическую систему включают также области древней и старой коры мозга: грушевидные доли и поясные извилины. Двусторонние связи позволяют возникшему возбуждению распространяться от одной лимбической структуры к другой, объединяя их в единый функциональный комплекс (рис. 6.13).

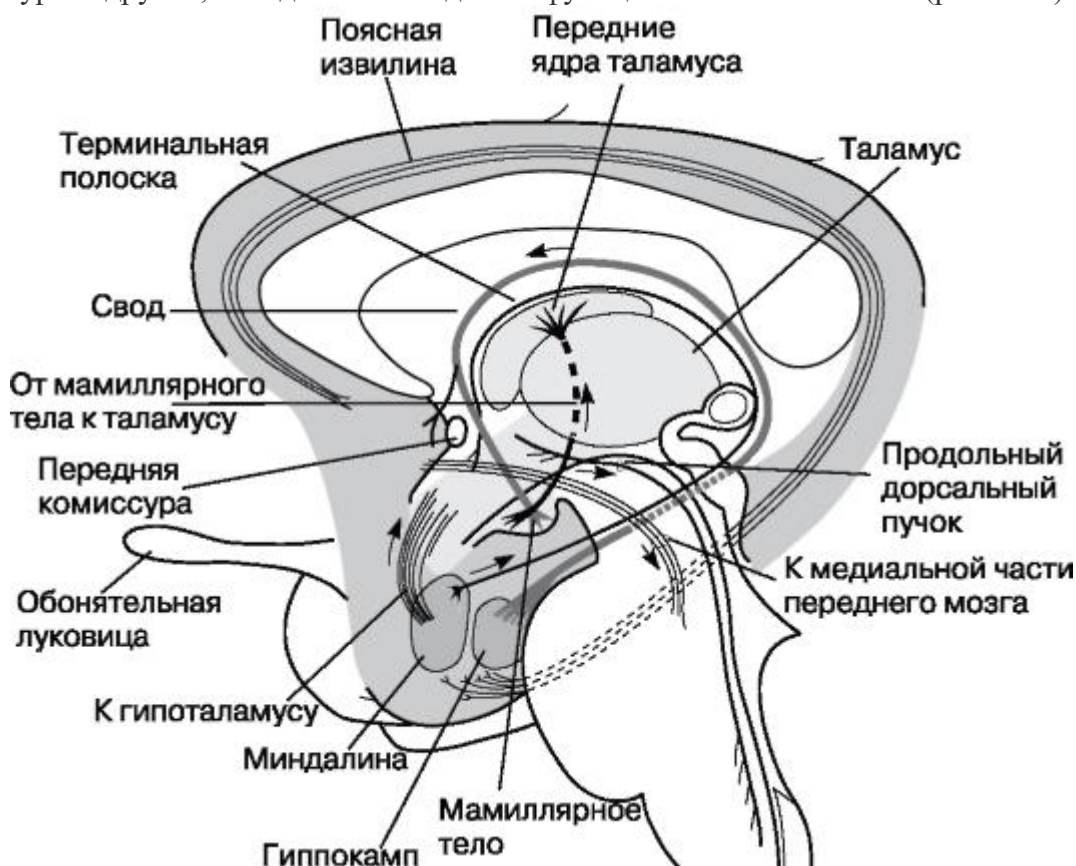


Рис. 6.13. Схема взаимодействия структур лимбической системы. Стрелки показывают преимущественное направление распространения возбуждения, возникшего в лимбической системе. Однако возбуждение может передаваться и в обратном

направлении, поскольку связи между лимбическими структурами являются бидирекциональными

Лимбические структуры имеют двусторонние связи со стволом мозга, с помощью которых они вызывают комплексы вегетативных и двигательных реакций. Гиппокамп и миндалины непосредственно сообщаются с височной корой, получая от нее переработанную зрительную и слуховую информацию. Ассоциативные области коры больших полушарий, взаимодействующие с лимбической системой, определяют как лимбические; это медиальные и вентральные поверхности лобных долей, часть медиальной поверхности затылочных долей, а также обращенная кпереди поверхность височных долей. Взаимодействие лимбических структур и коры составляет физиологическую основу субъективных переживаний - эмоций, а связи лимбической системы со стволом определяют вегетативные и двигательные реакции, сопровождающие переживание эмоций.

Функция миндалин

Функция миндалин состоит в эмоциональной оценке действующих сенсорных раздражителей, выделении сигналов опасности и запуске быстрой ответной реакции на угрожающие стимулы. Миндалевидный комплекс ядер расположен в передней части височной доли, его базолатеральные ядра получают афферентную информацию из двух источников:

- 1) от сенсорных ядер таламуса;
- 2) от височной и орбитофронтальной коры (рис. 6.14).

Эмоциогенные стимулы активируют миндалины с помощью короткого прямого пути передачи сигналов от таламуса, позднее поступает переработанная в коре информация об этом же раздражителе.

В угрожающей ситуации нейроны базолатеральных ядер миндалин немедленно активируются, что происходит, например, в ответ на действие болевого стимула. Если пришедшая из коры информация не исключит наличие опасности, нейроны центрального ядра миндалины генерируют эфферентный ответ. Нейроны центрального ядра образуют прямые и не прямые проекции на другие лимбические структуры, гипоталамус, ствол, поясную извилину, орбитофронтальную кору и ассоциативные области коры.

Активация эфферентного пути от миндалин к орбитофронтальной коре и поясной извилине приводит к осознанию переживаемой эмоции. Одновременное распространение возбуждения от миндалин к латеральному гипоталамусу и стволу мозга активирует центры регуляции вегетативных и эндокринных реакций, сопровождающих переживание страха: увеличение частоты сокращений сердца, учащение дыхания, мобилизация энергии и т. д. (рис. 6.15).

Миндалины участвуют и в возникновении положительных эмоций, например удовольствия от приема определенной пищи, питья или защищенного места обитания человека. Механизм возникновения таких эмоций включает сопоставление миндалинами наличной информации о сенсорных стимулах (поступает из таламуса) и памяти о сенсорных стимулах, сочетавшихся с приятными ощущениями (информация извлекается из коры).

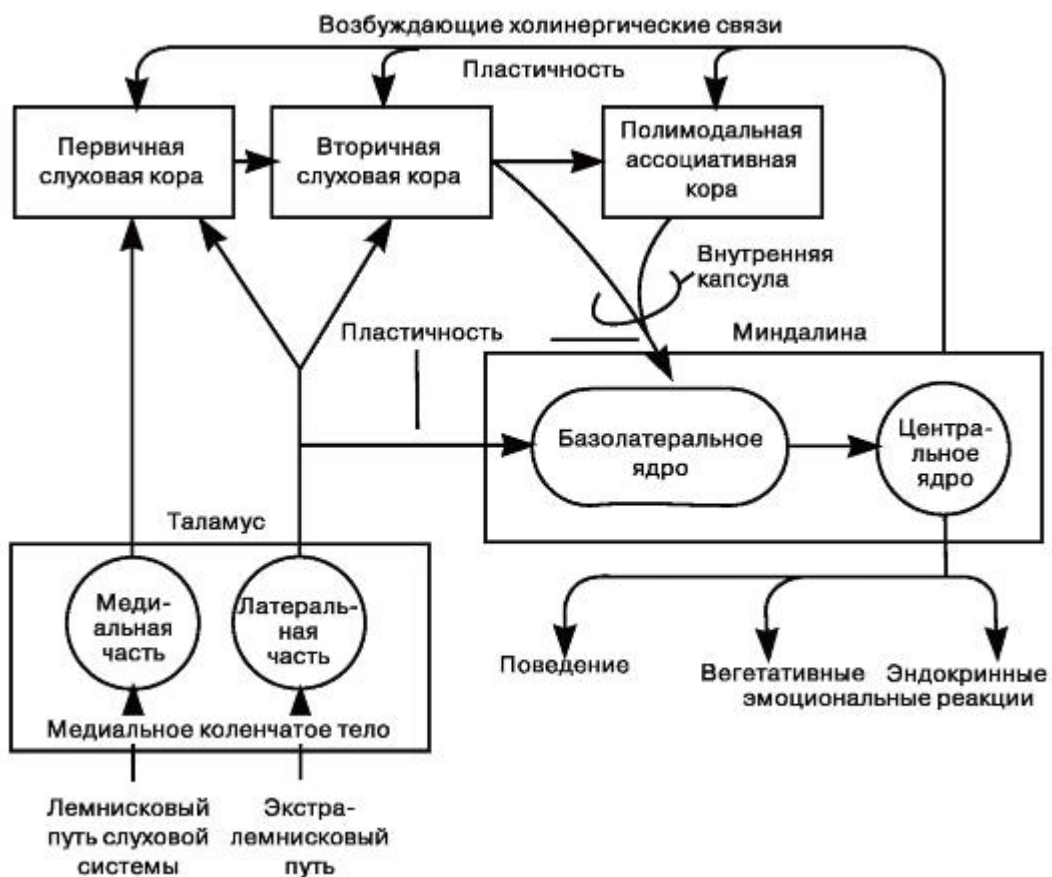


Рис. 6.14. Схема вовлечения миндалины мозга в ответную реакцию на угрожающие слуховые раздражители. Миндалины получают прежде всего афферентную информацию от сенсорных ядер таламуса, а затем к ним поступают сигналы о том же раздражителе, но после переработки информации о нем в коре. В базолатеральном ядре происходит сличение информации, поступившей из обоих источников, на этой основе нейроны центрального ядра создают входные сигналы

Функции гиппокампа

Функцией гиппокампа является регистрация, классификация и распределение поступающей к нему информации, образование долговременной памяти и осуществление доступа к ней. Афферентный вход к гиппокампу со стороны прилежащих областей височной коры предоставляет ему информацию о сенсорных стимулах, действующих во время возбуждения лимбической системы. Гиппокамп сопоставляет разнородные афферентные сигналы, а при повторяющейся активации одних и тех же афферентных входов, конвергирующих к гиппокампу, происходит структурная перестройка его глутаматергических синапсов при участии NMDA-рецепторов. Она повышает эффективность синаптической передачи и становится основой памяти, позволяющей в дальнейшем оценивать значение того или иного сигнала или их сочетания.



Рис. 6.15. Схема эфферентных путей от миндалин к гипоталамусу и стволу, при активации которых наблюдаются внешние проявления страха. При активации миндалин возникает комплекс поведенческих реакций, возникновение каждой реакции обусловлено проведением электрических сигналов от миндалин к нескольким структурам мозга, каждая из которых определяет разные проявления поведения

Двустороннее повреждение гиппокампа у человека приводит к антероградной амнезии - утрате способности образовывать долговременную память при сохранении памяти о событиях, предшествовавших повреждению.

6.9. ФУНКЦИИ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ (СТРИОПАЛЛИДАРНАЯ СИСТЕМА)

К базальным ганглиям относят хвостатое ядро и скорлупу, образующие полосатое тело (*corpus striatum* или *neostriatum*) и бледный шар (*globus pallidus, pallidum*). С базальными ганглиями функционально связаны: субталамическое ядро и черная субстанция среднего мозга, образующая дофаминергическую проекцию на полосатое тело (рис. 6.16). Функции базальных ганглиев состоят в планировании и инициации произвольных движений и участии в познавательной деятельности человека. Реализация этих функций достигается упорядочением циркуляции возбуждения между базальными ганглиями, таламусом и корой больших полушарий.

Афферентная информация поступает к базальным ганглиям из ассоциативной коры (префронтальной, теменной, височной), моторной и соматосенсорной коры. Входящие сигналы распределены в соответствии с функциональной специализацией базальных ганглиев: скорлупа участвует в координации движений тела, хвостатое ядро - в регуляции движений глаз, формировании побуждений к конкретным действиям, выборе стратегии поведения и обеспечении когнитивных (познавательных) функций. Вентральные отделы полосатого тела участвуют в формировании эмоций.

Модуляции нейронных переключений в базальных ганглиях

Окончания волокон кортикальных нейронов образуют с нейронами полосатого тела возбуждающие глутаматергические синапсы. Нейроны полосатого тела объединены в однотипные по способу переработки информации функциональные модули, между которыми распределены соматотопически организованные пучки афферентных волокон.

Помимо кортикостриатной проекции полосатое тело получает афферентную информацию от таламуса, черной субстанции среднего мозга, миндалин, ядер шва продолговатого мозга и нейронов голубого пятна. В результате в каждом модуле

полосатого тела создается сложная сеть переключений из возбуждающих глутаматергических окончаний корковых нейронов, модулирующих дофаминергических окончаний нейронов компактной части черной субстанции, серотонинергических окончаний нейронов ядер шва и норадренергических окончаний нейронов голубого пятна. В переработке информации участвуют локальные интернейроны полосатого тела, синтезирующие ацетилхолин, и несколько пептидных нейротрансмиттеров.

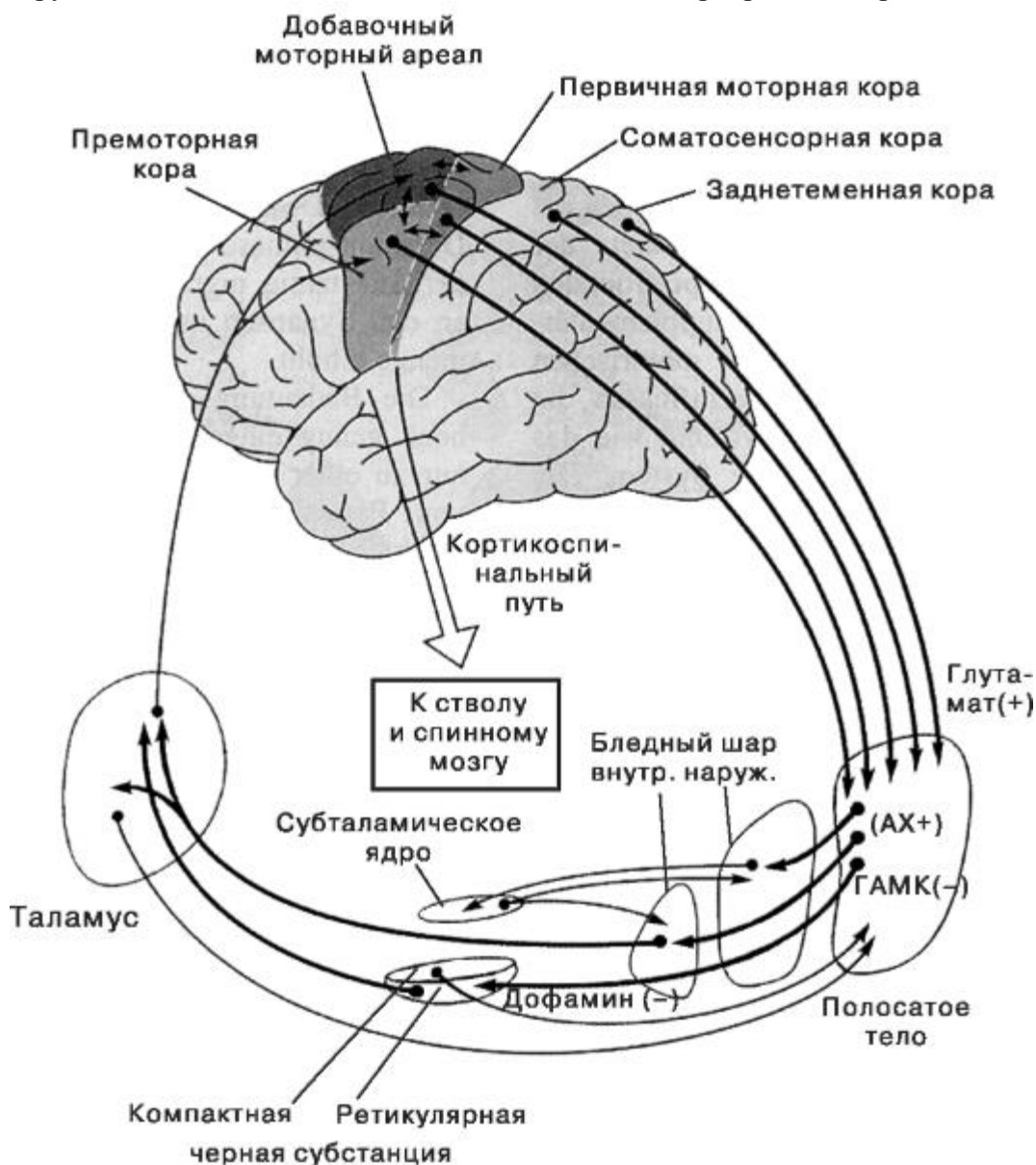


Рис. 6.16. Схема циркуляции возбуждения между системой базальных ганглиев и корой больших полушарий. Базальные ганглии включают хвостатое ядро и скорлупу, вместе образующие полосатое тело, бледный шар и субталамическое ядро; с базальными ганглиями взаимодействуют черная субстанция среднего мозга и субталамическое ядро. Базальные ганглии взаимодействуют с корой при планировании и инициации произвольных движений, при этом образуются две цепи нейронных переключений: 1) кора - полосатое тело - бледный шар - таламус - кора; 2) кора - полосатое тело - бледный шар - таламус - полосатое тело

Выходная активность полосатого тела распределяется между внутренней частью бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции среднего мозга, для которых характерна спонтанная фоновая активность. Под влиянием преобладающих в полосатом теле эфферентных тормозных ГАМК-эргических нейронов эта активность уменьшается.

Значительно меньшая часть выходных нейронов полосатого тела использует в качестве медиатора вещество Р, оказывающее возбуждающее действие. Одновременно с этим многие нейроны полосатого тела синтезируют энкефалин, действующий в качестве нейромодулятора, и суммарный итог действия полосатого тела на бледный шар и черную субстанцию оказывается тормозно-модулирующим.

Взаимодействие базальных ганглиев с другими структурами мозга

Планирование и контроль произвольной двигательной активности человека происходят благодаря циркуляции возбуждения по т. н. *скелетомоторному кругу*: премоторная и моторная кора - полосатое тело - бледный шар - моторные ядра таламуса - премоторная кора. Некоторые нейроны моторных ядер таламуса образуют проекцию на полосатое тело, замыкая малый круг переключений между полосатым телом - бледным шаром - таламусом - и вновь полосатым телом.

Распространение возбуждения через указанные выше структуры происходит до окончательного выбора наиболее приемлемой для данного момента моторной программы. Наличие в составе нейронных кругов переключения возбуждающих и тормозных нейронов позволяет сбалансировать чередование тонических и фазных компонентов движения, т. е. вначале сформировать оптимальную исходную позу, затем - начать задуманное движение.

Дофаминергические нейроны черной субстанции среднего мозга образуют диффузную проекцию на полосатое тело, где оказывают тормозно-модулирующее влияние на переключения между нейронами коры и полосатого тела. При дегенерации нейронов черной субстанции нарушается баланс активности нейронов полосатого тела, что приводит к характерным двигательным нарушениям: ригидности мышц, акинезии и тремору покоя (болезнь Паркинсона). Субталамическое ядро получает топографически организованные сигналы от премоторной и моторной коры, в соответствии с которыми корректирует выходную активность бледного шара.

Базальные ганглии участвуют в регуляции произвольных движений глаз при направленном внимании на объекты зрительного поля. Для этого используется т. н. *окуломоторный круг* переключений, который объединяет заднетеменную кору (поле 7) и фронтальное глазное поле (поле 8). Поле 7 создает нейронную карту зрительного пространства, а поле 8 регулирует движения глаз, фиксирующих определенную часть этого пространства. Входные сигналы от обоих полей поступают к соответствующим им участкам хвостатого ядра, которое в соответствии с характером сигналов определяет активность бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. Выходная активность последних адресована нейронам таламуса, определяющим возбуждение нейронов фронтального глазного поля. В результате указанных процессов происходят движения глаз, необходимые для восприятия нужного объекта.

Афферентная информация из префронтальной и орбитофронтальной областей коры используется для программирования последующих действий и, одновременно, эмоциональной оценки их предполагаемых результатов.

В лобных областях коры начинается *большой круг* нейронных переключений, включающих полосатое тело, бледный шар, ретикулярную часть черной субстанции, ассоциативные ядра таламуса и ассоциативную кору. Этот круг переключений участвует в формировании целенаправленного поведения, познавательной деятельности человека и возникновении субъективного чувственного отношения к происходящим событиям.

6.10. ФУНКЦИИ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Складчатая наружная поверхность полушарий достигает 1700-2500 см², толщина серого вещества варьирует между 1,5-5 мм, а его нейроны образуют шесть слоев, различающихся по составу клеток. В зависимости от выполняемых функций области коры подразделяются на *сенсорные*, *моторные* и *ассоциативные* (рис. 6.17). К сенсорным

областям принадлежат: соматосенсорная кора (постцентральные извилины), зрительная кора (затылочные доли) и слуховая кора (часть височных долей). Моторная кора находится в передних центральных извилинах и в примыкающих к ним спереди регионах лобных долей. Ассоциативная кора занимает остальную поверхность мозга и подразделяется на префронтальную кору лобных долей, теменно-височно-затылочную и лимбическую.

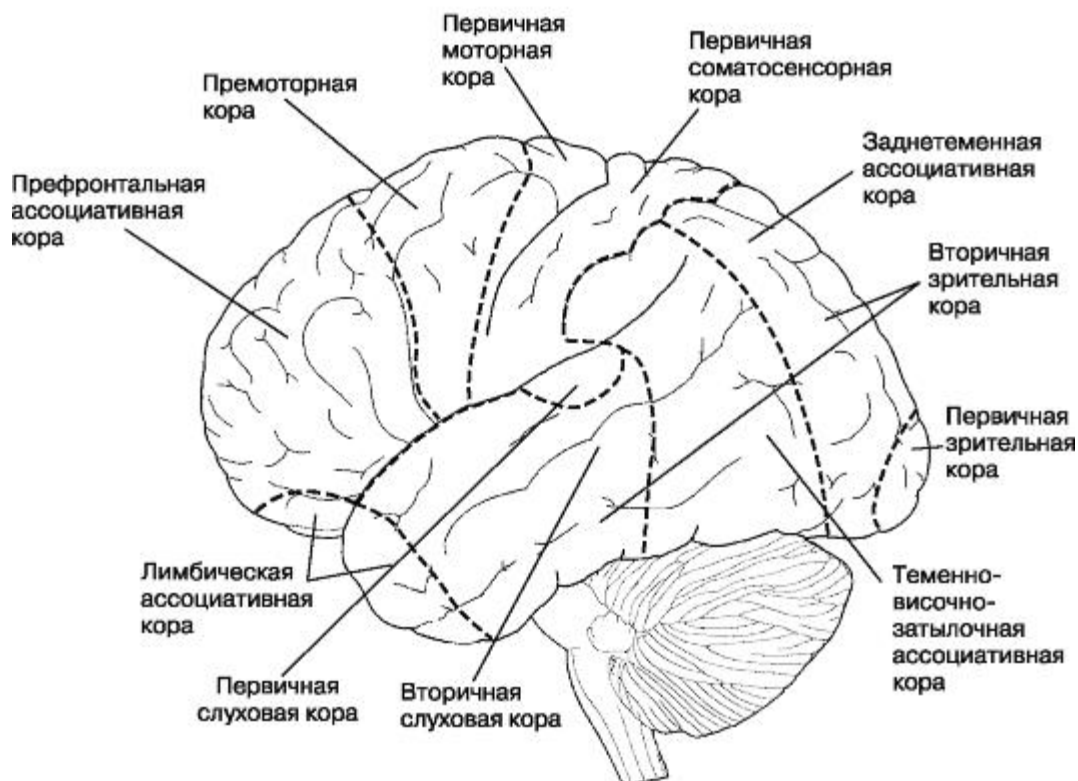


Рис. 6.17. Схема функциональных областей коры. На рисунке обозначены примерные границы функциональных областей коры на боковой поверхности левого полушария

Функциональная специализация областей коры

В сенсорной коре различают первичные и вторичные области. Первичная сенсорная кора получает от нейронов специфических ядер таламуса афферентную информацию о разных качествах действующего раздражителя, например о форме, цвете и удаленности зрительного объекта. Первоначально переработанная информация поступает во вторичные сенсорные области, нейроны которой реагируют уже не на отдельный признак раздражителя, а на сочетание признаков. Вторичная сенсорная кора отличается от первичной еще и тем, что большую часть афферентной информации получает не напрямую из таламуса, а из первичной сенсорной коры и из других вторичных областей этой же сенсорной системы. Следовательно, переработка информации в сенсорной коре осуществляется поэтапно, она начинается с регистрации элементарных качеств раздражителя и завершается их объединением.

Ассоциативная теменно-височно-затылочная кора интегрирует активность нескольких сенсорных областей, а затем инициирует их функциональное взаимодействие с моторной корой для выполнения целенаправленных и осознаваемых действий человека. Кора височных долей завершает процесс зрительного (в нижних извилинах) и слухового (в верхних извилинах) восприятия, здесь вновь поступающая информация сопоставляется с прежней, уже зафиксированной в долговременной памяти.

Задняя часть коры теменных долей (поля 5 и 7) получает информацию от соматосенсорной, зрительной и слуховой коры. Объединение информации создает пространственное ощущение окружающего мира, позволяющее ориентироваться в нем и соотносить его с собственным телом. Активация теменно-височно-затылочной коры

обеспечивает переключение внимания с одних сенсорных сигналов на другие. Эта область коры участвует в когнитивных процессах - мышлении и речи, хотя и то, и другое требует совместной деятельности многих регионов мозга, а не одних лишь ассоциативных полей коры.

Префронтальная кора занимает дорсолатеральную поверхность лобных долей, ее функция состоит в программировании поведения и создании плана произвольных действий. Посредством внутрикортикальных и субкортикальных связей она получает от заднетеменной коры сведения о внешнем пространстве, положении тела и отдельных его частей (рис. 6.18), вводя эти сведения в оперативную память при создании плана и определении последовательности предстоящих действий. Префронтальная область коры отличается избытком заканчивающихся в ней дофаминергических окончаний (мезокортикальный путь). Дофамин выполняет роль модулятора, способствующего сохранению кратковременной рабочей памяти.

Большая часть выходящих из префронтальной коры сигналов поступает в премоторную кору (вторичная моторная кора - поле 6), которая создает конкретные программы предстоящих движений и отправляет их для исполнения первичной моторной коре (прецентральные извилины мозга, поле 4). Соматотопическое распределение ее нейронов, представленное в виде т. н. моторного гомункулуса (рис. 6.19), отражает не пропорции управляемых мышц, а объем и степень сложности движений, которые они выполняют. Поэтому кисти рук, пальцы, лицо (мимические мышцы) и язык имеют большее представительство в коре, чем, например, мышцы спины.

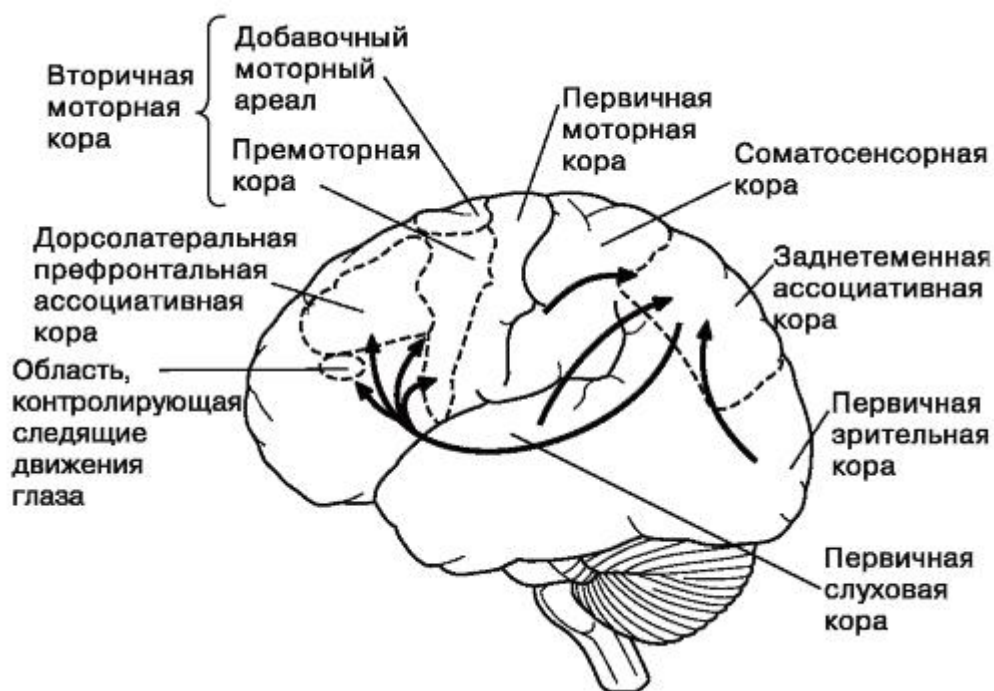


Рис. 6.18. Последовательность переработки информации в коре при формировании комплексного восприятия окружающего мира и определении стратегии поведения. Ассоциативная кора теменной, затылочной и височной областей интегрирует полученные из сенсорных зон сигналы, используя их для осуществления когнитивной деятельности. Префронтальная кора получает информацию от теменно-височно-затылочной ассоциативной области и использует ее для создания поведенческих программ

Каждая соматотопическая область моторной коры имеет обратную связь с управляемой частью тела, она обеспечивается поступлением информации от проприоцепторов управляемых мышц и от тактильных рецепторов кожи в соматосенсорную кору, а из нее - в моторную. Первичная моторная кора непосредственно управляет двигательными центрами ствола и спинного мозга, контролирующими сокращения скелетных мышц.

Лимбическая кора занимает медиальные и вентральные поверхности лобных долей, часть медиальной поверхности затылочных долей, поясные извилины, находящиеся в глубине межполушарной щели, а также передние полюса височных долей. Лимбическая кора взаимодействует с лимбической системой мозга и получает информацию от вторичных сенсорных областей. Ее участие в формировании целенаправленного поведения состоит в том, чтобы побуждать человека к совершению действий, оценивать их результат как субъективно приятный или неприятный и сохранять такие оценки в памяти. Взаимодействие орбитофронтальной и дорсолатеральной областей лобных долей способствует планированию будущих действий, основанном на сведениях об окружающем мире, с одной стороны, и субъективным отношением человека к ожидаемым результатам действий - с другой.

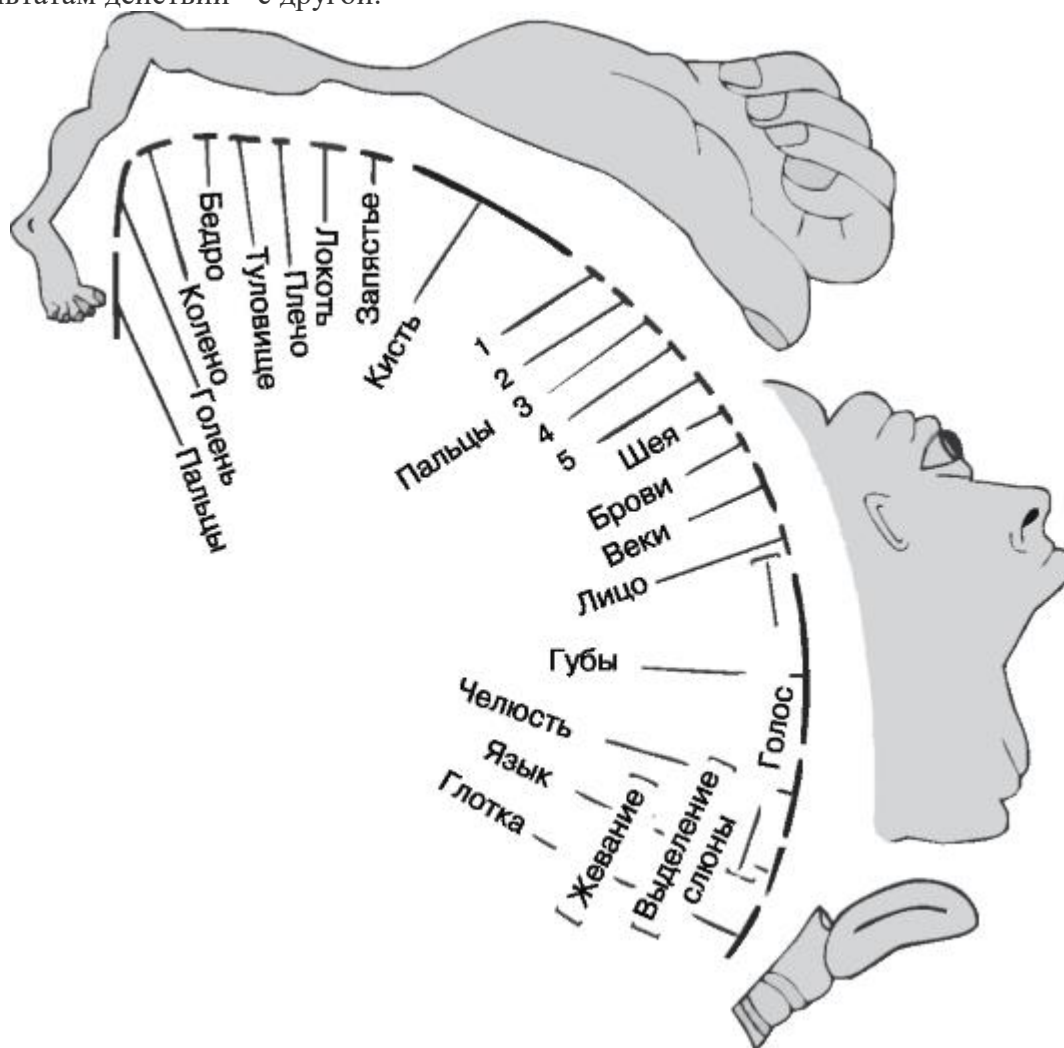


Рис. 6.19. Схема соматотопической организации первичной моторной коры. Первичная моторная кора занимает область передних центральных извилин и организована соматотопически. Непропорциональное представление отдельных частей тела отражает степень сложности движений, осуществляемых под контролем соответствующей соматотопической области

Разные области коры взаимодействуют посредством внутрикортикальных ассоциативных связей или через подкорковые структуры (таламус, базальные ганглии). Кора обоих полушарий связана волокнами мозолистого тела, что позволяет передавать информацию из одного полушария в другое.

Модульная организация коры

Основной единицей активности в коре служит *кортикальная колонка* - проходящая через все слои коры и вертикально ориентированная группа клеток, объединенных множеством связей по вертикали и малым числом связей в горизонтальном направлении.

Нейроны одной колонки получают сходные афферентные сигналы и образуют синапсы преимущественно друг с другом. Предполагается, что такая единица представляет собой обрабатывающее и распределяющее информацию устройство, предназначенное для распознавания элементарных признаков раздражителя или образа (рис. 6.20).

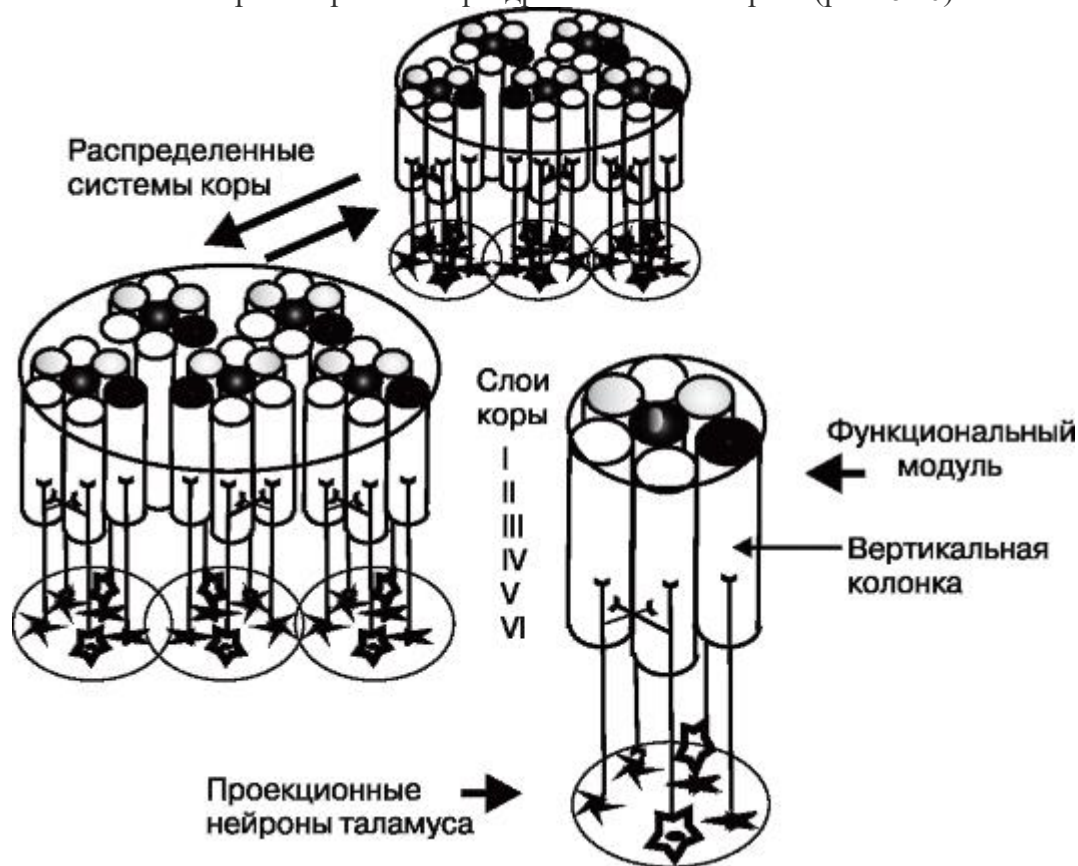


Рис. 6.20. Схема образования функциональных модулей коры. Нейроны вертикальной колонки получают от проекционных нейронов таламуса афферентные сигналы об элементарных свойствах раздражителя или образа. Несколько вертикальных колонок образуют функциональный модуль, суммирующий всю поступившую информацию. Взаимодействующие друг с другом модули образуют распределенные системы коры

В колонках проекционной коры имеются две разновидности пирамидных нейронов, которые получили название *простых* и *комплексных*, или *сложных*. Простые нейроны расположены поблизости от входного IV слоя и выполняют функцию детекторов элементарных признаков комплексного раздражителя. Аксоны нескольких однотипных простых нейронов конвергируют к комплексным нейронам, в результате осуществляется этапный переход от детекции элементарных сигналов к их объединению и обобщению. В этом процессе участвуют интернейроны локальной сети кортикальной колонки, а итогом преобразования является уровень активности выходных нейронов, аксоны которых покидают колонку, чтобы обеспечить ее взаимодействие с другими колонками.

Посредством горизонтальных связей соседние колонки объединяются в *гиперколонку*, или *модуль*. Он представляет собой локальную нейронную цепь из сотен или тысяч клеток, объединенных сложной сетью внутренних связей. Модули образуются на основе преобладающего афферентного входа и необходимости повторов общей функции в пределах топографического поля. Функцией модуля является, например, управление движением или обработка сенсорных входных сигналов.

Связанные между собой группы модулей из нескольких областей коры получили название *распределенных систем*. Информация распространяется в них по многим путям, доминирование того или иного из них определяется характером обрабатываемой информации, поэтому распределенная система представляет собой динамическое и

изменчивое объединение множества нейронов. Функция, управляемая или выполняемая распределенной системой, не локализуется ни в одной из ее частей. Поэтому локальные повреждения распределенной системы редко уничтожают функцию полностью, они только нарушают ее до предела, определяемого размером повреждения и критической ролью поврежденного участка в выполнении функции.

Электрическая активность коры

Нейроны коры обладают спонтанной *фоновой активностью*, характер которой изменяется в ответ на стимуляцию периферических рецепторов (*вызванные потенциалы*). Обе эти разновидности электрической активности можно зарегистрировать с помощью электродов, размещенных на поверхности коры (электрокортикограмма) или на коже головы (*электроэнцефалограмма, ЭЭГ*). Электроэнцефалограмма отражает суммарную электрическую активность большого количества нейронов поверхностных и глубоких слоев коры (рис. 6.21).

Частотные характеристики сигналов положены в основу классификации ритмов ЭЭГ, где различают α -волны, следующие с частотой 8-12 Гц, β -волны (13-26 Гц), θ -волны (4-7 Гц) и δ -волны (0,5-3 Гц). У большинства взрослых людей при пассивном бодрствовании (лежа с закрытыми глазами) преобладает α -ритм, наиболее выраженный в затылочной области. В лобных отделах он обычно чередуется с β -ритмом; θ - и δ -волны в норме появляются у спящего человека.

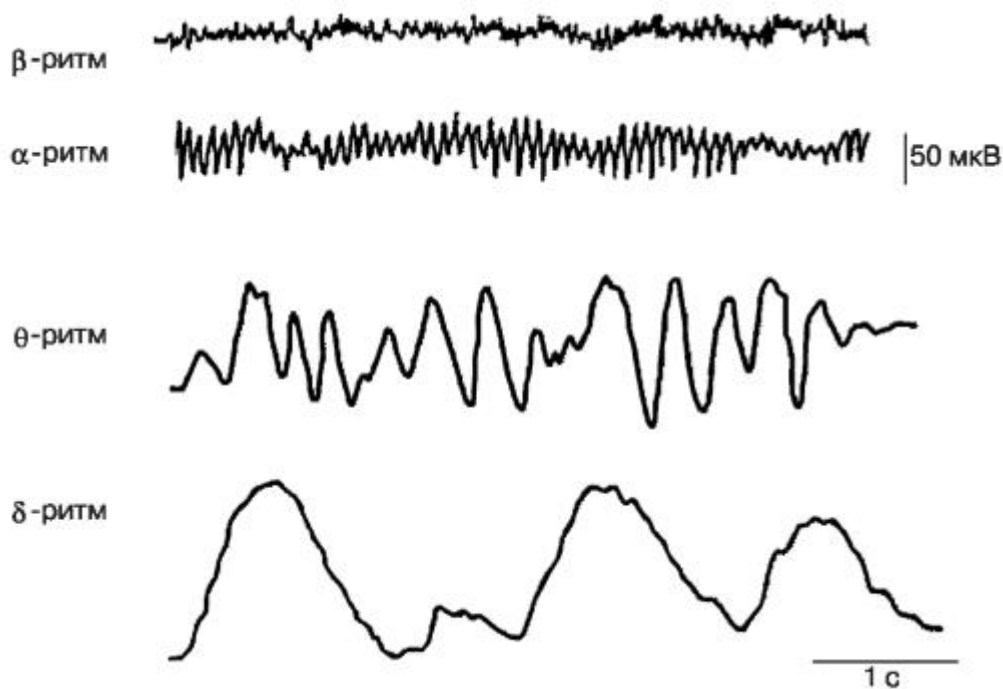


Рис. 6.21. Основные ритмы электроэнцефалограммы. β -ритм - электрические колебания малой амплитуды с частотой 13-26 Гц, наиболее выраженные в лобных областях и характерные для активного бодрствования. α -ритм - характеризуется близкими к синусоидальным волнами с амплитудой 50-100 мкВ и частотой 8-12 Гц, преобладает при пассивном бодрствовании и монотонной деятельности. θ -ритм - отличается волнами, имеющими амплитуду до 100 мкВ и более с частотой 4-7 Гц, возникает при переходе ко сну, а также при некоторых формах измененного сознания. δ -ритм представлен волнами с большой амплитудой и малой частотой, 0,5-3 Гц, он характерен для глубокого сна

Изменения ритмов ЭЭГ зависят от активности таламуса и восходящих дивергентных проекций ствола. Кратковременные флуктуации ритмов ЭЭГ, особенно в α -ритме, отражают колебания уровня функционального состояния мозга, определяющего эффективность сенсомоторной деятельности. Замедленная фоновая активность ЭЭГ имеет место у человека во время комы, характеризующейся утратой сознания вследствие поражения верхних отделов моста или диффузных поражений коры.

6.11. РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКОМОЦИИ

Произвольные движения человека представляют координированные действия, направленные на достижение заранее намеченной цели. Каждое движение включает два управляемых компонента: тонический, который обеспечивает необходимую для начала движения позу и фиксирует в стабильном положении суставы, и фазный, определяющий направление и скорость движения.

Иерархическая организация моторных систем ЦНС

Иерархия означает подчинение моторных структур спинного мозга нервным центрам ствола, которые, в свою очередь, подчинены моторным областям коры больших полушарий (рис. 6.22). Вторичная моторная кора создает конкретную программу движений, посылая ее для исполнения в первичную моторную кору. Ассоциативная кора составляет для них общий план действий.

Важную роль в формировании движений и в контроле их исполнения играют мозжечок и базальные ганглии. Они не имеют прямого выхода к мотонейронам и не относятся к определенному иерархическому уровню. Мозжечок и базальные ганглии взаимодействуют с несколькими уровнями организации моторной системы и координируют их активность.

Любое движение человека возникает при сокращении мышц-синергистов и одновременном расслаблении мышц-антагонистов, что определяется чередованием активности управляющих ими мотонейронов. Порядок возбуждения мотонейронов устанавливают действующие на них возбуждающие и тормозные интернейроны. Функциональное объединение мотонейронов с соседними интернейронами образует низшую моторную систему или *локальный моторный аппарат*, предназначенный для управления определенной частью тела, например рукой или ногой. В каждой такой системе взрослого человека запрограммированы все варианты последовательности возбуждения мотонейронов, необходимые для всех возможных движений управляемой части тела.

Командные двигательные центры расположены в стволе мозга и моторных областях коры, их нисходящие пути могут оканчиваться непосредственно на мотонейронах спинного мозга, но чаще регулируют их активность опосредованно, с помощью соседних интернейронов. Все двигательные центры, на каком бы уровне иерархии они не находились, организованы соматотопически, т. е. специализированы на управлении определенными группами мышц, от которых постоянно получают сенсорную информацию. Наличие обратной связи позволяет оценивать правильность выполняемых движений и корректировать ошибки.

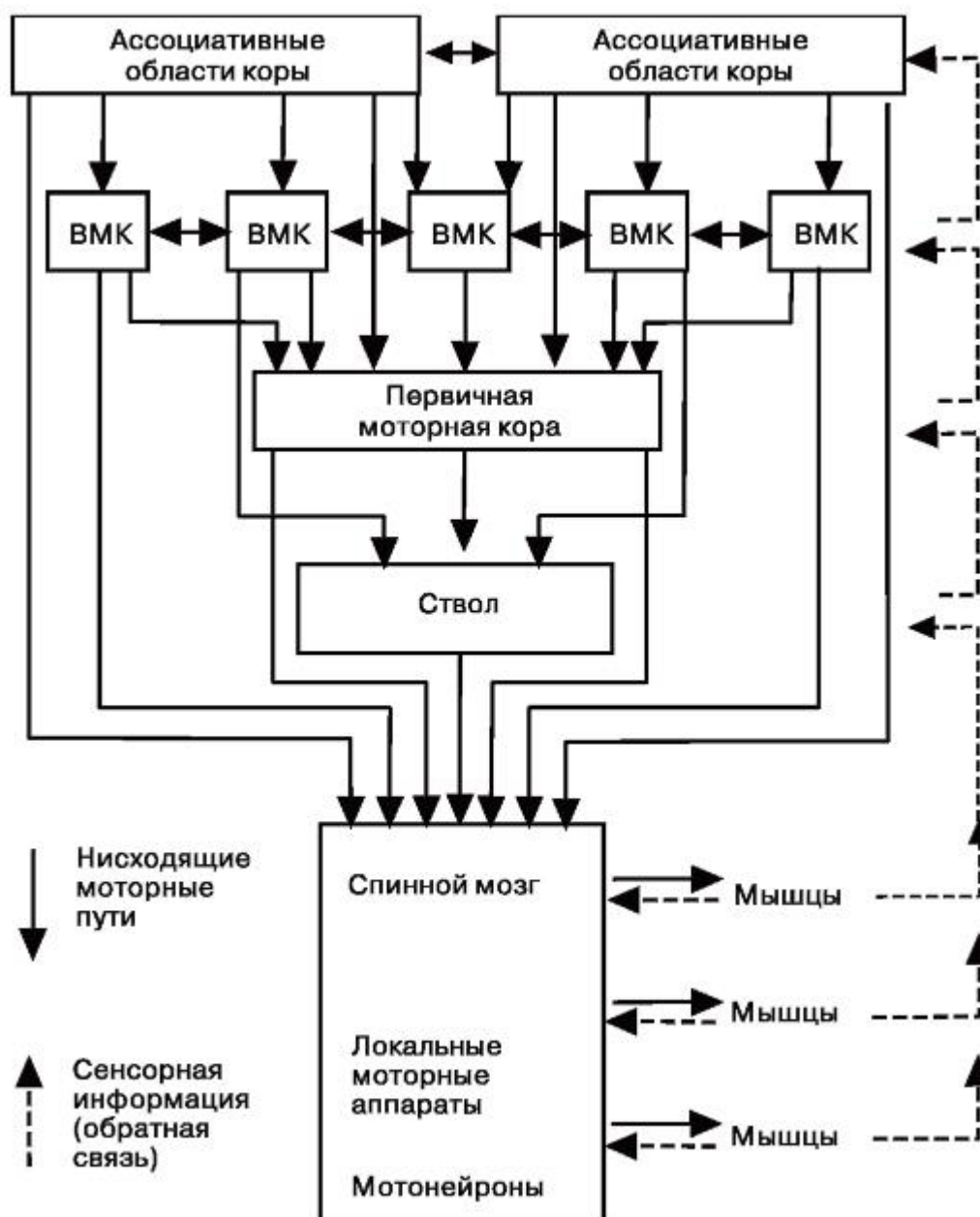


Рис. 6.22. Иерархическая организация двигательных структур мозга. ВМК - вторичная моторная кора (премоторная и дополнительная области). Иерархия моторных центров отражает эволюционное развитие двигательной системы (спинной мозг - ствол - моторная кора), способствующее решению все более сложных задач и одновременной передаче управления от низших отделов к высшим. Иерархические уровни соединяются несколькими параллельными путями, каждый уровень получает необходимую афферентную информацию

Нисходящие пути моторной коры

Моторные области коры определяют характер наиболее сложных видов двигательной активности человека. Они регулируют произвольные движения посредством двух нисходящих путей: *кортикоспинального* и *кортикобульбарного*, объединяемых под названием *пирамидный тракт*. Кортикоспинальный путь (рис. 6.23), предназначенный для управления мышцами туловища и конечностей, заканчивается либо непосредственно на мотонейронах, либо на интернейронах спинного мозга, а часть аксонов этого пути образует синапсы с нейронами красных ядер среднего мозга. Кортикобульбарный путь осуществляет контроль двигательных ядер черепных нервов, управляющих мышцами лица и движениями глаз.

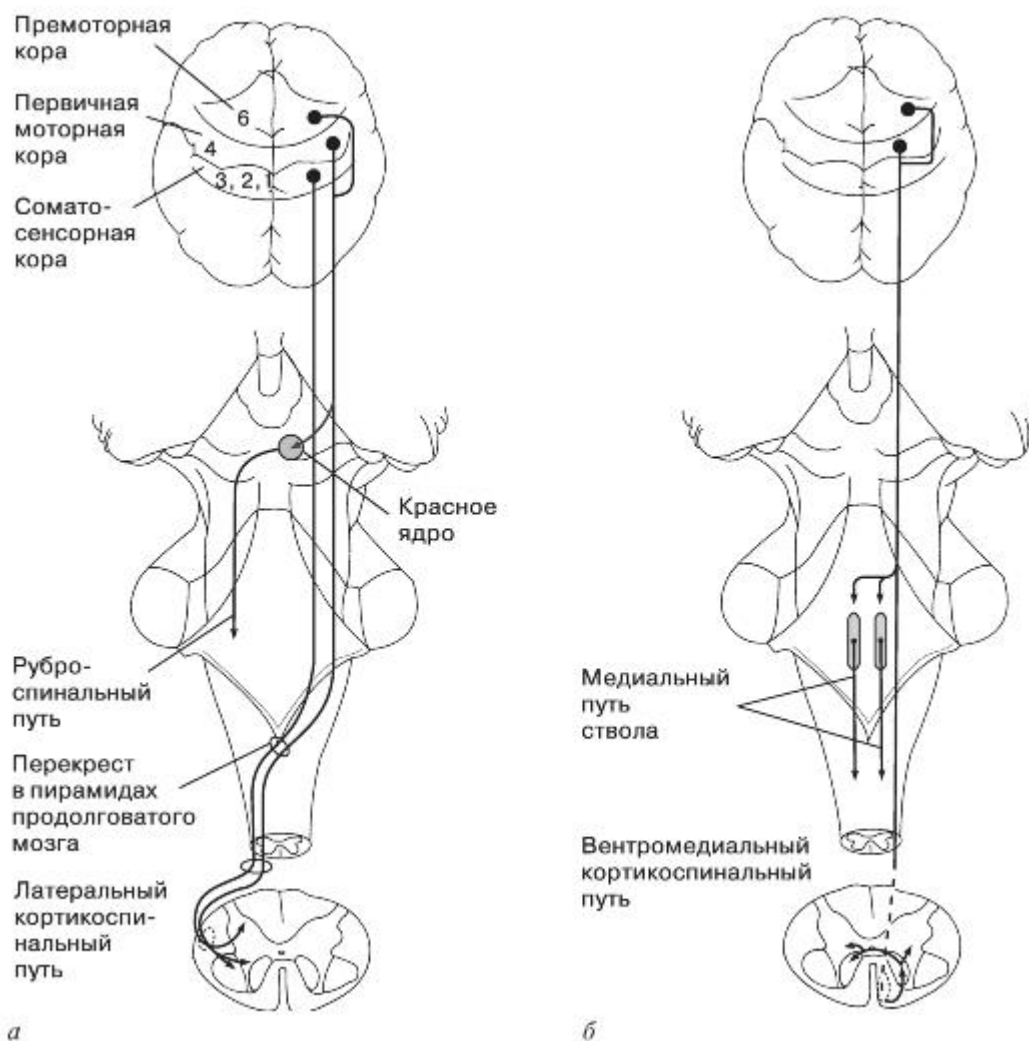


Рис. 6.23. Схема нисходящих двигательных путей коры к спинному мозгу: *а* - латеральный кортикоспинальный путь предназначен для управления дистальными группами мышц конечностей, он начинается от моторных полей 4 и 6, сенсорных полей 3, 2, 1 и оканчивается в медиальной части переднего рога спинного мозга на противоположной стороне. Переход 3/4 волокон этого пути на противоположную сторону происходит на уровне пирамид продолговатого мозга; ниже они идут вместе с волокнами руброспинального пути; *б* - вентромедиальный кортикоспинальный путь предназначен для управления мышцами туловища и проксимальных мышц конечностей, он образован аксонами пирамидных нейронов моторной и премоторной коры, которые оканчиваются в спинном мозгу билатерально. Перекреста волокон не происходит, в спинном мозгу они проходят параллельно медиальным путям двигательных центров ствола

Кортикоспинальный путь является самым большим нисходящим моторным путем, он образован приблизительно одним миллионом аксонов, больше половины которых принадлежат нейронам V слоя первичной моторной коры (поле 4). Приблизительно 1/3 волокон кортикоспинального пути происходит от нейронов премоторной коры (поле 6), а остальные начинаются в соматосенсорной коре (поля 3, 2, 1) и осуществляют перенос сенсорной информации двигательным центрам ствола.

Кортикоспинальный путь проходит через внутреннюю капсулу мозга, а в продолговатом мозгу образует утолщения - пирамиды (от этого термина произошло название: пирамидный тракт). На границе между продолговатым и спинным мозгом большая часть волокон пирамидного тракта переходит на противоположную сторону. Вместе с ними на противоположную сторону переходят волокна руброспинального пути, в результате этого объединения образуется дорсолатеральный нисходящий путь. Он

заканчивается на интернейронах и мотонейронах спинного мозга, контролирующих дистальные мышцы конечностей на противоположной по отношению к моторной коре стороне тела.

Не перешедшая на другую сторону часть волокон кортикоспинального пути совместно с медиальными путями двигательных центров ствола образует вентромедиальный путь, заканчивающийся синапсами с медиальными столбами мотонейронов спинного мозга. Эти мотонейроны управляют мышцами туловища и проксимальных отделов конечностей, которые формируют позу и приспособливают ее к совершаемым движениям. Управление осуществляется билатерально, т. е. относится к обеим половинам спинного мозга и, соответственно, к обеим сторонам тела.

Контроль выполняемых движений

Контроль совершаемых движений осуществляют одновременно спинной мозг, ствол и моторная кора. Каждая из этих структур получает определенную порцию сенсорных сигналов (обратная связь) и может управлять локальными моторными аппаратами (прямая связь) через собственные нисходящие пути. Каждый двигательный центр способен осуществлять независимый контроль, однако высшие центры всегда могут ограничить выбор программ низшими центрами или предложить им свои команды. Сенсорная информация о положении тела и отдельных его частей в пространстве используется для определения силы сокращения мышц, регуляции точности и скорости движений. Контролирующая роль двигательных центров состоит в том, чтобы обеспечить:

- 1) точность и своевременность доставки команд одновременно к нескольким (многим) группам мышц;
- 2) адекватное совершаемым движениям положение тела;
- 3) динамическую оценку механических свойств мышц, костей и суставов.

6.12. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА

Каждое из больших полушарий мозга получает информацию от тактильных рецепторов и проприоцепторов противоположной половины тела и одновременно контролирует двигательные функции противоположной половины тела. Полушария соединены несколькими пучками нервных волокон, самый крупный из них - мозолистое тело, функция которого состоит в обмене информацией между полушариями. Сравнение сенсорных и двигательных функций обоих полушарий свидетельствует об их симметрии. Однако речевая деятельность у большинства людей определяется левым полушарием, асимметричной является и способность к пространственному восприятию, в большей степени зависящая от работы правого полушария. Асимметрично представительство ряда других функций, что выражается, например, в функциональном превосходстве одной руки, ноги, глаза, уха.

Сведения о специализации больших полушарий получены путем исследования их функциональной активности (методами ЭЭГ, магнитоэнцефалографии, позитронно-эмиссионной томографии, ядерно-магнитного резонанса) при выполнении специальных психологических тестов. Левое полушарие доминирует в формальных лингвистических операциях, обеспечивает фонетическое представление и синтаксический анализ, в то же время правое полушарие определяет эмоциональную окраску речи (табл. 6.2). Приблизительно у 96 % правой речевые центры расположены в левом полушарии, однако и у большинства левшей, приблизительно у 70 %, речевые центры также находятся в левом полушарии. Указанная функциональная асимметрия у человека предопределяется генетически.

Таблица 6.2. Латерализация функций у правшей

Доминирование левого полушария	Доминирование правого полушария
--------------------------------	---------------------------------

Восприятие устной речи и ритма музыки	Восприятие интонации речи, гармонии и тембра музыки
Понимание значения букв и слов, чтение и письмо	Восприятие сложных геометрических фигур, узнавание лиц
Арифметический счет	Пространственная ориентация
Вербальное мышление	Невербальное мышление
Аналитическое и последовательное восприятие	Целостное и одновременное восприятие (гештальт-образ)
Контроль сложных движений	Передвижение в пространстве
Конструирование временных отношений	Конструирование пространственных отношений

Правое полушарие значительно лучше левого определяет пространственное расположение зрительных сигналов и осуществляет пространственное ориентирование человека. Однако с задачей обнаружения минимальных различий в сложных зрительных стимулах лучше справляется левое полушарие. Встретив хорошо знакомого человека, мы узнаем его мгновенно благодаря правому полушарию, воспринимающему целостный образ (гештальт). Левое полушарие в таких случаях последовательно оценивает наиболее характерные признаки (прическа, глаза, губы и т. д.), которые могут быть описаны в виде словесного портрета.

Два полушария способны функционировать независимо и поочередно доминировать в зависимости от характера решаемых задач. Например, в восприятии или узнавании знакомых мелодий доминирует правое полушарие, воспринимающее мелодию как целостный образ, с его гармонией и тембром. Но при сравнении двух мелодий, отличающихся всего одной нотой, компетентней оказывается левое полушарие; оно же оценивает ритмический рисунок мелодии. Левое полушарие упорядочивает и программирует события во времени, тогда как правое представляет и конструирует пространственные отношения. Левое полушарие действует логически и аналитически: оно последовательно выделяет детали и снабжает их словесными определениями.

Правое полушарие функционирует синтетически: определяет общую конфигурацию стимула и перерабатывает информацию как единое целое.

Выражение левой половины чужого лица (информация обрабатывается в правом полушарии) оказывается более важным для здоровых людей при оценке эмоционального значения этого выражения. Эмоциональная окраска голоса, плач или смех, эмоциональная окраска музыкальных фрагментов воспринимаются лучше, если звуковые сигналы попадают в левое ухо, а соответствующая обработка информации происходит в правом полушарии. Большая способность правого полушария к объединению сложных сигналов в целостный образ играет решающую роль в эмоциональных переживаниях, в то время как преимущество левого полушария при анализе временных отношений и отдельных деталей дает ему возможность контролировать и ослаблять эмоциональные реакции. Таким образом, эмоциональное преимущество правого полушария и когнитивное (познавательное) - левого уравновешивают и дополняют друг друга.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте возбуждающие и тормозные синапсы и их медиаторы. В чем состоит формирование возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) и тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП)?

2. Какова функциональная роль процессов торможения? Опишите виды торможения в ЦНС: центральное (сеченовское) торможение, постсинаптическое, пресинаптическое, возвратное и реципрокное торможение.

3. Охарактеризуйте свойства нервных центров:

- а) односторонность;
- б) задержка проведения;
- в) последствие;

- г) трансформация ритма;
 - д) пространственная и последовательная суммация;
 - е) посттетаническая потенция.
4. В чем состоят принципы координации рефлекторной деятельности:
- а) реципрокные взаимоотношения нервных центров;
 - б) принцип доминанты;
 - в) принцип общего конечного пути;
 - г) принцип субординации.

ГЛАВА 7. ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Вегетативная нервная система - часть нервной системы, регулирующая функции внутренних органов (висцеральные или вегетативные функции) и обмен веществ в тканях. Вегетативная нервная система обеспечивает поддержание постоянства внутренней среды организма, участвует в осуществлении реакций приспособления к действию факторов внешней среды. Таким образом, функциями вегетативной нервной системы являются:

1) регуляция деятельности органов кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, размножения, кроветворения и клеток крови;

2) трофотропная (гистотрофная, трофическая) функция - субстратнометаболическое обеспечение роста и развития организма, структуры и функции тканей и органов. При этом гистотрофная, или трофическая функция направлена не только на поддержание морфологического или структурного постоянства клеток, тканей и органов, но и на сохранение динамического постоянства характеристик состава внутренней среды организма;

3) эрготропная функция - энергометаболическое обеспечение приспособительных реакций физиологических систем и адаптивного поведения человека, в том числе реализации мотиваций и эмоций, физической и умственной деятельности человека.

Из-за низкой способности к произвольному контролю функции висцеральных органов называют еще автономными, т. е. независимыми от сознания, а вегетативную нервную систему - автономной.

Вегетативная нервная система состоит из *симпатического* и *парасимпатического отделов* (рис. 7.1), при этом эволюционно более древний парасимпатический отдел менее зависим от центральной нервной системы, обладает большей автономией, чем симпатический отдел. Нейроны и нервные волокна, образующие сплетения в стенках полых органов (сердца, желудка, кишечника и др.), представляют собой наиболее автономную часть вегетативной нервной системы, иногда называемую энтеральной или метасимпатической.

Как и для соматической нервной системы, обеспечивающей регуляцию скелетной мускулатуры благодаря соматическим рефлексам, основным принципом функционирования вегетативной нервной системы является вегетативный рефлекс со структурной основой в виде рефлекторной дуги.

Нервные центры симпатической нервной системы локализованы в спинном мозге в боковых рогах серого вещества на протяжении от верхнего грудного до 4-5-го поясничного сегмента (тораколюмбальные центры T1- L5). Центры парасимпатического отдела находятся в ядрах III, VII, IX, X пар черепномозговых нервов и в боковых рогах трех сегментов крестцового отдела спинного мозга (краниосакральные центры). Как симпатические, так и парасимпатические центры подчинены высшим вегетативным центрам головного мозга, расположенным преимущественно в гипоталамусе.

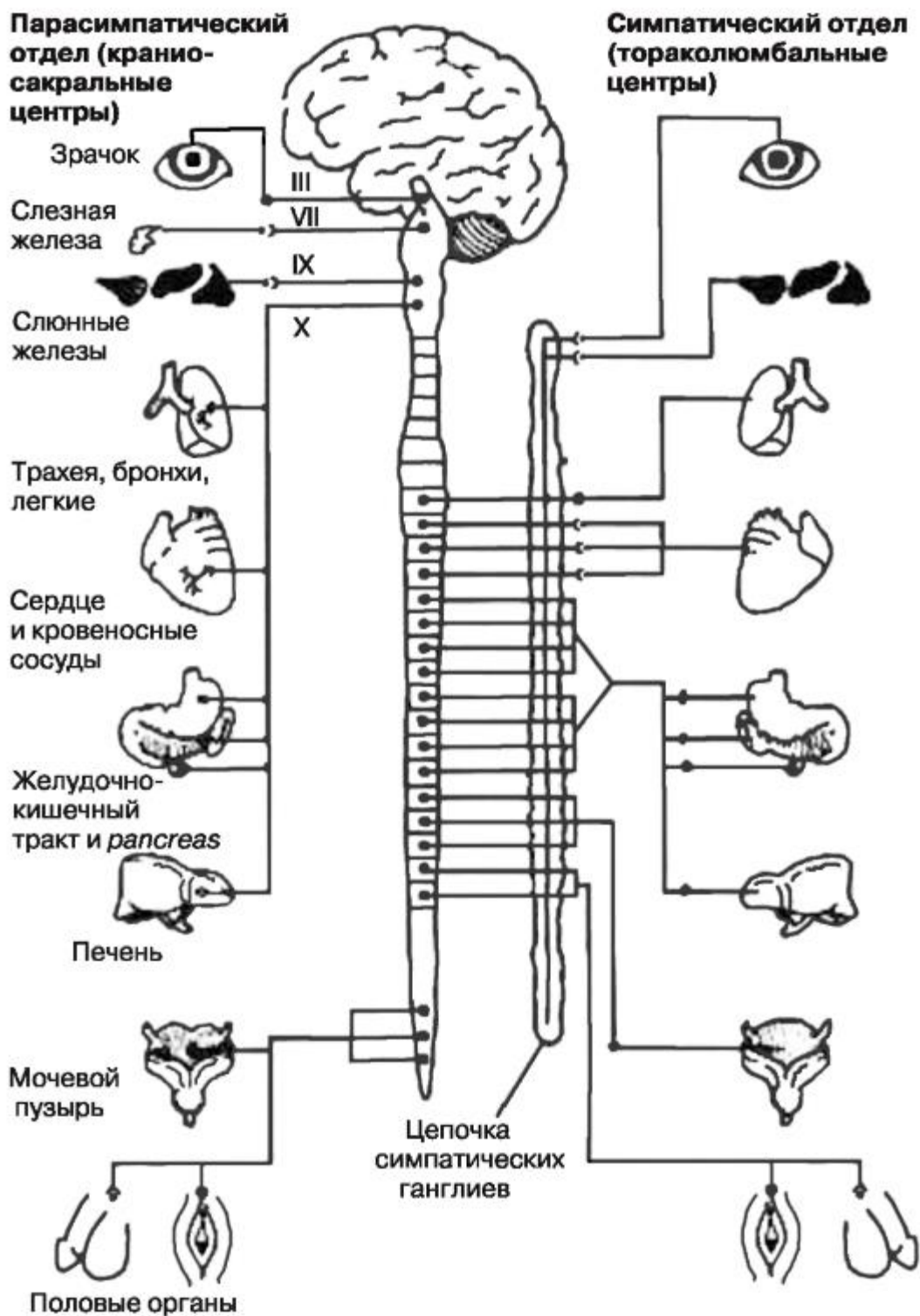


Рис. 7.1. Схема симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы

Отличительной особенностью рефлекторной дуги вегетативного рефлекса является наличие двух нейронов в ее эфферентном звене (рис. 7.2). Первый из нейронов находится в тораколюмбальном (для симпатического отдела) или краниосакральном (для парасимпатического отдела) центрах центральной нервной системы. Второй нейрон вынесен за пределы центральной нервной системы и локализован в вегетативном ганглии. Соответственно, первые нейроны называют преганглионарными, а вторые - постганглионарными. Симпатический отдел имеет *превертебральные ганглии и симпатические стволы*, лежащие по обе стороны позвоночного столба.

Парасимпатический отдел имеет *паравертебральные ганглии* и *нервные узлы*, лежащие вблизи или интрамурально в стенке иннервируемых органов. Аксоны прегангионарных нейронов мозга, идущие к ганглиям, формируют *прегангионарные* миелинизированные волокна (типа В), они образуют *прегангионарные синапсы* на эфферентных нейронах ганглия. Аксоны постгангионарных нейронов вегетативных ганглиев формируют *постгангионарные* безмиелиновые волокна, образующие *постгангионарные синапсы* на клетках регулируемых органов или эффекторах. В симпатическом отделе прегангионарные нервные волокна, как правило, более короткие, а постгангионарные - длинные, имеющие многочисленные разветвления. У парасимпатического отдела - наоборот, постгангионарные волокна короткие, так как постгангионарные нейроны расположены интрамурально или вблизи иннервируемого органа. Благодаря такому строению симпатическая нервная система оказывает более диффузные регуляторные эффекты на многие ткани и органы, а парасимпатическая регуляция реализуется более локально.

Афферентное звено вегетативных рефлексов вовлекается раздражением рецепторов внутренних органов, стенок кровеносных и лимфатических сосудов, кожи и даже скелетных мышц. Афферентные волокна расположены вместе с эфферентными волокнами в составе вегетативных нервов (например, в блуждающем нерве) либо смешанных нервов. В центральной нервной системе информация переключается на эфферентные нейроны ганглиев, на восходящие пути к высшим вегетативным центрам головного мозга, к коре больших полушарий, не достигая уровня сознания, и на нейроны соматических рефлекторных дуг. Столь широкая дивергенция обеспечивает интеграцию вегетативных рефлексов между собой и с соматическими рефлексами. В центральных синапсах афферентного звена вегетативной нервной системы выделяется возбуждающий медиатор глутамат, а также нейропептиды, модулирующие эффект синаптической передачи. Наибольшее число афферентных вегетативных волокон от внутренних органов поступает в стволовую часть головного мозга через одиночный тракт и переключается на нейронах ядра одиночного тракта (*nucleus tractus solitarii*). Это афферентные проводники от каротидных синусов и дуги аорты, от рецепторов легких и желудочнокишечного тракта.

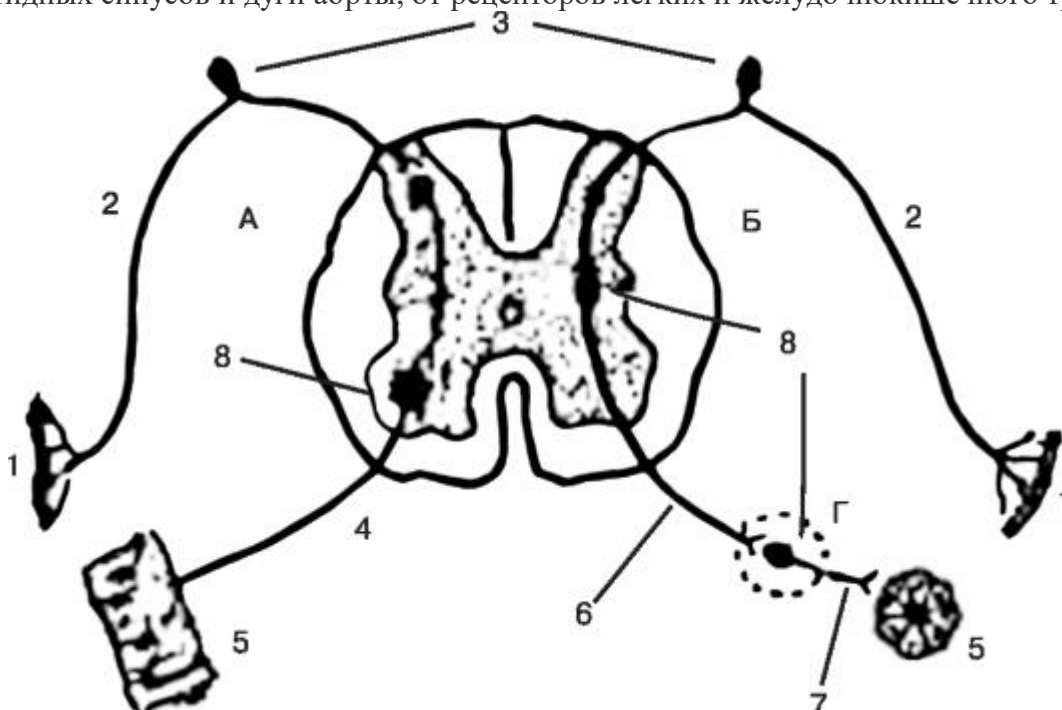


Рис. 7.2. Схема дуги соматического (А) и вегетативного (Б) рефлексов. Г - вегетативный ганглий. 1 - сенсорный рецептор; 2 - афферентный проводник; 3 - сенсорный нейрон спинного ганглия; 4 - эфферентный (двигательный) проводник; 5 - эффектор (скелетная мышца для соматической дуги или железа для вегетативной дуги); 6

- преганглионарное волокно; 7 - постганглионарное волокно; 8 - эфферентные (двигательные) нейроны

Нервные волокна от внутриорганных афферентных нейронов могут поступать и непосредственно к вставочным и эфферентным нейронам вегетативных ганглиев, в результате чего в самом ганглии без участия центральной нервной системы возможна передача сигнала от афферентного нейрона к эфферентному, т. е. реализация «местных» рефлексов ганглиев вегетативной нервной системы. Такие рефлексy осуществляются с участием внутриорганных ганглиев и превертебральных симпатических ганглиев. Эти местные рефлексy представляют собой наиболее автономные реакции вегетативной нервной системы.

Особенностью *эфферентной вегетативной* иннервации является мало выраженная сегментарность, благодаря тому, что преганглионарные волокна образуют разветвления, оканчивающиеся в нескольких ганглиях. Постганглионарные эфферентные нервы содержат тонкие (тип С) медленно проводящие немиелинизированные волокна. Эфферентные симпатические волокна иннервируют практически все без исключения органы и ткани, тогда как парасимпатические волокна иннервируют лишь органы грудной и брюшной полости, малого таза (кроме матки), слюнные железы.

7.1. ВЕГЕТАТИВНЫЕ СИНАПСЫ И ИХ СВОЙСТВА

Преганглионарные синапсы

Каждое преганглионарное волокно ветвится и образует синапсы на нескольких нейронах ганглия (рис. 7.3). Такая дивергенция нервных сигналов способствует возрастанию количества периферических структур, вовлекаемых в вегетативную регуляцию функций при возбуждении единичных центральных нейронов. Особенности преганглионарных синапсов являются:

1) синаптическая задержка проведения, в 5 раз большая, чем в центральных синапсах;

2) большая длительность ВПСП;

3) выраженная и продолжительная следовая гиперполяризация нейронов ганглия.

Эти свойства объясняют медленный и длительный характер реализации вегетативных рефлексов.

Медиатором в преганглионарных синапсах симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы является ацетилхолин, который связывается с *Н-холинорецепторами* постсинаптической мембраны. Блокаторами этих *Н-холинорецепторов*, называемых никотино-чувствительными, поскольку рецепторы реагируют на алкалоид никотин, являются кураре и курареподобные вещества (бензогексоний, дитилин и др.).

Постганглионарные симпатические синапсы

Постганглионарные симпатические синапсы образуются как концевыми ветвлениями симпатического нерва, так и многочисленными расширениями (*варикозами*) периферических участков симпатических волокон в области иннервируемых тканей. Варикозы существенно увеличивают количество клеток, получающих симпатические регуляторные сигналы, что способствует распространенному диффузному характеру эффектов симпатической регуляции внутренних органов. Норадреналин является медиатором симпатических синапсов, которые называют *адренергическими*. Рецепторы, связывающие норадреналин, называются *адренорецепторами*. Различают α_1 - и α_2 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы. В адренергических синапсах, кроме норадреналина, в меньших количествах содержатся катехоламины дофамин и адреналин, определяющие, благодаря связыванию со специфическими рецепторами, характер регуляторной реакции. Дофаминергические

синапсы расположены в структурах центральной нервной системы (например, черная субстанция, стриатум).



Рис. 7.3. Схема вегетативного ганглия

Синтез норадреналина

Синтез норадреналина осуществляется в теле, аксоне, варикозах и терминалях постганглионарного нейрона из аминокислоты тирозина с помощью трех ферментов: тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы и дофамин- β -гидроксилазы. Основная часть медиатора синтезируется в терминальных отделах аксона. Норадреналин в синаптических везикулах находится в стабильном или резервном фонде (85-90 %) и лабильном фонде, из которого он поступает в синаптическую щель при передаче возбуждения. Израсходованный норадреналин лабильного фонда медленно восполняется из стабильного фонда. Запасы норадреналина в везикулах пополняются также за счет обратного захвата медиатора (до 50 %) из синаптической щели, что позволяет многократно использовать одни и те же молекулы медиатора.

Небольшое количество норадреналина разрушается в цитоплазме пресинаптического окончания аксона ферментом моноаминоксидазой (МАО).

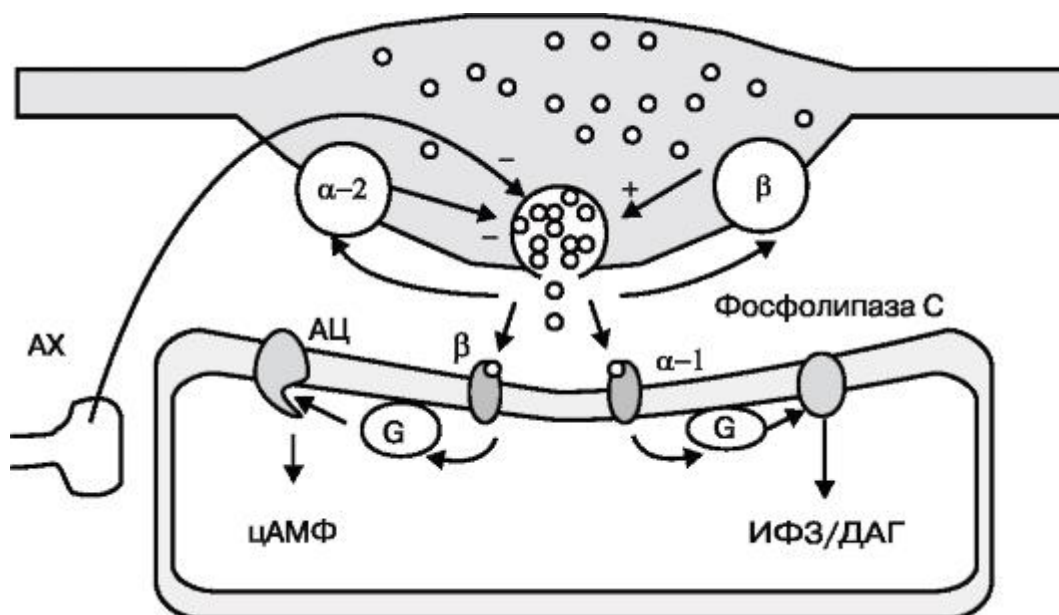


Рис. 7.4. Симпатический синапс и его регуляция. Молекулы норадреналина выделяются в синаптическую щель и связываются с и/или β -адренорецепторами, вызывая образование вторичных посредников. Экзоцитоз норадреналина регулируется через α_2 и β -адренорецепторы пресинаптической мембраны и ацетилхолином (АХ). АЦ - аденилатциклаза; G - джи-белок; ИФЗ - инозитол-3-фосфат; ДАГ - диацилглицерол; цАМФ - циклический АМФ

Инактивация выделившегося в синаптическую щель медиатора осуществляется за счет его разрушения ферментом катехол-О-метил-трансферазой (КОМТ), что ограничивает время действия регуляторного сигнала.

Регуляция выделения норадреналина в синаптическую щель. Пропорционально частоте нервных импульсов, поступающих к синапсу, высвобождается определенное количество квантов норадреналина в синаптическую щель с помощью экзоцитоза при участии Ca^{2+} . Существует саморегуляция (рис. 7.4) и модуляция процесса выделения норадреналина в синаптическую щель (рис. 7.5). Если выделяется небольшое количество норадреналина, то он взаимодействует с β -адренорецепторами пресинаптической мембраны, которые стимулируют освобождение норадреналина (см. рис. 7.4).

Если выделяется большое количество медиатора, то он связывается с α_2 -адренорецепторами пресинаптической мембраны, которые подавляют его дальнейшее освобождение. Модуляция освобождения медиатора осуществляется влияниями других медиаторов и биологически активных веществ. Так, освобождение норадреналина в синаптическую щель подавляют простагландины группы E, ацетилхолин, проникающий в синапс из рядом расположенных холинергических синапсов, серотонин, АТФ и гистамин, а стимулируют ангиотензин-II и адреналин (см. рис. 7.5).

Выделившийся в синаптическую щель норадреналин диффундирует к постсинаптической мембране и связывается на ней с адренорецепторами, образуя медиатор-рецепторный комплекс. Это могут быть рецепторы двух типов: α_1 - и β -рецепторы (см. рис. 7.4). Комплекс норадреналин - α -рецептор активирует метаболизм мембраны клеток с образованием внутриклеточных *вторичных посредников медиаторного эффекта*. Вторичными посредниками стимуляции α -адренорецепторов являются инозитол-3-фосфат и ионы Ca^{2+} . Следствием образования медиатор-рецепторного комплекса также является деполяризация постсинаптической мембраны и формируется низкоамплитудный длительный ВПСП. β_1 -адренорецепторы находятся в сердечной мышце, и их взаимодействие с медиатором стимулирует основные физиологические свойства миокарда (автоматию, возбудимость, проводимость и сократимость). β_2 -адренорецепторы расположены в гладких мышцах артериальных сосудов скелетных мышц и внутренних органов, коронарных артерий, бронхов, матки,

мочевого пузыря. Их стимуляция вызывает расслабление гладких мышц. Стимуляция β -адренорецепторов приводит в действие другую систему вторичных посредников - аденилатциклаза-цАМФ. Наличие на постсинаптических мембранах двух типов адренорецепторов позволяет симпатической нервной системе вызывать противоположные регуляторные эффекты, например сокращение или расслабление гладких мышц кровеносных сосудов (см. рис. 7.5).

В небольшой части симпатических синапсов (в потовых железах, сосудах половых органов, выпрямляющих мышцах волос, мозговом веществе надпочечников) выделяется медиатор ацетилхолин, и такие синапсы называют *симпатическими холинергическими*, а рецепторы - *холинорецепторами*. Сосудорасширяющий эффект симпатических холинорецепторов опосредован эндотелиальным оксидом азота (NO).

Симпатическая нервная система является важнейшим регулятором обмена веществ в организме. С метаболическими эффектами симпатической нервной системы связано *еетрофотрофное и эрготрофное действие* на ткани. Симпатическая нервная система в основном тормозит анаболические процессы и активирует катаболические, что способствует повышенному энергообеспечению тканей при реализации приспособительных реакций во время бодрствования. Соответственно активность симпатической нервной системы более высокая днем и ниже в ночные часы.

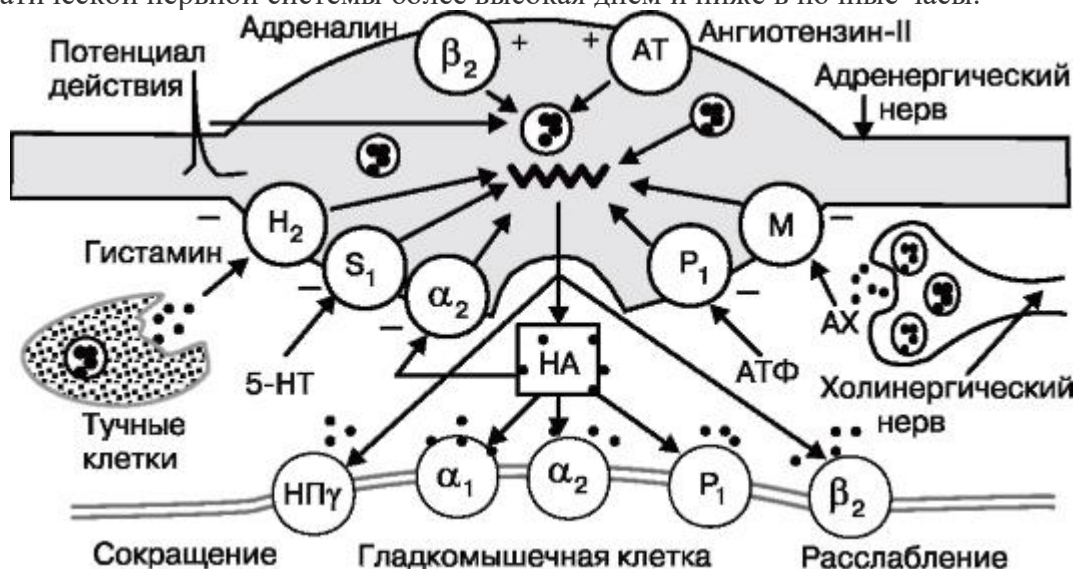


Рис. 7.5. Симпатическая регуляция гладкомышечной клетки кровеносного сосуда. Эффекты регуляторных пептидов и аминов модулируют действие норадреналина. Пресинаптические рецепторы ангиотензина-II (АТ), гистамина (Н₂), серотонина (S₁), ацетилхолина (М). 5-НТ - серотонин; НА - норадреналин; НПγ - нейропептид γ; α_{1,2}, β₁, β₂ - типы адренорецепторов

Парасимпатические постганглионарные синапсы

Парасимпатические постганглионарные синапсы образуются постганглионарными нервными волокнами на клетках регулируемых органов. Медиатор этих синапсов - ацетилхолин находится в аксоплазме и синаптических пузырьках пресинаптических терминалей в трех основных формах:

- 1) стабильный, прочно связанный с белком, не готовый к освобождению фонд медиатора;
- 2) мобилизованный, пригодный к освобождению;
- 3) спонтанно или активно выделяемый фонд.

В пресинаптическом окончании постоянно происходит перемещение медиатора между фондами с целью пополнения активного фонда. Освобождение медиатора происходит квантами. *Спонтанное* фоновое выделение единичных квантов сменяется *активным* при поступлении импульсов, деполяризующих пресинаптическую

мембрану. Процесс освобождения квантов медиатора, так же как и в других синапсах, является кальций-зависимым.

Синтез ацетилхолина в теле нейрона и окончаниях аксона заключается в ацетилировании холина уксусной кислотой, последним этапом реакции является взаимодействие холина с ацетилкоэнзимом А с участием фермента холинацетилтрансфераза.

Регуляция освобождения ацетилхолина в синаптическую щель:

1) связь ацетилхолина с М-холинорецепторами пресинаптической мембраны тормозит выход ацетилхолина - обратная отрицательная связь;

2) связь ацетилхолина с Н-холинорецептором пресинаптической мембраны усиливает освобождение медиатора - положительная обратная связь;

3) норадреналин тормозит освобождение ацетилхолина, проникая в парасимпатическую синаптическую щель из рядом расположенного симпатического синапса (рис. 7.6);

4) ацетилхолин вызывает выброс в синаптическую щель из постсинаптической клетки большого числа молекул АТФ, которые связываются с пуриnergическими рецепторами пресинаптической мембраны и подавляют освобождение ацетилхолина - механизм, получивший название *ретроингибирование*.

Инактивация ацетилхолина, выделившегося в синаптическую щель:

1) часть медиатора связывается с холинорецепторами пре- и постсинаптической мембраны;

2) медиатор разрушается ацетилхолинэстеразой с образованием холина и уксусной кислоты, которые подвергаются обратному захвату пресинаптической мембраной и вновь используются для синтеза ацетилхолина;

3) медиатор путем диффузии выносится в межклеточное пространство и кровь, причем этот процесс происходит после связывания медиатора с рецептором.

Последним путем инактивируется почти половина выделившегося ацетилхолина. На постсинаптической мембране ацетилхолин связывается с холинорецепторами, относящимися к М (мускариночувствительному) типу, образуя *медиатор-рецепторный комплекс*. Мускариночувствительные рецепторы в разных органах принадлежат к разным типам (M₁, M₂, M₃ и др). Различия эффектов парасимпатической регуляции в органах обусловлены разными типами холинорецепторов. Так, например, комплекс ацетилхолин - холинорецептор гладкомышечных и секреторных клеток желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и мочеточника, бронхов, коронарных и легочных сосудов активирует Na-каналы, формирует ВПСР и возбуждает клетки. Это вызывает сокращение гладких мышц или секрецию пищеварительных соков. Этому же эффекту способствует активация вторичных посредников - инозитол-3-фосфата и ионизированного кальция. В клетках проводящей системы сердца, гладких мышцах сосудов половых органов комплекс ацетилхолин-холинорецептор активирует K-каналы и выходящий ток K⁺, приводя к гиперполяризации и тормозным эффектам - снижению автоматии, проводимости и возбудимости в миокарде, расширению артерий половых органов. Одновременно в этих клетках активируется система вторичных посредников - цГМФ. М-холинорецепторы блокируют атропин, что снимает парасимпатическую стимуляцию сокращения гладких мышц и парасимпатическое торможение деятельности сердца.

Эффективность синаптической передачи зависит от количества активных рецепторов на постсинаптической мембране. Число мембранных рецепторов возрастает при интенсивной работе синапса. В экспериментах на животных установлено, что перерезка вегетативного нерва (прекращение выделения медиатора) увеличивает число мембранных рецепторов, что повышает чувствительность денервированных структур к медиатору (*явление сенситизации*).

Эффекты парасимпатической регуляции преобладают в ночные часы, проявляются в виде стимуляции анаболических и торможении катаболических процессов обмена веществ.

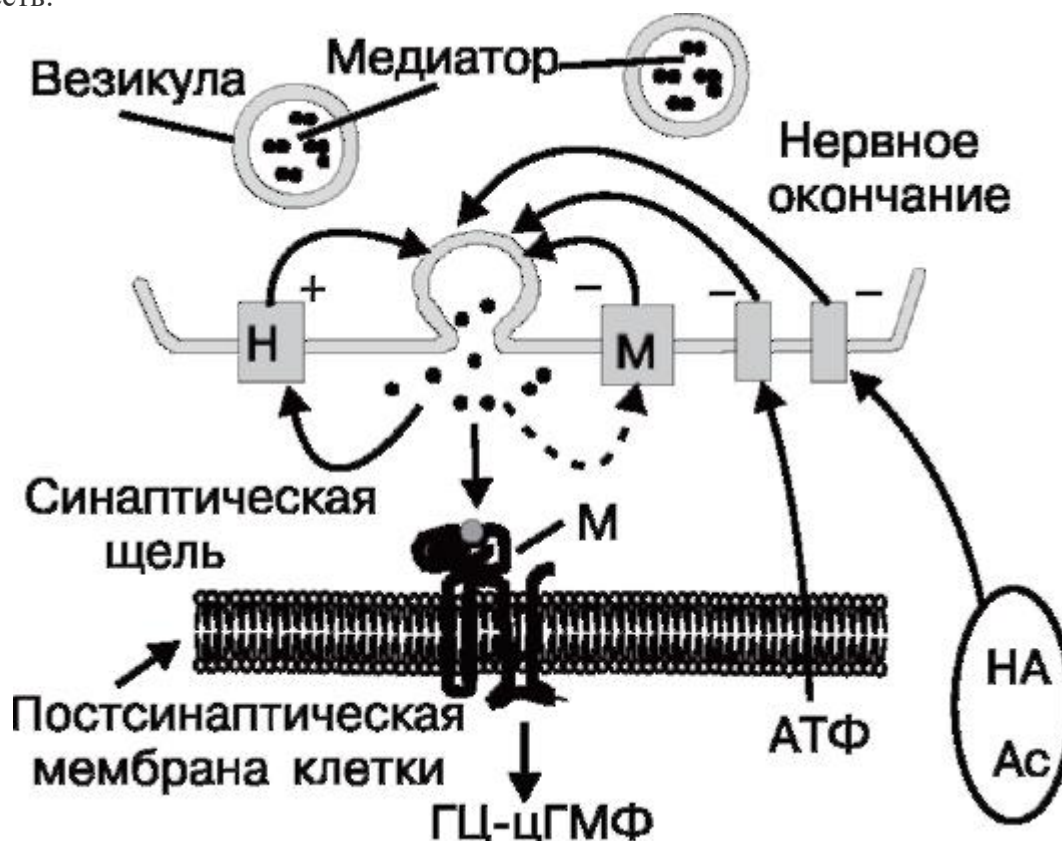


Рис. 7.6. Парасимпатический синапс и его регуляция. М - мускариновый холинорецептор; Н - никотиновый холинорецептор; ХЭ - холинэстераза; ГЦ-цГМФ - система вторичного посредника: гуанилатциклаза - циклический гуанозинмонофосфат; НА - норадреналин; Ас - адренергический синапс. Знаки (+) и (-) - соответственно стимуляция и подавление освобождения медиатора

7.2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СИМПАТИЧЕСКОГО И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Эффекты симпатических и парасимпатических нервных влияний могут быть противоположными или *антагонистическими* (табл. 7.1). Однако более верно называть эти влияния реципрокными. На уровне пресинаптических рецепторов реципрокная регуляция осуществляется благодаря близкому расположению симпатических и парасимпатических синапсов. Здесь медиатор одной системы подавляет через рецепторы пресинаптической мембраны выделение медиатора другой системы. На постсинаптическом уровне взаимодействие осуществляется за счет вторичных посредников цАМФ, цГМФ и кальция.

Тормозной эффект парасимпатической стимуляции, например в миокарде, тем сильнее, чем выше был исходный уровень симпатической активности (*акцентированный антагонизм*). *Синергизм*, или взаимодополнение эффектов симпатического и парасимпатического отделов нервной системы проявляется во влиянии на *трофику* тканей, и особенно при адаптивных реакциях организма, когда симпатический отдел нервной системы обеспечивает быструю «аварийную» мобилизацию энергетических ресурсов и активирует функциональные ответы на раздражители, а

парасимпатический - корригирует и поддерживает гомеостаз, обеспечивая резервы для аварийной регуляции. Поэтому считается, что симпатические влияния обеспечивают *эрготропную* регуляцию приспособления, а парасимпатические - *трофотропную* регуляцию жизнедеятельности. Синергизм симпатических и парасимпатических влияний проявляется, например, в регуляции деятельности слюнных желез, когда парасимпатическая стимуляция увеличивает количество секретируемой слюны, а симпатическая - содержание в слюне плотных веществ и ферментов.

Таблица 7.1. Основные симпатические и парасимпатические эффекты вегетативной регуляции функций

Органы	Симпатические эффекты	Тип адренорецептора	Парасимпатические эффекты
Артерии:			
внутренних органов	Констрикция	Альфа	Нет
кожи	Констрикция	Альфа	Нет
коронарные	Дилатация	Бета	Констрикция
легких	Дилатация	Бета	Констрикция
мозга	Констрикция	Альфа	Дилатация
половых органов	Констрикция	Альфа	Дилатация
скелетных мышц	Дилатация	Бета	Нет
Бронхи	Расширение	Бета	Спазм
Вены	Сужение	Альфа	Нет
	Расширение	Бета	Нет

Окончание табл. 7.1

Органы	Симпатические эффекты	Тип адренорецептора	Парасимпатические эффекты
Гладкие мышцы:			
желудка и кишечника	Ослабление моторики	Альфа	Усиление моторики
		Бета	
мочевого пузыря	Расслабление	Бета	Сокращение
мочеточника	Расслабление	Бета	Сокращение
пиломоторные	Сокращение	Альфа	Нет
расширяющ. зрачок	Сокращение (мидриаз)	Альфа	Нет
ресничные	Расслабление	Бета	Сокращение
сфинктеров:			
желудка и кишечника	Сокращение	Альфа	Расслабление
зрачка	Нет		Сокращение (миоз)
мочевого пузыря	Сокращение	Альфа	Расслабление
цилиарная	Расслабление	Бета	Сокращение (аккомодация)
Железы:			
слюнные	Секреция	Альфа	Секреция
слезные	Нет		Секреция
пищеварительные	Торможение	Альфа	Секреция
потовые	Секреция	Холинорецепт	Нет

		оры	
Желчный пузырь и протоки	Расслабление	Бета	Сокращение
Жировые клетки	Липолиз	Бета	Нет
Матка беременная	Сокращение	Альфа	Нет
Мочевой пузырь (детрузор)	Расслабление	Бета	Сокращение
Основной обмен	Повышение	Бета	Нет
Печень	Гликогенолиз	Бета	Нет
	Глюконеогенез	Бета	Нет
Половой член	Эякуляция	Альфа	Эрекция
Почки	Секреция ренина	Бета	
Сердце:			
возбудимость	Повышение	Бета	Почти нет
проводимость	Повышение	Бета	Уменьшение
частота ритма	Повышение	Бета	Уменьшение
сила сокращений	повышение	Бета	уменьшение (для предсердий)

Виды вегетативных рефлексов

Вегетативные рефлексы могут быть:

1) *висцеро-висцеральными*, когда начало и эффект рефлекса относятся к внутренним органам или внутренней среде (гастродуоденальный, гастрокардиальный и т. п.);

2) *висцеро-соматическими*, когда раздражение интерорецепторов через ассоциативные связи нервных центров реализуются в виде соматического эффекта. Например, раздражение хеморецепторов каротидного синуса углекислотой активизирует дыхательные мышцы и дыхание;

3) *висцеро-сенсорными* - раздражение интерорецепторов изменяет восприятие сенсорных сигналов от экстерорецепторов;

4) *сомато-висцеральными*, когда раздражение рецепторов соматического рефлекса вызывает вегетативный рефлекс. Например, рефлекс Ашнера-Даньини - при надавливании на глазные яблоки урежается пульс. Разновидностью сомато-висцеральных рефлексов являются *дермо-висцеральные* рефлексы (раздражение активных точек в коже при иглоукалывании меняет функцию внутренних органов).

Вегетативные рефлексы подразделяют на *сегментарные*, которые реализуются спинным мозгом и стволовыми структурами, и *надсегментарные*, которые обеспечиваются высшими центрами вегетативной регуляции.

Вегетативный тонус

Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы всегда находятся в состоянии определенной величины активности, называемой тонусом. Благодаря тонусу этих регуляторных систем имеет место и определенная степень активности иннервируемых ими внутренних органов. Так, например, показателем тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы является определенная степень сужения артериальных сосудов. В экспериментах К. Бернара разрушение шейного симпатического ганглия вызывало резкое расширение сосудов уха кролика. Показателем тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы является, например, постоянное торможение автоматии сердца, т. е. подавление частоты сердечных сокращений. Перерезка блуждающих нервов у экспериментальных животных или фармакологическая блокада эффектов ацетилхолина у человека вызывает учащение ритма сердечных сокращений. Тоническое состояние активности эффекторов вегетативной

регуляции обеспечивается постоянными редкими импульсами активности в вегетативных нервах (менее 1 импульса в секунду). Между симпатическим и парасимпатическим тонусом существует определенное соотношение, меняющееся в зависимости от характера и вида физической или психической активности, возраста, состояния окружающей среды. Наличие тонуса в симпатическом и парасимпатическом отделах вегетативной нервной системы позволяет более экономно и эффективно осуществлять регуляцию физиологических функций. Например, изменяя лишь активность импульсации по одним симпатическим сосудодвигательным нервам, можно вызывать как сужение, так и расширение артериол.

Высшие центры вегетативной регуляции

Высшие центры вегетативной регуляции находятся на разных уровнях организации центральной нервной системы. Одни из них осуществляют центральную регуляцию вегетативных рефлексов, другие координируют вегетативные рефлексы с соматическими, третьи реализуют вегетативное обеспечение целенаправленной деятельности, поведения и высших психических функций у человека.

Центральную регуляцию вегетативных рефлексов обеспечивают центры ствола мозга и гипоталамуса. В стволе мозга располагаются сердечно-сосудистый и дыхательный центры, центры глотания, слюноотделения, чихания, рвоты и т. п. *Гипоталамус* - главный центр интеграции вегетативных функций. Более 40 пар ядер гипоталамуса регулируют активность отделов симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы. Центрами симпатической регуляции в основном являются задние гипоталамические ядра, а к центрам парасимпатического контроля относятся преимущественно ядра переднего отдела гипоталамуса. Ядра средней части гипоталамуса (латеральные и вентромедиальные) участвуют в регуляции аппетита и пищевого поведения, а ядра заднего и среднего гипоталамуса - агрессивного поведения и эмоций удовольствия. Гипоталамус через железы внутренней секреции влияет практически на все виды обмена веществ.

Координация соматических и вегетативных рефлексов осуществляется при участии центров ствола мозга, среднего мозга (регуляция тонуса скелетных мышц и позы тела), ретикулярной формации, мозжечка (вегетативная регуляция пищеварения, выделения, дыхания и кровообращения) и лимбической системы (организация мотиваций, эмоционального поведения, обеспечение вегетативных элементов эмоций).

Вегетативное обеспечение произвольной деятельности, физического и умственного труда, поведения человека координируется центрами различных отделов базальных ганглиев и коры больших полушарий, что, например, позволяет вырабатывать условные рефлексы с участием висцеральных функций. В коре больших полушарий проекции зон различных внутренних органов имеют множественную локализацию, что способствует вовлечению вегетативных реакций в изменения поведения и реализацию высших психических функций. Так, проекции зон иннервации блуждающего нерва имеются в орбитальной коре, поясничной, коронарной и ринальной извилинах. Кора больших полушарий, как высший уровень иерархической организации центров вегетативной регуляции, без участия сознания подчиняет и корректирует деятельность других уровней интеграции.

Одним из важнейших проявлений участия высших вегетативных центров в реализации приспособительных реакций организма является вовлечение симпатического отдела вегетативной нервной системы и мозгового вещества надпочечников (объединяемых понятием *симптоадреналовая система*) в ответную реакцию при физическом или эмоциональном напряжении.

Симпатическая нервная система обеспечивает адаптацию организма к текущим условиям жизнедеятельности. Симпатической нервной системе принадлежит ведущая роль в реализации приспособительных реакций при охлаждении и перегревании, голодании, интенсивных физических и психологических нагрузках. В этих условиях

также происходит активация некоторых эндокринных желез (надпочечников, щитовидной железы, гипофиза), гормоны которых оказывают совместное действие с симпатическими нервами на функции органов и систем, приспособляя их к новым условиям существования, меняя уровень интенсивности обмена веществ, энергообеспечение клеток. Так, в условиях интенсивных физических нагрузок активация симпатической нервной системы и, как следствие, повышенная секреция гормона мозгового вещества надпочечников адреналина способствуют повышению в крови содержания глюкозы за счет распада гликогена в печени, а повышенная секреция гормонов гипофиза и коры надпочечников (кортикотропина и глюкокортикоидов), также усиливающаяся вследствие активации симпатических центров гипоталамуса, вызывает реакции новообразования глюкозы из неуглеводных соединений (глюконеогенез). В результате становятся эффективнее утилизация тканями глюкозы и получение энергии при ее окислении. Происходящее под влиянием активации симпатической нервной системы учащение ритма сердца и расширение артериол в скелетных мышцах увеличивает кровоток и доставку кислорода работающим мышцам, усиливая в них процессы окисления. Израсходованные при работе энергетические запасы восстанавливаются при участии парасимпатической активации. Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы обеспечивает поддержание гомеостаза в организме, а симпатическая активация нередко вызывает изменение параметров гомеостаза (повышение в крови уровня глюкозы и жирных кислот для увеличения энергообеспечения тканей, задержка воды во внутренней среде и т. п.). Активация высших вегетативных центров, сопровождающаяся гормональными сдвигами в крови, влияет и на характер приспособительного поведения, позволяя избрать форму реагирования на внешнюю угрозу в виде активного противодействия или пассивного избегания. Приведенные примеры изменения являются лишь малой частью происходящих приспособительных реакций в ответ на активацию вегетативной нервной системы.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте понятие и функции вегетативной нервной системы.
2. Что такое вегетативные рефлексы? Каковы особенности звеньев вегетативной рефлекторной дуги. Что такое вегетативный тонус?
3. Дайте основную характеристику симпатического отдела вегетативной нервной системы, опишите его свойства и регуляторные эффекты.
4. Дайте основную характеристику парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, опишите его свойства и регуляторные эффекты.
5. Как проявляются взаимосвязи симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы?

ГЛАВА 8. ФУНКЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Эндокринная система представляет собой функциональное объединение специализированных для внутренней секреции клеток, тканей и органов. Основной их функцией является синтез и секреция во внутреннюю среду организма (*инкреция*) молекул гормонов. Таким образом, эндокринная система осуществляет гормональную регуляцию процессов жизнедеятельности. Эндокринной функцией обладают:

1) органы или железы внутренней секреции;
2) эндокринная ткань в органе, функция которого не сводится лишь к внутренней секреции;

3) клетки, обладающие наряду с эндокринной и неэндокринными функциями. Эти три вида структур и образуемые ими гормоны приведены в табл. 8.1.

Таблица 8.1. Органы, ткани и клетки с эндокринной функцией

Органы	Ткань, клетки	Гормоны
I. Эндокринные железы		
Гипофиз		
а) аденогипофиз	Кортикотрофы	Кортикотропин
		Меланотропин
	Гонадотрофы	Фоллитропин
		Лютропин
	Тиреотрофы	Тиреотропин
	Соматотрофы	Соматотропин
	Лактотрофы	Пролактин
б) нейрогипофиз	Питуициты	Вазопрессин
		Окситоцин
		Эндорфины
Надпочечники		
а) корковое вещество	Клубочковая зона	Минералокортикоиды
	Пучковая зона	Глюкокортикоиды
	Сетчатая зона	Половые стероиды
б) мозговое вещество	Хромаффинные клетки	Адреналин (норадреналин)
		Адреномедуллин
Щитовидная железа	Фолликулярные тиреоциты	Трийодтиронин
		Тетрайодтиронин
	К-клетки	Кальцитонин
Околощитовидные железы		
	Главные клетки	Паратирин
	К-клетки	Кальцитонин
Эпифиз	Пинеоциты	Мелатонин

Окончание табл. 8.1

Органы	Ткань, клетки	Гормоны
--------	---------------	---------

II. Органы с эндокринной тканью			
	Поджелудочная железа		
		Островки Лангерганса	
		α -клетки	Глюкагон
		β -клетки	Инсулин
		δ -клетки	Соматостатин
Половые железы			
	а) семенники	Клетки Лейдига	Тестостерон
		Клетки Сертоли	Эстрогены
			Ингибин
	б) яичники	Клетки гранулезы	Эстрадиол
			Эстрон
			Прогестерон
		Желтое тело	Прогестерон
III. Органы с инкреторной функцией клеток			
	Желудочно-кишечный тракт	Эндокринные энтерохромаффинные клетки желудка и тонкого кишечника	Регуляторные пептиды
	Плацинта	Синцитиотрофобласт	Хорионический гонадотропин
			Пролактин
		Цитотрофобласт	Эстриол
			Прогестерон
0.	Тимус	Тимоциты	Тимозин, тимопоэтин, тимулин
1.	Почка	ЮГА	Ренин
		Перитубулярные клетки	Эритропоэтин
		Канальцы	Кальцитриол
2.	Сердце	Миоциты предсердий	Атриопептид
			Соматостатин
			Ангиотензин-II
3.	Кровеносные сосуды	Эндотелиоциты	Эндотелины
			NO
			Гиперполяризующий фактор
			Простагландины
			Регуляторы адгезии
	Жировая	Адипозоциты	Лептин

4.	ткань		
5.	Головной мозг	Нейроны и глия	(См. главу 6)

8.1. ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Гормоны подразделяют по химической природе на три группы:

1) производные аминокислот: тирозина - тиреоидные гормоны, адреналин, триптофана - гормоны эпифиза;

2) пептидные гормоны, простые (протеины) и сложные (гликопротеиды) белки - гипоталамические нейропептиды, гормоны гипофиза, островкового аппарата поджелудочной железы, околощитовидных желез;

3) стероидные гормоны, образующиеся из холестерина гормоны коры надпочечников, половых желез, гормон почечного происхождения кальцитриол.

Механизмы действия пептидных, белковых гормонов и катехоламинов

Молекулу гормона обычно называют первичным посредником регуляторного эффекта, или *лигандом*. Молекулы большинства гормонов связываются со специфическими для них рецепторами плазматических мембран клеток мишеней, образуя *лиганд-рецепторный комплекс*. Для пептидных, белковых гормонов и катехоламинов его образование является основным начальным звеном механизма действия и приводит к активации мембранных ферментов и образованию различных *вторичных посредников* гормонального регуляторного эффекта, реализующих свое действие в цитоплазме, органоидах и ядре клетки. Среди ферментов, активируемых лиганд-рецепторным комплексом, описаны: *аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипазы C, D и A₂, тирозинкиназы, фосфаттирозинфосфатазы, фосфоинозитид 3-OH киназа, серинтреонин-киназа, синтаза NO* и др. Вторичными посредниками, образующимися под влиянием этих мембранных ферментов, являются:

- 1) циклический аденозинмонофосфат (цАМФ);
- 2) циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ);
- 3) инозитол-3-фосфат (ИФз);
- 4) диацилглицерол;
- 5) Олиго (А) (2-5-олигоизоаденилат);
- 6) Ca²⁺ (ионизированный кальций);
- 7) фосфатидная кислота;
- 8) сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (СТАТы);
- 9) NO (оксид азота).

Значительная часть гормонов и биологически активных веществ взаимодействует с семейством рецепторов, связанных с G-белками плазматической мембраны (адреналин, норадреналин, аденозин, ангиотензин, эндотелин и др.).

Многие гормоны, образуя лиганд-рецепторные комплексы, вызывают активацию одновременно нескольких мембранных ферментов и, соответственно, вторичных посредников. В связи с этим между вторичными посредниками устанавливаются различные взаимоотношения:

1) равнозначное участие, когда разные посредники необходимы для полноценного гормонального эффекта;

2) один из посредников является основным, а другой лишь способствует реализации эффектов первого;

3. посредники действуют последовательно (например, инозитол-3-фосфат обеспечивает освобождение кальция, диацилглицерол облегчает взаимодействие кальция с протеинкиназой С);

4) посредники дублируют друг друга для обеспечения избыточности с целью надежности регуляции;

5) посредники являются антагонистами, т. е. один из них включает реакцию, а другой - тормозит (например, в гладких мышцах сосудов инозитол-3-фосфат и кальций реализуют их сокращение, а цАМФ - расслабление).

Механизм действия стероидных гормонов

Стероидные гормоны обладают двумя путями действия на клетки:

1) классическим геномным, или медленным;

2) быстрым негеномным.

Геномный механизм действия на клетки-мишени начинается трансмембранным переносом молекул стероидных гормонов в клетку (благодаря их растворимости в липидном бислое клеточной мембраны) и связыванием гормона с цитоплазматическим белком-рецептором. Последующее взаимодействие комплекса гормон-ядерный рецептор с хроматиновым акцептором, специфическим кислым белком и ДНК влечет за собой активацию транскрипции специфических мРНК, синтез транспортных и рибосомных РНК, процессинг первичных РНК-транскриптов и транспорт мРНК в цитоплазму, трансляцию мРНК при достаточном уровне транспортных РНК с синтезом белков и ферментов в рибосомах. Все эти явления реализуются за счет длительного (часы, сутки) присутствия гормон-рецепторного комплекса в ядре.

Негеномный механизм действия. Эффекты стероидных гормонов проявляются также очень быстро, в течение нескольких минут. Это такие эффекты, как повышение проницаемости мембран, усиление транспорта глюкозы и аминокислот, освобождение лизосомальных ферментов, сдвиги энергетики митохондрий. К числу быстрых негеномных эффектов стероидных гормонов относятся, например, увеличение в течение 5 минут после введения человеку альдостерона общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, изменение транспорта натрия через мембрану эритроцитов (вообще лишенных ядра) под влиянием альдостерона в опытах *in vitro*, быстрый вход Ca^{2+} в клетки эндометрия под влиянием эстрогенов и др. Механизм негеномного действия стероидных гормонов заключается в связывании на плазматической мембране клетки со специфическими рецепторами и активации каскадных реакций систем вторичных посредников, например фосфолипазы С, инозитол-3-фосфата, ионизированного Ca^{2+} , протеинкиназы С. Под влиянием стероидных гормонов в клетке может увеличиваться содержание цАМФ и цГМФ. Негеномный эффект стероидных гормонов может быть реализован и после их связывания с цитоплазматическими рецепторами. Негеномные эффекты стероидных гормонов осуществляются также благодаря их взаимодействию с рецепторами, связанными с воротным механизмом ионных каналов мембран нервных клеток. Наконец, растворяясь в липидном бислое мембраны, стероидные гормоны могут менять физические свойства мембраны, такие как ее текучесть или проницаемость для гидрофильных молекул, что также является негеномным эффектом.

8.2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

Гипофиз представляет собой эндокринный орган, объединяющий три железы, соответствующие его отделам или долям. Передняя доля гипофиза получила название *аденогипофиза*. По морфологическим критериям это железа эпителиального происхождения, содержащая несколько типов эндокринных клеток, составляет 3/4 общей массы гипофиза. Задняя доля гипофиза, или *нейрогипофиз*, образуется в эмбриогенезе как выпячивание вентрального гипоталамуса и имеет общее с ним нейроэктодермальное происхождение. В нейрогипофизе локализованы веретенообразные клетки-питуициты и

аксоны гипоталамических нейронов. Третья, или промежуточная доля гипофиза, как и передняя - эпителиального происхождения, у человека практически отсутствует, но отчетливо выражена у многих животных. У человека ее функцию выполняет небольшая группа клеток передней части задней доли, эмбриологически и функционально связанных с аденогипофизом.

Кровоснабжение аденогипофиза и нейрогипофиза. Передняя доля гипофиза прямого артериального снабжения не получает, а кровь в нее поступает из срединного возвышения через воротную систему гипофиза. Эта особенность кровоснабжения играет основную роль в регуляции функций передней доли, поскольку аксоны нейросекреторных клеток гипоталамуса в области срединного возвышения образуют аксовазальные контакты и нейросекрет с регуляторными пептидами через воротные сосуды поступает в аденогипофиз. Задняя доля гипофиза получает артериальную кровь из нижней гипофизарной артерии. Наиболее интенсивный кровоток имеет место в аденогипофизе, при этом его уровень (0,8 мл/г/мин) выше, чем в большинстве других тканей организма.

Венозный отток из гипофиза осуществляется в пещеристый венозный синус твердой мозговой оболочки (меньшая часть). Большая часть крови оттекает ретроградно в срединное возвышение, что, благодаря транспорту кровью гипофизарных гормонов, играет определяющую роль в реализации механизмов обратной связи между гипофизом и гипоталамусом.

Гормоны аденогипофиза и их эффекты в организме

Структура передней доли гипофиза представлена 8 типами клеток, из которых секреторная функция присуща хромафильным клеткам. Выделяют 5 типов хромафильных клеток:

1) ацидофильные красные клетки с мелкими гранулами, или соматотрофы - вырабатывают *соматотропин* (СТГ, гормон роста);

2) ацидофильные желтые клетки с крупными гранулами, или лактотрофы - вырабатывают *пролактин*;

3) базофильные тиреотрофы - вырабатывают *тиреотропин* (тиреотропный гормон - ТТГ);

4) базофильные гонадотрофы - вырабатывают *гонадотропины*: *фоллитропин* (фолликулостимулирующий гормон - ФСГ) и *лютропин* (лютеинизирующий гормон - ЛГ);

5) базофильные кортикотрофы - вырабатывают *кортикотропин* (адренкортикотропный гормон - АКТГ).

Кроме того, так же как и в клетках промежуточной доли, в базофильных кортикотрофах образуются β -эндорфин и *меланотропин*, поскольку все эти вещества происходят из единой общей молекулы предшественника липотропинов.

Таким образом, в аденогипофизе синтезируются и секретируются пять гормонов: кортикотропин, гонадотропины (фоллитропин и лютропин), тиреотропин, пролактин и соматотропин. Первые три из них обеспечивают гипофизарную регуляцию периферических эндокринных желез (коры надпочечников, половых желез и щитовидной железы), т. е. участвуют в реализации гипофизарного пути управления. Для двух других гормонов (соматотропина и пролактина) гипофиз является периферической эндокринной железой, поскольку эти гормоны сами действуют на ткани-мишени. Регуляция секреции аденогипофизарных гормонов осуществляется с помощью гипоталамических нейропептидов (либеринов и статинов), приносимых кровью воротной системы гипофиза (рис. 8.1).



Рис. 8.1. Основные гормоны аденогипофиза (кортикотропин, тиреотропин, соматотропин, гонадотропины, пролактин), регуляция их секреции гипоталамическими нейропептидами и основные эффекты.

Сплошные стрелки - стимуляция; пунктирные стрелки - подавление секреции

Регуляция секреции и физиологические эффекты кортикотропина. Кортикотропин является продуктом расщепления крупного (239 аминокислот) гликопротеина проопиомеланокортина, образующегося базофильными кортикотрофами. Этот белок делится на две части, одна из которых при расщеплении служит источником кортикотропина и меланотропина, а вторая, называемая липотропином, расщепляясь, дает кроме меланотропина пептид эндорфин, обладающий морфиноподобным действием и играющий важнейшую роль в антиноцицептивной (антиболевой) системе мозга и в модуляции секреции гормонов аденогипофиза.

Секреция кортикотропина происходит пульсирующими вспышками с четкой суточной ритмичностью. Наивысшая концентрация гормона в крови отмечается в утренние часы (6-8 часов), а наиболее низкая - с 18 до 2 часов ночи. Механизм регуляции секреции представлен прямыми и обратными связями. Прямые связи реализуются *кортиколиберино*м гипоталамуса и вазопрессинном. Усиливают эффект действия кортиколиберина адреналин и ангиотензин-II, ацетилхолин, норадреналин, адреналин, серотонин, холецистокинин, бомбезин, атриопептид, а ослабляют - опиоидные пептиды, гамма-аминомасляная кислота. Глюкокортикоиды, циркулирующие в крови (кортизол), в гипоталамусе тормозят секрецию кортиколиберина, а в гипофизе - секрецию кортикотропина (обратная связь). Обратная связь имеет отрицательную направленность и замыкается на уровне как гипоталамуса (подавление секреции кортиколиберина), так и гипофиза (торможение секреции кортикотропина). Продукция кортикотропина резко возрастает при действии на организм стрессорных раздражителей, например холода, боли, физической нагрузки, повышения температуры тела, эмоций, а также под влиянием гипогликемии (снижение сахара в крови), при этом суточная ритмика секреции исчезает.

Физиологические эффекты кортикотропина принято делить на надпочечниковые и внадпочечниковые. *Надпочечниковое* действие гормона является основным и заключается в стимуляции (через системы аденилатциклазацАМФ и Ca²⁺ с последующей

активацией протеинкиназы А) клеток пучковой зоны коры надпочечников, секретирующей глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон). Значительно меньшее воздействие кортикотропин оказывает на продукцию минералокортикоидов и половых стероидов клетками клубочковой и пучковой зон коры надпочечников. Под влиянием кортикотропина усиливается не только стероидогенез (синтез гормонов) - за счет повышения образования и активности ферментов, но и синтез белков ткани - за счет избирательной активации транскрипции генов, что при избытке гормона вызывает гипертрофию и гиперплазию ткани коры надпочечников. При этом происходит и перестройка структуры коры, с преимущественным увеличением массы клеток пучковой зоны, в ткани уменьшается содержание холестерина и аскорбиновой кислоты, опосредующей синтез гормонов. Таким образом, кортикотропин является основным звеном гипоталамо-аденогипофизарно-надпочечниковой регуляторной оси (рис. 8.2).

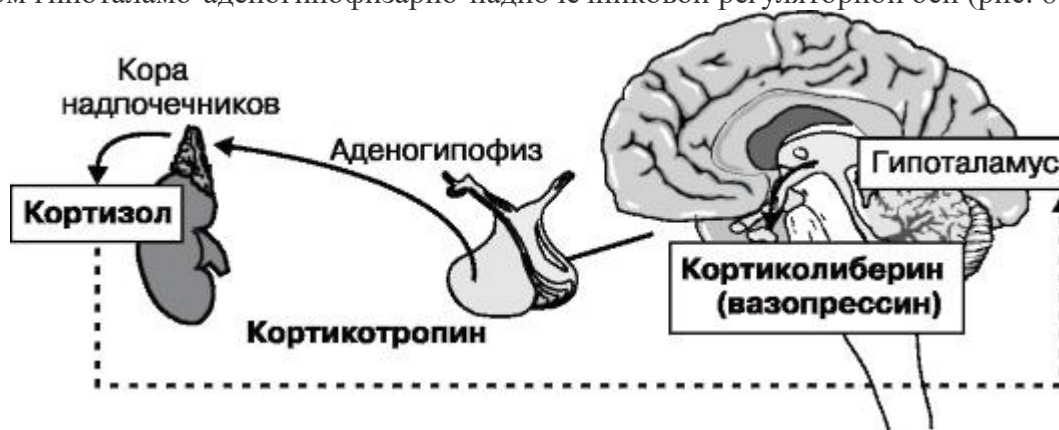


Рис. 8.2. Гипоталамо-аденогипофизарно-надпочечниковая ось регуляции. Сплошные стрелки - стимуляция; пунктирные стрелки - отрицательная обратная связь. Основным стимулятором секреции кортикотропина аденогипофизом является гипоталамический нейропептид - кортиколиберин, слабый стимулирующий эффект на секрецию кортикотропина оказывает вазопрессин. Кортикотропин стимулирует секрецию глюкокортикоидов (кортизола) корой надпочечников. Содержание в крови кортизола по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию кортикотропина аденогипофизом и кортиколиберина гипоталамусом

Вненадпочечниковое действие кортикотропина заключается в:

- 1) липолитическом действии на жировую ткань;
- 2) повышении секреции инсулина и соматотропина;
- 3) гипогликемии из-за стимуляции секреции инсулина;
- 4) увеличении захвата аминокислот и глюкозы мышечной тканью;
- 5) повышенном отложении меланина с гиперпигментацией из-за родства молекулы гормона с меланотропином.

Регуляция секреции и физиологические эффекты гонадотропинов. Секреция гонадотропинов из специфических гранул аденогипофизарных клеток имеет четко выраженную суточную и месячную цикличность как у мужчин, так и, особенно, у женщин. Молекулы гонадотропинов секретируются с прикрепленными на конце углеводных цепей гликопротеида сиаловыми кислотами, что защищает их от разрушения в печени. *Фоллитропин* и *лютропин* образуются и секретируются одними и теми же клетками, и активация их секреции обеспечивается единым *гонадолиберин*ом гипоталамуса. Воздействие последнего на секрецию фоллитропина и лютропина зависит от циклических изменений содержания в крови половых гормонов - эстрогенов, прогестерона и тестостерона (отрицательная обратная связь). Секреция гонадолиберина стимулируется катехоламинами, а подавляется эндогенными опиоидными пептидами, гастрином, холецистокинином и соматостатином. Главный тормозной эффект на продукцию фоллитропина на основе механизма обратной связи производит гормон семенников - *ингибин*. Тормозят секрецию гонадотропинов

гормон аденогипофиза пролактин и мелатонин эпифиза; секрецию лютропина угнетают и глюкокортикоиды.

Гонадотропины действуют через систему аденилатциклаза-цАМФ, влияя на образование и секрецию половых гормонов, на герминативные функции яичников и семенников. Фоллитропин связывается с рецепторами клеток примордиального фолликула - в яичниках и клеток Сертоли - в семенниках. Следствием является рост фолликулов яичника и пролиферация клеток гранулы у женщин, рост яичек, пролиферация клеток Сертоли и сперматогенез у мужчин.

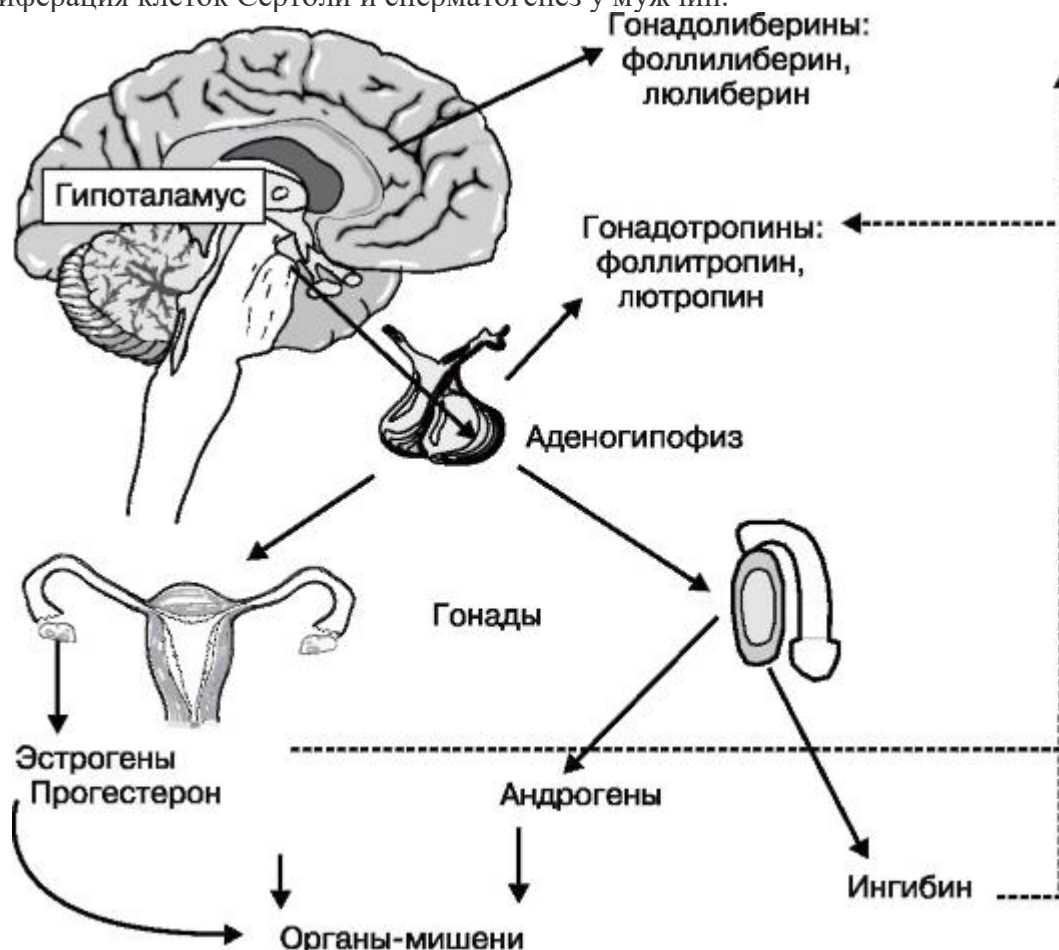


Рис. 8.3. Гипоталамо-аденогипофизарно-гонадная ось. Гонадолиберины гипоталамуса стимулируют секрецию аденогипофизом гонадотропинов. Под влиянием гонадотропинов яичники секретируют эстрогены и прогестерон, а семенники - андрогены и ингибин. Механизмы отрицательной обратной связи (пунктирные линии) вовлекаются за счет уровней эстрогенов и ингибина

В продукции половых гормонов фоллитропин производит вспомогательный эффект, подготавливая секреторные структуры к действию лютропина и стимулируя ферменты биосинтеза половых стероидов. Лютропин вызывает овуляцию и рост желтого тела в яичниках, стимулирует клетки Лейдига в семенниках. Он является ключевым гормоном стимуляции образования и секреции половых гормонов: эстрогенов и прогестерона в яичниках, андрогенов в семенниках. Для оптимального развития гонад и секреции половых гормонов необходимо синергичное действие фоллитропина и лютропина, поэтому их часто объединяют единым названием гонадотропинов. Таким образом, гонадотропины гипофиза являются основным звеном гипоталамо-аденогипофизарногонадной регуляторной оси (рис. 8.3).

Регуляция секреции и физиологические эффекты тиреотропина. Тиреотропин - гликопротеидный гормон аденогипофиза - секретируется непрерывно, с ритмичными колебаниями в течение суток, при этом максимум содержания в крови приходится на вечерние часы. Секреция тиреотропина стимулируется *тиреолиберином* гипоталамуса, а

подавляется *соматостатином*. По механизму отрицательной обратной связи повышение содержания в крови гормонов щитовидной железы (трийодтиронина и тетраiodтиронина), секрецию которых тиреотропин усиливает, ведет к подавлению секреции тиреотропина. Замыкание обратной связи возможно и на уровне гипоталамуса в виде подавления продукции тиреолиберина. Таким образом, тиреотропин является ведущим звеном гипоталамо-аденогипофизарно-тиреоидной регуляторной оси (рис. 8.4). Тормозят секрецию тиреотропина дофамин, глюкокортикоиды и соматотропин, а стимулируют - вазопрессин и антагонисты дофаминовых рецепторов. Тиреотропин секретируется в повышенных количествах при действии на организм низкой температуры, другие же воздействия - травма, боль, наркоз - секрецию гормона подавляют.

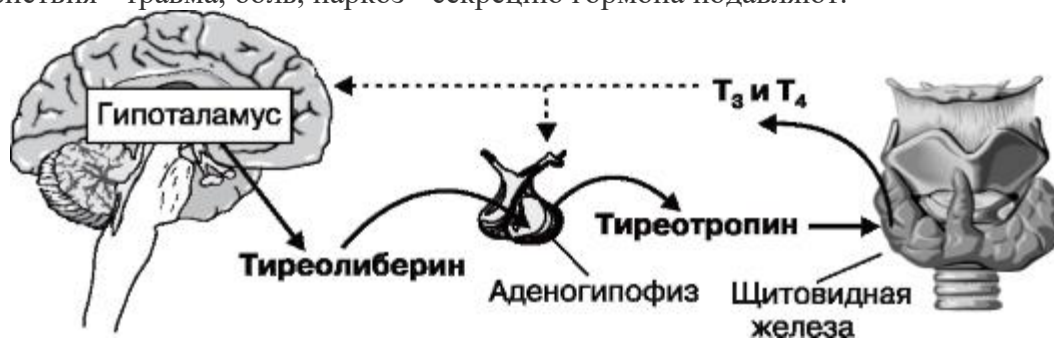


Рис. 8.4. Гипоталамо-аденогипофизарно-тиреоидная ось. Сплошные стрелки - стимуляция; пунктирные - отрицательная обратная связь; Т₃ - трийодтиронин и Т₄ - тироксин, тетраiodтиронин - гормоны щитовидной железы

Тиреотропин связывается со специфическим рецептором фолликулярных клеток щитовидной железы и вызывает метаболические реакции с помощью четырех вторичных посредников: цАМФ, инозитол-3-фосфата, диацилглицерола и комплекса Ca²⁺ + кальмодулин. Под влиянием тиреотропина в клетках фолликулов щитовидной железы меняются все виды обмена веществ, ускоряется захват йода и осуществляется синтез тиреоглобулина и тиреоидных гормонов. Тиреотропин увеличивает секрецию гормонов щитовидной железы активацией гидролиза тиреоглобулина. Благодаря увеличению синтеза пурина и пиримидина, РНК, белка и фосфолипидов тиреотропин вызывает увеличение массы щитовидной железы.

Внетиреоидное действие тиреотропина проявляется повышением образования гликозаминогликанов в коже и подкожной клетчатке, что ведет к так называемому «слизистому отеку», или *микседеме*. Это происходит, например, при дефиците йода и недостаточной продукции гормонов щитовидной железы, когда по механизму обратной связи возрастает секреция тиреотропина.

Избыточная секреция тиреотропина приводит к развитию *зоба*, гиперфункции щитовидной железы с эффектами избытка тиреоидных гормонов (*тиреотоксикоз*), пучеглазию (экзофтальм), что в совокупности называют «Базедова болезнь».

Регуляция секреции и физиологические эффекты соматотропина. Соматотропин секретируется аденогипофизарными клетками непрерывно и «вспышками»: через 20-30 минут и 3-5 часов с отчетливой суточной ритмикой - повышение секреции соматотропина происходит во время глубокого сна, на ранних его стадиях (народная мудрость гласит: человек растет, когда спит). Секреция соматотропина стимулируется гипоталамическим нейропептидом *соматолиберин*ом, в механизме действия которого основным вторичным посредником является Ca²⁺. Подавляется секреция соматотропина гипоталамическим *соматостатином*, приводящим к снижению концентрации ионов кальция в соматотрофах аденогипофиза.

Помимо основных регуляторов (соматолиберина и соматостатина) на секрецию гормона влияют многочисленные аспекты. Увеличивается секреция гормона после мышечных нагрузок, под влиянием травм, инфекций, голодания. Стимулируют

продукцию соматотропина вазопрессин, глюкагон, эстрогены (увеличивая число рецепторов соматолиберина на соматотрофах), дофамин, норадреналин, эндорфин и серотонин, причем последний обеспечивает рост секреции гормона в начале глубокого сна, а также изменения обмена веществ. Так, гипогликемия активирует секрецию соматолиберина и соматотропина, а гипергликемия - тормозит; избыток аминокислот и снижение свободных жирных кислот в крови активируют их секрецию. Эти влияния реализуются через специальные рецепторные нейроны гипоталамуса, воспринимающие сдвиги биохимического состава крови и участвующие в регуляции обмена веществ. Угнетает синтез и секрецию гормона повышение в крови содержания прогестерона и свободных жирных кислот. Механизм отрицательной обратной связи в саморегуляции уровня гормона в крови реализуется стимуляцией соматотропином нейросекреции соматостатина.

Механизм действия соматотропина на клетки-эффекторы заключается в его связывании с двумя молекулами мембранных рецепторов, активации тирозинкиназы - протеинкиназы C, фосфорилировании и активации цитоплазматических белков. Гормон-рецепторный комплекс активирует и мембранную фосфолипазу C, что ведет к образованию диацилглицерола, мобилизации внутриклеточного кальция и активации протеинкиназы C. Следствием являются фосфорилирование и активация цитоплазматических белков, стимулирование транскрипции генов и синтез новых белков. Специфические рецепторы к гормону имеются на клетках жировой, мышечной, хрящевой и лимфоидной ткани, клетках печени, поджелудочной железы, кишечника, половых органов, мозга, легких, сердца и почек.

Соматотропин участвует в регуляции роста и развития организма. Повышая синтез хрящевой ткани в эпифизарных отделах костей, гормон в детском возрасте стимулирует рост тела в длину, а активирование периостального роста увеличивает толщину и ширину костей. Возрастание массы тканевых структур происходит в мышечной и соединительной ткани, растет масса и внутренних органов. Основные эффекты соматотропина связаны с его влияниями на обмен веществ, приводящими к:

- 1) усилению липолиза и уменьшению массы жировой ткани;
- 2) повышению усвоения аминокислот и синтеза белков, в результате чего масса тела возрастает за счет нежировой ткани;
- 3) увеличению глюконеогенеза и повышению уровня сахара в крови.

Вместе с тем большинство ростовых эффектов гормона опосредуется специальными гуморальными факторами (гормонами) печени, почек и костной ткани, получившими название *соматомедины* (рис. 8.5). Поскольку воздействие соматомединов на обмен веществ во многом сходно с воздействием инсулина, а их структура имеет сходство с молекулой проинсулина, их еще называют *инсулино-подобные факторы роста* (ИФР). Химическая структура и основные эффекты установлены для двух факторов (ИФР-1 и ИФР-2). ИФР-1 обладает большим, чем ИФР-2, влиянием на рост, а также является основным фактором, реализующим отрицательную обратную связь в виде угнетения секреции соматолиберина и соматотропина, увеличения продукции соматостатина. Действие на хрящевую ткань инсулиноподобных факторов проявляется в виде стимуляции включения сульфата в синтезируемые протеогликаны, стимуляции включения тимидина в образуемую ДНК, активации синтеза РНК и белка. Эти эффекты выражены у ИФР-1 и ИФР-2 в 100 раз больше, чем у инсулина, а влияние на обмен глюкозы - в 50 раз слабее, чем у инсулина. В то же время дифференцировка прехондроцитов, повышение транспорта аминокислот через их клеточную мембрану обеспечиваются не соматомединами, а самим соматотропином. Несмотря на то что соматомедины называют инсулиноподобными факторами роста, рецепторы клеточной мембраны для них отличаются от рецепторов инсулина. Рецепторы инсулиноподобных факторов находятся не только в хрящевой ткани, но и в мышечной и соединительной тканях, где эти регуляторы также стимулируют митогенез и синтез белка.

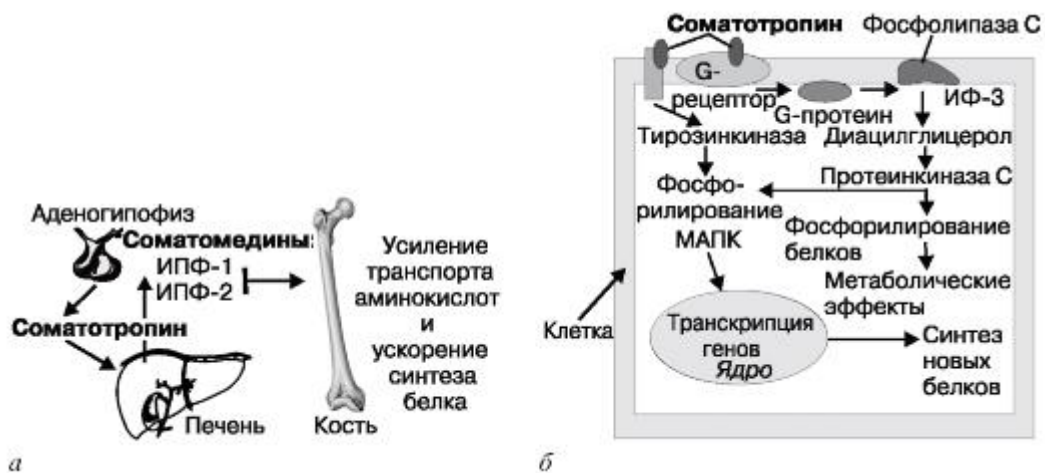


Рис. 8.5. Механизм действия соматотропина: *а* - секретируемый аденогипофизом соматотропин оказывает влияние на рост, стимулируя транспорт в клетку аминокислот и синтез белка. Эффект соматотропина опосредуется соматомединами или инсулиноподобными факторами роста (ИПФ-1, в большей степени, и ИПФ-2), образуемыми в печени; *б* - клеточный механизм действия гормона. Связывание соматотропина с одной из двух молекул специфического мембранного рецептора вызывает активацию ассоциированной с ней тирозинкиназы, что ведет к фосфорилированию и активации митогенактивируемой протеинкиназы (МАПК), вызывающей транскрипцию генов и синтез новых белков. Вторая молекула рецептора после связывания с соматотропином через G-белок активирует мембранную фосфолипазу С, ускорение метаболизма фосфоинозитидов ведет к образованию диацилглицерола, мобилизации внутриклеточного кальция, активации протеинкиназы С. Последняя вызывает фосфорилирование белков, активацию ферментов и метаболические эффекты, в том числе активирует транспорт аминокислот в клетку. Протеинкиназа С также вызывает фосфорилирование и активацию МАПК и других индукторов транскрипции генов, способствуя синтезу белка

При длительной и чрезмерной секреции соматотропина хотя и сохраняется действие соматомединов на хрящевую ткань, но в целом эффект соматотропина приобретает четкие контринсулярные черты. Они проявляются в изменениях углеводного и жирового обмена в тканях. Так, соматотропин вызывает гипергликемию из-за распада гликогена в печени и мышцах и угнетения утилизации глюкозы в тканях благодаря повышению секреции глюкагона островками Лангерганса поджелудочной железы. Соматотропин увеличивает и секрецию инсулина островками Лангерганса, как за счет прямого стимулирующего действия, так и благодаря гипергликемии. Но в то же время соматотропин активирует инсулиназу печени - фермент, разрушающий инсулин, и вызывает инсулинорезистентность тканей. Подобное сочетание стимуляции секреции инсулина с его разрушением и подавлением эффекта в тканях может вести к сахарному диабету, который по происхождению называют гипофизарным. Как антагонист инсулина соматотропин проявляет свои эффекты и в метаболизме липидов. Гормон оказывает перmissive (облегчающее) действие по отношению к влияниям катехоламинов и глюкокортикоидов, следствием чего является стимуляция липолиза жировой ткани, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, избыточное образование кетоновых тел в печени (кетогенный эффект) и даже жировая инфильтрация печени. Инсулинорезистентность тканей может быть связана с этими сдвигами жирового обмена.

Избыточная секреция соматотропина и, соответственно, возросший под его влиянием уровень ИФР-1, возникающие в раннем детстве, ведут к развитию гигантизма с пропорциональным развитием конечностей и туловища. В юношеском и зрелом возрасте избыток гормона усиливает рост эпифизарных участков костей скелета, зон с незавершенным окостенением, что получило название *акромегалия*. Растут кисти и стопы,

нос, подбородок и т. д. Увеличиваются в размерах и внутренние органы, что называют *спланхомегалией*. Появляются утолщение кожи, повышенная потливость, ущемление нервов, резистентность к инсулину. При врожденном дефиците соматотропина, особенно при нечувствительности тканей к нему (при этом в организме имеет место низкий уровень ИФР-1 при высоком уровне соматотропина) формируется карликовость, называемая *гипофизарным нанизмом*. После выхода в 1726 году романа Дж. Свифта «Путешествия Гулливера» таких карликов стали называть лилипутами. Приобретенный дефицит гормона в зрелом возрасте выраженного морфогенетического эффекта не вызывает.

Регуляция секреции и физиологические эффекты пролактина

Синтез и секреция аденогипофизом пролактина в основном регулируется гипоталамическим ингибитором *дофамином* (пролактостатин), а также и стимуляторами *пролактолиберином* и тиреолиберином (рис. 8.6). Образование дофамина происходит в тубероинфундибулярных нейронах дугообразного и перивентрикулярного ядер гипоталамуса. На лактотрофах аденогипофиза выявлено 2 типа дофаминовых рецепторов: D₁ и D₂. Первые стимулируют аденилатциклазу, а вторые, напротив, ингибируют ее активность. Пролактолиберин образуется в нейронах переднего гипоталамуса и срединного таламуса. Пролактолибериновой активностью обладают также окситоцин, серотонин и вазоинтестинальный пептид. Секреция пролактина зависит и от уровня в крови эстрогенов, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов, изменяющих число рецепторов пролактолиберирина и тиреолиберирина на лактотрофах. Повышается секреция пролактина при беременности, кормлении грудью, во время сна, физической нагрузки, стресса.

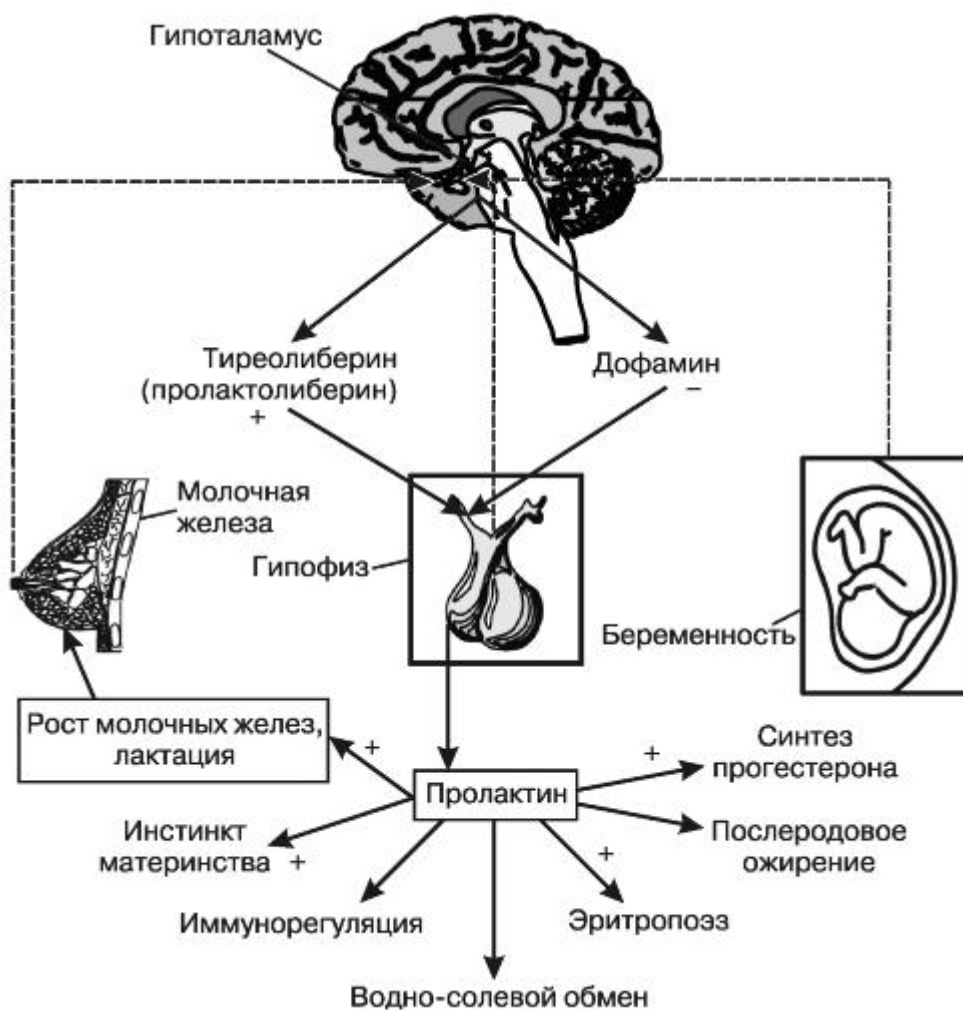


Рис. 8.6. Регуляция секреции и основные эффекты пролактина. Раздражение рецепторов матки при беременности и сосков молочных желез при кормлении (обозначены пунктиром) вызывает рефлекторное повышение секреции пролактина. Гипоталамическая регуляция секреции пролактина осуществляется стимуляцией тиреолиберином (пролактолиберином), что обозначено знаком (+), и подавлением секреции дофамином (обозначено знаком (-)). Внизу показаны основные эффекты пролактина в организме

Одним из органов-мишеней пролактина является *молочная железа*, где гормон стимулирует развитие секреторной ткани, рост желез и лактацию, оказывая воздействие после связывания со специфическим рецептором и образования вторичного посредника цАМФ. В молочных железах пролактин влияет на процессы образования молока, а не на его выделение. При этом гормон стимулирует синтез белка - лактальбумина, а также жиров и углеводов молока. В регуляции роста и развития молочных желез синергистами пролактина являются эстрогены, но при начавшейся лактации эстрогены выступают в роли антагонистов пролактина. Эффект пролактина на лактацию во многом опосредуется образованием в печени лактогенного фактора.

Пролактин способствует поддержанию секреторной активности желтого тела в яичниках и образованию прогестерона. Он является одним из регуляторов водно-солевого обмена организма, уменьшая экскрецию воды и электролитов, повышает в крови содержание альдостерона и вазопрессина, стимулирует рост внутренних органов, эритропоэз, способствует появлению инстинкта материнства. Помимо усиления синтеза белка пролактин увеличивает образование жира из углеводов, способствуя послеродовому ожирению.

Гормоны нейрогипофиза и их эффекты в организме

В нейрогипофизе не образуются, а лишь накапливаются и секретируются в кровь нейрого르몬ы супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса - *вазопрессин* и *окситоцин*. Оба гормона находятся в гранулах в связанном состоянии со специальными белками - нейрофизинами. В процессе секреции содержимое гранул путем экзоцитоза поступает в кровь.

Регуляция секреции и физиологические эффекты вазопрессина. Секреция вазопрессина зависит от его синтеза в гипоталамических нейронах и регулируется тремя типами стимулов:

1) сдвигами осмотического давления и содержания натрия в крови, воспринимаемыми интероцепторами сосудов и сердца (осмо-, натрие-, волюмо- и механорецепторы), а также непосредственно гипоталамическими нейронами (центральные осморорецепторы);

2) активацией гипоталамических ядер при эмоциональном и болевом стрессе, физической нагрузке;

3) гормонами плаценты и ангиотензином-II, как содержащимся в крови, так и образуемыми в мозге.

В крови вазопрессин не связывается белками плазмы, но ассоциирован с тромбоцитами, выполняющими по отношению к гормону транспортную функцию.

Эффекты вазопрессина реализуются за счет связывания пептида в тканяхмишенях с двумя типами мембранных рецепторов - V_1 и V_2 .

Стимуляция V_1 -рецепторов, локализованных на мембране эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенки кровеносных сосудов, через вторичные посредники инозитол-3-фосфат и кальций-кальмодулин вызывает сужение сосудов, что соответствует названию «вазопрессин». Это влияние в физиологических условиях выражено слабо из-за низких концентраций гормона в крови, но играет существенную роль в изменениях кровообращения при стрессе, шоке, артериальной гипертензии. Через V_1 -рецепторы вазопрессин повышает чувствительность механорецепторов в каротидных синусах к

изменениям артериального давления и этим способствует барорефлекторной регуляции артериального давления.

Стимуляция V_2 -рецепторов базолатеральной мембраны клеток дистальных отделов почечных канальцев через вторичный посредник цАМФ вызывает повышение проницаемости стенки канальцев для воды, ее реабсорбцию и концентрирование мочи, что соответствует второму названию вазопрессина - «антидиуретический гормон». Вазопрессин является единственным гормоном, способным стимулировать канальцевую реабсорбцию воды без задержки натрия. Эффект вазопрессина на транспорт воды связан с особыми транспортными белками *аквапоринами*. Только аквапорины 2-го типа являются вазопрессинозависимыми. При наличии в крови гормона вазопрессина (рис. 8.7) он связывается на базолатеральной мембране клеток эпителия почечного канальца с V_2 -рецептором, следствием чего является активация аденилатциклазы, образование цАМФ, активация протеинкиназы А. Последняя вызывает фосфорилирование молекул аквапорина-2 в цитоплазматических пузырьках (агрефорах), их транспорт с помощью микротубулярных белков динеина, динактина и миозина-1 к апикальной мембране, где специальные рецепторные молекулы (синтаксин-4, рецепторы-мишени пузырьков и др.) обеспечивают встраивание молекул аквапорина-2 в мембрану и формирование водных каналов. Протеинкиназа А является также регулятором синтеза белка аквапорина-2 в ядре клеток эпителия. Поступающая в клетки через водные каналы молекул аквапорина-2 вода по микротубулярной системе клеток перемещается к базолатеральной мембране, где постоянно встроены вазопрессин-независимые белки-аквапорины 3-го и 4-го типов. Через них вода выходит в интерстициальную жидкость по осмотическому градиенту. В отсутствие вазопрессина молекулы аквапорина-2 подвергаются эндоцитозу (интернализация) в цитоплазму, где вновь способны к рециркуляции, т. е. новому циклу активации, транспорта и встраивания в мембрану, или подвергаются разрушению. Вазопрессин стимулирует всасывание воды и в железах внешней секреции, в желчном пузыре.



Рис. 8.7. Механизм действия вазопрессина на клетку эпителия собирательной трубочки нефрона. Связывание вазопрессина с V_2 -рецептором на базолатеральной мембране через мембранный G-белок активирует аденилатциклазу (АЦ), что ведет к образованию вторичного посредника - цАМФ. Последний через активацию протеинкиназы А вызывает фосфорилирование молекул аквапоринов в агрефорах, их взаимодействие с белками микротубул и путем экзоцитоза - встраивание аквапоринов в апикальную мембрану. Протеинкиназа А путем активации генома повышает синтез агрефор с аквапоринами. Аквапорины из апикальной мембраны путем эндоцитоза интернализуются и подвергаются рециркуляции или деградации, особенно в отсутствие вазопрессина, а также экскретируются с мочой

Нейропептид вазопрессин поступает по аксонам экстрагипоталамической системы в другие отделы мозга (лимбика, средний мозг) и участвует в формировании жажды и

питьевого поведения, механизмах терморегуляции, в нейрохимических механизмах памяти, формировании биологических ритмов и эмоционального поведения.

Вазопрессин стимулирует секрецию кортикотропина в аденогипофизе, подавляет выделение лютропина при стрессе. Метаболические эффекты вазопрессина заключаются в стимуляции гликогенолиза в печени, стимуляции секреции инсулина, повышении синтеза в печени антигемофильного глобулина А, продукции фактора Виллебранда.

Недостаток вазопрессина проявляется резко повышенным выделением мочи низкого удельного веса, что называют *несахарным диабетом*, а избыток гормона ведет к задержке воды в организме.

Регуляция секреции и физиологические эффекты окситоцина. Синтез окситоцина в гипоталамических нейронах и его секреция нейрогипофизом в кровь стимулируется рефлекторным путем при раздражении рецепторов растяжения матки и механорецепторов сосков молочных желез. Усиливают секрецию гормона эстрогены. Болевой стресс резко повышает секрецию окситоцина, а этиловый спирт ее угнетает. Возрастает секреция окситоцина и при повышении осмотического давления внеклеточной среды. Несмотря на то что мембранный рецептор окситоцина в клетках-мишенях относится к той же группе, что и V₂рецептор вазопрессина, связывание гормона со специфическим рецептором вызывает снижение в клетках уровня цАМФ. Образование окситоцин-рецепторного комплекса повышает в клетках содержание Ca²⁺ (вторичный посредник) и активирует ионные каналы мембраны, приводя к ее деполяризации.

Основные эффекты окситоцина выражаются в стимуляции сокращения матки при родах (чему способствуют высокие концентрации эстрогенов в крови), сокращении гладких мышц протоков молочных желез, что вызывает выделение молока, а также в регуляции водно-солевого обмена и питьевого поведения. Окситоцин является одним из дополнительных факторов регуляции секреции гормонов аденогипофиза, наряду с либеридами. В структурах мозга окситоцин может выступать в роли медиатора или модулятора синаптических процессов, участвовать в механизмах памяти, стимулируя процессы забывания. Окситоцин активирует клеточный иммунитет, оказывает инсулиноподобное действие на жировую ткань. Повышенные количества окситоцина в крови могут вызывать снижение артериального давления.

Гормоны промежуточной доли

Меланотропин у взрослого человека, в отличие от животных с обильным волосным покровом, практически не синтезируется. Функции этого гормона, заключающиеся в синтезе меланина, его дисперсии в отростках меланоцитов кожи, увеличении свободного пигмента в эпидермисе и, в конечном счете, повышении пигментации кожи и волос, выполняют у человека кортикотропин и *липотропин*. Эти гормоны, как и меланотропин, образуются из единого предшественника, в связи с чем при избыточной секреции кортикотропина усиливается пигментация кожи. Этому способствуют и близкие гормону пептиды плаценты. Меланотропин тем не менее играет роль мозгового пептида в нейрохимических процессах памяти.

Эндогенные опиаты

Гипоталамо-гипофизарная система является основным местом синтеза и секреции *эндогенных опиатов* - полипептидов эндогенного происхождения, обладающих морфиноподобным анальгезирующим действием. Выделяют четыре семейства эндогенных опиатов: *эндорфины* (α -, β - и γ -), *динорфины А и В*, *неоэндорфины α и β* , *метионин-илейцин-энкефалины*. В аденогипофизе образуются эндорфины, динорфины и неоэндорфины, тогда как энкефалины синтезируются нейронными структурами разных отделов мозга, прежде всего таламуса и гипоталамуса, и клетками слизистой кишечника. Опиатные пептиды в центральной нервной системе исполняют роль медиаторов и модуляторов синаптической передачи, обеспечивают функцию противоболевой системы мозга. На мембранах клеток выявлены специфические опиатные рецепторы трех основных типов: μ , δ и κ . Морфин и β -эндорфин взаимодействуют

преимущественно с μ -рецепторами, энкефалины - с κ -рецепторами, а динорфины - с δ -рецепторами, однако существует и перекрестное взаимодействие. Помимо подавления болевых ощущений эндогенные опиаты участвуют в регуляции адаптивного поведения и реакций организма на стресс, модулируют секрецию гормонов адено- и нейрогипофиза (соматотропина, пролактина, гонадотропинов, вазопрессина). Опиоидные пептиды регулируют процесс всасывания в желудочно-кишечном тракте, угнетают секрецию панкреатического сока и соляной кислоты в желудке. Опиоидные рецепторы выявлены на окончаниях аксонов в мозговом слое надпочечников и симпатических ганглиях, где опиоидные пептиды играют роль модуляторов синаптической передачи.

8.3. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники являются парной железой внутренней секреции, морфологически и функционально состоящей из двух разных по эмбриональному происхождению тканей - коркового и мозгового вещества. *Кора надпочечников* - производное мезодермы, синтезирует три вида гормонов стероидной природы, или *кортикостероидов*. *Мозговое вещество* называют также *хромаффинной тканью*, которая имеет общее с нервной системой происхождение и развивается из эмбриональных симпатических клеток. Кроме надпочечника хромаффинная ткань, образующая катехоламины, имеется в составе симпатического пограничного ствола, в брюшном и солнечном сплетении.

Кровоснабжение надпочечника осуществляется тремя группами артерий, отходящих от диафрагмальной и почечной артерий и аорты, а также нескольких добавочных артерий. Ветви этих сосудов образуют отдельные корковые и мозговые артерии, дающие обильные капиллярные сети. Венозный отток крови осуществляется по многочисленным венам в систему нижней полой вены и бассейн воротной вены печени. Как в корковом, так и в мозговом веществе имеется большое количество нервных волокон. Особым значением обладают ветви чревного нерва, несущие пре- и постганглионарные волокна к хромаффинным клеткам мозгового вещества и обеспечивающие поступление к ним регуляторных стимулов.

Гормоны коры надпочечников и их эффекты в организме

Кора надпочечников, занимающая по объему 80 % всей железы, состоит из трех клеточных зон:

- 1) наружной клубочковой зоны, образующей *минералокортикоиды*;
- 2) средней пучковой зоны, образующей *глюкокортикоиды*;
- 3) внутренней сетчатой зоны, в небольшом количестве продуцирующей *половые стероиды*.

Все кортикостероиды образуются из холестерина крови, синтезируемого в самих корковых клетках. При синтезе кортистероидов образуется порядка 50 различных соединений, однако секретируются в кровь в физиологических условиях лишь 7-9 из них.

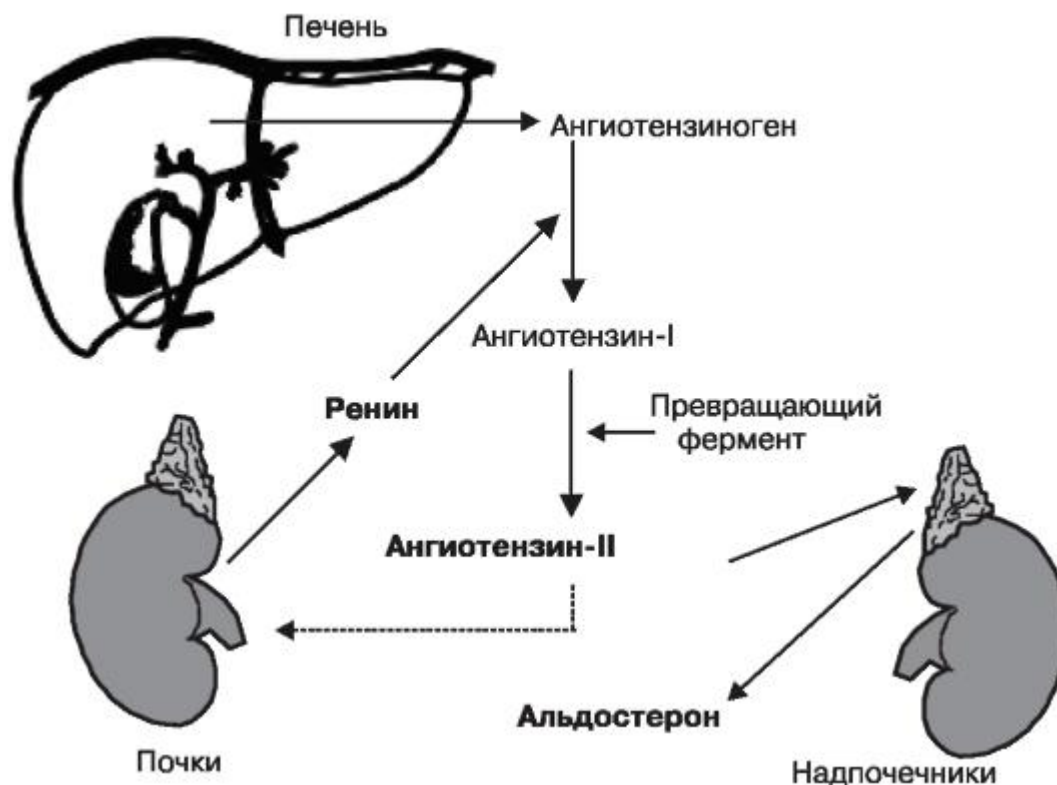


Рис. 8.8. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Секреция юкстагломерулярными клетками почек в кровь фермента ренина вызывает отщепление пептида ангиотензина-1 от белка плазмы крови ангиотензиногена, образуемого в печени. В сосудистом русле почек, печени, легких, мозга ангиотензин-1 подвергается воздействию превращающего фермента, вызывающего образование из ангиотензина-1 ангиотензина-2. Ангиотензин-2 стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников. Пунктирной стрелкой обозначена отрицательная обратная связь - подавление секреции ренина ангиотензином-2

Регуляция секреции и физиологические эффекты минералокортикоидов. У человека единственным минералокортикоидом, поступающим в кровь, является *альдостерон*. Регуляция синтеза и секреции альдостерона осуществляется преимущественно ангиотензином-II, что дало основание считать альдостерон частью *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* или регуляторной оси (рис. 8.8), обеспечивающей регуляцию водно-солевого обмена и гемодинамики. Регуляция секреции альдостерона может осуществляться и под влиянием собственной адренокортикальной ренин-ангиотензинной системы, что объясняет частое несоответствие уровней активности ренина в плазме крови и секреции альдостерона. Поскольку альдостерон регулирует содержание в крови ионов Na^+ и K^+ , обратная связь в регуляции его секреции реализуется прямым влиянием ионов K^+ на клубочковую зону коры надпочечников. В ренин-ангиотензин-альдостероновой системе обратные связи включаются при сдвигах содержания Na^+ в моче дистальных канальцев, объема и давления крови.

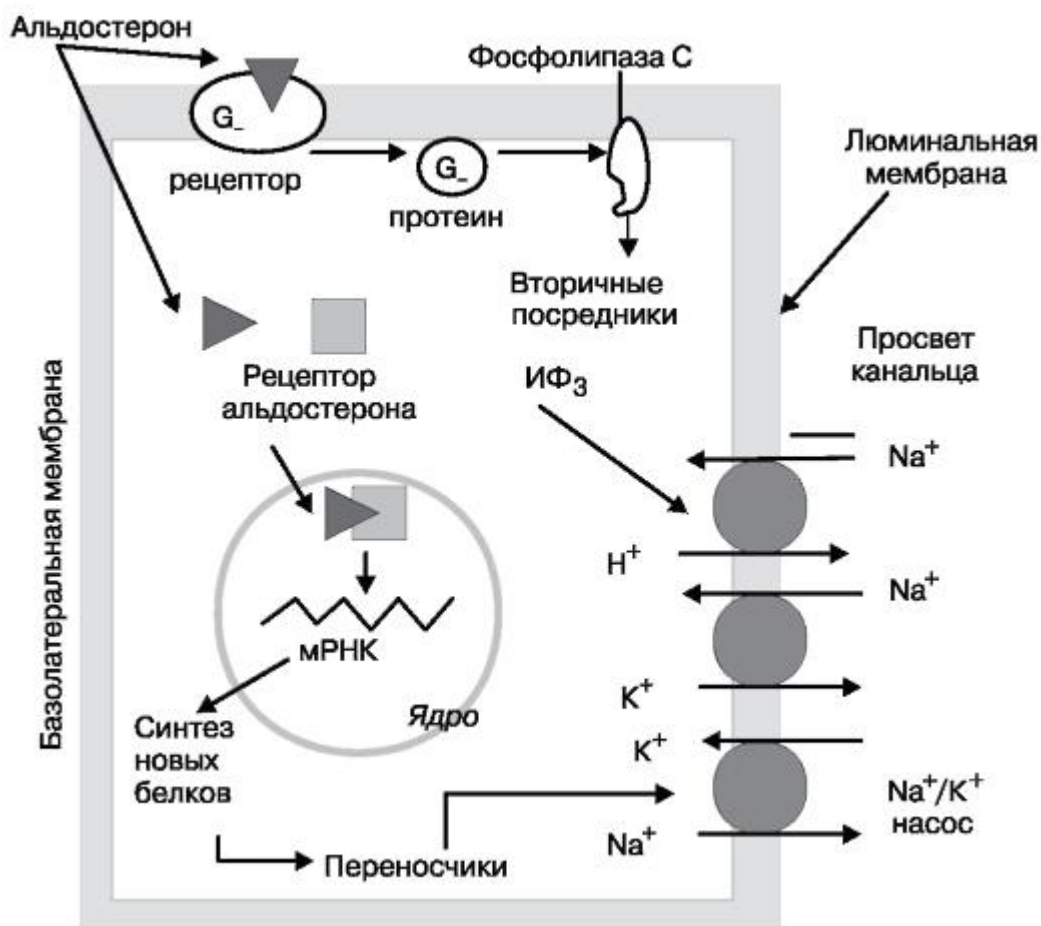


Рис. 8.9. Геномный и внегеномный механизмы действия альдостерона на клетку почечного канальца. Геномный механизм: проникновение молекулы гормона через мембрану внутрь клетки, связывание с цитоплазматическим рецептором, транспорт в ядро, связывание с ядерным рецептором, активация синтеза белков (Na-транспортирующего белка-переносчика) и Na⁺-K⁺-антипорта через люминальную мембрану. Внегеномный механизм: связывание молекулы гормона с мембранным рецептором, образование вторичных посредников (ИФ₃), фосфорилирование и активация Na⁺-протонного антипорта через люминальную мембрану

Механизм действия альдостерона, как и всех стероидных гормонов, состоит в прямом влиянии на генетический аппарат ядра клеток со стимуляцией синтеза соответствующих РНК, активации синтеза транспортирующих катионы белков и ферментов, а также повышению проницаемости мембран для аминокислот. Негеномные эффекты гормона реализуются через системы вторичных посредников. Механизм действия альдостерона на клетки почечных канальцев представлен на рис. 8.9. Стимуляция всасывания натрия под влиянием альдостерона происходит не только в нефроне, но и в желудочно-кишечном тракте, протоках желез внешней секреции, желчном пузыре. Негеномные эффекты альдостерона обусловлены стимуляцией мембранного антипорта Na⁺/H⁺ в клетках разных типов (гладкие мышцы матки, эпителий дистальных канальцев почек, гладкие мышцы артерий и артериол, клетки крипт кишечника). Эти эффекты обусловлены образованием вторичного посредника диацилглицерола и активацией протеинкиназы С. Повышение уровня внутриклеточного кальция в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов под влиянием альдостерона обусловлено активацией вторичного посредника ИФ₃. Альдостерон вызывает в клетках двукратное повышение уровня цАМФ, модулируя геномные эффекты стероидных гормонов. Быстрые негеномные эффекты альдостерона проявляются и со стороны сердечно-сосудистой системы в виде повышения сосудистого сопротивления и артериального давления при снижении сердечного выброса, противодействия повышению

в гладких мышцах сосудов уровня цАМФ и увеличения чувствительности к прессорным эффектам катехоламинов и ангиотензина-2, что дало основание считать альдостерон циркуляторным гормоном стресса.

Альдостерон поддерживает оптимальный водно-солевой обмен между внешней и внутренней средой организма. Одним из главных органов-мишеней гормона являются почки, где альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию натрия в дистальных канальцах с его задержкой в организме и повышение экскреции калия с мочой. Под влиянием альдостерона происходит задержка в организме хлоридов и воды, усиленное выведение H^+ ионов и аммония, увеличивается объем циркулирующей крови, формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза. Действуя на клетки сосудов и тканей, гормон способствует транспорту натрия и воды во внутриклеточное пространство.

Минералокортикоиды являются жизненно важными гормонами, гибель организма после удаления надпочечников можно предотвратить, извне вводя гормоны. Минералокортикоиды усиливают воспаление и реакции иммунной системы. Избыточная их продукция ведет к задержке в организме натрия и воды, отекам и повышению артериального давления, потере калия и водородных ионов, вследствие чего возникают нарушения возбудимости нервной системы и миокарда. Недостаток альдостерона у человека сопровождается уменьшением объема крови, гиперкалиемией, гипотензией, угнетением возбудимости нервной системы.

Регуляция секреции и физиологические эффекты глюкокортикоидов. Клетки пучковой зоны секретируют в кровь у здорового человека два основных глюкокортикоида: *кортизол* и *кортикостерон*, причем кортизола примерно в 10 раз больше. Секреция глюкокортикоидов регулируется *кортикотропином* аденогипофиза. Избыток кортизола в крови по механизму обратной связи угнетает секрецию кортиколиберина в гипоталамусе и кортикотропина в гипофизе.

Секреция глюкокортикоидов происходит непрерывно с отчетливой суточной ритмикой, повторяющей ритмику секреции кортикотропина: максимальные уровни гормона в крови у человека отмечаются в утренние часы, а минимальные - вечером и ночью. Поступающие в кровь гормоны транспортируются к тканям в свободной и связанной (до 95 %) с α_2 -глобулином плазмы (*транскортин*) формах. Механизм действия глюкокортикоидов на клетки-мишени представлен на рис. 8.10.

Благодаря растворимости в липидах кортизол проникает через мембрану клетки-мишени и взаимодействует с цитоплазматическим рецептором, образуя лиганд-рецепторный комплекс, что обеспечивает транспорт молекулы гормона в ядро, где кортизол связывается с ядерным рецептором, активируя синтез новых белков и ферментов, тем самым обеспечивая метаболические эффекты. Молекула кортизола может образовывать лиганд-рецепторный комплекс и с мембранными рецепторами. Хотя роль этого процесса в реализации эффектов гормона еще изучается, тем не менее известны быстрые негеномные эффекты гормона на возбудимость нервных клеток, связанные с изменением ионного трансмембранного транспорта, обуславливающие изменение поведения.

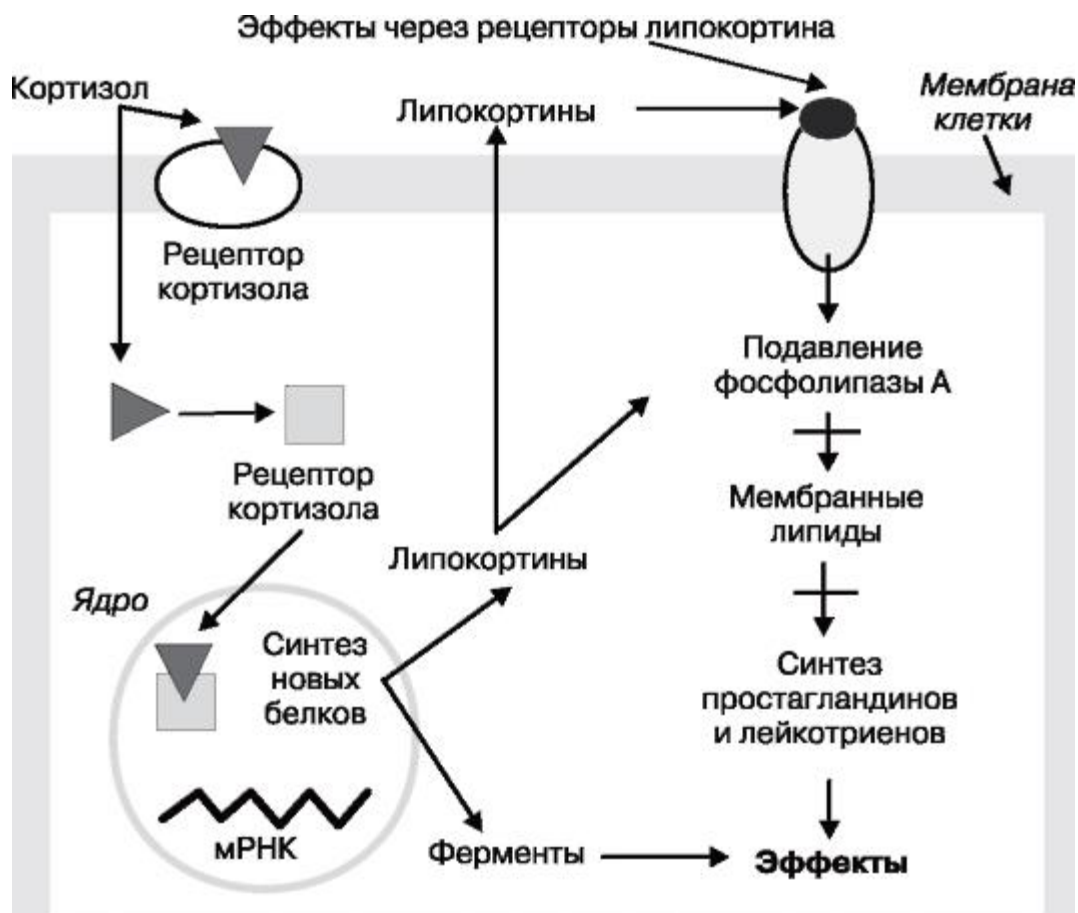


Рис. 8.10. Схема механизма действия кортизола на клетку-мишень. Проникая внутрь клетки через мембрану, молекула гормона последовательно взаимодействует с цитозольным, а затем ядерным рецептором. Следствием геномного влияния является активация синтеза новых белков, в том числе являющихся внутриклеточными ферментами, что вызывает изменения обмена веществ. К числу синтезируемых под влиянием кортизола белков относятся липокортины. Последние либо выводятся из клетки и взаимодействуют со специфическими для них мембранными рецепторами, либо действуют внутриклеточно. Основной эффект липокортинов - ингибирование мембранного фермента фосфолипазы А и образование из арахидоновой кислоты простагландинов и лейкотриенов

Среди синтезированных под влиянием кортизола белков в клетке-мишени важнейшую роль для реализации опосредованных эффектов гормона играет семейство *липокортинов*. Последние, выходя из клетки, связываются со специфическими липокортиновыми рецепторами клеточной мембраны (аутокринный путь влияния), что вызывает подавление активности фосфолипазы А. Липокортины способны ингибировать фосфолипазу А и непосредственно, следствием чего является подавление синтеза в клетках простагландинов и лейкотриенов, ослабление их метаболических и регуляторных эффектов. Уменьшение проницаемости клеточных мембран и противовоспалительный эффект кортизола обусловлены ингибированием синтеза лейкотриенов.

Глюкокортикоиды прямо или опосредованно регулируют практически все виды обмена веществ и физиологические функции. Метаболические эффекты глюкокортикоидов проявляются, прежде всего, со стороны углеводного, белкового и жирового обменов. Обобщенно эти сдвиги можно свести к распаду белков и липидов в тканях, после чего метаболиты поступают в печень, где из них синтезируется глюкоза, используемая как источник энергии. Воздействие на *углеводный обмен* в целом противоположно инсулину, поэтому глюкокортикоиды называют контринсулярными гормонами. Гипергликемия под влиянием гормонов возникает за счет усиленного образования глюкозы в печени из аминокислот - глюконеогенеза и подавления

утилизации ее тканями. Гипергликемия является причиной активации секреции инсулина. Чувствительность тканей к инсулину глюкокортикоиды снижают, а контринсулярные метаболические эффекты могут вести к развитию стероидного сахарного диабета. На *белковый обмен* гормоны производят катаболический и антианаболический эффекты, приводя к отрицательному азотистому балансу. Распад белка происходит в мышечной, соединительной и костной тканях, снижается уровень альбумина в крови, уменьшается проницаемость клеточных мембран для аминокислот. Однако синтез некоторых белков в печени, например, α_2 -глобулинов, глюкокортикоиды повышают. Со стороны *жирового обмена* имеют место липолитический эффект в тканях, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, активация кетогенеза в печени, угнетение липогенеза в печени, стимуляция липогенеза и перераспределения жира в жировой ткани центральной оси туловища и лица, стимуляция аппетита и потребления жира. Влияние глюкокортикоидов на *реактивность* тканей проявляется не только в виде подавления чувствительности к инсулину, но и в повышении чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. Глюкокортикоиды вызывают снижение в крови количества лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, повышение чувствительности сенсорных структур и возбудимости нервной системы, обеспечение оптимальной симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы. Почечные эффекты глюкокортикоидов состоят в стимуляции диуреза путем снижения реабсорбции воды и повышении клубочковой фильтрации; подобно минералокортикоидам они могут вызывать задержку натрия при потере калия. Глюкокортикоиды повышают синтез ангиотензиногена в печени и тем самым способствуют большему образованию в крови ангиотензина-II и секреции альдостерона, увеличивают синтез катехоламинов в мозговом веществе надпочечников. Гормоны повышают устойчивость организма к действию чрезмерных раздражителей, подавляют сосудистую проницаемость и воспаление (поэтому их называют адаптивными и противовоспалительными), из-за катаболизма белка в лимфоидной ткани и угнетения иммунных реакций они оказывают антиаллергические эффекты. Физиологическое влияние кортизола на иммунокомпетентные клетки носит защитный, регуляторный характер.

Избыток гормонов в крови вызывает активацию желудочной секреции, выделение HCL, уменьшение числа мукоцитов и продукции слизи, что способствует возникновению язвы желудка - *ульцерогенный эффект*. Повышенная секреция глюкокортикоидов, не связанная с описанной выше усиленной секрецией кортикотропина, вызывает развитие синдрома Иценко-Кушинга. Его основные проявления близки болезни Иценко-Кушинга, однако, благодаря механизму обратной связи, избыток глюкокортикоидов угнетает секрецию кортикотропина и усиленную пигментацию. Среди проявлений повышенной секреции гормонов: антиростовые эффекты, склонность к сахарному диабету, гипертензия, нарушения половых функций, лимфопения, пептические язвы желудка, изменения психики, предрасположенность к инфекциям. Дефицит глюкокортикоидов вызывает гипогликемию, снижение чувствительности сердечно-сосудистой системы к симпатической регуляции, замедление сердечного ритма, гипотензию, нейтропению, эозинофилию и лимфоцитоз, снижение сопротивляемости организма инфекциям.

Регуляция секреции и физиологические эффекты половых стероидов коры надпочечников. Клетками сетчатой зоны у человека секретируются в кровь мужские половые гормоны или *андрогены*: андростендион, дегидроэпиандростерон и существенно меньше - 11- β -гидроксиандростендион. Наиболее высокий уровень этих гормонов отмечается в 6 часов утра, а наиболее низкий - в 19 часов. Секреция андрогенов регулируется кортикотропином гипофиза.

Андрогены надпочечника стимулируют окостенение эпифизарных хрящей, повышают синтез белка (анаболический эффект) в коже, мышечной и костной ткани, а также формируют половое поведение у женщин. Гормоны являются предшественниками основного андрогена семенников - тестостерона и могут превращаться в него при

метаболизме в тканях-мишенях. Андрогены надпочечников способствуют развитию оволосения по мужскому типу, а их избыток у женщин - *вирилизации*, т. е. появлению мужских черт. Ранний избыток андрогенов ведет к преждевременному проявлению вторичных половых признаков у мальчиков и вирилизации женских половых органов. Нарушения секреции андрогенов коры надпочечников получили название адреногенитальных синдромов.

Гормоны мозгового вещества надпочечников и их эффекты в организме

Мозговое вещество надпочечников содержит *хромаффинные* клетки, названные так из-за избирательной окраски хромом. По происхождению и функции они являются постганглионарными нейронами симпатической нервной системы, однако, в отличие от типичных нейронов, клетки надпочечников:

1) синтезируют больше *адреналина*, а не *норадреналина* (отношение у человека между ними 6 : 1);

2) накапливая секрет в гранулах, после поступления нервного стимула они немедленно выбрасывают гормоны в кровь.

Регуляция секреции гормонов мозгового вещества надпочечников осуществляется благодаря наличию гипоталамо-симпатоадреналовой оси, при этом симпатические нервы стимулируют хромаффинные клетки через холинорецепторы, выделяя медиатор ацетилхолин.

Хромаффинные клетки являются частью общей системы нейроэндокринных клеток организма или *APUD-системы*, т. е. системы поглощения и декарбоксилирования аминов и их предшественников. К этой системе относятся нейросекреторные клетки гипоталамуса, клетки желудочно-кишечного тракта (энтериноциты), продуцирующие кишечные гормоны, клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и К-клетки щитовидной железы.

Гормоны мозгового вещества - *катехоламины* - образуются из аминокислоты тирозина поэтапно: тирозин - ДОФА - дофамин - норадреналин - адреналин. Хотя надпочечник и секретирует значительно больше адреналина, тем не менее в состоянии покоя в крови содержится в четыре раза больше норадреналина, так как он поступает в кровь и из симпатических окончаний. Секреция катехоламинов в кровь хромаффинными клетками осуществляется с обязательным участием Ca^{2+} , кальмодулина и особого белка синексина, обеспечивающего агрегацию отдельных гранул и их связь с фосфолипидами мембраны клетки.

Катехоламины называют гормонами срочного приспособления к действию сверхпороговых раздражителей среды.

Физиологические эффекты катехоламинов обусловлены различиями в *адренорецепторах* (α и β)клеточных мембран, при этом адреналин обладает большим сродством к β -адренорецепторам, а норадреналин - к α . Чувствительность адренорецепторов к адреналину увеличивают гормоны щитовидной железы и глюкокортикоиды.

Основные функциональные эффекты адреналина проявляются в виде:

- 1) учащения и усиления сердечных сокращений;
- 2) сужения сосудов кожи и органов брюшной полости;
- 3) повышения теплообразования в тканях;
- 4) ослабления сокращений желудка и кишечника;
- 5) расслабления бронхиальной мускулатуры;
- 6) стимуляции секреции ренина почкой;
- 7) уменьшения образования мочи;

8) повышения возбудимости нервной системы, скорости рефлекторных процессов и эффективности приспособительных реакций.

Адреналин вызывает мощные метаболические эффекты в виде усиленного расщепления гликогена в печени и мышцах из-за активации фосфолипазы, а также

подавление синтеза гликогена, угнетение потребления глюкозы тканями, что в целом ведет к гипергликемии. Адреналин вызывает активацию распада жира, мобилизацию в кровь жирных кислот и их окисление. Все эти эффекты противоположны действию инсулина, поэтому адреналин называют *контринсулярным гормоном*. Адреналин усиливает окислительные процессы в тканях и повышает потребление ими кислорода.

Таким образом, как кортикостероиды, так и катехоламины обеспечивают активацию приспособительных защитных реакций организма и их энергоснабжение, повышая устойчивость организма к неблагоприятным влияниям среды.

В мозговом веществе надпочечников, кроме катехоламинов, образуется и пептидный гормон *адреномедуллин*. Кроме мозгового вещества надпочечников и плазмы крови он выявлен в тканях легких, почек и сердца, а также эндотелиальных клетках сосудов. Этот пептид состоит у человека из 52 аминокислот. Основное действие гормона заключается в мощном сосудорасширяющем эффекте, в связи с чем его называют гипотензивным пептидом. Второй физиологический эффект гормона заключается в подавлении продукции альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников. При этом пептид подавляет не только базальный, фоновый уровень образования гормона, но и его секрецию, стимулированную высоким уровнем калия в плазме крови или действием ангиотензина-II

8.4. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа - орган эпителиального происхождения, который закладывается в эмбриогенезе вначале как типичная экзокринная железа и лишь в процессе дальнейшего эмбрионального развития становится эндокринной. *Кровоснабжение щитовидной железы* очень интенсивное, осуществляется через 2 пары артерий, берущих начало от выходящих из аорты крупных артериальных стволов. Капилляры окружают фолликулы, тесно прилегают к эпителиальным клеткам. Иннервация железы осуществляется ветвями симпатических шейных узлов и блуждающего нерва. Интенсивный лимфоотток, наряду с венозным оттоком, обеспечивает транспорт тиреоидных гормонов в общую циркуляцию. Эндокринные функции присущи α -клеткам, или *тироцитам*, образующим фолликулы и способным захватывать йод и синтезировать йодсодержащие тиреоидные гормоны, и парафолликулярным *K-клеткам*, образующим кальцийрегулирующий гормон кальцитонин.

Регуляция секреции и физиологические эффекты йодсодержащих тиреоидных гормонов. Тироциты образуют фолликулы, заполненные коллоидной массой *тиреоглобулина*. Базальная мембрана тироцитов тесно прилежит к кровеносным капиллярам, и из крови эти клетки не только получают необходимые для энергетике и синтеза белка субстраты, но и активно захватывают соединения йода - йодиды. В тироцитах происходит синтез тиреоглобулина, окисление йодидов до образования атомарного йода. Тиреоглобулин содержит на поверхности молекулы значительное количество остатков аминокислоты тирозина (тиронины), которые и подвергаются йодированию. Через апикальную мембрану тироцита тиреоглобулин выделяется в просвет фолликула. При секреции гормонов в кровь ворсинки апикальной мембраны окружают и поглощают путем эндоцитоза капельки коллоида, которые в цитоплазме подвергаются гидролизу лизосомальными ферментами, и два продукта гидролиза - *трийодтиронин* (T_3) и *тетрайодтиронин* (*тироксин*, T_4) секреторируются через базальную мембрану в кровь и лимфу. Все описанные процессы регулируются *тиреотропином* аденогипофиза. Наличие столь многочисленных процессов, регулируемых одним тиреотропином, обеспечивается за счет включения многих внутриклеточных вторичных посредников. Существует и

прямая нервная регуляция щитовидной железы вегетативными нервами, хотя для активации секреции гормонов она играет меньшую роль, чем эффекты тиреотропина. Механизм отрицательной обратной связи в регуляции функции щитовидной железы реализуется уровнем тиреоидных гормонов в крови, что подавляет секрецию тиреолиберина гипоталамусом и тиреотропина - гипофизом. Интенсивность секреции тиреоидных гормонов влияет на объем их синтеза в железе (механизм местной положительной обратной связи). Транспорт T_3 и T_4 в крови осуществляется с помощью специальных белков, однако в такой связанной с белком форме гормоны не способны проникать в клетки-эффекторы. Значительная часть тироксина депонируется и транспортируется эритроцитами. Дестабилизация их мембран, например, под воздействием ультрафиолетового облучения ведет к выходу тироксина в плазму крови. При взаимодействии гормона с рецептором на поверхности клеточной мембраны происходит диссоциация гормон-белкового комплекса, после чего гормон проникает внутрь клетки. Внутриклеточными мишенями тиреоидных гормонов являются ядро и органоиды (митохондрии). Механизм действия тиреоидных гормонов представлен на рис. 8.11. T_3 в несколько раз активнее T_4 , и в тканях происходит превращение T_4 в T_3 . В связи с этим основная часть эффектов тиреоидных гормонов обеспечивается T_3 .

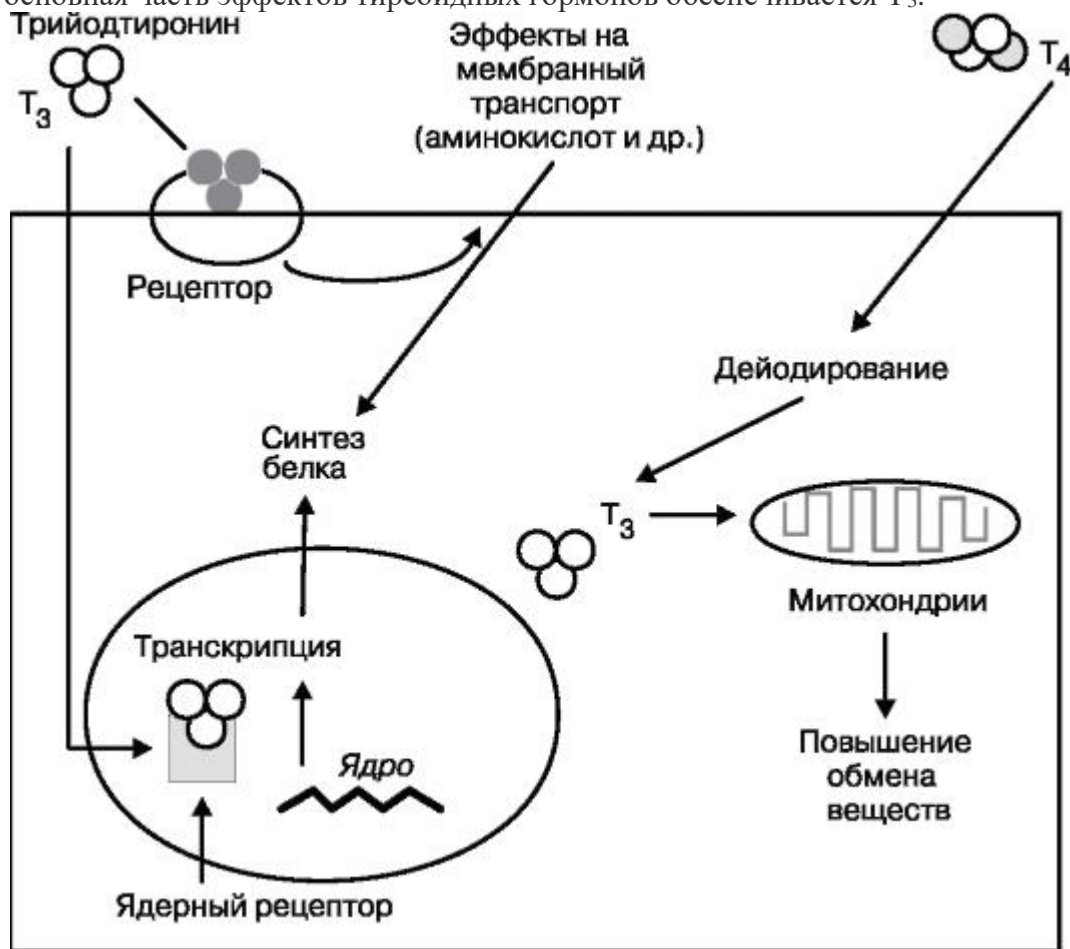


Рис. 8.11. Геномный и внегеномный механизмы действия тиреоидных гормонов на клетку. Эффекты гормонов реализуются как после проникновения гормонов внутрь клетки (влияние на транскрипцию в ядре и синтез белка, влияние на окислительно-восстановительные реакции и освобождение энергии в митохондриях), так и после связывания гормона с мембранным рецептором (образование вторичных посредников, увеличение транспорта в клетку субстратов, в частности аминокислот, необходимых для синтеза белка)

Основными *метаболическими эффектами* тиреоидных гормонов являются:

- 1) усиление поглощения кислорода клетками и митохондриями с активацией окислительных процессов и увеличением основного обмена;
- 2) стимуляция синтеза белка за счет повышения проницаемости мембран клетки для аминокислот и активации генетического аппарата клетки;
- 3) липолитический эффект и окисление жирных кислот с уменьшением их уровня в крови;
- 4) активация синтеза холестерина в печени и его экскреции с желчью;
- 5) гипергликемия за счет активации распада гликогена в печени и повышения всасывания глюкозы в кишечнике;
- 6) повышение потребления и окисления глюкозы клетками;
- 7) активация инсулиназы печени и ускорение инактивации инсулина;
- 8) стимуляция секреции инсулина за счет гипергликемии.

Таким образом, избыточные количества тиреоидных гормонов, стимулируя секрецию инсулина и одновременно вызывая контринсулярные эффекты, могут также способствовать развитию сахарного диабета.

Основные *физиологические эффекты* тиреоидных гормонов, обусловленные перечисленными выше сдвигами обмена веществ, проявляются в:

- 1) обеспечении нормальных процессов роста, развития и дифференцировки тканей и органов, особенно центральной нервной системы, а также процессов физиологической регенерации тканей;
- 2) активации симпатических эффектов (тахикардия, потливость, сужение сосудов и т. п.), как за счет повышения чувствительности адренорецепторов, так и в результате подавления ферментов (моноаминоксидаза), разрушающих норадреналин;
- 3) повышении энергообразования в митохондриях и сократимости миокарда;
- 4) повышении теплообразования и температуры тела;
- 5) повышении возбудимости центральной нервной системы и активации психических процессов;
- 6) предотвращении стрессорных повреждений миокарда и язвообразования в желудке;
- 7) увеличении почечного кровотока, клубочковой фильтрации и диуреза при угнетении канальцевой реабсорбции в почках;
- 8) поддержании репродуктивной функции.

Избыточная продукция тиреоидных гормонов носит название *гипертиреоза*. При этом проявляются характерные метаболические (повышение основного обмена, гипергликемия, гипертермия, похудание) и функциональные (тахикардия, потливость, повышение артериального давления и др.) признаки повышенного симпатического тонуса. Врожденная недостаточность тиреоидных гормонов, из-за наследственных дефектов или дефицита йода в организме матери, нарушает рост, развитие и дифференцировку скелета, тканей и органов, особенно центральной нервной системы, что ведет к умственной отсталости («кретинизм»). Приобретенная недостаточность щитовидной железы (дефицит йода в воде и пище, нарушение продукции гипофизом тиреотропина, повреждения ткани щитовидной железы - механические или химическими веществами) проявляется в замедлении окислительных процессов и снижении основного обмена, гипогликемии, падении возбудимости нервной системы и психической деятельности, снижении температуры тела, накоплении гликозаминогликанов и воды в подкожно-жировой клетчатке и коже (гипотиреоз, микседема или слизистый отек).

Одной из наиболее частых причин врожденной или приобретенной тиреоидной недостаточности является дефицит йода в пище и воде, или нарушения его захвата из крови и утилизации железой. При снижении количества йодида в крови щитовидная железа быстро компенсирует этот дефицит, усиливая захват йода. Запасы тиреоидных гормонов в щитовидной железе значительно превышают суточную потребность в них организма, поэтому кратковременные и нерезкие уменьшения потребления йода не

вызывают нарушений функции железы. Если дефицит йода более выражен и длителен, синтез и секреция тиреоидных гормонов начинает отставать от потребностей организма, активируется секреция тиреолиберина гипоталамуса и тиреотропина аденогипофиза, развивается гипертрофия и гиперплазия железы, получившая название *зоба*. В таких случаях нередко увеличенная масса железы более эффективно поглощает и утилизирует йодид, что компенсирует йодную недостаточность и поддерживает нормальную секрецию тиреоидных гормонов. Неэффективность этой компенсаторной реакции проявляется в том, что, несмотря на развитие зоба, железа не в состоянии синтезировать и секретировать адекватные потребностям количества тиреоидных гормонов, и возникает тиреоидная недостаточность. Особенно часто начало ее развития совпадает с повышением потребности организма в тиреоидных гормонах, например при охлаждении.

8.5. РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАЛЬЦИТОНИНА

Кальцитонин является пептидным гормоном парафолликулярных К-клеток щитовидной железы, но образуется также в тимусе и в легких. По химическому строению гормон является пептидом, состоящим из 32 аминокислот, и образуется из более крупного белка прокальцитонина, состоящего из 116 аминокислот. В свою очередь образование прокальцитонина происходит из белка пре-прокальцитонина, состоящего из 141 аминокислоты. В организме существует ряд близких по химической структуре гормонов, поэтому они получили собирательное название *гормонов семейства кальцитонина*. К ним помимо кальцитонина относятся *катакальцин*, амилин, адреномедуллин и кокальцигенин, или мозговой пептид, родственной гону кальцитонина, причем последний, наряду с близкими кальцитонину эффектами, рассматривается в роли возможного медиатора сосудистых нервных регуляторных влияний, так как показано его выделение на окончаниях сосудодвигательных нервов. Обнаружен гормон и в спинном мозге, где также, вероятно, играет роль медиатора или модулятора синаптической передачи.

Кальцитонин относится к кальций-регулирующим гормонам, и регуляция его секреции осуществляется уровнем ионизированного кальция плазмы крови по механизму обратной связи. Стимуляция секреции кальцитонина происходит при значительном повышении кальция в крови, тогда как обычные физиологические колебания концентрации кальция мало сказываются на секреции кальцитонина. Мощным регулирующим секрецию кальцитонина эффектом обладают нейропептиды и пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта, особенно гастрин. Повышение секреции кальцитонина после перорального приема кальция обусловлено выделением в кровь гормона желудка - гастрина.

Кальцитонин производит эффект в результате взаимодействия с рецепторами органов мишеней (почка, желудочно-кишечный тракт, костная ткань) через вторичные посредники цАМФ и цГМФ. Гормон снижает уровень кальция в крови (*гипокальциемический гормон*) за счет облегчения минерализации и подавления резорбции костной ткани, а также путем снижения реабсорбции кальция в почках (рис. 8.12). Кальцитонин вызывает фосфатурию в результате подавления реабсорбции фосфата в почечных канальцах. Гормон оказывает слабое диуретическое и натриуретическое действие, он способен тормозить секрецию гастрина в желудке и снижать кислотность желудочного сока (механизм отрицательной обратной связи).

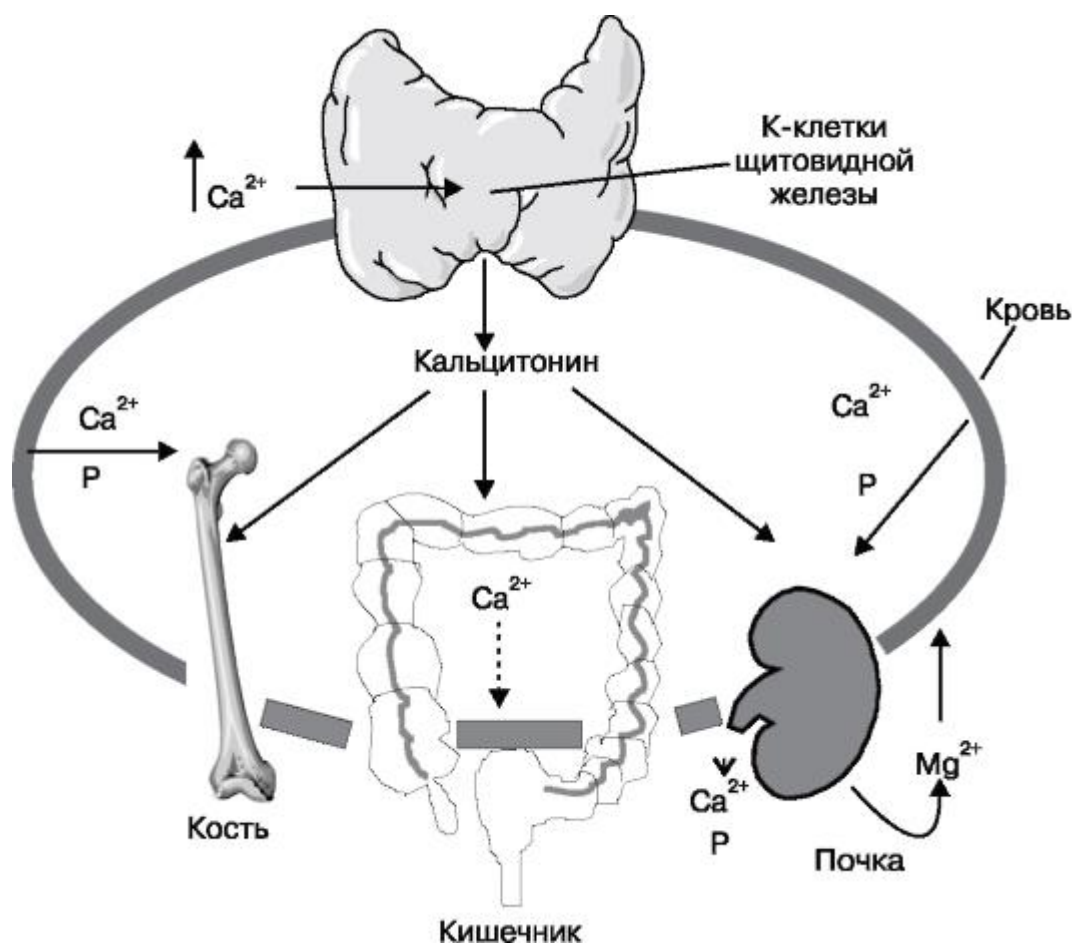


Рис. 8.12. Основные эффекты кальцитонина на органы-мишени. Гипокальциемический гормон кальцитонин усиливает выведение почками из крови (угнетая реабсорбцию) кальция и фосфата, одновременно с увеличением реабсорбции магния повышает поступление кальция и фосфата в кости, увеличивая их минерализацию. Возможен слабый эффект кальцитонина, угнетающий всасывание кальция

8.6. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Околощитовидные железы (у человека в среднем 4 железы) эпителиального происхождения, кровоснабжаются из щитовидных артерий и, так же как щитовидная железа, иннервируются симпатическими и парасимпатическими волокнами. Гормон околощитовидных желез - *паратирин* - является кальцийрегулирующим гормоном, повышающим уровень кальция в плазме крови, в связи с чем его называют гиперкальциемическим гормоном. Регуляция секреции паратирин происходит по механизму отрицательной обратной связи уровнем ионизированного кальция плазмы крови. Низкая концентрация кальция стимулирует секрецию паратирин при одновременном повышении уровня цАМФ в клетках. Стимулируют продукцию паратирин и симпатические влияния на клетки околощитовидных желез через β -адренорецепторы, также приводящие к возрастанию в клетках железы содержания цАМФ. Подавляют секрецию паратирин высокий уровень кальция в крови и почечный гормон кальцитриол.

Основные эффекты паратирин проявляются со стороны органов-мишеней гормона - костной ткани, почек и желудочно-кишечного тракта (рис. 8.13). Реализация действия паратирин осуществляется через цАМФ, и повышение уровня этого вторичного посредника в моче является важным диагностическим критерием избыточной секреции

паратирин. Эффект гормона на костную ткань обусловлен стимуляцией активности и увеличением количества остеокластов, резорбирующих кость. Под влиянием паратирин в костной ткани накапливаются лимонная и молочная кислоты, вызывающие местный ацидоз. Кислая реакция среды в костной ткани тормозит активность щелочной фосфатазы - фермента, необходимого для образования основного минерального вещества кости - фосфорнокислого кальция. Избыток лимонной и молочной кислот ведет к образованию растворимых в воде солей кальция - цитрата и лактата, вымыванию их в кровь, приводит к деминерализации кости. Избыток цитрата выводится с мочой, что является важным диагностическим признаком повышенного уровня секреции паратирин. В почках гормон снижает реабсорбцию кальция в проксимальных канальцах, но резко усиливает ее в дистальных канальцах, предотвращая потери кальция с мочой и способствуя гиперкальциемии. Реабсорбция фосфата в почках под влиянием паратирин угнетается, возникает фосфатурия и снижается содержание фосфата в крови - гипофосфатемия. Почечные эффекты паратирин проявляются также в диуретическом и натриуретическом действии, угнетении канальцевой реабсорбции воды, снижении эффективности действия на канальцы вазопрессина. В кишечнике паратирин прямо, но главным образом опосредованно через кальцитриол стимулирует всасывание кальция, также способствуя гиперкальциемии.

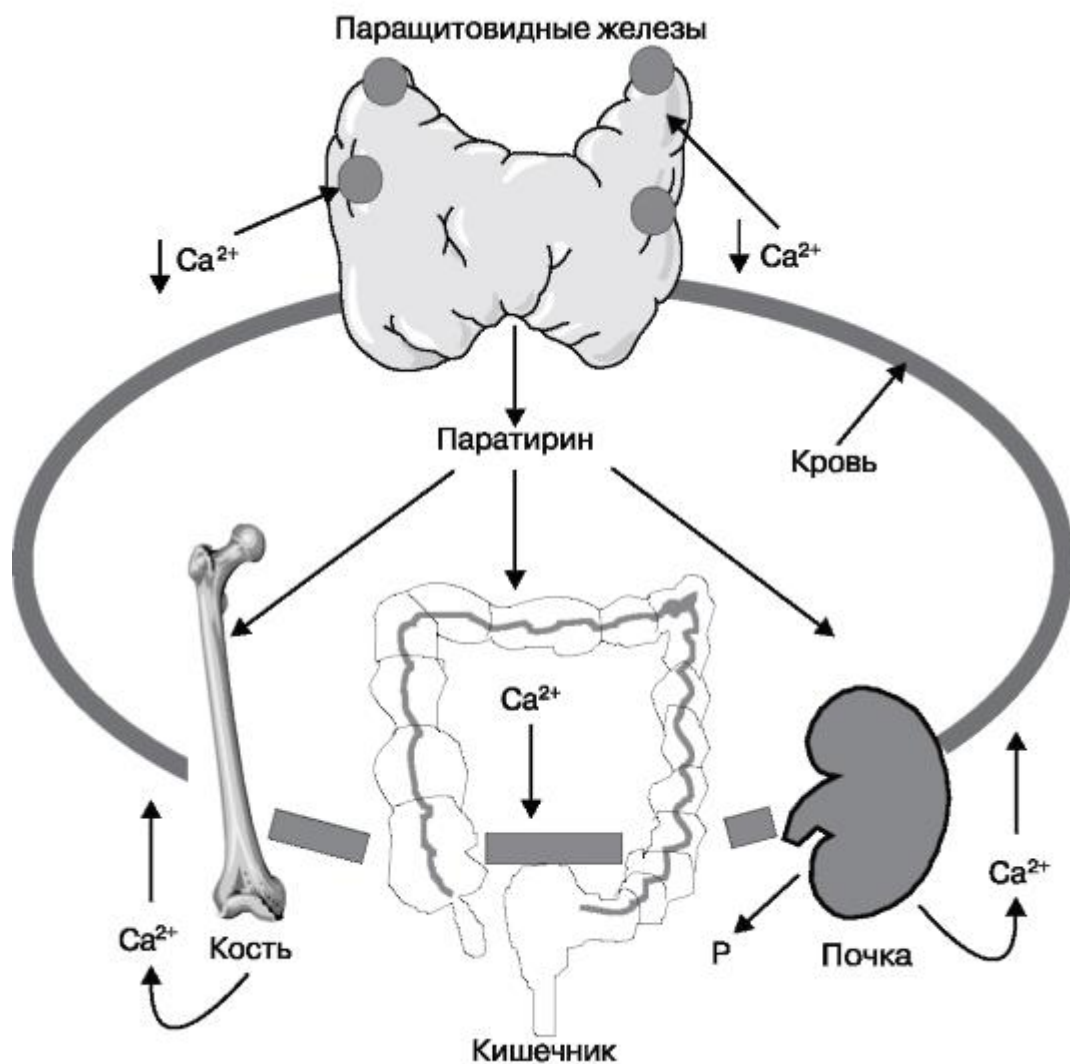


Рис. 8.13. Регуляция секреции и основные эффекты паратирин. Снижение уровня кальция в крови является стимулом для околощитовидных желез (ОЩЖ), секретирующих паратирин. Основные эффекты паратирин проявляются со стороны органов-мишеней: почек (подавление реабсорбции кальция и его выведение с мочой, повышение

реабсорбции фосфата), кишечника (стимуляция всасывания кальция, в основном через стимуляцию синтеза в почках кальцитриола) и костной ткани (вымывание кальция в кровь). Эти эффекты ведут к повышению в крови уровня кальция (паратирин-гиперкальциемический гормон)

Паратирин повышает поступление кальция во внутриклеточную среду и транспорт иона из цитозоля во внутриклеточные депо, увеличивает удаление свободного кальция из клеток. Благодаря этому изменяется возбудимость и реактивность клеток к нейрогенным и гуморальным регуляторным стимулам. Паратирин вызывает повышение образования в почках *кальцитриола*, стимулирует секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке.

Повышенная секреция паратирина при гиперплазии или аденоме околощитовидных желез сопровождается деминерализацией скелета с деформацией длинных трубчатых костей, образованием почечных камней, мышечной слабостью, депрессией, нарушениями памяти и концентрации внимания.

8.7. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ЭПИФИЗА

Эпифиз представляет собой структуру эпиталамуса межучного мозга и расположен по срединной плоскости глубоко между полушариями. Будучи железой нейроглиального происхождения, эпифиз связан с многослойным участком эпендимы задней стенки третьего желудочка, называемым субкомиссуральным органом. Кровоснабжение эпифиза осуществляется из ветвей передней, средней и задней мозговых артерий. Основными секреторными клетками эпифиза являются пинеалоциты. Ими образуется и секретируется в кровь и цереброспинальную жидкость гормон *мелатонин* (название получил благодаря способности менять окраску кожи и чешуи у земноводных и рыб, у человека на пигментацию не влияет). Мелатонин является производным аминокислоты триптофана, он обеспечивает регуляцию биоритмов эндокринных функций и метаболизма для приспособления организма к разным условиям освещенности. Эпифиз имеет нервные связи со структурами лимбики, однако основная регуляторная информация поступает в эпифиз из верхнего шейного узла пограничного ствола по симпатическим волокнам, которые формируют шишковидный нерв.

Синтез и секреция мелатонина зависят от освещенности - избыток света тормозит его образование. Путь регуляции секреции начинается от сетчатки глаза ретиногипоталамическим трактом, из межучного мозга по преганглионарным волокнам информация поступает в верхний шейный симпатический ганглий, затем отростки постганглионарных клеток возвращаются в мозг и доходят до эпифиза. Снижение освещенности повышает выделение на окончаниях симпатического шишковидного нерва норадреналина и, соответственно, синтез и секрецию мелатонина. У человека на ночные часы приходится 70 % суточной продукции гормона.

Основной физиологический эффект мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов как на уровне аденогипофиза, так и опосредованно через угнетение нейросекреции либеринов гипоталамуса. Кроме того, снижается, но в меньшей степени, секреция и других гормонов аденогипофиза - кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Секреция мелатонина подчинена суточному ритму (циркадианный ритм), определяющему ритмичность гонадотропных эффектов и половой функции, в том числе продолжительность менструального цикла у женщин. Деятельность эпифиза называют биологическими часами организма, так как железа обеспечивает процессы адаптации организма к смене часовых поясов. Введение мелатонина человеку вызывает легкую эйфорию и сон.

Транспортной формой для мелатонина является альбумин плазмы крови. Высокая липофильность мелатонина обеспечивает его быстрое проникновение через клеточные мембраны.

Мелатонин является универсальным эндогенным адаптогеном, регулирующим гомеостазис в организме, он обладает активирующим иммунитет действием. Гормон относится к числу самых активных эндогенных антиоксидантов, в 5 раз превосходя глутатион по способности нейтрализовать гидроксильные радикалы и в 2 с лишним раза - витамин Е по способности прерывать процесс перекисного окисления липидов. Основная направленность антиоксидантного действия мелатонина - защита ДНК. Механизм действия мелатонина направлен на контроль регулирования процессов клеточной пролиферации и дифференцировки. Показана способность экстрактов эпифиза тормозить *апоптоз* (естественную гибель клеток) и старение, выявлен противоопухолевый эффект эпифизарных гормонов. Еще большей антиоксидантной активностью в организме обладает метаболит мелатонина - 6-гидроксимелатонин.

Эпифиз - не единственный орган, способный синтезировать мелатонин. Клетки, продуцирующие гормон, обнаружены в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, плаценте и других органах.

При недостатке мелатонина понижается активность тимуса, замедляется метаболизм стероидов, возникают депрессивный синдром и сезонные эмоционально-психические расстройства. В экспериментальных условиях экстракты эпифиза оказывают инсулиноподобный (гипогликемический) и паратиреоподобный (гиперкальциемический) эффекты, что, по-видимому, связано не только с мелатонином, но и с другими биологически активными веществами эпифиза - серотонином, адреногломерулотропином, гиперкалиемическим фактором и др. Проявляется и диуретическое влияние экстрактов эпифиза, что позволяет считать его ответственным за ритмическую регуляцию водно-солевого обмена.

8.8. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ЭНДОКРИННЫХ ТКАНЕЙ В ОРГАНАХ, ОБЛАДАЮЩИХ НЕЭНДОКРИННЫМИ ФУНКЦИЯМИ

Регуляторные функции гормонов поджелудочной железы

Эндокринную функцию в поджелудочной железе выполняют скопления клеток эпителиального происхождения, получившие название островков Лангерганса и составляющие всего 1-2 % массы поджелудочной железы, экзокринного органа, образующего панкреатический пищеварительный сок. Количество островков в железе взрослого человека очень велико и составляет от 200 тысяч до полутора миллионов. В островках различают несколько типов клеток, продуцирующих гормоны: α -клетки образуют глюкагон, β -клетки - инсулин, δ -клетки - соматостатин, G-клетки - гастрин и PРили F-клетки - панкреатический полипептид. Помимо инсулина в β -клетках синтезируется гормон амилин, обладающий противоположными инсулину эффектами. Кровоснабжение островков более интенсивно, чем основной паренхимы железы. Иннервация осуществляется постганглионарными симпатическими и парасимпатическими нервами, причем среди клеток островков расположены нервные клетки, образующие нейроинсулярные комплексы.

Инсулин синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме β -клеток вначале в виде пре-проинсулина, затем от него отщепляется 23-аминокислотная цепь, и остающаяся молекула носит название проинсулина. В комплексе Гольджи проинсулин упаковывается в гранулы, в них осуществляется расщепление проинсулина на инсулин и соединительный

пептид (*C-peptide*). В гранулах инсулин депонируется в виде полимера и частично в комплексе с цинком. Количество депонированного в гранулах инсулина почти в 10 раз превышает суточную потребность в гормоне. Секреция инсулина происходит путем экзоцитоза гранул, при этом в кровь поступает эквимолярное количество инсулина и С-пептида. Определение содержания последнего в крови является важным диагностическим тестом оценки секреторной способности β -клеток.

Секреция инсулина является кальций-зависимым процессом. Под влиянием стимула - повышенного уровня глюкозы в крови - мембрана β -клеток деполяризуется, ионы кальция входят в клетки, что запускает процесс сокращения внутриклеточной микротубулярной системы и перемещение гранул к плазматической мембране с последующим их экзоцитозом.

Секреторная функция разных клеток островков взаимосвязана, зависит от эффектов образуемых ими гормонов, в связи с чем островки рассматриваются как своеобразный «мини-орган». Выделяют два вида секреции инсулина: базальную и стимулированную. Базальная секреция инсулина осуществляется постоянно, даже при голодании и уровне глюкозы крови ниже 4 ммоль/л.

Стимулированная секреция инсулина представляет собой ответ β -клеток островков на повышенный уровень D-глюкозы в притекающей к β -клеткам крови. Под влиянием глюкозы активируется энергетический рецептор β -клеток, что увеличивает транспорт в клетку ионов кальция, активирует аденилатциклазу и пул (фонд) цАМФ. Через эти посредники глюкоза стимулирует выброс инсулина в кровь из специфических секреторных гранул. Усиливает ответ β -клеток на действие глюкозы гормон двенадцатиперстной кишки - желудочный ингибитор пептид (ЖИП). В регуляции секреции инсулина определенную роль играет и вегетативная нервная система. Блуждающий нерв и ацетилхолин стимулируют секрецию инсулина, а симпатические нервы и норадреналин через α -адренорецепторы подавляют секрецию инсулина и стимулируют выброс глюкагона. Специфическим ингибитором продукции инсулина является гормон 5-клеток островков - соматостатин. Этот гормон образуется и в кишечнике, где тормозит всасывание глюкозы и тем самым уменьшает ответную реакцию β -клеток на глюкозный стимул. Образование в поджелудочной железе и кишечнике пептидов, аналогичных мозговому, например соматостатина, подтверждает существование в организме единой APUD-системы.

Секреция глюкагона стимулируется снижением уровня глюкозы в крови, гормонами желудочно-кишечного тракта (ЖИП, гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозимин) и при уменьшении в крови ионов Ca^{2+} . Подавляют секрецию глюкагона инсулин, соматостатин, глюкоза крови и Ca^{2+} . В эндокринных клетках кишечника образуется глюкагоноподобный пептид-1, стимулирующий всасывание глюкозы и секрецию инсулина после приема пищи. Клетки желудочно-кишечного тракта, продуцирующие гормоны, являются своеобразными «приборами раннего оповещения» клеток панкреатических островков о поступлении пищевых веществ в организм, требующих для утилизации и распределения участия панкреатических гормонов. Эта функциональная взаимосвязь нашла отражение в термине «гастро-энтеро-панкреатическая система».

Физиологические эффекты инсулина. Действие инсулина на клетки-мишени начинается после его связывания со специфическими димерными мембранными рецепторами (рис. 8.14), при этом внутриклеточный домен рецептора обладает тирозинкиназной активностью. Инсулин-рецепторный комплекс не только передает сигнал внутрь клетки, но и частично путем эндоцитоза поступает внутрь клетки к лизосомам. Под влиянием лизосомальной протеазы инсулин отщепляется от рецептора, при этом последний либо разрушается, либо возвращается к мембране и вновь встраивается в нее. Многократное перемещение рецептора от мембраны к лизосомам и обратно к мембране носит название *рециклизации* рецептора. Процесс рециклизации важен для регуляции количества инсулиновых рецепторов, в частности обеспечения обратной

зависимости между концентрацией инсулина и количеством мембранных рецепторов к нему.

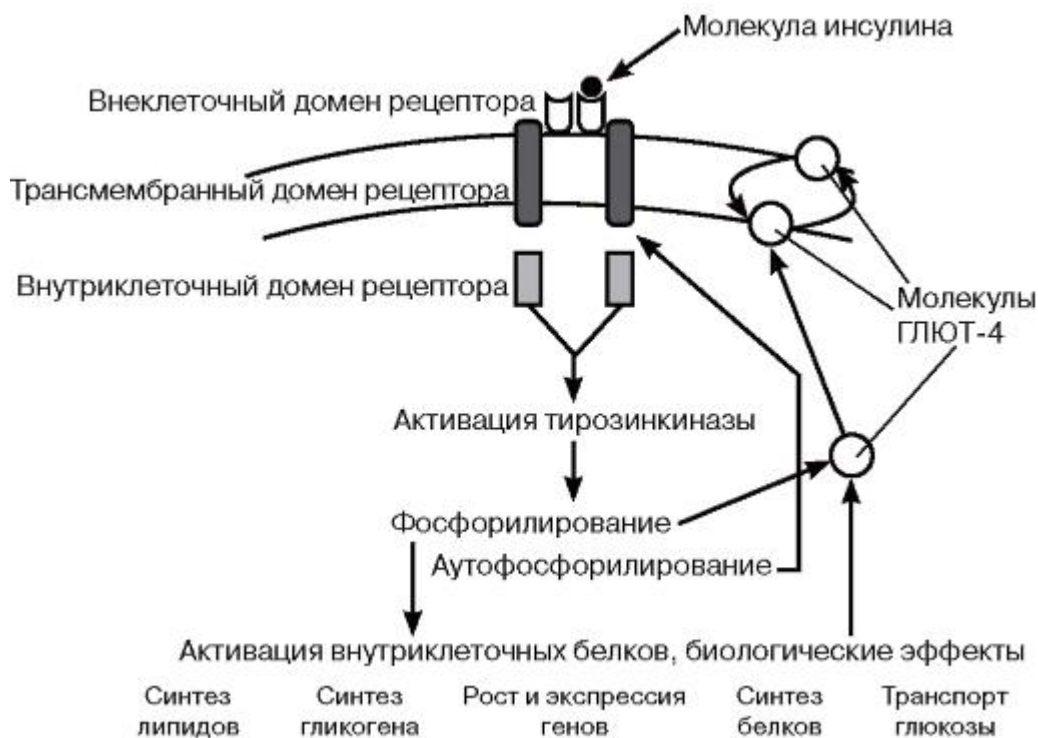


Рис. 8.14. Схема механизма действия инсулина на клетку-мишень. Взаимодействие инсулина со специфическим рецептором вызывает активацию тирозинкиназы, связанной с внутриклеточным доменом рецептора. Следствием является фосфорилирование внутриклеточных белков, в том числе и аутофосфорилирование внутриклеточного домена рецептора инсулина, усиливающее тирозинкиназную активность. Фосфорилирование внутриклеточных белков ведет к активации ферментов, увеличению синтеза новых белков, в том числе и переносчиков ГЛЮТ-4, обеспечивающих транспорт в клетку молекул глюкозы

Образование инсулин-рецепторного комплекса активирует тирозинкиназу, запускающую процессы фосфорилирования внутриклеточных белков. Происходящее при этом аутофосфорилирование рецептора ведет к усилению первичного сигнала. Инсулин-рецепторный комплекс вызывает активирование фосфолипазы С, образование вторичных посредников инозитол-3-фосфата и диацилглицерола, активацию протеинкиназы С, ингибирование цАМФ. Участие нескольких систем вторичных посредников объясняет многообразие и различия эффектов инсулина в разных тканях.

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:

1) 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+} ;

2) быстрые эффекты (в течение нескольких минут) - активация и торможение различных ферментов, подавляющих катаболизм и усиливающих анаболические процессы;

3) медленные процессы (в течение нескольких часов) - повышенное поглощение аминокислот, изменение синтеза РНК и белков-ферментов;

4) очень медленные эффекты (от часов до суток) - активация митогенеза и размножения клеток.

Важнейшим эффектом инсулина в организме 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. 8.15), 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 активацией утилизации глюкозы клетками, усилением процессов фосфорилирования, подавлением распада и стимуляцией синтеза гликогена, угнетением глюконеогенеза, активацией процессов гликолиза, 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.

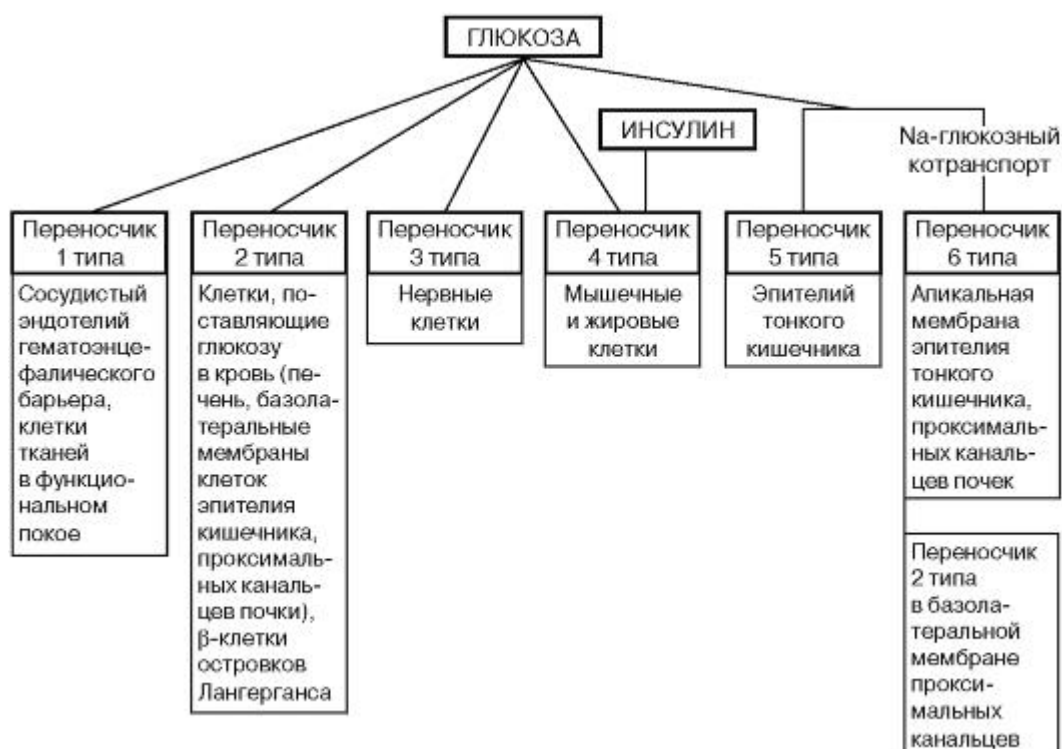


Рис. 8.15. Схема транспорта глюкозы через клеточные мембраны. Переносчики имеют общее название ГЛЮТ-1, 2, 3, 4, 5, 6. Только ГЛЮТ-4 является инсулинозависимым

Основные эффекты инсулина на липидный обмен:

- 1) стимуляция синтеза свободных жирных кислот из глюкозы;
- 2) 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;
- 3) стимуляция синтеза триглицеридов;
- 4) подавление распада жира;
- 5) активация окисления кетоновых тел в печени.

Благодаря влиянию на клеточную мембрану инсулин поддерживает высокую внутриклеточную концентрацию ионов калия, что необходимо для обеспечения нормальной возбудимости клеток.

Широкий спектр метаболических эффектов инсулина в организме свидетельствует о том, что гормон необходим для осуществления функционирования всех тканей, органов и физиологических систем, реализации эмоциональных и поведенческих актов, поддержания гомеостаза, осуществления механизмов приспособления и защиты организма от неблагоприятных факторов среды.

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.

Физиологические эффекты глюкагона. Глюкагон является мощным контринсулярным гормоном, и его действие реализуется в тканях через систему вторичного посредника аденилатциклаза-цАМФ. В отличие от инсулина, глюкагон повышает уровень сахара крови, в связи с чем его называют гипергликемическим гормоном. Основные эффекты глюкагона проявляются в следующих сдвигах метаболизма в организме:

- 1) активации гликогенолиза в печени и мышцах;
- 2) активации глюконеогенеза, липолиза и подавлении синтеза жира в адипоцитах;
- 3) повышении синтеза кетоновых тел в печени и угнетении их окисления;
- 4) стимуляции катаболизма белков в клетках тканей, прежде всего печени;
- 5) увеличении синтеза в ней мочевины.

Образующиеся в островках Лангерганса *гастрин* и *панкреатический полипептид* играют основную роль в регуляции процессов пищеварения, их эффекты и физиологическая роль рассмотрены в соответствующей главе.

Регуляторные функции гормонов половых желез

Половые железы (семенники и яичники) содержат клетки, синтезирующие и секретирующие половые гормоны. При этом эндокринная функция присуща и специализированным для внутренней секреции клеткам (клетки Лейдига семенников, клетки желтого тела яичников), и клеткам, участвующим в процессах гаметогенеза (клетки Сертоли семенников, клетки гранулезы яичников). Как семенники, так и яичники синтезируют и мужские гормоны (андрогены), и женские половые гормоны (эстрогены), являющиеся стероидами - производными холестерина.

Гормоны семенников и их эффекты в организме. Основной структурой семенника, где происходит образование и созревание гамет-сперматозоидов, являются извитые семенные канальцы. Базальная мембрана изнутри покрыта отростчатыми клетками Сертоли и располагающимися между ними клетками сперматогенного эпителия, внутренний слой которых составляют сперматогонии. Клетки Сертоли, наряду с обеспечением процесса созревания сперматид, поглощения остатков их цитоплазмы при превращении сперматиды в сперматозоид, обладают секреторной и инкреторной функцией. Их секреторная функция заключается в выделении в просвет канальца жидкости, в которой плавают сперматозоиды. Инкреторная функция сводится к двум процессам:

- 1) образованию и секреции с жидкостью в просвет канальца гормона *ингибина* - основного тормозящего продукцию фоллитропина механизма обратной связи с гипофизом;
- 2) образованию и секреции в периканальцевую лимфу *эстрогенов*.

Кровеносные капилляры не проникают в просвет канальцев, а ветвятся между их петлями. Рядом с кровеносными капиллярами расположены скопления клеток мезенхимного происхождения, называемых клетками Лейдига. Эти клетки отделены от семенных канальцев лимфатическими пространствами. Клетки Лейдига являются основными продуцентами мужских половых гормонов, главным образом *тестостерона*. Регуляция продукции гормонов семенниками осуществляется

преимущественно *лютропиномаденогипофиза*, специфически регулирующим секреторную активность клеток Лейдига и продукцию тестостерона, и отчасти *фоллитропином*, меняющим активность клеток Сертоли и продукцию ими эстрогенов и ингибина. Функциональная активность клеток Сертоли и Лейдига регулируется влияниями через лимфу секретируемых ими гормонов.

Основные метаболические и функциональные эффекты тестостерона:

- обеспечение процессов половой дифференцировки в эмбриогенезе;
- развитие первичных и вторичных половых признаков;
- формирование структур центральной нервной системы, обеспечивающих половое поведение и функции;
- генерализованное анаболическое действие, обеспечивающее рост скелета, мускулатуры, распределение подкожного жира;
- регуляция сперматогенеза;
- задержка в организме азота, калия, фосфата, кальция;
- активация синтеза РНК;
- стимуляция эритропоэза.

Гормоны яичников и их эффекты в организме. Гормонопродуцирующие клетки *гранулы* фолликулов являются по происхождению и функциям аналогом клеток Сертоли семенников, но их функция регулируется не только гипофизарным фоллитропином, но в большей мере лютропином. Основным гормоном гранулы является *эстрадиол*, образуемый из предшественника тестостерона. В меньшем количестве гранула образует *эстрон*, из которого в печени и плаценте образуется *эстриол*. Клетки гранулы образуют в малых количествах и *прогестерон*, необходимый для овуляции, но главным источником прогестерона служат клетки *желтого тела*, регулируемые гипофизарным лютропином.

Секреторная активность этих эндокринных клеток характеризуется выраженной цикличностью, связанной с женским половым циклом. Последний обеспечивает интеграцию во времени различных процессов, необходимых для осуществления репродуктивной функции, - периодическую подготовку эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, созревание яйцеклетки и овуляцию, изменение вторичных половых признаков.

Эстрогены необходимы для процессов половой дифференцировки в эмбриогенезе, полового созревания и развития женских половых признаков, установления женского полового цикла, роста мышцы и железистого эпителия матки, развития молочных желез. В итоге эстрогены регулируют половое поведение, овогенез, процессы оплодотворения и имплантации яйцеклетки, развитие и дифференцировку плода, нормальный родовой акт. Благодаря геномному механизму действия эстрогены подавляют резорбцию кости, оказывают общее анаболическое действие, хотя и более слабое, чем андрогены. Негеномный механизм действия эстрогенов ведет к задержке в организме азота, воды и солей.

Одним из важных негеномных эффектов эстрогенов является активация под их влиянием NO-синтазы и образование оксида азота в коронарных сосудах, что профилактирует развитие у женщин ишемической болезни сердца. Эстрогены модулируют секрецию инсулина и внутриклеточный гомеостазис кальция. Распространенность рецепторов эстрогенов на мембранах разных типов клеток организма (костные, мышечные, секреторные, нервные, соединительной ткани и крови) и, соответственно, множественность эффектов гормонов в организме объясняют причину многочисленных функциональных изменений, происходящих в женском организме при *климаксе*, когда секреция эстрогенов резко снижается.

Прогестерон является гормоном сохранения беременности (гестагеном), так как ослабляет готовность мускулатуры матки к сокращению. Малые концентрации гормона необходимы и для овуляции. Большие количества прогестерона, образующиеся желтым

телом, подавляют секрецию гипофизарных гонадотропинов. Прогестерон обладает выраженным антиальдостероновым эффектом, поэтому стимулирует натриурез.

8.9. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ КЛЕТОК, СОЧЕТАЮЩИХ ВЫРАБОТКУ ГОРМОНОВ И НЕЭНДОКРИННЫЕ ФУНКЦИИ

Регуляторные функции гормонов плаценты

Плацента тесно анатомически и функционально связана с организмами матери и плода, поэтому принято говорить о комплексе мать-плацента-плод или «фетоплацентарном комплексе». Синтез в плаценте *эстриола* происходит не только из эстрадиола матери, но и из дегидроэпиандростерона, образуемого надпочечниками плода. Поэтому по экскреции с мочой матери эстриола можно судить о жизнеспособности плода. В плаценте образуется *прогестерон*, действующий преимущественно на мускулатуру матки. С плацентарным прогестероном, например, связан временной интервал между рожденьями плодов при двойне.

Основная часть гормонов плаценты у человека по своим свойствам и даже строению напоминает гипофизарные гонадотропин и пролактин. В наибольших количествах при беременности плацентой продуцируется *хорионический гонадотропин*, оказывающий регуляторные эффекты не только на процессы дифференцировки и развития плода, но и на метаболизм в организме матери. Гормон обеспечивает в организме матери задержку солей и воды, необходимых для растущего плода, стимулирует секрецию вазопрессина, активизирует механизмы иммунитета у матери.

Регуляторные функции гормонов тимуса

Тимус (вилочковая железа) является центральным органом иммунитета, обеспечивающим продукцию специфических Т-лимфоцитов. Тимocyты секретируют в кровь гормональные факторы, не только оказывающие влияние на дифференцировку Т-клеток, но и вызывающие ряд общих регуляторных эффектов в организме. Гормоны тимуса (тимозин, тимопоэтин, тимулин) участвуют в регуляции иммунного ответа, что описано в главе 10 «Функция иммунной системы». Гормоны тимуса влияют на процессы синтеза клеточных рецепторов к медиаторам и гормонам, стимулируют разрушение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, регулируют состояние углеводного и белкового обмена, а также обмена кальция, функции щитовидной и половых желез, модулируют эффекты глюкокортикоидов, тироксина (антагонизм) и соматотропина (синергизм). В целом вилочковая железа рассматривается как орган интеграции иммунной и эндокринной систем организма.

Регуляторные функции гормонов почек

В почках отсутствует специализированная эндокринная ткань, однако ряд клеток обладает способностью к синтезу и секреции многих биологически активных веществ, обладающих всеми свойствами классических гормонов. Установленными гормонами почек являются:

- 1) кальцитриол - третий кальций-регулирующий гормон;
- 2) ренин - начальное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- 3) эритропоэтин.

Синтез, секреция и физиологические эффекты кальцитриола. Кальцитриол является активным метаболитом витамина D₃ и в отличие от двух других кальцийрегулирующих гормонов - паратирина и кальцитонина - имеет стероидную природу. Синтез кальцитриола происходит в три этапа (рис. 8.16). Первый этап протекает в коже, где под влиянием ультрафиолетовых лучей из провитамина образуется витамин D₃, или *холекальциферол*. Второй связан с печенью, куда холекальциферол транспортируется кровью и где в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов происходит его

гидроксилирование по 25-му атому углерода с образованием $25(\text{OH})\text{D}_3$. Этот метаболит поступает в кровь и циркулирует в связи с α -глобулином. Его физиологические концентрации не влияют на обмен кальция.

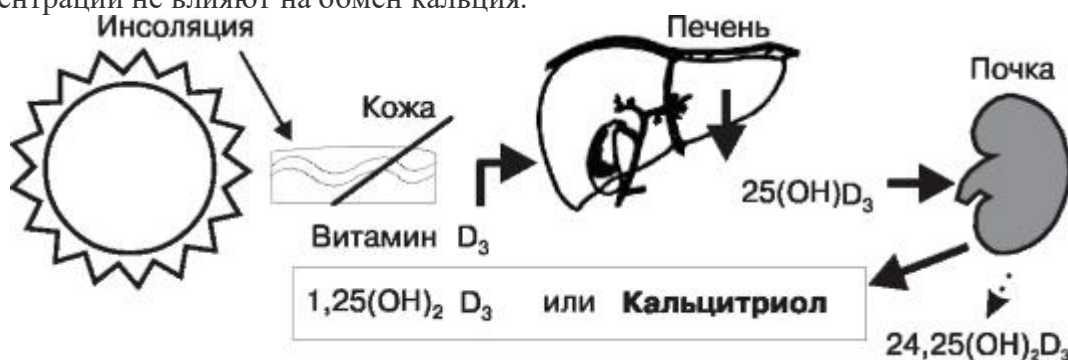


Рис. 8.16. Схема образования кальцитриола или активной формы витамина D_3 . Под воздействием ультрафиолетовых лучей в коже из холестерина образуется витамин D_3 . Поступая с кровью в печень, он подвергается первому гидроксилированию по 25-му атому углерода, затем из печени с кровью попадает в почки, где подвергается второму гидроксилированию по 1-му атому углерода, что и ведет к образованию дважды гидроксилированного витамина или кальцитриола

Третий этап осуществляется в почках, где в митохондриях клеток проксимальных канальцев происходит второе гидроксилирование и образуются два соединения: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Первое является наиболее активной формой витамина D_3 , обладает мощным регуляторным влиянием на обмен кальция в организме и называется *кальцитриолом*. Образование в почках этого гормона регулируется паратиринном, который стимулирует гидроксилирование по первому атому углерода. Таким же эффектом обладает и гипокальциемия. При избытке кальция в крови гидроксилирование происходит по 24-му атому углерода и синтезируется второе соединение - $24,25(\text{OH})\text{D}_3$, которое обладает способностью угнетать секрецию паратиринна по принципу обратной связи. Инактивация кальцитриола происходит в печени.

Основной эффект кальцитриола (рис. 8.17) заключается в активации всасывания кальция в кишечнике. Гормон стимулирует все три этапа всасывания: захват ворсинчатой поверхностью клетки, внутриклеточный транспорт, выброс кальция через базолатеральную мембрану во внеклеточную среду. Действие кальцитриола на эпителиальные клетки кишечника состоит в индуцировании синтеза энтероцитами специальных кальций-связывающих и транспортирующих белков - *кальбайндинов*. Кальцитриол повышает в кишечнике и всасывание фосфатов. Почечные эффекты гормона заключаются в стимуляции реабсорбции фосфата и кальция канальцевым эпителием.

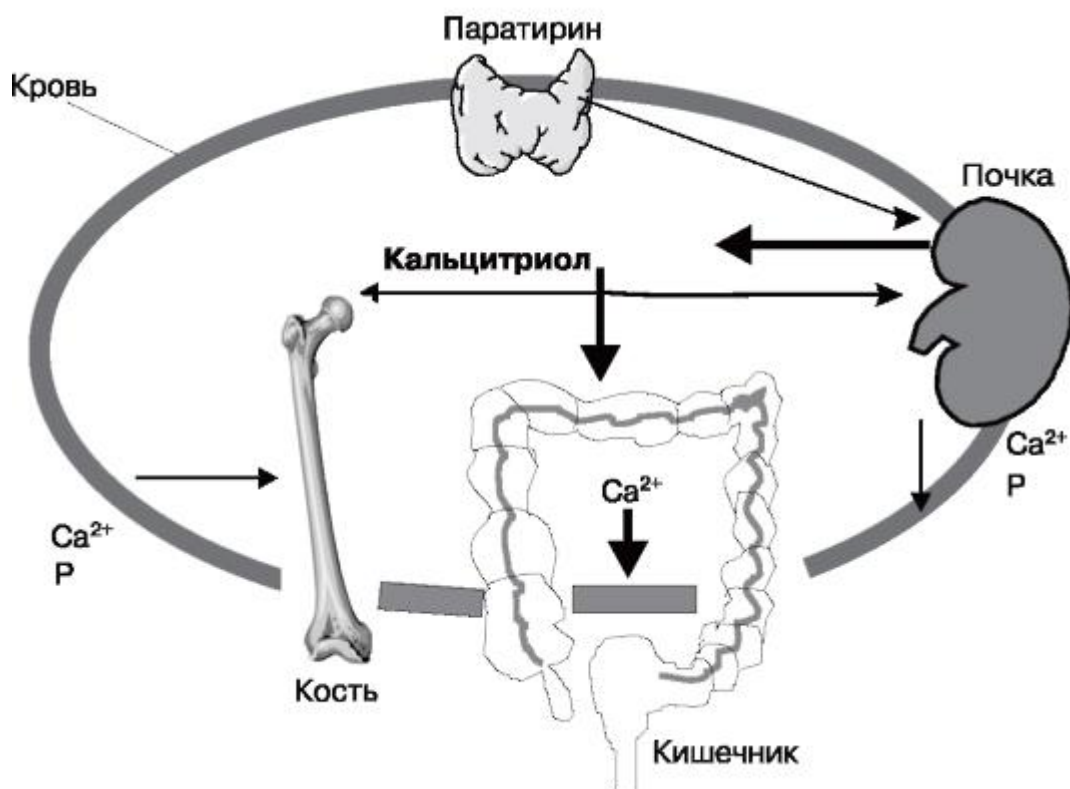


Рис. 8.17. Основные эффекты кальцитриола. Под влиянием паратиринна почка секретирует кальцитриол, основные эффекты которого (жирные стрелки) заключаются в стимуляции всасывания в кишечнике в кровь ионов кальция и фосфата и усилении их захвата костной тканью. Эффекты кальцитриола на почку (стимуляция реабсорбции кальция и фосфора) выражены слабее

Воздействие кальцитриола на костную ткань связано с прямой стимуляцией остеобластов и обеспечением костной ткани усиленно всасывающимся в кишечнике кальцием, что активизирует рост и минерализацию кости. Эффекты кальцитриола, как и всех стероидных гормонов, делятся на геномные и негеномные. Геномные эффекты обуславливают синтез кальбайндинов, активирование остеобластов и синтез костной ткани. Увеличение транспорта кальция внутрь клеток, например в скелетных и сердечной мышцах, в остеобластах, энтероцитах, гепатоцитах и клетках околощитовидных желез, происходит быстро и обусловлено негеномным действием гормона. Под влиянием гормонорецепторного мембранного комплекса в клетках происходит образование вторичного посредника диацилглицерола и активация протеинкиназы С. Кальцитриол меняет в клетке и уровень цАМФ и цГМФ, что ведет к модификации геномного эффекта. Наличие специфических рецепторов к гормону у многих клеток тканей (молочной железе, эндокринных железах, нервной системе), способность кальцитриола активировать транспорт кальция в большинстве из них свидетельствуют о широком спектре эффектов этого гормона.

Участие трех кальций-регулирующих гормонов в гомеостазисе кальция и фосфора показано на рис. 8.18.

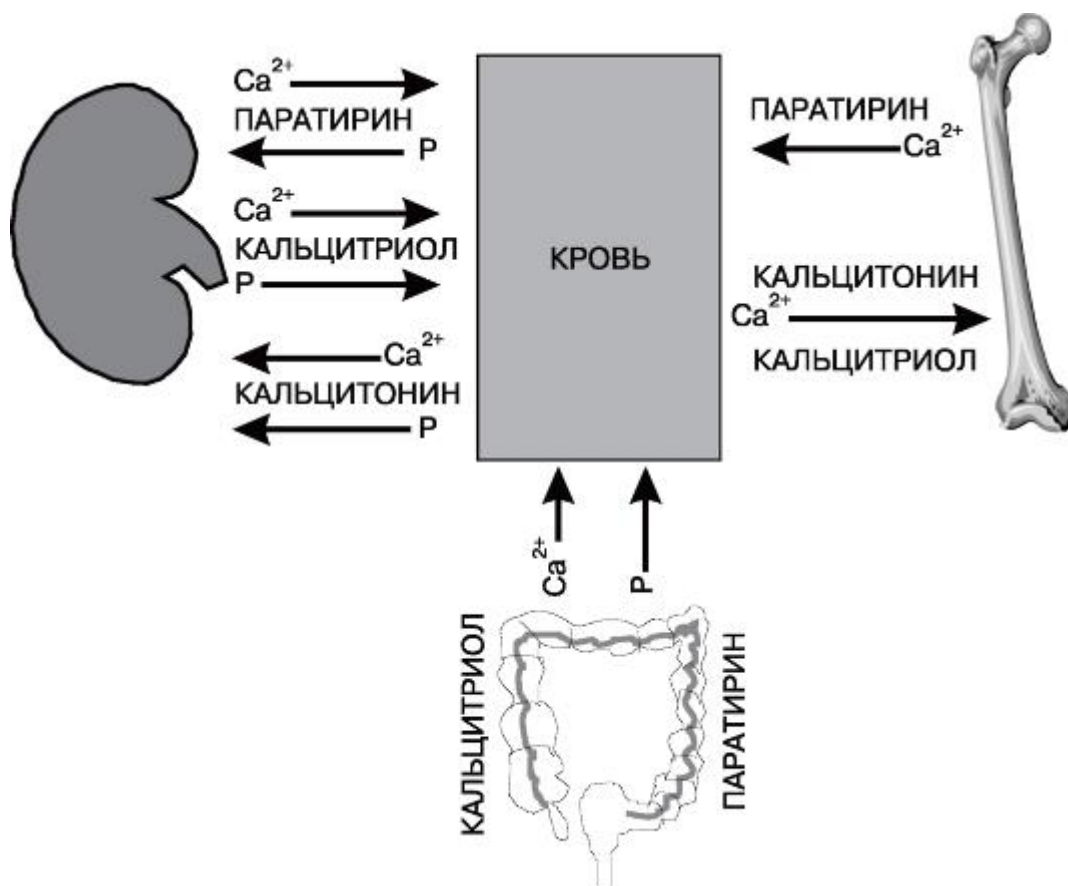


Рис. 8.18. Эффекты трех кальций-регулирующих гормонов на органы-мишени В почке паратирин и кальцитриол активируют реабсорбцию кальция, а кальцитонин ее угнетает. И паратирин, и кальцитонин подавляют реабсорбцию фосфата. В кишечнике кальцитриол и паратирин активируют всасывание кальция и фосфата. Кальцитонин и кальцитриол способствуют отложению кальция в костях, а паратирин активирует резорбцию кости и выход кальция в кровь

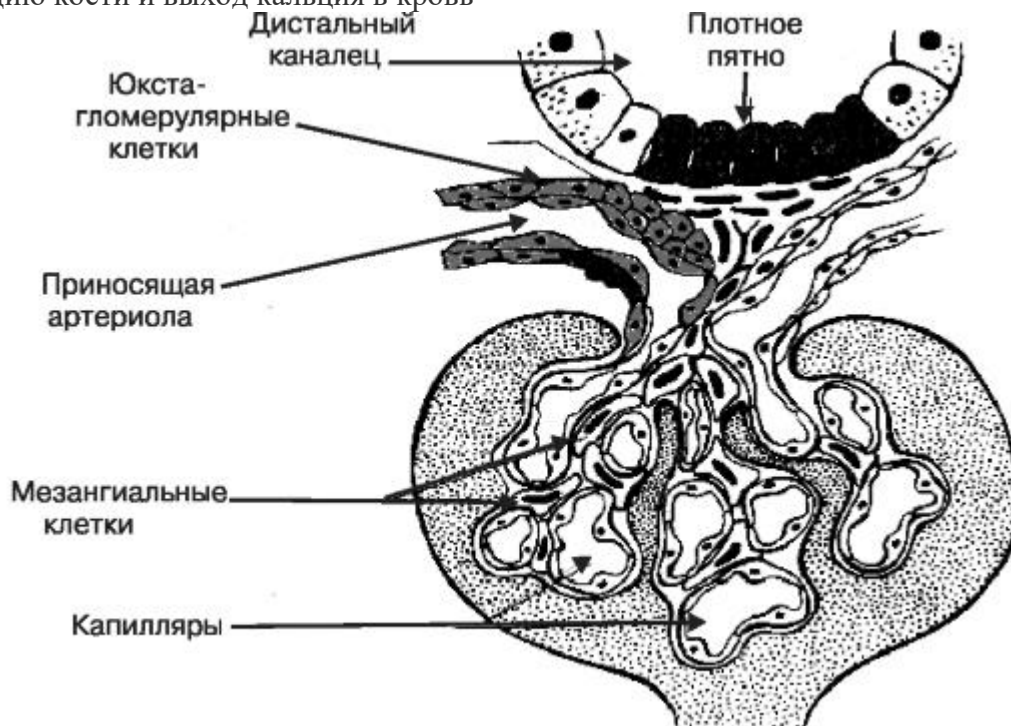


Рис. 8.19. Схема юкстагломерулярного аппарата почек, включающего юкстагломерулярные клетки стенки приносящей артериолы, клетки плотного пятна (*macula densa*) стенки дистального канальца и мезангиальные клетки.

Основное место выработки ренина - юкстагломерулярные клетки приносящей артериолы клубочка

Недостаточность кальцитриола проявляется в виде *рахита*, т. е. нарушении созревания и кальцификации хрящей и кости у детей, либо *остеомаляции*, т. е. падении минерализации костей после завершения роста скелета. При этом сдвиги уровня кальция в крови и клетках обуславливают угнетение нейромышечной возбудимости и мышечную слабость.

Образование ренина и основные функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ренинообразуется в виде проренина и секретируется в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) (от латинских слов *juxta* - около, *glomerulus* - клубочек) почек миоэпителиоидными клетками приносящей артериолы клубочка, получившими название *юкстагломерулярных* (ЮГК). Структура ЮГА приведена на рис. 8.19. В ЮГА кроме ЮГК также входит прилегающая к приносящим артериолам часть дистального канальца нефрона, многослойный эпителий которого образует здесь плотное пятно - *macula densa*. Секреция ренина в ЮГК регулируется четырьмя основными влияниями. Во-первых, величиной давления крови в приносящей артериоле, т. е. степенью ее растяжения. Снижение растяжения активирует, а увеличение - подавляет секрецию ренина. Во-вторых, регуляция секреции ренина зависит от концентрации натрия в моче дистального канальца, которая воспринимается *macula densa* - своеобразным Натрецептором. Чем больше натрия оказывается в моче дистального канальца, тем выше уровень секреции ренина. В-третьих, секреция ренина регулируется симпатическими нервами, ветви которых заканчиваются на ЮГК, медиатор норадреналин через β -адренорецепторы стимулирует секрецию ренина. В-четвертых, регуляция секреции ренина осуществляется по механизму отрицательной обратной связи, включаемой уровнем в крови других компонентов системы - ангиотензина и альдостерона, а также их эффектами - содержанием в крови натрия, калия, артериальным давлением, концентрацией простагландинов в почке, образующихся под влиянием ангиотензина.



Рис. 8.20. Активация секреции ренина и образование в крови ангиотензина-2. Показаны три вида стимулов для секреции ренина юкстагломерулярными клетками почек: снижение АД в приносящей артериоле клубочка, повышение симпатической активности, влияния *macula densa*, вызванные сдвигами уровня натрия. Под влиянием фермента ренина от молекулы белка ангиотензиногена отщепляется декапептид - ангиотензин-1. Этот пептид подвергается воздействию превращающегося фермента (ПФ) дипептидкарбоксилазы клеток эндотелия сосудов легких, почек и др., отщепляющей две аминокислоты. Образующийся октапептид является ангиотензином-2

Кроме почек образование ренина происходит в эндотелии кровеносных сосудов многих тканей, миокарде, головном мозге, слюнных железах, клубочковой зоне коры надпочечников.

Секретированный в кровь ренин вызывает расщепление α -глобулина плазмы крови - *ангиотензиногена*, образующегося в печени. При этом в крови образуется (рис. 8.20) малоактивный декапептид *ангиотензин-1*, который в сосудах почек, легких и других тканей подвергается действию *превращающего фермента* (карбоксикапепсин, кининаза-2), отщепляющего от ангиотензина-1 две аминокислоты. Образующийся октапептид *ангиотензин-2* обладает большим числом различных физиологических эффектов, в том числе стимуляцией клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующей *альдостерон*, что и дало основание называть эту систему *ренин-ангиотензин-альдостероновой*. Ангиотензин-2 кроме стимуляции продукции альдостерона обладает следующими эффектами:

- вызывает сужение артериальных сосудов;
- активирует симпатическую нервную систему как на уровне центров, так и способствуя синтезу и освобождению норадреналина в синапсах;
- повышает сократимость миокарда;
- увеличивает реабсорбцию натрия и ослабляет клубочковую фильтрацию в почках;
- способствует формированию чувства жажды и питьевого поведения.

Таким образом, ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в регуляции системного и почечного кровообращения, объема циркулирующей крови, водно-солевого обмена и поведения.

Регуляторные эффекты гормонов сердца

Миоцитами предсердий (преимущественно правого) образуется пептидный гормон с установленной химической структурой, получивший название предсердный натриуретический гормон, или *атриопептид*. Основные эффекты атриопептида и других гормонов сердца описаны в главе 11.

Регуляторная функция гормонов сосудистого эндотелия. Клетки сосудистого эндотелия синтезируют и выделяют через апикальную и базальную мембраны три группы гормонов: сосудосуживающие (эндотелины, тромбоксаны), сосудорасширяющие (оксид азота, гиперполяризующий фактор, простагландины) и факторы адгезии и агрегации клеточных элементов. Основные эффекты гормонов эндотелия описаны в главе 11.

Регуляторная функция гормонов желудочно-кишечного тракта

Клетки эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки обладают способностью секретировать большое количество пептидных соединений, многие из которых выявляются также в головном мозге. Это дало основание рассматривать продуцирующие пептиды клетки в качестве единой APUD-системы организма. Основной функцией гастроинтестинальных гормонов является регуляция процессов пищеварения, а мозговых пептидов - пищевого поведения. В связи с этим гастроинтестинальные гормоны, их природа и регуляторные эффекты представлены в главе 13 «Функции пищеварительной системы».

Контрольные вопросы

1. Дайте характеристику гормонов гипофиза, механизмов регуляции секреции гормонов аденогипофиза, основных эффектов в организме, последствий избытка или дефицита аденогипофизарных гормонов. Как происходят синтез и секреция гормонов нейрогипофиза, какова их физиологическая роль в организме?

2. Что такое гормоны щитовидной железы, как происходит регуляция синтеза и секреции? Каковы основные физиологические эффекты, последствия избыточной секреции или дефицита тиреоидных гормонов? Что такое кальцийрегулирующие гормоны щитовидной железы, околощитовидных желез и почек, каковы их физиологические эффекты в организме?

3. Дайте определение гормонов надпочечников. Как происходит регуляция секреции? Каковы физиологические эффекты и роль кортикостероидов и катехоламинов в организме?

4. Охарактеризуйте гормоны поджелудочной железы? Каковы их физиологические эффекты? Раскройте понятие сахаррегулирующих гормонов.

5. Что такое гормоны половых желез, каковы их основные эффекты и роль в организме?

6. Охарактеризуйте гормоны эпифиза, гормоны неэндокринных органов - плаценты, сердца, почек и тимуса, сосудистого эндотелия и эритроцитов.

РАЗДЕЛ III. ФУНКЦИИ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА

В основе всех проявлений жизнедеятельности организма лежат процессы *обмена веществ и энергии* в клетках органов и тканей. Интенсивность этих процессов поддерживается на определенном уровне, необходимом для осуществления многообразных функций организма в различных условиях его существования. Для поддержания жизнедеятельности клеток на нормальном уровне организм обеспечивает *относительное постоянство (гомеостазис)* внутренней среды (ее состав, осмотическое давление, кислотно-щелочное равновесие, температуру).

Способность поддерживать постоянство количественного и качественного состава внутренней среды организма является необходимым условием его нормальной жизнедеятельности. Гомеостазис организма нарушается под действием факторов внешней и внутренней среды и быстро восстанавливается благодаря функционированию и надежному регулированию физиологических систем. Под физиологической системой понимают генетически детерминированную совокупность клеток, тканей и органов, которые выполняют общие функции в организме (например, системы кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения и т. д.). В результате физиологические системы позволяют клеткам организма существовать и выполнять свои функции в относительно постоянных (стабильных) условиях. При изменениях параметров внешней среды, например при перепадах температуры, влажности, атмосферного давления, освещения, при недостаточном поступлении питательных веществ и т. д., поддержание гомеостазиса осуществляется за счет включения механизмов регуляции соответствующих физиологических систем.

Обеспечение метаболических потребностей клеток осуществляется благодаря функции *кровообращения*. Движущаяся по сосудам кровь доставляет тканям поступившие из *желудочно-кишечного тракта* органические и неорганические вещества, а из *легких* - кислород, без которого не могут проходить окислительные процессы в клетках. Одновременно кровью к *органам выделения* переносятся продукты обмена, подлежащие удалению из внутренней среды организма. С кровью к тканям доставляются также гуморальные регуляторы функции клеток - гормоны, олигопептиды, медиаторы, биологически активные промежуточные продукты обмена.

Для обеспечения защиты внутренней среды организма от проникновения чужеродных веществ и болезнетворных агентов (микробов и их токсинов) *система крови* находится в тесном функциональном взаимодействии с *иммунной системой*, продуцирующей клеточные и гуморальные факторы иммунитета.

Указанные физиологические процессы должны протекать при постоянстве температуры организма, постоянстве рН, осмолярности и других физикохимических характеристик крови и интерстициальной жидкости. Их отклонение вызовет нарушение гомеостазиса, восстанавливаемое включением корректирующего управления со стороны одной или нескольких физиологических систем.

Огромную роль в обеспечении жизнедеятельности организма играют сенсорные системы, поскольку зрение, слух, все виды чувствительности организма, обоняние, вкус являются неперенными контролирующими деятельность организма системами или способствующими его адаптации к факторам окружающей среды.

Что касается репродуктивной функции человека, то она определяет и продолжение рода, и получение удовольствия от физического общения с партнером.

Взаимодействие компонентов сложных процессов жизнеобеспечения физиологических систем крови, дыхания, пищеварения, выделения, водно-солевого обмена, кислотно-щелочного равновесия, теплопродукции и теплоотдачи, иммунной, сенсорной систем, в конечном счете, обеспечивает метаболические потребности организма.

Из дидактических соображений функции каждой анатомо-физиологической системы и механизма ее регуляции рассматриваются отдельно. Закономерности интеграции деятельности различных систем на организменном уровне изложены в IV разделе учебника.

ГЛАВА 9. ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Цельная кровь человека состоит из жидкой части (*плазмы*) и *форменных элементов*, которыми являются эритроциты, лейкоциты и кровяные пластинки - тромбоциты.

Функции крови:

1) *транспортная* - перенос газов (O_2 и CO_2), пластических (аминокислот, нуклеозидов, витаминов, минеральных веществ), энергетических (глюкоза, жиры) ресурсов к тканям, а конечных продуктов обмена - к органам выделения (желудочно-кишечный тракт, легкие, почки, потовые железы, кожа);

2) *гомеостатическая* - поддержание температуры тела, кислотно-щелочного состояния организма, водно-солевого обмена, показателей газового обмена (O_2 и CO_2);

3) *защитная* - обеспечение иммунных реакций, кровяного и тканевого барьеров против инфекции, регенерации тканей;

4) *регуляторная* - обеспечение гуморальной и гормональной регуляции функций систем и тканей организма;

5) *секреторная* - образование клетками крови биологически активных веществ.

9.1. ФУНКЦИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Плазма является для клеток крови жидкой средой, обеспечивающей их нормальное функционирование. 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). *Объем циркулирующей крови*, включающий форменные элементы и плазму крови, у взрослого человека составляет 6-8 % массы тела (4-6 л), или $62,4 \pm 7,8$ мл/кг массы тела. Из них на долю циркулирующей плазмы крови - $28,2 \pm 4,0$ мл/кг. Процентная часть объема, занимаемая клетками, от общего объема крови называется *гематокритом*. Гематокрит в норме при *нормоцитемии* (т. е. при нормальном содержании форменных элементов в крови) у мужчин равен 44-48 %, у женщин - 41-45 %.

Электролитный состав плазмы представлен катионами Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} и Cu^{2+} , анионами Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^- , HSO_4^- , органическими кислотами и анион-протеинатами. Суммарная величина анионов и катионов в плазме крови, выраженная в мэкв/л, примерно одинакова и составляет около 154 мэкв/л каждая. Электролиты формируют осмотическое давление плазмы.

Осмолярность, создаваемая концентрацией ионов Na^+ и Cl^- , в плазме крови составляет около 250 мОсм/л. *Суммарная осмолярность плазмы* крови складывается из осмолярности растворенных в ней как электролитов, так и неэлектролитов (глюкозы, мочевины, белков) и достигает 301,8 мОсм/л. Однако так называемое *скорректированное значение осмолярности плазмы*, связанное с введением поправок на взаимодействия между молекулами и ионами, составляет 282 мОсм/л. Концентрация ионов в 1 мОсм/л раствора при температуре 37 °С, создает осмотическое давление, равное 19,3 мм рт. ст. Отсюда осмотическое давление плазмы крови человека составляет 5443 мм рт. ст. Ионный состав плазмы крови и межклеточной жидкости почти одинаков. Однако осмотическое давление последней ниже, чем в плазме, и равно 5423 мм рт. ст. Объясняется эта разница меньшим содержанием белка в интерстициальной жидкости, чем в плазме крови. Концентрация белков в плазме крови достигает 0,8 ммоль/л, а формируемое ими осмотическое давление - 0,8 мОсм/л, или 14 мм рт. ст. Однако плазма крови с указанной концентрацией белков создает осмотическое давление, равное 28 мм рт. ст. Объясняется это тем, что белки, будучи отрицательно заряженными ионами, удерживают вблизи их молекул большое число положительно заряженных ионов (катионов, в основном ионов

натрия). Эти добавочные катионы увеличивают величину осмотически активных веществ в плазме крови и делают ее осмотическое давление на 50 % больше, чем создаваемое только белками (эффект равновесия Даннона). Осмотическое давление, создаваемое белками плазмы, получило название *коллоидно-осмотического*, или *онкотического* давления ($P_{\text{онк}}$) плазмы и составляет 28 мм рт. ст. На 80 % $P_{\text{онк}}$ плазмы создается альбуминами, на 15-18 % - глобулинами. $P_{\text{онк}}$ плазмы крови делает возможным постоянное поступление воды в кровеносные капилляры из тканей, так как интерстициальная жидкость имеет более низкое $P_{\text{онк}}$ (8 мм рт. ст.), чем плазма крови. Связано это с тем, что в растворе с меньшим осмотическим давлением, т. е. с меньшей осмолярностью, присутствует больше *осмотически свободной воды*, чем в растворе с большей осмолярностью. В результате давление большей концентрации свободных молекул воды на стенку капилляра, являющуюся полупроницаемой мембраной, создает диффузию молекул воды во внутрисосудистый сектор, имеющий большее осмотическое давление и, следовательно, меньшую концентрацию свободных молекул воды. Выход воды из плазмы крови в интерстициальную жидкость возможен благодаря тому, что в артериальном конце капилляра *гидростатическое давление крови* (сила, выталкивающая воду из сосуда - $P_{\text{капил}}$) равна 30 мм рт. ст. и превосходит $P_{\text{онк}}$ плазмы (т. е. силу, удерживающую воду в сосуде, равную 28 мм рт. ст.). Выходу жидкости из капилляра в интерстиций способствуют также отрицательное по отношению к атмосферному давлению давление интерстициальной жидкости, равное 3 мм рт. ст., и $P_{\text{онк}}$ этой жидкости, притягивающее воду в интерстиций, равное 8 мм рт. ст. Таким образом, общее давление сил, вытесняющих жидкость из сосуда в интерстициальное пространство, составляет 41 мм рт. ст. и преодолевает силу, удерживающую жидкость в сосуде, равную 28 мм рт. ст. Следовательно, фильтрационное давление, перемещающее жидкость из капилляра в ткань, составляет:

$$P_{\text{фильтрационное}} = 41 \text{ мм рт. ст.} (P_{\text{капил}} + P_{\text{интерстиц. жидкости}} + P_{\text{онк. интерстиц. жидкости}}) - 28 \text{ мм рт. ст.} (P_{\text{онк. плазмы}}) = 13 \text{ мм рт. ст.,}$$

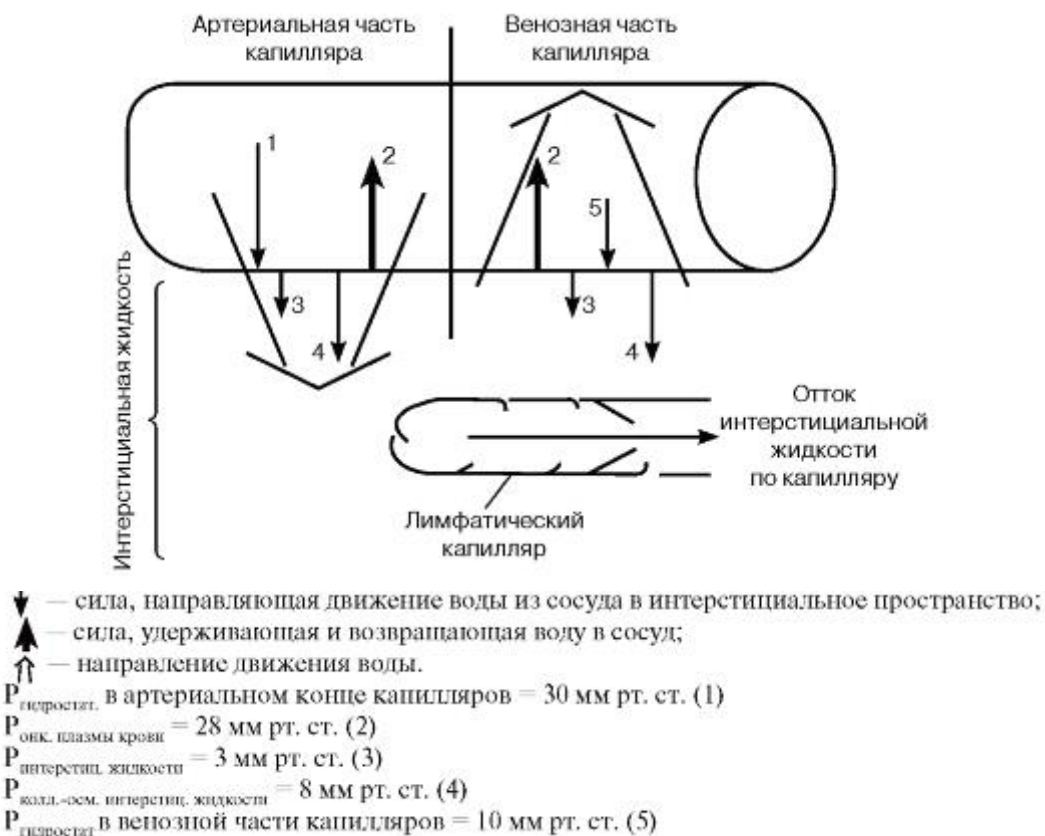


Рис. 9.1. Обмен воды между плазмой крови в капиллярах и интерстициальной жидкостью.

В результате, в артериальной части капилляров имеет место выход воды, составляющий 0,5 % плазмы крови, в интерстициальное пространство. Напротив, в венозной части капилляров, где $P_{\text{капил}}$ крови снижается до 10 мм рт. ст. и становится меньше $P_{\text{онк}}$, т. е. силы, возвращающей жидкость в сосуд (28 мм рт. ст.), вода интерстициальной жидкости диффундирует в капилляр (рис. 9.1).

$$P_{\text{фильтрационное}} = P_{\text{онк. плазмы}} (28 \text{ мм рт. ст.}) - (P_{\text{капил}} (10 \text{ мм рт. ст.}) + P_{\text{интерстиц. жидкости}} (3 \text{ мм рт. ст.}) + P_{\text{онк. интерстиц. жидкости}} (8 \text{ мм рт. ст.})) = 7 \text{ мм рт. ст.}$$

где $P_{\text{капил}} = 30$ мм рт. ст.; $P_{\text{интерстиц. жидкости}} = 3$ мм рт. ст.; $P_{\text{онк. интерстиц. жидкости}} = 8$ мм рт. ст.; $P_{\text{онк. плазмы}} = 28$ мм рт. ст.

Возврат воды из интерстиция в капилляры составляет 90 % от объема жидкости, профильтровавшейся в артериальной части капилляров. Остальное количество жидкости возвращается из интерстиция в кровяной ток по лимфатическим сосудам.

Белки плазмы крови

Белки плазмы крови обеспечивают:

- 1) коллоидно-осмотический, кислотно-щелочной и водный гомеостазис;
- 2) агрегатное состояние крови и ее реологические свойства (вязкость, свертываемость, суспензионные свойства);
- 3) перенос органических веществ - липидов, аминокислот, гормонов, витаминов, неорганических - Fe, Mg, Ca и др. к тканям, продуктов обмена (билирубин и др.) - к органам выделения;
- 4) питательную функцию крови, как резерва аминокислот;
- 5) детоксикационную функцию; иммунные реакции.

Общее количество белков в плазме крови в норме составляет 70-80 г/л, в том числе фибриногена - 2-4 г/л. С помощью *электрофореза* белки сыворотки крови у человека разделяются на следующие фракции: *преальбумин*, *альбумин*, α_1 -, α_2 -, β -и γ -*глобулины*. Отношение фракции альбумины/глобулины в сыворотке крови у взрослого человека составляет от 1,3 до 2,3. Преальбумины выполняют в основном транспортную функцию, перенося гормон тироксин, ретинол (производное витамина А). В норме количество преальбуминов составляет 0,18-0,37 г/л сыворотки. Недостаток белка или цинка в рационе человека нарушает синтез и уменьшает концентрацию преальбумина в сыворотке крови. Альбумины - это низкомолекулярные белки с молекулярной массой, равной 69 000. Образуются в печени, поэтому при ее заболевании (цирроз печени) их количество в крови уменьшается. Одна треть общего количества альбуминов (200-300 г) в организме взрослого человека находится в крови (37-55 г/л сыворотки крови), а две трети - вне сосудистого русла, во внеклеточной жидкости. Между кровью и внеклеточной жидкостью происходит непрерывный обмен молекулами альбумина. Функции альбумина:

1) в крови и тканях участвует в формировании коллоидно-осмотического (онкотического) давления, поддерживая транскапиллярный обмен жидкости, тургор тканей и объем жидкости во внутрисосудистом и внеклеточном пространствах;

2) легко соединяясь с органическими (билирубин, свободные жирные кислоты) и неорганическими (ионы Mg, Ca и др.) веществами, стероидными гормонами (с прогестероном и др.), лекарственными средствами (антибиотики, сердечные гликозиды), транспортирует их с током крови в ткани и, напротив, многие продукты метаболизма - от тканей к районам их выведения из организма (например, билирубин, образовавшийся в ходе разрушения гемоглобина) - к печени, почкам, легким, желудочно-кишечному тракту, способствуя детоксикационной функции организма;

3) является компонентом белковой буферной системы плазмы крови, регулирующей кислотно-щелочное равновесие;

4) легко расщепляется в тканях до аминокислот, используемых клетками в качестве пластических и энергетических ресурсов.

Глобулины имеют высокую молекулярную массу (105 000-900000). Их концентрация составляет около 30 % от общей массы белков в сыворотке крови. α -

глобулины - это гликопротеины, связанные с углеводами (2/3 всей глюкозы плазмы циркулирует в составе гликопротеинов); они являются транспортными белками для гормонов, витаминов и микроэлементов, а также липидов, участвуя в образовании липопротеидных комплексов, в составе которых переносятся триглицериды, фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины. β -глобулины - богатая липидами фракция белка, которая содержит 3/4 всех липидов плазмы крови, в том числе фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины. β -глобулины выполняют функцию белков-переносчиков различных соединений (например, α - и β -глобулины - так называемые транскобаламины) - участвуют в переносе витамина B_{12} с кровью от кишечника к тканям; β_1 -глобулин-трансферрин - связывает и переносит железо. α - и β -глобулины участвуют в формировании «острофазных белков крови» (название связано с выявлением этих белков в крови при остром начале заболевания) (α_1 -глобулины содержат α_1 -антитрипсин и α_1 -кислый гликопротеин; α_2 -глобулины - содержат гаптоглобин, α_2 -макроглобулин, церуллоплазмин, β_1 -глобулин - гемопексин, белок гепцидин). В организме человека острофазные белки крови создают наряду с иммунной системой и гранулоцитарно-моноцитарной линиями кроветворной ткани надежный барьер против инфекций, поступления (или образования) в организме токсических веществ. Так, С-реактивный белок преципитирует соматический пневмококковый полисахарид, активирует комплементзависимую цитотоксичность, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, тормозит агрегацию тромбоцитов. Фибронектин обладает опсонизирующей функцией (от греческого *opsonein* - делать съедобным), способствует фагоцитозу бактерий нейтрофилами и моноцитами/макрофагами. Амилоид А очищает плазму от токсических субстанций; α_1 -антитрипсин тормозит протеолиз, угнетая активность протеаз, высвобождающихся при разрушении лейкоцитов и клеток тканей. α_1 -кислый гликопротеин модулирует функции Т- и В-лимфоцитов (синтез антител, активность Т-киллеров, антителзависимую цитотоксичность). Церуллоплазмин является антиоксидантом и антиагрегантом. Значительная часть β -глобулинов сыворотки крови представлена белками свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической системы крови. Главной функцией γ -глобулинов является обеспечение гуморального иммунитета (глава 10). Продукты белкового обмена, углеводы и липиды плазмы крови

Остаточный или белковый азот крови - это азотосодержащие продукты белкового катаболизма (мочевина, мочевая кислота, креатин, свободные аминокислоты, индикан). Величина остаточного азота (в норме 14,3-28,6 ммоль/л) отражает эффективность выделения продуктов белкового обмена через почки. Повышение остаточного азота и его компонентов в крови является важным диагностическим показателем нарушения их экскреторной функции. Концентрация мочевины в плазме крови в норме составляет 300 ± 75 мг/л, т. е. около 50 % небелкового азота плазмы. Мочевина - это конечный продукт деградации белков, который подлежит выведению из организма. Увеличение ее концентрации в крови, так же как и креатинина (в норме 9-11 мг/л плазмы), отмечается при почечной недостаточности. Мочевая кислота - это конечный продукт метаболизма пуринов. В норме ее концентрация составляет 50 мг/л плазмы. Увеличение в крови мочевой кислоты характерно для подагры. Содержание свободных аминокислот достигает 500 мг/л плазмы. Уменьшенное их содержание в сыворотке или плазме крови наблюдается у больных с анемиями и объясняется усиленным использованием аминокислот в костном мозге для синтеза гемоглобина.

Углеводы крови - более 90 % приходится на глюкозу - главный источник энергии для клеток, образуемой при аэробном или анаэробном гликолизе. У человека содержание глюкозы, определенное натощак в цельной крови, в норме составляет 0,8-1,2 г/л крови.

Общее содержание липидов в плазме крови достигает 5-8 г/л. Разделенные с помощью электрофореза (или ультрацентрифугированием), они обнаруживают на липидограмме 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.

Среди *органических кислот* в плазме крови в наибольших количествах представлены молочная кислота (80-100 мг/л), пировиноградная (3-8 мг/л) и лимонная (9-13 мг/л). Рост уровня молочной кислоты в крови, например, свидетельствует об усилении анаэробного гликолиза, что имеет место в организме после интенсивной физической работы.

Факторы, обеспечивающие жидкое состояние крови

Жизнедеятельность клеток организма, транспорт питательных веществ, продуктов обмена и газов кровью, протекающие в ней биохимические и иммунные реакции могут осуществляться только при сохранении жидкого состояния крови. Поэтому они нарушаются при агрегации (склеивании друг с другом) клеток крови. Поддержание крови в жидком состоянии обеспечивается системой гемостаза (сбалансированным соотношением компонентов свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем крови), электрохимическими свойствами клеток и белков крови. Электрохимические заряды расположены на поверхности или вокруг этих структур крови и сохраняют эритроциты, а также другие клетки крови во взвешенном состоянии в кровеносном русле, обеспечивают устойчивость дисперсии белков в плазме крови. Поэтому поток крови в сосудах представляет собой движение заряженных отрицательно 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. Солидизации (соединению клеток крови в агрегаты различной величины) способствуют снижение энергии движущейся по сосудам крови, например, в результате ухудшения работы сердца, нарушения межмолекулярных отношений в мембранах эритроцитов, силы гравитации. При непродолжительном замедлении кровотока агрегация эритроцитов обратима: при восстановлении кровотока образовавшиеся агрегаты эритроцитов - «монетные столбики» распадаются на функционально полноценные клетки.

Коллоидная стабильность плазмы крови обусловлена гидратацией белковых молекул и наличием поверхностного электрокинетического дзета-потенциала, т. е. потенциала поверхности скольжения частицы в коллоидном растворе, который создает одноименные заряды и силы электростатического отталкивания белковых молекул и клеток крови. Величина дзета-потенциала выше у альбуминов, чем у других *белков плазмы крови*. Поэтому альбумины, которые адсорбируются на поверхности эритроцитов, поддерживают клетки в плазме крови во взвешенном состоянии (т. е. поддерживают *суспензионные свойства* крови). Крупнодисперсные белки (фибриноген, глобулины) снижают суспензионные свойства эритроцитов, уменьшают их отрицательный заряд. Снижение последнего приводит к формированию агломератов эритроцитов, которые оседают более быстро, чем отдельные клетки крови. Эти свойства крови оценивают по *скорости оседания эритроцитов* (СОЭ) в ее неподвижном объеме, которая у мужчин равна 4-10 мм/ч, у женщин - 5-12 мм/ч. СОЭ возрастает при увеличении в крови уровней фибриногена, при гиперфибриногенемии, α_2 -, β -и γ -глобулинов - при воспалительных заболеваниях. Альбумины плазмы крови, сорбируясь на поверхности эритроцитов, замедляют СОЭ.

Вязкость - это сопротивление течению жидкости при взаимном перемещении частиц за счет внутреннего трения. Вязкость цельной крови создается взаимодействием воды с

макромолекулярными коллоидами и плазмы с форменными элементами. Вязкость плазмы в 1,8-2,5 раза, а цельной крови - в 4-5 раз выше, чем воды. Повышению вязкости крови способствуют: увеличение в ней содержания фибриногена, липопротеинов; рост гематокрита (при его повышении до 60-70 вязкость крови возрастает в 10-20 раз по сравнению с вязкостью воды); агрегация эритроцитов. *Удельный вес крови* - в норме варьирует от 1052 до 1064, зависит от количества эритроцитов, содержания в них гемоглобина и состава плазмы. Удельный вес эритроцитов (1094-1107) выше, чем у плазмы (1024-1030). Повышение гематокрита увеличивает удельный вес крови.

9.2. ФУНКЦИИ И СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ

Основная функция эритроцитов - перенос O_2 содержащимся в них гемоглобином от легких к тканям и CO_2 - от тканей к альвеолам легких. Эритроциты участвуют также в обеспечении кислотно-щелочного гомеостаза. Данные функции эритроцитов обусловлены высоким содержанием гемоглобина (95 % массы эритроцита), деформируемостью их цитоскелета, благодаря чему эритроциты легко проникают через капилляры с диаметром около 3 мкм, хотя имеют диаметр от 7 до 8 мкм. Глюкоза является основным источником энергии в эритроците. Восстановление формы деформированного в капилляре эритроцита, активный мембранный транспорт катионов (Na^+ , Ca^{2+}) через мембрану эритроцита, синтез глутатиона обеспечиваются за счет энергии анаэробного гликолиза в цикле Эмбдена-Мейергофа. В ходе метаболизма глюкозы, протекающего в эритроците по побочному пути гликолиза, контролируемого ферментом дифосфоглицератмутазой, в эритроците образуется 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ). Основная функция 2,3-ДФГ - уменьшение сродства гемоглобина к кислороду, что облегчает высвобождение O_2 из связей с гемоглобином. Энергия глюкозы в эритроците используется также в реакциях восстановления окисленных компонентов эритроцита, что сохраняет их функцию. Так, благодаря реакциям восстановления атомы железа гемоглобина поддерживаются в восстановленной, т. е. двухвалентной форме, что препятствует превращению гемоглобина в метгемоглобин, в котором железо окислено до трехвалентного, вследствие чего метгемоглобин не способен к транспорту кислорода. Восстановление окисленного железа метгемоглобина до двухвалентного обеспечивается ферментом - метгемоглобинредуктазой. В восстановленном состоянии поддерживаются и серусодержащие группы, входящие в состав белков мембраны эритроцита, гемоглобина, ферментов, что сохраняет их функциональные свойства. Постоянно образующийся в эритроците в ходе пентозофосфатного цикла НАДФН активирует фермент глутатионредуктазу, которая катализирует превращение окисленного глутатиона в восстановленный. Восстановленный глутатион, а также фермент супероксиддисмутаза, витамин Е (α -токоферол) защищают фосфолипиды мембраны эритроцита от повреждения спонтанно образующейся в эритроците перекиси водорода.

Эритроциты имеют дисковидную, двояковогнутую форму, их поверхность - около 145 мкм^2 , а объем достигает $85-90 \text{ мкм}^3$. Такое соотношение площади к объему способствует деформабильности - способности эритроцитов к обратимым изменениям размеров и формы при их прохождении через капилляры. Форма и деформабильность эритроцитов поддерживается липидами мембран - фосфолипидами (глицерофосфолипидами, сфинголипидами, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсирином и др.), гликолипидами и холестеринном, а также белками их цитоскелета. В состав цитоскелета мембраны эритроцита входят белки - спектрин (основной белок цитоскелета), актин, белки полосы 4.1, 4.2, 4.3 и др. (их название связано с обозначением фракции белков цитоскелета, разделяемых при электрофорезе). Основой мембраны эритроцита является липидный бислой, пронизанный интегральными белками - гликопротеинами и белком полосы 3. Последние связаны с частью белковой сети цитоскелета - комплексом спектрин-актин-белок полосы 4.1, локализованным на

цитоплазматической поверхности липидного бислоя (рис. 9.2). Благодаря нековалентным межмолекулярным взаимодействиям данных белков цитоскелета и легкому смещению молекул спектрина обеспечивается быстрое изменение формы эритроцитов - их деформация, позволяющая проходить этим клеткам через микроциркуляторное русло, ретикулоцитам - выходить из костного мозга в кровь. Деформируемость эритроцита может снижаться, если увеличивается вязкость, уменьшается текучесть и эластичность его мембраны, что наблюдается при увеличении соотношения холестерин/фосфолипиды в мембране эритроцита (например, у пожилых людей). До 52 % массы мембраны эритроцитов составляют белки гликопротеины, которые с олигосахаридами образуют антигены групп крови. Гликопротеины мембраны содержат сиаловую кислоту, которая придает отрицательный заряд эритроцитам, отталкивающий их друг от друга, препятствующий их агрегации (т. е. склеиванию друг с другом) в крови.

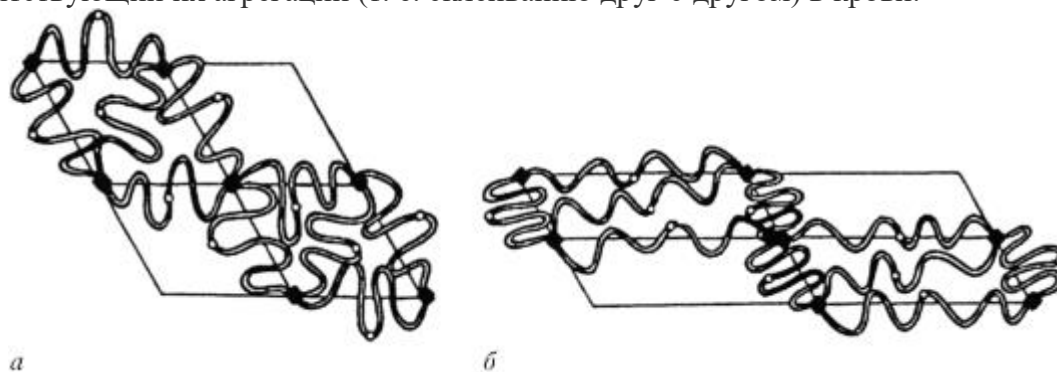


Рис. 9.2. Схема модели изменений цитоскелета мембраны эритроцита во время его обратимой деформации. Обратимая деформация эритроцита изменяет лишь пространственную конфигурацию (стереометрию) эритроцита, следующую за изменением пространственного расположения молекул цитоскелета. При этих изменениях формы эритроцита площадь поверхности эритроцита остается неизменной: *а* - положение молекул цитоскелета мембраны эритроцита при отсутствии его деформации. Молекулы спектрина находятся в свернутом состоянии; *б* - деформация эритроцита, вызванная изменением положения молекул его цитоскелета. Молекулы спектрина раскручены и растянуты, но площадь мембраны эритроцита остается прежней. Данные изменения цитоскелета эритроцита возникают после фосфорилирования белка полосы 4.1 переносом на него остатка фосфорной кислоты от молекулы АТФ. Активированный белок полосы 4.1 уменьшает сродство между молекулами актина и спектрина. Молекулы спектрина раскручиваются и растягиваются, вызывая изменение формы эритроцита, но площадь его мембраны остается прежней

Энзимы мембраны - Na^+/K^+ -зависимая АТФаза обеспечивает активный транспорт Na^+ из эритроцита и K^+ в его цитоплазму. Ca^{2+} -зависимая АТФаза выводит Ca^{2+} из эритроцита. Фермент эритроцита карбоангидраза катализирует реакцию: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$; поэтому эритроцит транспортирует часть углекислого газа от тканей к легким в виде бикарбоната, до 30 % CO_2 переносится гемоглобином эритроцитов в форме карбаминового соединения с радикалом NH_2 глобина. В мембране эритроцита представлены белки - переносчики глюкозы, белки, формирующие водные каналы - аквапорины.

Гемоглобин

Гемоглобин - это гемопротеин с молекулярной массой около 60000, окрашивающий эритроцит в красный цвет после связывания молекулы O_2 с ионом железа (Fe^{2+}). У мужчин в 1 л крови содержится 157 (140-175) г гемоглобина, у женщин - 138 (123-153) г. Молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц гема, связанных с белковой частью молекулы - глобином, сформированной из полипептидных цепей. Синтез гема протекает в митохондриях эритробластов. Синтез цепей глобина осуществляется на

полирибосомах и контролируется генами 11-й и 16-й хромосом (рис. 9.3). Гемоглобин, содержащий две α - и две β -цепи, относят к α -типу (от англ. *adult* - взрослый).

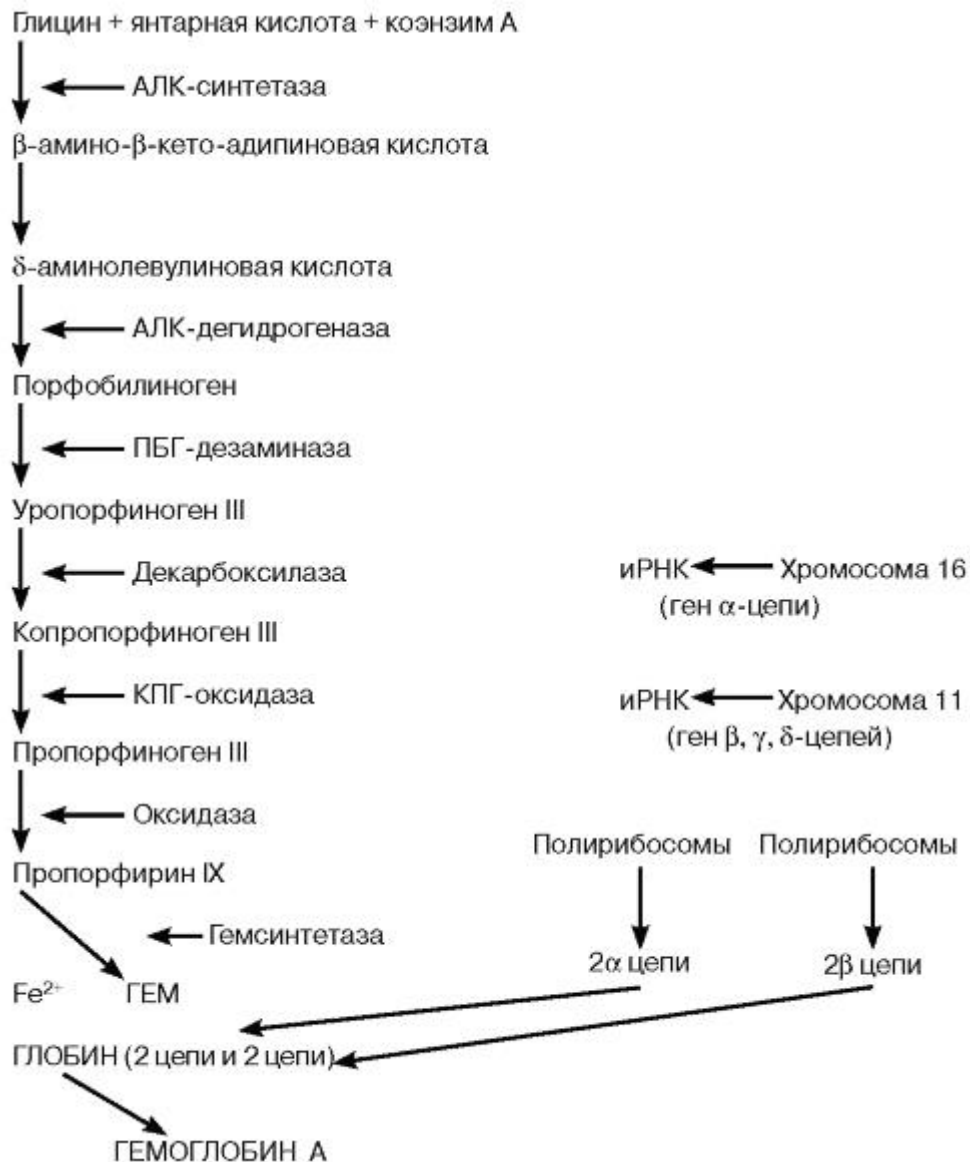


Рис. 9.3. Схема синтеза гемоглобина у человека в эритроидной клетке. Указаны ферменты, контролирующие этапы синтеза молекулы гема в молекуле митохондрий, а также хромосомы, ответственные за синтез цепей глобина А (α - и β -цепи) и гемоглобинов плода (γ - и δ -цепи)

1 г гемоглобина А типа связывает 1,34 мл O_2 . У плода формируется гемоглобин F (от *faetus*- плод). Его глобин представлен двумя цепями α и двумя γ . Гемоглобин F обладает на 20-30 % большим сродством к O_2 , чем гемоглобин А, что способствует лучшему снабжению плода кислородом. При рождении ребенка до 50-80 % гемоглобина у него представлены гемоглобином F и 15-40 % - типом А, а к трем годам уровень гемоглобина F снижается до 2 %.

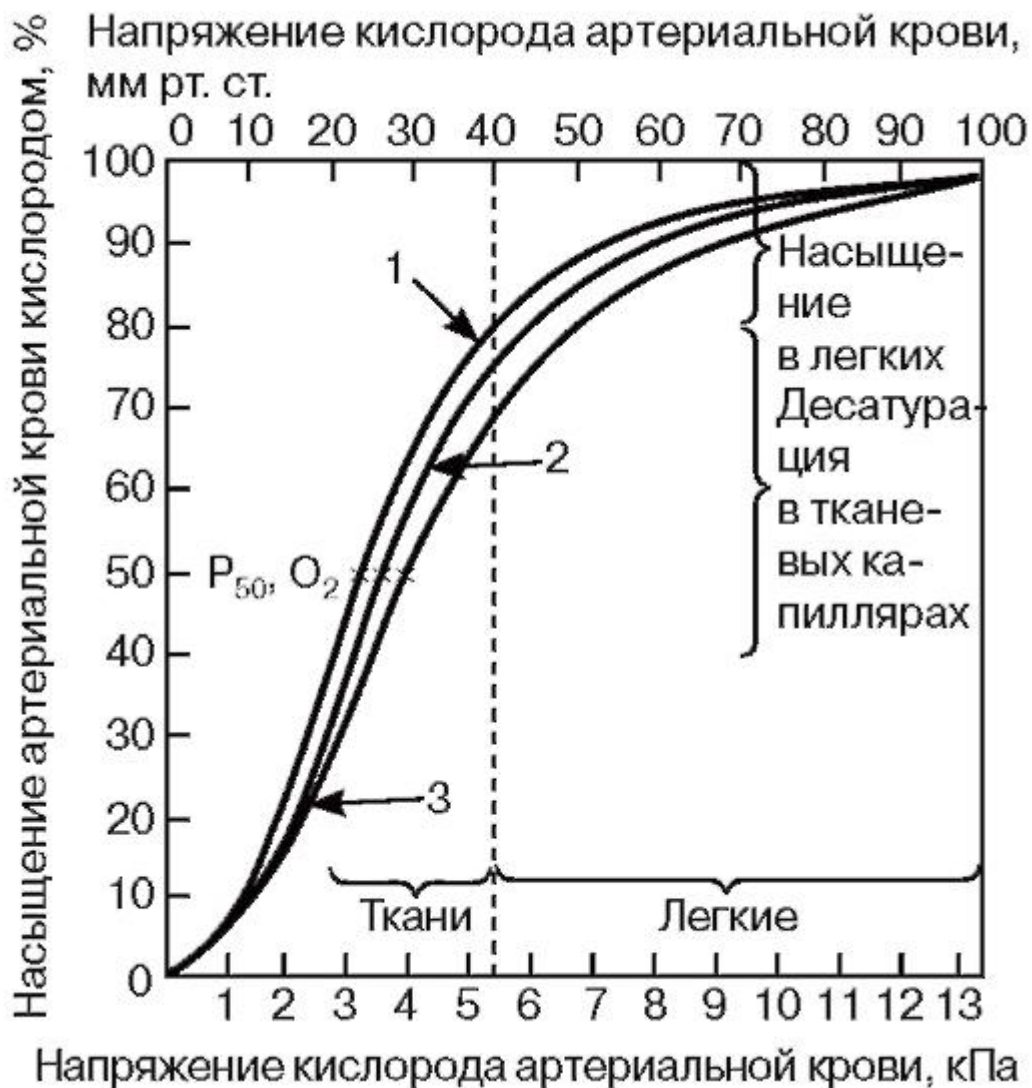


Рис. 9.4. Кривая диссоциации оксигемоглобина. Сродство гемоглобина к кислороду увеличивается: 1 - при уменьшении pCO_2 в крови, при увеличении pH плазмы крови, при уменьшении температуры ткани или уменьшении содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах (3); 2 - нормальная кривая при pH 7,4 и 37 °С. Сродство гемоглобина к кислороду уменьшается: при увеличении pCO_2 , при уменьшении pH плазмы крови, увеличении температуры крови и увеличении содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата

Соединение гемоглобина с молекулой O_2 называется *оксигемоглобином*. Сродство гемоглобина к кислороду и *диссоциация* оксигемоглобина (отсоединения молекул кислорода от оксигемоглобина) зависят от напряженности кислорода (pO_2), углекислого газа (pCO_2) в крови, pH крови, ее температуры и концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах. Так, это сродство повышают: увеличение pO_2 или снижение pCO_2 в крови, нарушение образования 2,3-ДФГ в эритроцитах. Напротив, повышение концентрации 2,3-ДФГ, снижение pO_2 крови, сдвиг pH в кислую сторону, повышение pCO_2 и температуры крови - уменьшают сродство гемоглобина к кислороду, тем самым облегчая ее отдачу тканям. 2,3-ДФГ связывается с β -цепями гемоглобина, облегчая отсоединение O_2 от молекулы гемоглобина (рис. 9.4). Увеличение концентрации 2,3-ДФГ наблюдается у людей, тренированных к длительной физической работе, адаптированных к длительному пребыванию в горах. Оксигемоглобин, отдавший кислород, называется *восстановленным*, или *дезоксигемоглобином*. В состоянии физиологического покоя у человека гемоглобин в артериальной крови на 97 % насыщен кислородом, в венозной - на 70 %. Чем выразенней потребление кислорода тканями, тем ниже насыщение венозной крови кислородом. При

интенсивной физической работе насыщение кислородом оттекающей от мышц венозной крови снижается до 15 %. Содержание гемоглобина в отдельном эритроците составляет 27,5-33,2 пикограмма. Снижение этой величины свидетельствует о гипохромном (т. е. пониженном), увеличение - о гиперхромном (т. е. повышенном) содержании гемоглобина в эритроцитах. Этот показатель имеет диагностическое значение. Например, гиперхромия эритроцитов характерна для В₁₂-дефицитной анемии, гипохромия - для железодефицитной анемии.

Старение и разрушение эритроцитов в организме

Эритроциты у человека функционируют в крови максимум 120 дней, в среднем 60-90 дней. Установлено несколько механизмов гибели стареющего эритроцита. Старение эритроцита сопровождается уменьшением содержания в нем ферментов, поддерживающих гликолиз - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др., что снижает образование АТФ в ходе метаболизма глюкозы. Дефицит энергии нарушает процессы восстановления формы эритроцитов, удаления ионов Ca²⁺, Na⁺ из эритроцита, защиту липопротеинов мембраны от окисления свободными радикалами кислорода, в мембране эритроцита уменьшается содержание сиаловых кислот. Увеличение концентрации Ca²⁺ в цитоплазме эритроцита активирует Ca²⁺-чувствительную транслоказу, усиливающую перенос молекул фосфатидилсерина, из бислоя мембраны эритроцита на ее внешнюю поверхность. Молекулы фосфатидилсерина, в нормальных условиях «экранируемые» сиаловыми кислотами, которые теряются стареющими эритроцитами, уже не защищают последних от контактов с макрофагами селезенки, костного мозга, печени. Макрофаги, имеющие рецепторы к молекулам фосфатидилсерина, опознают такие эритроциты как поврежденные и фагоцитируют их. Стареющие эритроциты разрушаются внутри сосудов (*внутрисосудистый гемолиз*) или же захватываются и разрушаются макрофагами в селезенке, купферовских клетках печени и в костном мозге (*внутриклеточный гемолиз*). Внутриклеточным гемолизом в сутки разрушается 80-90 % старых эритроцитов. В макрофагах после отщепления от молекулы гемоглобина гема, из последнего освобождается железо, а под влиянием биливердинредуктазы из молекулы гема образуется билирубин. Билирубин из мест разрушения гемоглобина транспортируется альбуминами, а также α- и β-глобулинами крови к печени с последующим выведением его через желчный проток в двенадцатиперстную кишку. Освободившееся железо депонируется в макрофагах, пополняя резерв Fe в организме. Молекулы гемоглобина расщепляются в макрофагах до аминокислот, пополняя аминокислотный резерв организма.

Внутрисосудистым гемолизом разрушается 10-20 % эритроцитов. Из них молекулы гемоглобина и гема поступают в плазму. Гемоглобин связывается с гликопротеином плазмы гаптоглобином и доставляется им для утилизации паренхиматозными клетками печени, что предупреждает поступление свободного гемоглобина в почки и тромбирование им их нефронов. Молекулы гема связываются белком плазмы - *гемопексином*, транспортируются им в печень, где подвергаются ферментному разрушению в паренхиматозных клетках до билирубина и железа.

Обмен железа в организме

В организме человека содержится 4-5 г железа в виде *резервного* (1/4) и *функционально активного* железа (3/4). 62-70 % функционально активного железа находится в гемоглобине эритроцитов, 5-10 % - в миоглобине, остальное - в тканях, где оно в составе металлосодержащих энзимов-цитохромов обеспечивает транспорт электронов по электронно-транспортной цепи митохондрий, синтез ДНК и деление клеток, входит в состав цитохромов P₄₅₀ мультиэнзимных комплексов в тканях печени, плаценты, легких, снижающих активность токсических веществ, поступающих из крови в эти ткани.

Резервное железо в организме человека постоянно переходит в функциональное и обратно. Так, за счет повторного использования костный мозг получает ежедневно 20-25 мг железа. Ионы железа (Fe²⁺) ежедневно всасываются в кишечнике из пищи. В

кишечнике более эффективна абсорбция Fe^{2+} , чем Fe^{3+} . Поэтому аскорбиновая кислота, фруктоза, аминокислоты (цистеин, метионин), поддерживая двухвалентную форму железа, ускоряют его абсорбцию. В кишечнике лучше абсорбируется биодоступное железо, входящее в состав гема (мясные продукты, кровяная колбаса), чем железо из пищи растительного происхождения. Абсорбция Fe^{2+} в желудочно-кишечном тракте зависит от возраста человека, функционального состояния его организма и составляет: у женщин детородного периода - 2,8 мг/день, молодых мужчин - 1 мг/день, стариков - 0,9 мг/день, беременных женщин - 3-3,5 мг/день. Дефицит железа в организме человека приводит к развитию гипохромной анемии.

Всасывание Fe^{2+} осуществляется в апикальной мембране энтероцитов тонкого кишечника. Из энтероцита Fe^{2+} поступает в капиллярную сеть кишечника, в кровотоке окисляется до трехвалентного Fe белком плазмы крови церулоплазмином и специализированными транспортными белками - трансферрином и трансферриновым рецептором («плавающий» в крови фрагмент рецептора трансферрина) и доставляется к костному мозгу, печени, где используется в митохондриях эритробластов для синтеза гема, депонируется в молекулах ферритина - в эритроблестах, макрофагах, клетках печени, скелетных мышцах. Внутри лизосом молекулы ферритина образуют большие аморфные нерастворимые агрегаты - *гемосидерин*. Таким образом, ферритин и гемосидерин - это формы резервного железа в клетках. Молекулы ферритина могут секретироваться из депонирующих железо клеток в плазму крови - в количествах, пропорциональных накоплению в клетках Fe. Поэтому уменьшение концентрации ферритина в сыворотке крови ниже 12 мкг/кг (в норме от 15 до 300 мкг/кг) является важнейшим признаком *железодефицитного состояния у человека*. В норме лишь 1/3 трансферрина плазмы насыщена Fe^{3+} . Количество Fe^{3+} , которое может быть связано трансферрином, называется *общей железосвязывающей способностью крови* и в норме составляет 45-72 мкмоль/л. Концентрация Fe в сыворотке крови у взрослых людей обоего пола составляет 9-29 мкмоль/л. С мочой выводится за сутки 60-100 мкг Fe.

Из клеточного резерва железо освобождается в двухвалентном состоянии (благодаря восстановлению энзимом ксантинооксидазой, аскорбиновой кислотой и др.). Высвобождение Fe^{2+} из макрофагов в плазму крови осуществляется их мембранным белком *ферропортином* - экспортером Fe^{2+} из депонирующей его клетки. Данная функция ферропортина в свою очередь регулируется *гепцидином*, белком плазмы крови, синтезируемым в печени. Гепцидин, связываясь с молекулами ферропортина на мембранах макрофагов или энтероцитов, индуцирует их интернализацию и деградацию, препятствуя тем самым выходу Fe^{2+} из макрофага и энтероцитов в кровь. Гепцидин при увеличении содержания железа в крови и тканях тормозит высвобождение депонированного железа из тканей, а также абсорбцию Fe^{2+} в кишечнике. Анемия и гипоксия подавляют синтез гепцидина, уменьшая его угнетающее действие на поглощение Fe в кишечнике и высвобождение в кровь Fe, депонированного в тканях, поскольку функция ферропортина не тормозится гепцидином.

Эритропоэз

Эритропоэз - процесс образования эритроцитов в костном мозге и включает следующие этапы: колониеобразующая клетка эритроцитарная (КОК-Э) → 1 проэритробласт (удвоение) → два базофильных эритроблеста I порядка → 4 базофильных эритроблеста II порядка → 8 полихроматофильных эритробластов I порядка → 16 полихроматофильных эритробластов II порядка → 32 полихроматофильных нормоблеста → 32 оксифильных нормоблеста → денуклеация нормобластов → 32 ретикулоцита → 32 эритроцита. Эритропоэз до формирования ретикулоцита занимает 5 дней. Эритропоэз у человека протекает в *эритробластических островках* костного мозга, представляющих собой ассоциацию макрофагов и эритроидных клеток, благодаря способности макрофагов адгезировать эритроидные клетки (от проэритроблеста до ретикулоцита) (рис. 9.5). Макрофаги островков фагоцитируют вытолкнутые из нормобластов ядра, обеспечивают

эритробласты ферритином и пластическими веществами, секретируют эритропоэтин и глюкозаминогликаны, последние повышают концентрацию ростковых факторов в островках. Из костного мозга ретикулоциты выходят в кровь и в течение суток созревают в эритроциты. По количеству ретикулоцитов в крови судят об интенсивности эритропоэза. У человека их количество составляет $5-10\%$. В 1 л крови у мужчин содержится $5,21 \times 10^{12}$ ($4,52-5,9 \times 10^{12}$), а у женщин - $4,6 \times 10^{12}$ ($4,1-5,1 \times 10^{12}$) эритроцитов. Уменьшение количества эритроцитов в единице объема крови называется *анемией*, увеличение - *эритроцитозом*. Последний может носить физиологический, приспособительный для организма человека характер (например, при подъеме в горы на высоту более 3000 метров над уровнем моря).

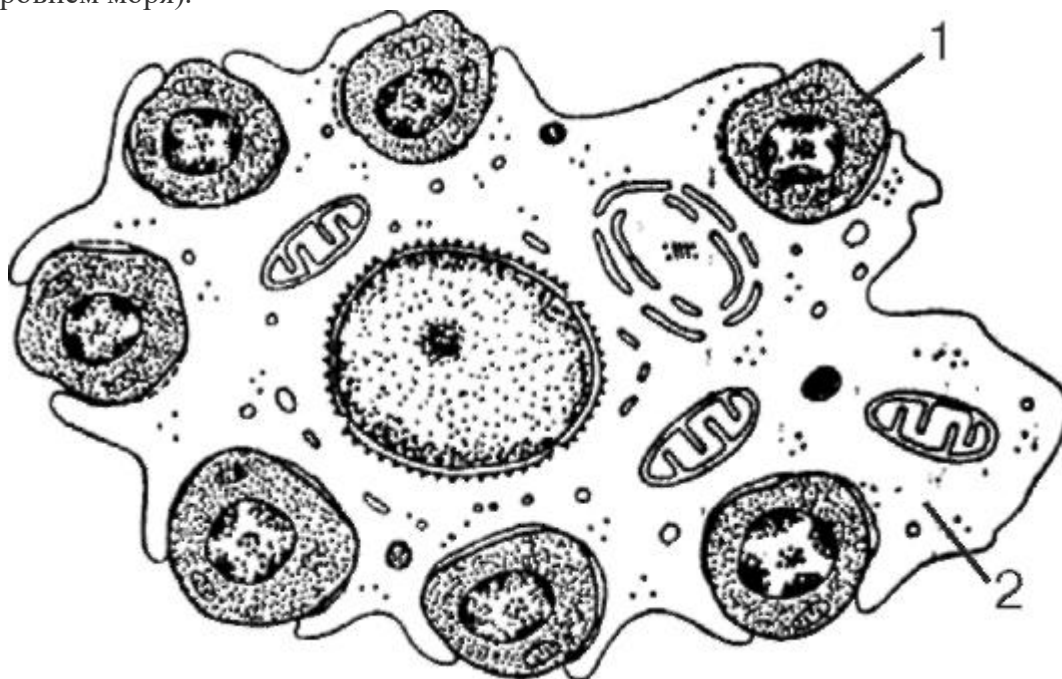


Рис. 9.5. Эритробластический островок костного мозга человека: 1 - эритробласт; 2 - цитоплазма макрофага

Регуляция эритропоэза

Эритропоэтин, секретируемый тубулярными и перитубулярными клетками почек (85-90 %), макрофагами костного мозга, купферовскими клетками и гепатоцитами (10-15 %), является основным гуморальным активатором эритропоэза. При прекращении образования эритропоэтина в организме эритропоэз прерывается. Синтез и секреция эритропоэтина производящими его клетками определяются уровнем обеспечения их кислородом. Нормальный уровень содержания O_2 в клетках почек, гепатоцитов и макрофагов препятствует формированию в их цитоплазме *индуцируемого гипоксией фактора-1α (ИГФ-1α)*, стимулирующего транскрипцию эритропоэтиновой иРНК и синтез эритропоэтина. При снижении кислородного обеспечения клеток почек (при снижении pO_2 до 20-40 мм рт. ст. в почечной артерии) нарастает содержание ИГФ-1α в цитозоле и его перемещение в ядро клетки, где ИГФ-1α специфически связывается с ДНК, вызывая экспрессию гена эритропоэтина. При гипоксии почечной ткани (например, после острой кровопотери) количество эритропоэтина возрастает в 100 раз и более - до 1-8 МЕ (международных единиц)/мл при норме - 0,01-0,08 МЕ/мл плазмы. Эритропоэтин тормозит апоптоз, активирует пролиферацию и дифференциацию КОК-Э, про- и эритробластов, синтез гемоглобина, энзимов, участвующих в формировании цитоскелета эритроцитов, увеличивает выход в кровь ретикулоцитов. Эритропоэз угнетают *ингибиторы эритропоэза*, образующиеся в организме, если обеспечение кислородом тканей превышает их потребность в нем. *Половые гормоны* - андрогены, а точнее, их 5-β-Н-метаболиты, увеличивают чувствительность клеток-предшественниц эритроидного ряда к эритропоэтину, что делает эритропоэз более интенсивным. Поэтому

после полового созревания у мужчин больше эритроцитов и гемоглобина, чем у женщин. Для поддержания эритропоэза, пролиферации и созревания эритроидных клеток, синтеза гемоглобина - в организм человека с пищей необходимо поступление должного количества витаминов и микроэлементов (глава 14).

9.3. ЛЕЙКОЦИТЫ

Эти клетки формируют мощный кровяной и тканевой барьеры против микробной, вирусной и паразитарной (гельминтной) инфекции, стимулируют регенерацию тканей. У взрослого человека в крови содержится $4-10 \times 10^9$ /л лейкоцитов. Увеличение их количества называется *лейкоцитозом*, уменьшение - *лейкопенией*. Различают физиологический и реактивный лейкоцитоз. К физиологическому лейкоцитозу относят:

- пищевой - возникает после приема пищи, носит перераспределительный характер;
- миогенный - наблюдается после тяжелой физической нагрузки;
- эмоциональный - связан с выбросом в кровь катехоламинов и кортикостероидов.

При физиологическом лейкоцитозе происходит небольшое и кратковременное увеличение числа лейкоцитов, отсутствуют изменения в лейкоцитарной формуле. Реактивный лейкоцитоз развивается при воспалительных процессах, инфекционных заболеваниях и вызван усиленным образованием лейкоцитов в костном мозге. Лейкопения имеет место только при заболеваниях, угнетающих гранулоцитопоэз, например, при лучевой болезни. Количественные изменения лейкоцитов обычно сопровождаются повышением или снижением их функциональной активности, которая во многом определяет устойчивость организма к инфекции. Лейкоциты, имеющие в цитоплазме зернистость, называются *гранулоцитами*, а не содержащие зернистости - *агранулоцитами*. Процентное отношение в крови лейкоцитов, происшедших из разных линий кроветворения, называется лейкоцитарной формулой (табл. 9.1).

Функции нейтрофильных гранулоцитов

Функции нейтрофильных гранулоцитов состоят в следующем:

- уничтожение проникшей в организм микробной инфекции;
- удаление (*фагоцитоз*) поврежденных клеток;
- секреция бактериоцидных и стимулирующих регенерацию тканей веществ.

Осуществляют они их, тесно взаимодействуя с макрофагами, Т- и В-лимфоцитами.

На важность функционального вклада нейтрофилов в защиту организма от инфекции указывает, например, тяжесть течения вызванных микробной инфекцией заболеваний у больных, страдающих сниженной продукцией или качественными нарушениями этих клеток. Зрелый нейтрофил содержит сегментированное на 2-5 долей ядро, уплотненный хроматин, а в цитоплазме - многочисленные мелкие секреторные гранулы трех типов.

Таблица 9.1. Лейкоцитарная формула

Количество и процентное содержание лейкоцитов в 1 мкл крови							
Общее число лейкоцитов в 1 л крови	Показатели	Гранулоциты				Агранулоциты	
		базофилы	эозинофилы	нейтрофильные		лимфоциты	моноциты
				палочкоядерные	сегментоядерные		
$4-10 \times 10^9$	В 1 мкл в %	1-5 0,2-0,75	100-250 1-4	180-400 1-5	3065-5600 55-68	1200-2800 25-39	200-700 1-9

Часть гранул, дающих положительную окраску на фермент миелопероксидазу, представлена лизосомами, которые содержат *лизоцим* (повреждает стенку бактерий),

низкомолекулярные катионные белки - *серпроцидины*, *дефенсины* и *кателицидины*, нарушающие дыхание и рост микроорганизмов и грибов, дефенсины повышают также проницаемость сосудов микроциркуляционного русла; протеазы и кислые гидролазы - позволяют нейтрофилам легко переваривать фагоцитированные объекты. Гранулы 2-го типа содержат *лактоферрин*, обладающий бактериостатическим действием, *траскобаламины I и III* - переносчики витамина В₁₂ в крови и лизоцим. Вещества гранул 3-го типа содержат *нейтрофилокины* и *кислые глюкозаминогликаны*, поддерживающие процессы регенерации тканей. Гранулы 2-го и 3-го типов нейтрофилов даже вне фагоцитоза постоянно секретируют биологически активные вещества - цитокины: *опухольнекротизирующий фактор-α*, *интерлейкин-1*, *интерлейкин-6*, *интерлейкин-11*. Вместе с такими же цитокинами, секретируемыми макрофагами в острой фазе заболевания, вызванного инфекцией, травмой (например, ожоговой), они стимулируют синтез и секрецию в кровь из печени *белков острой фазы*.

Нейтрофилы способны быстро мигрировать из крови и накапливаться в инфицированных или поврежденных участках организма благодаря образующимся в этих тканях *вазоактивным и хемотаксическим факторам (хемотрактантам)*, а затем фагоцитировать, т. е. захватывать и разрушать в фагоцитарных вакуолях поглощенные бактерии и поврежденные клетки. Вазоактивные факторы (дефенсины, гистамин, секретируемый под влиянием дефенсинов тучными клетками тканей) повышают проницаемость капилляров, что способствует миграции нейтрофилов в ткань. *Хемотрактанты* взаимодействуют с их рецепторами на поверхности нейтрофилов и направляют их движение из крови к воспаленному участку. Мощными хемотрактантами являются *N-формилпептиды* бактериального происхождения, *лейкотриены* и *эндотоксины*, секретируемые Т-лимфоцитами и макрофагами, активированными бактериями и продуктами их жизнедеятельности. Недостаточность хемотаксической активности нейтрофилов препятствует их накоплению в очаге воспаления, что способствует распространению инфекции в организме.

К таким последствиям приводит, например, нарушение хемотаксиса нейтрофилов у больных при ожоговой болезни, диабете, при низком содержании белка в рационе человека. Перед выходом в ткани нейтрофилы приклеиваются к эндотелию сосудов в районе воспаления с помощью адгезивных молекул - *интегринов (CD18β-2)* и *L-селективных* мембране лейкоцитов и *селективных E и P* на эндотелиальных клетках, экспрессируемых под влиянием *хемотрактантов*. При нарушении функций адгезивных молекул нейтрофилы не способны прикрепляться к эндотелию капилляра, а затем мигрировать из сосуда в инфицированную микроорганизмами ткань, что способствует распространению инфекции.

Через 30-60 секунд после контакта мембраны нейтрофила с бактерией в нем возникает «вспышка метаболизма» с образованием перекиси водорода, суперокисных ионов и гидроксильных радикалов. Последние окисляют галогены (Cl⁻, J⁻) мембран бактерий с образованием гипохлорной кислоты и далее хлораминов, поражающих микробы. Одновременно нейтрофилы секретируют лизоцим, лактоферрин, катионные белки, кислые и нейтральные гидролазы, поражающие фагоцитированные бактерии. Нейтрофилы в инфицированных тканях способны формировать *внеклеточные бактериоцидные ловушки*, представленные выделяемыми нейтрофилами нитями ДНК. Бактерии адгезируются к липким нитям ДНК, а бактерицидные соединения нейтрофилов - убивают их.

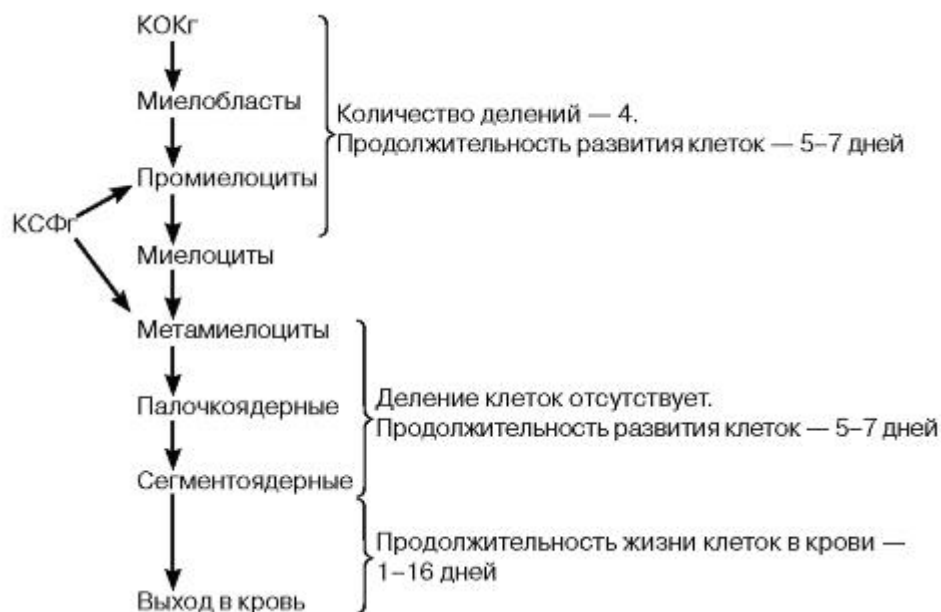


Рис. 9.6. Развитие нейтрофильных гранулоцитов. КОКг - колониеобразующая клетка гранулоцитарная. КСФг - колониестимулирующий фактор гранулоцитарный. Выделены отделы способных к делению (КОКг-миелоциты) и не размножающихся клеток (метамиеоциты-сегментоядерные) нейтрофильной линии лейкоцитов. КСФг активирует деление и усиливает функциональную активность нейтрофилов

Зрелые сегментоядерные нейтрофилы поступают из костного мозга в кровь (рис. 9.6) и составляют в ней до 50-70 %, палочкоядерные нейтрофилы - 1-5 %. Увеличение в крови последних - важный признак нарастания интенсивности нейтрофильного *гранулопоза*, а также остроты воспалительного процесса. Под *гранулоцитозом* понимают увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов в крови выше 10×10^9 л, под *нейтропенией* - снижение их числа ниже $1,5 \times 10^9$ л крови. Период полужизни циркулирующих в крови гранулоцитов составляет 6-8 часов, а полный - не более 30 часов.

Функции базофильных гранулоцитов

Функции базофильных гранулоцитов таковы:

- поддержание кровотока в мелких сосудах секрецией в них гепарина;
- активация роста новых капилляров;
- секреция хемоаттрактантов для эозинофилов, обеспечивающих их миграцию в ткани;
- защита кишечника, кожи и слизистых при инфицировании гельминтами и клещами;
- участие в формировании аллергических реакций немедленного типа;
- способность к фагоцитозу.

Базофильные гранулоциты образуются в костном мозге из КОК базофильной. Базофилы могут синтезировать или накапливать в гранулах их цитоплазмы биологически активные вещества, очищая от них ткани, а затем и секретировать их. Постоянно присутствуют в клетках:

- кислые глюкозаминогликаны - хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат и *гепарин* - основной антикоагуляционный фактор;
- *гистамин* - антагонист гепарина, активатор внутрисосудистого тромбообразования и стимулятор фагоцитоза, оказывает провоспалительное действие на ткань; вызывает расширение просвета прекапилляров и артериол;
- «*фактор, активирующий тромбоциты*», - вызывает агрегацию тромбоцитов и освобождение их содержимого;
- «*эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии*» и *лейкотриен С₄*, способствующие выходу эозинофилов из сосудов в места скопления базофилов;

- цитокины - фактор роста новых сосудов, активаторы кроветворения.

При повышении чувствительности организма к аллергенам в базофилах образуются биологически активные вещества - «медленно реагирующая субстанция анафилаксии», лейкотриен С₄, - вызывающие спазм гладкой мускулатуры мелких бронхов, что имеет место при бронхиальной астме. Активаторами выброса хемоатрактантов для эозинофилов и других соединений из гранул базофилов являются иммуноглобулин Е, синтез которого стимулируется, например, в инфицированном паразитами организме. Базофилы способны мигрировать из крови в ткани, в зону накопления паразитарного антигена. Выходу базофилов из кровотока в ткань предшествует их адгезия к поверхности венул, усиливаемая поступлением из воспаленной ткани *энтотоксина и интерлейкина-4*. Так, в местах локализации гельминтов (в кишечнике) или клещей (в коже) имеет место инфильтрация тканей базофилами, способствующими уничтожению этих паразитов. Основные хемотаксические факторы базофилов - лимфокины, секретируемые лимфоцитами в присутствии аллергена, а также калликреин, факторы комплемента С5, С6, С7. У здорового человека базофилы и тучные клетки, окружающие мелкие сосуды печени и легких, интенсивно секретируют гепарин, препятствующий образованию тромбов, что поддерживает нормальный кровоток в сосудах этих органов. В лейкоцитарной формуле доля базофилов составляет 0,25-0,75 %, или около 0,04 x 10⁹/л крови.

Функции эозинофильных лейкоцитов

Эозинофильные лейкоциты:

- защищают организм от паразитарной инфекции (шистозомы, трихинелы, гельминты, аскариды и др.);
- инактивируют и уменьшают концентрацию биологически активных соединений, образующихся при аллергических реакциях, секретируемых тучными клетками и базофилами;
- обладают фагоцитарной и бактериоцидной активностью.

Зрелый эозинофил имеет 2- или 3-дольчатое ядро и два типа гранул в цитоплазме. Большие гранулы содержат «специфический основной белок», эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин, токсичные для гельминтов; вещества, нейтрализующие гепарин, медиаторы воспаления; секретируют ферменты - фосфолипазу Д, инактивирующую «фактор, активирующий тромбоциты», синтезируемый базофилами, что предупреждает агрегацию тромбоцитов. Маленькие гранулы содержат кислую фосфатазу и арилсульфатазу В, нейтрализующую «медленно реагирующую анафилактическую субстанцию». Хемоатрактантами эозинофилов, вызывающими их накопление в инфицированных паразитами тканях, являются «лимфоцитарный хемоатрагтивный фактор», хемокины - *эотоксин и RANTES*, секретируемые Т-клетками, и «эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии», секретируемый базофилами после контакта этих клеток с аллергенами. Основными стимулами, вызывающими выброс из гранул эозинофилов биологически активных веществ в кровь и межклеточную жидкость, являются IgE и фактор, активирующий тромбоциты, связывающиеся с рецепторами эозинофилов. Так, например, эозинофилы повреждают шистосомулу (молодая форма шистозомы), секретируя в нее токсичные в микроконцентрациях белки своих гранул: специфический основной белок, эозинофильный катионный белок и эозинофильный нейротоксин, и вызывают гибель паразита, обеспечивая антипаразитарную защиту организма. Однако при аллергических заболеваниях, например при бронхиальной астме, эти токсические белки эозинофилов накапливаются в тканях, участвующих в аллергических реакциях (перибронхиальная ткань легких при бронхиальной астме), поражают бронхиальные эпителиальные клетки, вызывая их слущивание, что делает более тяжелым течение заболевания. Эозинофилы образуются в костном мозге из КОК эозинофильной. В крови человека содержится 1-4 % эозинофилов, или 0,15-0,25 x 10⁹/л крови. Увеличение их количества (*эозинофилия*) свидетельствует о

возможной паразитарной инфекции или аллергическом заболевании. В физиологических условиях эозинофилы накапливаются в тканях, контактирующих с внешней средой (легкие, желудочно-кишечный тракт, кожа, урогенитальный тракт), формируя тканевой барьер против паразитарной инфекции. В этих тканях их количество превышает содержание в крови в 100-300 раз.

Функции моноцитов-макрофагов

Моноциты-макрофаги обеспечивают:

- фагоцитарную защиту организма против микробной инфекции;
- токсический эффект метаболитов макрофагов на паразиты в организме человека;
- участие в иммунном ответе организма и воспалении;
- регенерацию тканей за счет активации в них пролиферации фибробластов, гладкомышечных клеток сосудов и эндотелия; противоопухолевую защиту;
- регуляцию гемопоэза;
- фагоцитоз старых и поврежденных клеток крови; активацию продукции острофазных белков печенью, благодаря секреции макрофагами интерлейкинов, стимулирующих в ней их синтез.

В различных тканях тела человека моноциты дифференцируются в тканевые макрофаги, где продолжительность их жизни составляет не менее 3 недель. Моноциты-макрофаги имеют аэробный гликолиз, обеспечивающий энергией их фагоцитарную активность. Макрофаги функционируют также в анаэробных условиях (например, в полости абсцесса), используя для генерации энергии гликолитический путь. Макрофаги распознают микроорганизмы, поврежденные клетки, медиаторы, гормоны, лимфокины с помощью рецепторов своей плазматической мембраны. Цитотоксическое действие на опухолевые клетки, токсоплазмы (кокцидии, паразитические простейшие), лейшмании и возбудителей малярии макрофаги оказывают, генерируя свободные радикалы O_2 -супероксид, перекись водорода, гидроксильные радикалы и др. Макрофаги человека секретируют в кровь и тканевую жидкость более 100 биологически активных веществ с молекулярной массой от 32 (анион супероксида) до 440000 (фибронектин). Функция этих веществ: стимуляция пролиферации остеобластов и лимфоцитов, продукции фибробластами КСФ γ , интерлейкина-1; активация гемопоэза (секреция КСФ γ , КСФ δ , эритропоэтина), механизмов воспаления (простагландины, лейкотриены В, U, С, D, E, тромбосан); цитотоксический и цитостатический эффекты на опухолевые клетки (опухольнекротизирующий фактор (ОНФ)); интерлейкин-1 и ОНФ повышают температуру тела через терморегуляторные центры гипоталамуса. Под моноцитозом понимают увеличение абсолютного их количества свыше 800 клеток/мкл.

Регуляция грануло- и моноцитопоэза

Образование гранулоцитов (гранулоцитопоэз) и моноцитов (моноцитопоэз) у человека протекает в костном мозге. Нейтрофилопоэз стимулирует *колониестимулирующий фактор гранулоцитарный (КСФ δ)*, секретируемый моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами, а угнетают функционирующие по принципу отрицательной обратной связи секретируемые нейтрофилами *кейлоны* (тканеспецифические ингибиторы синтеза ДНК в клетках-предшественниках) и *лактоферрин*. Эозинофилопоэз стимулируют ИЛ-5, а также ИЛ-3; продукцию базофилов - ИЛ-4 и ИЛ-3; моноцитопоэз - *колониестимулирующий фактор моноцитарный (КСФ μ)*. В результате под влиянием данных гемопоэтических цитокинов развивается эозинофильный, базофильный лейкоцитозы и моноцитоз. Моноцитопоэз тормозят простагландины серии E, α - и β -интерфероны, секретируемые моноцитами, что снижает уровень моноцитов в крови.

9.4. ЛИМФОЦИТЫ. ЛИМФОПОЭЗ. РЕГУЛЯЦИЯ ЛИМФОПОЭЗА

Лимфоциты крови представлены группой морфологически сходных, но функционально различных лейкоцитов, общее количество которых составляет 1200-2800 клеток в 1 мкл крови. Количество лимфоцитов в крови примерно равно 2 % их общего количества (98 % лимфоцитов находится в ткани и лимфе). Продолжительность жизни различных видов лимфоцитов колеблется от нескольких часов до многих лет. По функциональным свойствам (по экспрессии различных антигенов в их мембране) выделяют субпопуляции Т- и В-лимфоцитов. В крови содержится $0,7-2,4 \times 10^9/\text{л}$ Т-лимфоцитов и $0,1-0,6 \times 10^9/\text{л}$ В-лимфоцитов.

Функции лимфоцитов:

- обеспечение реакции иммунитета - специфической защиты от чужеродных и измененных собственных антигенов организма (аутоантигенов), которая осуществляется посредством выработки антител (гуморальный иммунитет) или контактным воздействием клеток-эффекторов иммунной системы (клеточный иммунитет);

- регуляция деятельности других клеток крови в иммунологических реакциях;

- регуляция процессов роста, дифференциации и регенерации тканей посредством контактных взаимодействий и секреции цитокинов (лимфокинов).

В постнатальном периоде у человека основные лимфоидные органы - костный мозг и тимус, в которых происходят размножение и дифференциация лимфоцитов до воздействия антигена на иммунную систему. Данный процесс называется *лимфопоэзом*. Антигензависимый, продолжающийся после лимфопоэза процесс дифференцирования лимфоцитов называется *иммунопоэзом* и рассматривается в главе 10.

Развитие В- и Т-клеток. В костном мозге КОК лимфоидная дифференцируется в про-В-клетки, которые в свою очередь быстро дают потомство пре-В-клеток. Образующиеся далее незрелые В-клетки дифференцируются в зрелые В-клетки. Зрелые В-клетки покидают костный мозг и заселяют вторичные лимфоидные ткани - селезенку, лимфатические узлы. Регуляция В-лимфопоэза в костном мозге осуществляется стромальными клетками, секретирующими цитокины, регулирующие рост и дифференциацию В-клеточной линии (фактор стволовой клетки, интерлейкин-11, 7, 4, 2 и др.). Угнетают В-лимфопоэз ИЛ-1 α , ОНФ- α , интерферон- γ , стероидные гормоны. Если зрелые В-клетки в течение нескольких дней не встречаются с антигеном - они погибают. В случае же встречи и связывания антигена В-клетки пролиферируют и дифференцируются в короткоживущие плазматические клетки, секретирующие антитела против поступившего в организм антигена (чужеродного белка - микробного, вирусного и т. д.) или собственных антигенов - аутоантигенов, образовавшихся в тканях собственного организма, например, при ожоговой травме. Часть В-клеток дифференцируются в долгоживущие клетки, хранящие иммунную память о данном антигене.

Развитие Т-клеток также начинается от КОК лимфоидной, поступающей из периферической крови в ткань тимуса. Под влиянием цитокинов стромы тимуса КОК лимфоидная дифференцируется в про-Т-клетку, затем пролиферирует и дифференцируется в раннюю и далее - в позднюю пре-Т-клетку. Из последней формируется CD4⁺/CD8⁺ - Т-клетки, дающие начало CD4⁺ Т-клеткам (хелперам) и CD8⁺ цитотоксическим Т-клеткам. В свою очередь CD4⁺ Т-клетки подразделяются на подгруппы Th-1 и Th-2, различающиеся функциональными свойствами. Дифференциация CD4⁺ Т-клеток в Th-1 развивается под влиянием ИЛ-12 и интерферона- γ , а в Th-2 - ИЛ-4.

Развитие и функциональная активность Т- и В-линий лимфоцитов регулируется не только цитокинами, но и нервной и эндокринной системами. Нервные окончания, имеющие прямые синапсоподобные контакты с иммунными клетками, обнаружены в первичных и вторичных лимфоидных органах, на Т- и В-клетках имеются рецепторы субстанции P (медиатор пуриnergических волокон), β -адренорецепторы, мускаринчувствительные и никотинчувствительные холинорецепторы; на пре-В-клетках - α_1 -адренорецепторы. Сигналы, воспринимаемые данными рецепторами, усиливают

пролиферацию тимоцитов и преВ-клеток, иммунные клетки активируют секрецию цитокинов. На иммунных клетках имеются рецепторы глюкокортикоидов, гормона роста, эстрадиола и тестостерона и др., что делает функции этих клеток чувствительными к контролю эндокринной системы. Так, глюкокортикоиды, блокируя секрецию ИЛ-1, 2, 5, 6, 12 иммунными клетками, снижают провоспалительные эффекты данных цитокинов. Напротив, эстрогены, активируя клетки иммунной системы, повышают устойчивость организма женщин к инфекции.

9.5. ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ. ГЕМОСТАЗ

Тромбоциты препятствуют внезапной потере крови, быстро закупоривая место повреждения кровеносных сосудов вначале временной, а затем постоянной тромбоцитарной пробкой. Они способствуют превращению фибриногена в фибрин в поврежденном участке кровеносного сосуда; поддерживают целостность стенки кровеносных сосудов; обладают антипаразитарной активностью, например, поражая шистосомы, трематоды (долгоживущие паразиты, вызывающие поражение внутренних органов человека - легких, печени и др.).

Тромбоциты имеют дисковидную форму, диаметр их от 2 до 5 мкм, объем 5-10 мкм³ (рис. 9.7). В тромбоците выделяют несколько зон, выполняющих разные функции: периферическую, золь-геля, внутриклеточных органелл. На наружной поверхности периферической зоны тромбоцита располагается слой толщиной до 50 нм, содержащий плазматические факторы свертывания крови, энзимы, рецепторы, необходимые для активации тромбоцитов, их адгезии (приклеивания к субэндотелию) и агрегации (приклеивания друг к другу). *Периферическая зона* мембраны тромбоцита содержит «мембранный фосфолипидный фактор 3» - «фосфолипидную матрицу», формирующую активные коагуляционные комплексы с плазменными факторами свертывания крови. Мембрана богата арахидоновой кислотой, из которой фермент мембраны - фосфолипаза А₂ образует свободную арахидоновую кислоту для синтеза простагландинов, из метаболитов последних формируется короткоживущий агент - тромбоксан А₂, вызывающий мощную агрегацию тромбоцитов. Фосфолипаза А₂ активируется при контакте тромбоцита с адгезивными белками субэндотелия - коллагеном и с фактором Виллебранда, что имеет место при повреждении эндотелия кровеносных сосудов.

В липидный бислой мембраны тромбоцита «встроены» гликопротеины I (субъединицы Ia, Ib, Ic), II (субъединицы IIa, IIb), III (субъединицы IIIa, IIIb), IV, V, VI, которые обуславливают адгезивные и агрегационные функции тромбоцитов. Ia - это рецептор адгезии (приклеивания) тромбоцитов к коллагену субэндотелия. Комплекс «Ib - фактор свертывания крови IX» на мембране тромбоцита обеспечивает его приклеивание к фактору Виллебранда, что необходимо для адгезии пластинок на поврежденный субэндотелий. Ic - взаимодействуя с адгезивным белком субэндотелия фибронектином, обеспечивает адгезию (приклеивание) пластинки к субэндотелию. IIa и IIb - необходимы для всех видов агрегации тромбоцитов. IIIa с гликопротеином IIb образуют Ca²⁺-зависимый комплекс, связывающий на тромбоцитах фибриноген, что обеспечивает дальнейшую агрегацию тромбоцитов, рост тромбоцитарного тромба и его ретракцию (сокращение), уплотняющую сгусток.

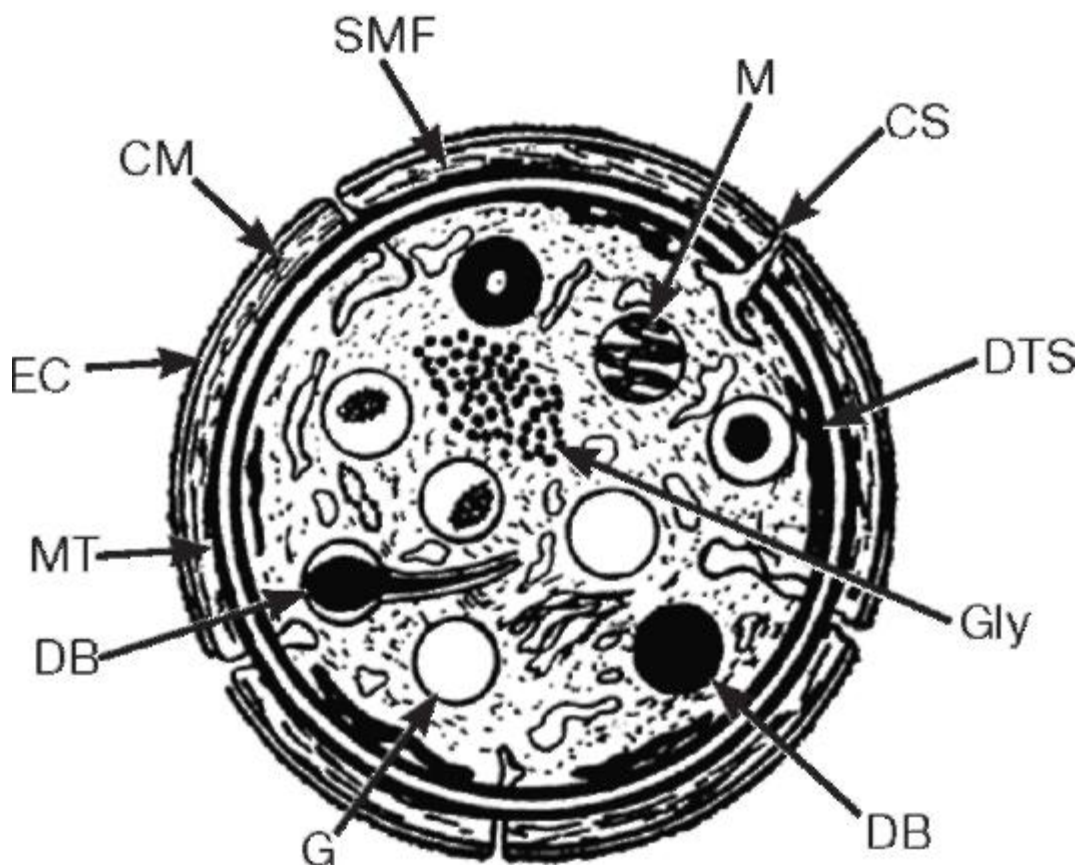


Рис. 9.7. Ультраструктурная организация тромбоцита. Сечение, параллельное горизонтальной плоскости: EC - периферическая зона тромбоцита; CM - трехслойная мембрана; SMF - субмембранный филамент; MT - микротрубочки; Gly - гликоген. Зона органелл: M - митохондрии; G - гранулы; DB - плотные гранулы; DTS - система плотных трубочек; CS - система открытых канальцев

V - гидролизует тромбином, поддерживает агрегацию тромбоцитов. Недостаток в мембране тромбоцитов различных субъединиц гликопротеинов I-V вызывает повышенную кровоточивость, связанную или с непрочным закреплением тромба, или с рыхлостью тромбоцитарного тромба, легко разрушаемого давлением крови. Агрегация тромбоцитов стимулируется также молекулами АДФ, активирующими в их мембране пуриновые рецепторы. Участки молекул гликопротеинов мембраны тромбоцитов содержат антигенные группы, формирующие *тромбоцитарную систему антигенов HPA* (от *Human Platelet Antigens*) и систему антигенов АВО, идентичную эритроцитарной.

К нижнему краю периферической зоны тромбоцита прилегает зона *золя-геля гиалоплазмы*, отделяющая зону внутриклеточных органелл. В указанной зоне вдоль края клетки располагается сократительный аппарат тромбоцита - краевое кольцо микротрубочек, контактирующее с микрофиламентом. При стимуляции тромбоцита кольцо микротрубочек, сокращаясь, смещает гранулы к центру тромбоцита («централизация гранул»), сжимает их, вызывая секрецию содержимого гранул через систему открытых канальцев в плазму крови. Сокращение кольца микротрубочек позволяет тромбоциту образовывать псевдоподии (выросты цитоплазмы), что увеличивает его способность к агрегации.

Зона органелл содержит плотные и α-гранулы I и II типа. Плотные гранулы содержат АДФ, АТФ, кальций, серотонин, норадреналин и адреналин. Кальций участвует в регуляции адгезии, сокращения, секреции тромбоцитов, активации его фосфолипаз и, следовательно, продукции в мембране тромбоцитов простагландинов, необходимых для образования тромбксана А₂. При адгезии тромбоцитов к стенке сосуда начинается секреция в больших количествах АДФ, которая усиливает приклеивание циркулирующих

тромбоцитов к адгезированным - т. е. агрегацию тромбоцитов, поддерживая тем самым и рост тромбоцитарного агрегата. Реакция «освобождения гранул» усиливает секрецию серотонина, вызывающего вазоконстрикцию в районе поврежденного участка ткани, что уменьшает кровотечение из нарушенных травмой сосудов. α -гранулы I типа тромбоцитов содержат антигепариновый фактор тромбоцитов 4, фибринстабилизирующий фактор XIII, тромбоцитарный ростовой фактор, тромбоспондин (гликопротеин G). АДФ, тромбин, адреналин, действуя на тромбоцит, вызывают секрецию α -гранулами I типа антигепаринового фактора тромбоцитов 4, нейтрализующего молекулы гепарина и гепариноподобные субстанции эндотелия, что усиливает агрегацию тромбоцитов. Тромбоспондин, взаимодействуя с фибриногеном на поверхности активированных тромбоцитов, усиливает формирование тромбоцитарных агрегатов. Тромбоцитарный ростовой фактор - полипептид секретруется в кровь тромбоцитами, стимулирует рост гладких мышц сосудов и фибробластов, продукцию соединительной ткани в стенке кровеносных сосудов, поддерживает ее целостность. Поэтому у больных с тромбоцитопенией имеется сниженная устойчивость стенки капилляра, поэтому петехии (точечные кровоизлияния в коже) появляются вслед за легкими травмами или изменениями давления крови на стенку сосуда.

α -гранулы II типа содержат лизосомальные ферменты (кислые гидролазы). Большая часть гранул в тромбоците исчезает после его адгезии или агрегации. Данный эффект получил название «реакции освобождения гранул». Он имеет место после активации тромбоцитов различными биологически активными веществами: тромбоксаном A_2 , АДФ, адреналином, тромбином, протеолитическими ферментами, бактериальными эндотоксинами, коллагеном, вследствие чего эти вещества активируют адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Тромбоцитопоэз и его регуляция

Тромбоцитопоэз (образование тромбоцитов в организме) осуществляется в костном мозге и включает следующие этапы: колониеобразующая единица мегакариоцитарная (КОК-мег) → промегакариобласт → мегакариобласт → промегакариоцит → зрелый мегакариоцит → тромбоцитогенный мегакариоцит-тромбоциты (рис. 9.8). Истинные митозы, т. е. деление клеток, присущи только КОК-мег. Для промегакариобластов и мегакариобластов характерен эндомитоз, т. е. удвоение ДНК в клетке без ее деления. После остановки эндомитоза, в основном после 8-, 16-, 32-, 64-кратного удвоения ДНК, мегакариобласт начинает дифференциацию до тромбоцитогенного мегакариоцита, образующего тромбоциты. Тромбоцитопоэз активируется гемопоэтическим цитокином - *тромбопоэтином*, взаимодействующим с интерлейкином-3. Стимулируют образование тромбопоэтина уменьшение мегакариоцитов и их предшественников в костном мозге, тромбоцитопения, вызванная усиленным использованием тромбоцитов при формировании тромба.



Рис. 9.8. Схема дифференцировки клеток мегакариоцитарной серии: СКК - стволовая кроветворная клетка; КОКгммэ - колониеобразующая клетка гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарная; КОКэрмег - КОК эритроцитарно-мегакариоцитарная; КОКмег - КОК мегакариоцитарная; КОКмег-1 - менее дифференцированная; КОКмег-2 - более дефференцированная колониеобразующая клетка мегакариоцитарная. Цифрами 0,07, 0,48, 0,74 обозначена вероятность вовлечения клетки-предшественницы в мегакариоцитарную дифференциацию, т. е. по мере снижения пролиферативного потенциала КОКмег возрастает вероятность ее дифференциации в мегакариобласт

В костном мозге тромбоцитарные мегакариоциты локализованы на поверхности синусного эндотелия. Часть их цитоплазматических отростков на 1-2 мкм проникает в просвет синусоида костного мозга через эндотелий и фиксирует мегариоцит на эндотелии, выполняя функцию «якоря». Вторая часть отростков, представленных цитоплазматическими лентами до 120 мкм в длину и числом 6-8, проникает через эндотелий в просвет синусоида костного мозга. Эти отростки называются *протромбоцитами*. В просвете синусоида цитоплазма протромбоцита после локальных сокращений разрывается, образуя до 1000 тромбоцитов, которые поступают из просвета синусоидов в русло циркулирующей крови. Часть протромбоцитов или их фрагментов, содержащих до 100 тромбоцитов, также может выходить из синусоида костного мозга в кровь и достигать микроциркуляторного русла легких, где из них освобождаются тромбоциты. Поэтому количество тромбоцитов оказывается более высоким в легочных венах, чем в легочной артерии. Количество тромбоцитов, образовавшихся в легких, может достигать 7-17 % массы тромбоцитов в крови. Количество тромбоцитов в крови взрослого человека достигает $150-375 \times 10^9/\text{л}$; у детей - $150-250 \times 10^9/\text{л}$. Общая популяция тромбоцитов представлена циркулирующими в крови (70 %) и находящимися в селезенке (30 %). Накопление тромбоцитов в селезенке возникает из-за их медленного движения через извилистые селезеночные корды, занимающего до 8 минут. Сокращение селезенки (например, вызванное адреналином) освобождает депонированные тромбоциты в общий кровоток. *Тромбоцитопенией* называют содержание тромбоцитов в крови взрослого ниже

150 x 10⁹/л. Продолжительность жизни тромбоцитов - 6,9-9,9 дня. Механизмы свертывания крови (гемостаза)

Реакция тромбоцитов на нарушение целостности сосудистой стенки развивается параллельно реакции самих сосудов на повреждение - их сокращению в месте повреждения, вызывающему шунтирование крови выше поврежденного участка сосуда. Данная сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение сосудистой стенки первой останавливает кровотечение из микрососуда и поэтому называется сосудисто-тромбоцитарным, или *первичным гемостазом*. Формирование и закрепление тромбов с помощью плазменных факторов свертывания называют *вторичным коагуляционным гемостазом*. Первичный гемостаз начинается с приклеивания тромбоцитов рецепторами гликопротеинов I к фактору Виллебранда, фибронектину и коллагену субэндотелия поврежденных тканей. Адгезированные тромбоциты являются основой для агрегации, т. е. приклеивания к ним других тромбоцитов, приносимых с кровью к участку поврежденного сосуда. Возникающая агрегация тромбоцитов активируется агрегантами - АДФ, высвобождающимся из плотных гранул тромбоцитов, тромбоксаном А₂, образующимся в их мембране.

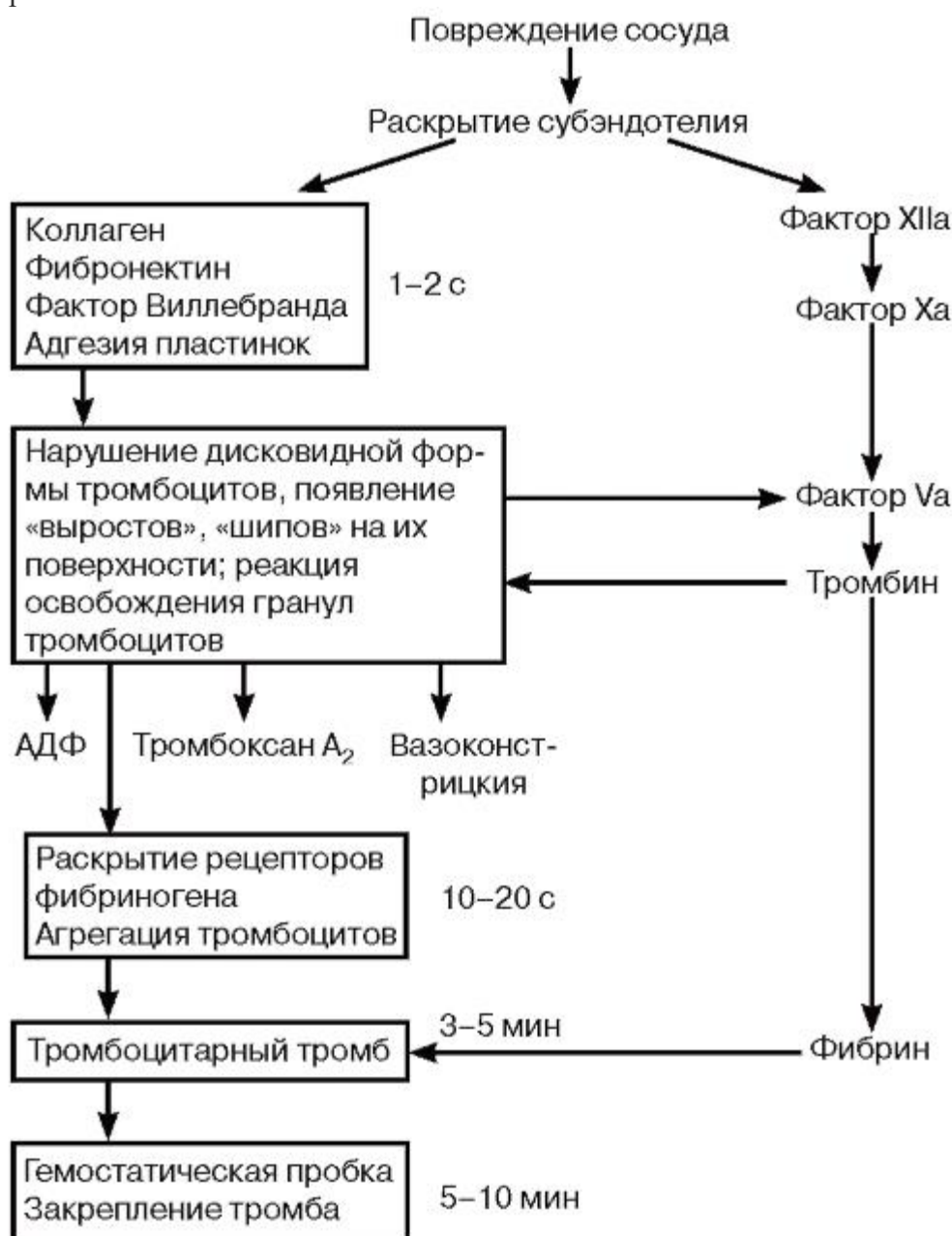


Рис. 9.9. Последовательность формирования и закрепления тромба с помощью плазменных факторов свертывания при «внутреннем» пути активации свертывания крови. Время указывает на продолжительность процесса после контакта крови с субэндотелием

Агреганты стимулируют взаимодействие мембранных гликопротеинов IIb и IIIa с фибриногеном, гликопротеина V - с тромбином. Но в основном вторую волну агрегации тромбоцитов обеспечивают тромбоксан A_2 и тромбин. Мощным стимулом для образования тромбксана A_2 в мембране тромбоцита являются коллаген и фактор Виллебранда, активирующий фосфолипазу A_2 . Сильный агрегационный эффект оказывает тромбин, который образуется на мембране тромбоцитов при участии плазменного фактора V и гликопротеина V мембраны тромбоцитов. В ходе агрегации тромбоцитарный тромб уплотняется и сокращается. Его формирование усиливается с образованием фибрина (фибринового тромба) вследствие активации плазменной системы свертывания крови (рис. 9.9).

Система свертывания крови

Система свертывания крови останавливает окончательно кровотечение из поврежденных сосудов благодаря образованию *фибриновых тромбов*. В физиологических условиях в плазме крови большинство факторов свертывания содержатся в виде неактивных форм ферментов, обозначаемых римскими цифрами: I, II, VIII, IX, X, XI, XII, XIII (табл. 9.2). Повреждение тканей, эндотелия сосуда или клеток крови вызывает каскадную реакцию активации этих ферментов, которая приводит к образованию фибриновых нитей, формирующих сеть тромба (рис. 9.10). Начало каскадной реакции связано с контактом крови либо с поврежденными тканями, окружающими сосуда (*внешний путь активации свертывания крови*), либо с контактом крови с поврежденным участком сосудистой стенки (например, атеросклеротической бляшкой), с разрушающимися клетками крови (*внутренний путь активации свертывания крови*).

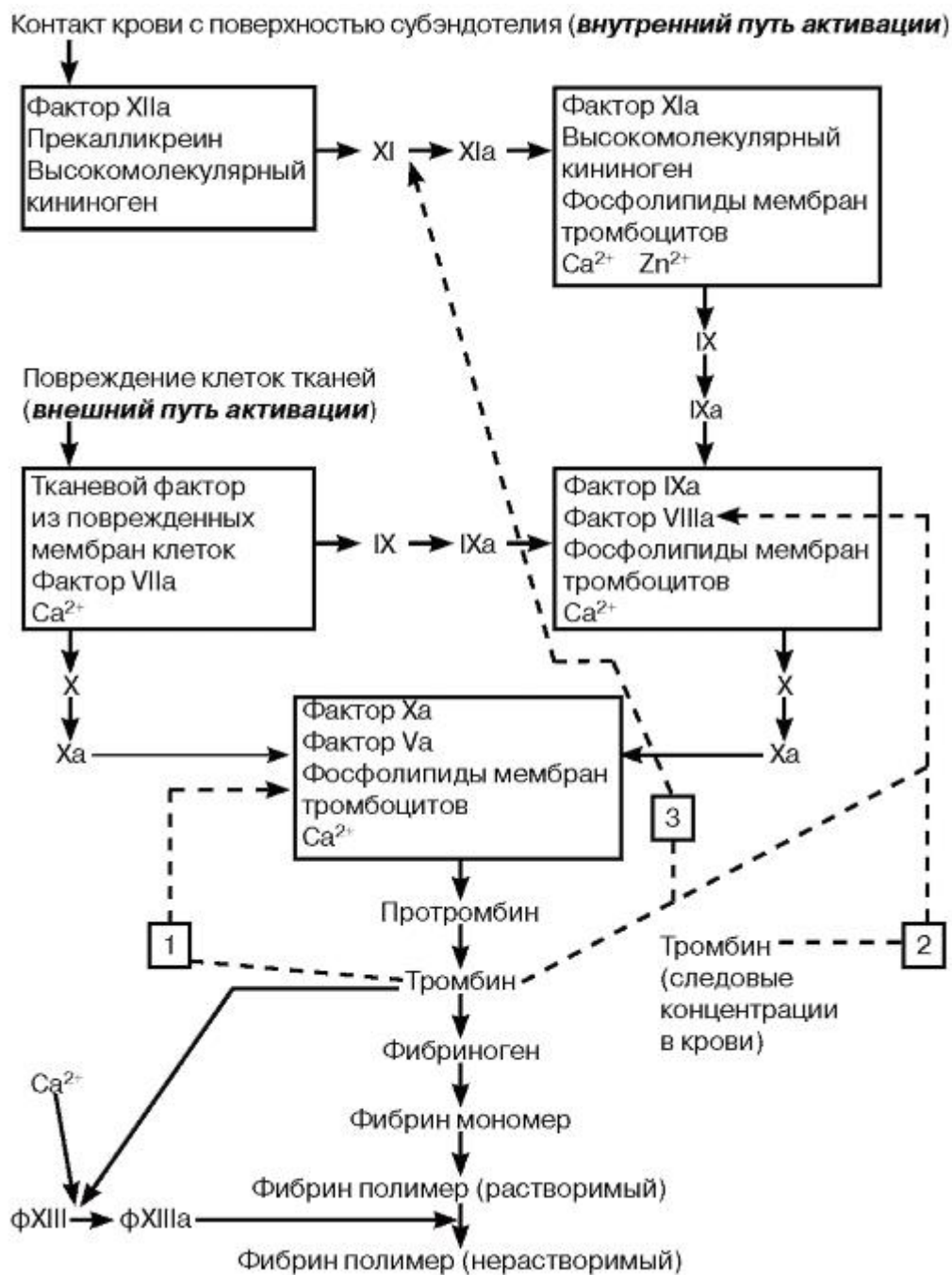


Рис. 9.10. Схема формирования коагуляционного гемостаза: 1 - активация тромбином ф. V; 2 - активация тромбином ф. VIII, высвобождаемым из связи с ф. Вилленбранта; 3 - активация тромбином ф. IX. Контакт крови с поверхностью субэндотелия активирует «внутренний» путь свертывания крови; контакт крови с поврежденными клетками ткани активирует «внешний» путь активации свертывания крови

При *внешнем пути* из мембраны поврежденных клеток тканей в плазму крови высвобождается *тканевой фактор* - трансмембранный белок. Тканевой фактор с активированным им фактором свертывания крови VII активируют фактор X. Далее фактор X_a (а-активированный) в присутствии ионов кальция соединяется с тканевыми фосфолипидами и фактором V. Образовавшийся данный комплекс (он называется протромбиназой) через несколько секунд после его формирования превращает часть протромбина в тромбин. Тромбин начинает действовать как протеолитический фермент на фибриноген, превращая его в фибрин мономер, а также активирует фактор V, тем самым дополнительно ускоряя превращение протромбина в тромбин.

Таблица 9.2. Факторы свертывания крови

Фактор	Период полу жизни	Молекулярная масса (дальтон)	Нормальная концентрация в плазме (мкг/мл)
I - фибриноген	3,7 дня	340000	1500-4000
II - протромбин	2,8 дня	72 500	150
III - тканевой фактор (трансмембранный белок)	-	37 000	0
IV - ионы кальция	-	4008	0,9-1,2 ммоль/л
V - проакцелерин	15-24 ч	330000	10
VII - проконвертин	1,2-6 ч	48 000	Менее 1
VIII - антигемофильный фактор	5-12 ч	Более 1 000000	16
VIII - фактор Виллебранда	24-40 ч	Более 1 000000	Менее 0,5
IX - тромбопластин плазмы, фактор Кристмаса	20-24 ч	57 000	5
X - фактор Стюарта- Проуэра	32-48 ч	59 000	8
XI - плазменный предшественник тромбопластина	40-48 ч	160000	5
XII - фактор Хагемана	48-52 ч	76 000	35
XIII - фибрин- стабилизирующий фактор	5-12 дней	320000	20
Плазминоген	2,2 дня	90000	150
Прекалликреин (фактор Флетчера)	-	85 000	30
Высокомолекулярный кининоген	-	150000	80

При *внутреннем пути* контакт плазмы с разрушенными тромбоцитами и эритроцитами, с субэндотелием поврежденного сосуда активирует фактор XII. Фактор XII_a (а-активированный), взаимодействуя с высокомолекулярным кининогеном плазмы, превращает фактор XI в фактор XI_a. Реакция ускоряется прекалликреином плазмы. XI_a активирует фактор IX (тромбопластин плазмы), образующийся фактор IX_a формирует комплекс: «фактор IX_a + фактор VIII_a (антигемофильный фактор) + тромбоцитарный фосфолипид (тромбоцитарный фактор 3) + Ca²⁺». Этот комплекс активирует фактор X. Далее факторы X_a и V_a, взаимодействуя с фосфолипидной поверхностью клетки в присутствии Ca²⁺, образуют новый комплекс, называемый *кровавой протромбиназой*, превращающей протромбин в тромбин. Особую роль в повышении активности протромбиназы играет тромбоцитарный фактор 3. Его отсутствие снижает в 1000 раз активность протромбиназы, замедляет свертывание крови. Дефицит тромбоцитарного фактора 3 при тромбоцитопении приводит к повышенной кровоточивости при повреждении кровеносных сосудов. Неферментные белки-акселераторы - факторы V и VII при взаимодействии с фосфолипидными поверхностями тромбоцитов и участками мембран других поврежденных клеток ускоряют образование протромбиназы. Таким образом, оба пути активации свертывания крови приводят к образованию протромбиназы, превращающей протромбин в тромбин. *Тромбин* - активный протеолитический фермент, отщепляет от молекулы фибриногена 4 пептида мономера. Каждый из мономеров имеет 4 свободные связи. Соединяясь с их помощью друг с другом:

конец к концу, бок к боку, - мономеры в течение нескольких секунд формируют сеть волокон фибрина.

Под влиянием тромбина происходит выброс фактора XIII из α -гранул тромбоцитов на их поверхность, что укрепляет связи фибрина с тромбоцитами, повышает устойчивость фибринового сгустка к фибринолизу. Внешний путь активации свертывания крови до формирования фибринового сгустка занимает около 15 секунд, а внутренний - 2-10 минут. Под влиянием фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII) в фибрине образуются дополнительные дисульфидные связи, и сеть фибриновых волокон становится прочной. В этой сети задерживаются тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и белки плазмы, формируя *фибриновый тромб*. После образования сгустка через 30-60 минут начинается его сокращение, или *ретракция*. Ретракция происходит за счет сокращения нитей актина и миозина тромбоцитов, а также нитей фибрина под влиянием тромбина и ионов Ca^{2+} . В результате ретракции фибриновый сгусток сжимается в плотную массу, тромб уплотняется и становится непроницаемым как для клеток, так и плазмы крови, его не может разрушить давление крови, он надежно закрывает просвет поврежденного кровеносного сосуда.

Фактор VIII циркулирует в крови, будучи связанным со своим белком-носителем - фактором Виллебранда. Последний увеличивает период жизни внутри сосуда молекулы фактора VIII, способствует переносу фактора VIII к месту повреждения сосуда. Активированный фактор VIII может проявить свое действие, лишь отсоединившись от белка-носителя. Эта «операция» с комплексом «фактор VIII - фактор Виллебранда» происходит в крови под воздействием тромбина, небольшое количество которого постоянно образуется в крови как следствие реакции на разрушение стареющих клеток крови. Дефицит фактора IX вызывает гемофилию В, а дефицит фактора VIII - гемофилию А. Протромбин синтезируется в печени, для его образования, как и образования факторов IX, X, VII и II, необходим витамин К, поступающий в организм с пищей, депонирующийся в печени и активирующий в ней синтез вышеуказанных факторов свертывания крови. Поэтому поражение печени или возникающий в организме дефицит витамина К сопровождаются кровоточивостью. Продолжению свертывания крови в кровеносном русле после формирования фибринового тромба препятствует *противосвертывающая система крови*.

Противосвертывающие механизмы крови

Физиологические антикоагулянты (вещества, препятствующие свертыванию крови) поддерживают кровь в жидком состоянии и ограничивают процесс тромбообразования. К ним относятся антитромбин III, гепарин, протеины С и S, α -2-макроглобулин, нити фибрина. *Антитромбин III* является α -2-глобулином и создает 75 % всей антикоагулянтной активности плазмы. Он является основным плазменным кофактором гепарина, ингибирует активность тромбина, факторов X_a , IX_a , VII, XII_a . *Гепарин* - сульфатированный полисахарид - трансформирует антитромбин III в антикоагулянт немедленного действия, в 1000 раз усиливая его эффекты. *Протеины С и S* - синтезируются в печени. Их синтез активирует витамин К. Протеин С высвобождает активатор плазминогена из стенки сосуда, инактивирует активированные факторы VIII и V. Протеин S снижает способность тромбина активировать факторы VIII и V. Нити фибрина обладают антитромбинным действием, так как адсорбируют до 80-85 % тромбина крови. В результате тромбин концентрируется в формирующемся сгустке и не распространяется с током крови (рис. 9.11).

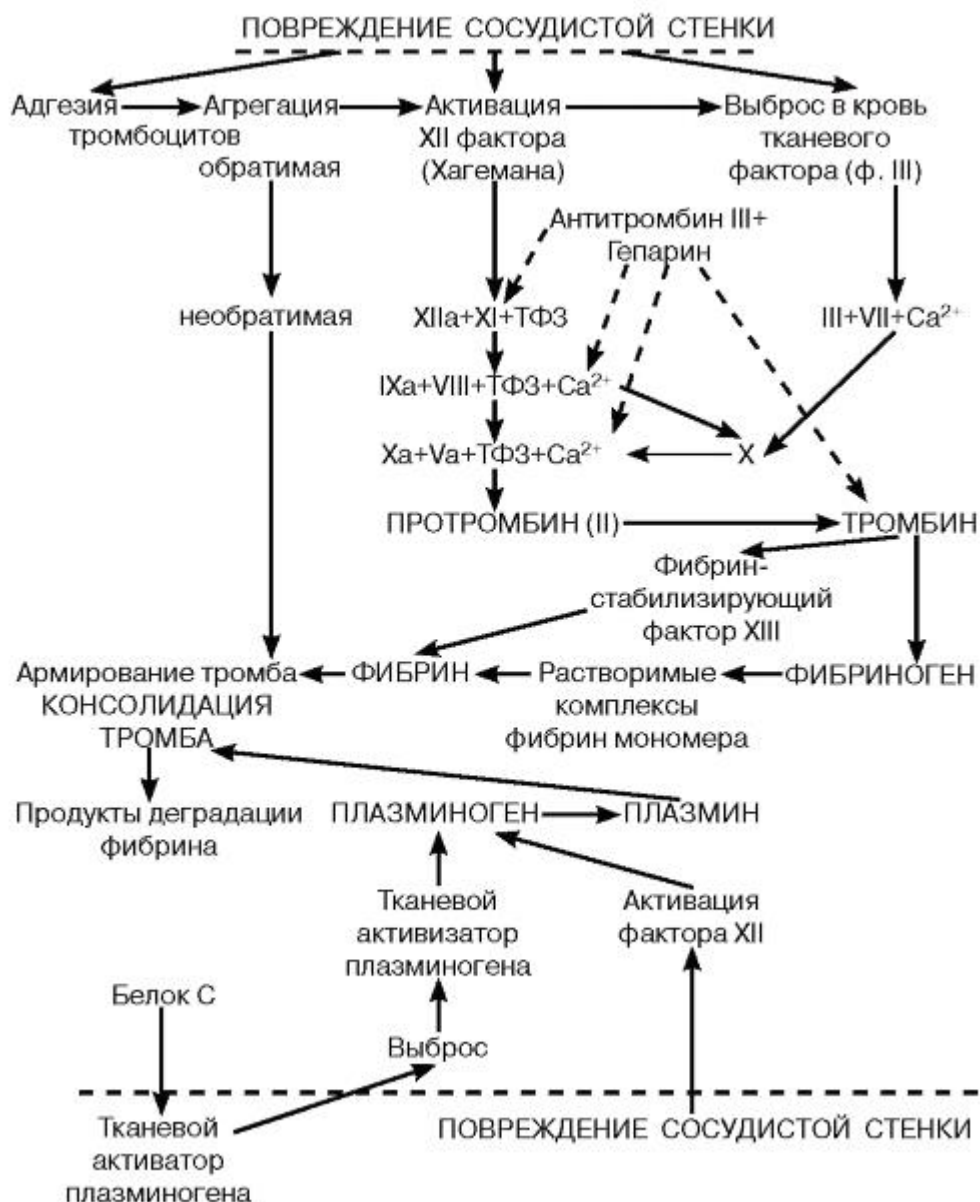


Рис. 9.11. Схема действия компонентов противосвертывающей и фибринолитической системы крови на разных этапах образования фибринового сгустка. ТФЗ - тканевой фактор III

Адгезии тромбоцитов к неповрежденной сосудистой стенке препятствуют: синтезируемые эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов (рис. 9.12) - простациклин I_2 , оксид азота (NO), тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена и эктоэнзимы (АДФаза), ингибитор тканевого фактора (ингибитор внешнего пути свертывания крови), гепариноподобные соединения, секретируемые тучными клетками соединительной ткани. *Простациклин I_2* - мощный ингибитор агрегации тромбоцитов - образуется в венозных и артериальных эндотелиальных клетках из арахидоновой кислоты. Между антиагрегационной способностью простациклина и проагрегационной субстанцией - тромбоксаном A_2 тромбоцитов в нормальных условиях имеет место динамическое равновесие с преобладанием антиагрегационного эффекта простациклина над тромбоксаном A_2 , и агрегации тромбоцитов не происходит. Напротив, сниженная или утраченная продукция простациклина участком эндотелия может быть одной из причин агрегации кровяных пластинок к стенке сосуда и формирования тромба.

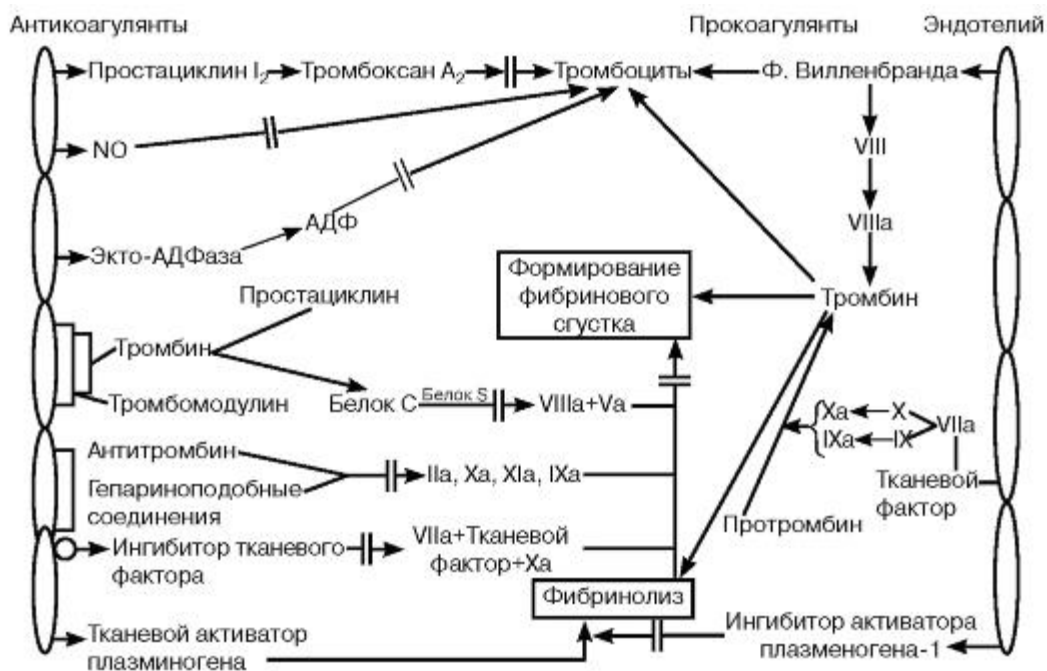


Рис. 9.12. Роль эндотелия кровеносного сосуда в свертывании крови. Под названием «антикоагулянты» указаны факторы эндотелия, обладающие антикоагулянтным действием благодаря ингибции агрегации тромбоцитов и формированию фибринового сгустка. Активируют фибринолиз. Под названием «прокоагулянты» указаны факторы эндотелия, участвующие в образовании тромбоцитарного тромба, фибринового сгустка и подавляющие фибринолиз показаны ингибирующие действия антикоагулянтов)

Синтез простаглицлинов в эндотелии усиливается при стрессе под влиянием тромбина. *Тромбомодулин* - рецептор тромбина на эндотелии сосудов - взаимодействует с тромбином и активирует белок С, обладающий способностью высвобождать тканевой активатор плазминогена из стенки сосуда. Дефицит белка С повышает свертываемость крови. NO образуется в эндотелиальных клетках и угнетает адгезию к эндотелию тромбоцитов и лейкоцитов. Его эффект усиливается взаимодействием с простаглицлином. Атеросклеротические повреждения сосуда, гиперхолестеринемия понижают способность эндотелия к продукции оксида азота, повышая риск формирования тромбов. *Тканевый активатор плазминогена* - это белок, воспроизводимый и постоянно секретируемый эндотелием сосудов. В крови поддерживается постоянный уровень этого фактора, что обеспечивает системную тромболитическую активность крови в отношении образовавшегося тромба. *Эктоэнзимы* - это образуемые эндотелием АДФаза, АТФаза и аденозинконвертирующий фермент. Эндотелиальная АДФаза быстро расщепляет проагрегант - АДФ, секретируемый активированными тромбоцитами. Включение внутреннего пути формирования активной протромбиназы предупреждает и гладкая поверхность эндотелия, мономолекулярный слой белка, адсорбированный на его поверхности, отталкивающий факторы свертывания и тромбоциты. Антикоагулянты применяются в клинической практике. Например, для понижения повышенной свертываемости крови у больных с ишемической болезнью сердца.

Клетки эндотелия сосудов синтезируют и протромботические факторы: тканевой фактор, ингибиторы активатора плазминогена, фактор Виллебранда. *Тканевой фактор* - это сложный белок мембраны клеток массой 46 кД. Часть его молекулы при повреждении клетки плотно связывается с фактором коагуляции VIIa поддерживая его функцию ускорителя во внешнем пути свертывания крови. *Ингибитор активатора плазминогена-1* - это белок массой в 52 кДт, содержащейся в циркулирующей крови. Тесно связываясь с активатором плазминогена, он инактивирует его, участвуя, таким образом, в регуляции фибринолиза в организме. *Фактор Виллебранда* - это многомерная молекула массой 1-20 млн дальтон, синтезируется эндотелием и хранится в эндотелиальных секреторных

гранулах. Высвобождаясь из них, выполняет функцию адгезивной молекулы для тромбоцитов, поддерживает их агрегацию. Увеличенное высвобождение фактора Виллебранда из эндотелия индуцируется тромбином.

Фибринолиз

Фибринолиз - это процесс разрушения (лизиса) сгустка крови и восстановление просвета сосудов, закупоренных тромбами системой ферментов, компонентами которой являются плазминоген, плазмин, активаторы плазминогена и их ингибиторы. В плазме крови содержится неактивный белок *плазминоген*. Плазминоген переходит в активный плазмин под влиянием:

а) белкового тканевого активатора плазминогена, высвобождающегося из эндотелиальных клеток на участке формирующегося кровяного сгустка, особенно активно он образуется эндотелием капилляров почек, печени, легких;

б) активированного фактора свертывания крови XII_a в комплексе с калликреином, высокомолекулярным кининогеном;

в) лизосомальных ферментов поврежденной ткани;

г) *урокиназного активатора плазминогена*, образующегося в эпителии канальцев, что обеспечивает свободное продвижение мочи по канальцам почек, очищаемых фибринолизом от отложений фибрина;

д) стрептокиназы бактерий: в инфицированных тканях растворяет плазменный сгусток в лимфе и тканевой жидкости, что способствует распространению инфекции.

Активный плазмин расщепляет нити фибрина. Тормозят агрегацию тромбоцитов и формирование волокон фибрина продукты фибринолиза. Лизис кровяных сгустков продолжается в течение нескольких дней. Выброс тканевых активаторов фибринолиза происходит при выполнении физических нагрузок, выбросе в кровь адреналина и норадреналина. Плазмин инактивируют *антиплазмины*: α_2 -антиплазмин (α_2 -глобулин), нейтрализующий 2/3 плазмина, и α_2 -макроглобулин. Возможность регуляции активности компонентов фибринолитической системы антиплазминами позволяет организму предупреждать нежелательные следствия фибринолиза, например отрыв тромбов от стенки поврежденного сосуда, вызывающий опасное для жизни человека осложнение - тромбоэмболию сосудов, т. е. закупорку сосудов кусочками тромба.

9.6. ОСНОВЫ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

Трансфузиология (от лат. *transfusio* - переливание) - отрасль медицинской науки, изучающая способы и средства управления функциями организма путем воздействия на него переливания цельной крови, ее компонентов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, стволовых кроветворных клеток, плазмы крови) и кровезаменителей.

Переливание крови или ее компонентов от человека человеку основывается на знании антигенных (иммунных) свойств клеток и белков крови.

Группы крови

Эритроцитарные антигены. Часть из более чем 300 антигенов мембраны эритроцитов человека объединена в 23 генетически контролируемые системы групп крови (AB0, Rh-Hr, Дафи, M, N, S, Леви, Диго). Система антигенов эритроцитов AB0 содержит в сыворотке крови естественные анти-А- и анти-Вантитела. Генетический локус, контролирующий образование антигенов этой системы, расположен в длинном плече 9-й хромосомы и представлен генами H, A, B и 0. Гены A, B, H контролируют синтез ферментов, которые формируют особые моносахариды или антигены мембраны эритроцита - A, B и H. Образование антигенов начинается с гена H, который через контролируемый им энзим гликозилтрансферазу формирует из особого вещества-предшественника - церамидпентасахарида - антиген H эритроцитов. Далее гены A и B через активность контролируемых ими энзимов формируют из H-антигена, являющегося для них исходным материалом, антигены A или B. Ген «0» не контролирует

трансферазу, и Н-антиген остается неизменным, формируя группу крови 0(1). Таким образом, на мембране эритроцитов человека присутствуют антигены А, В и Н. У 20 % людей антиген А имеет антигенные отличия (А₁ и А₂). Антитела против антигенов А, А₁, А₂ и В начинают формироваться после рождения человека иммунной системой в ответ на стимуляцию ее антигенами пищи и поступающими извне бактериями (например, с вдыхаемым воздухом). Максимум продукции анти-А- и анти-В-антител приходится на 8-10-летний возраст. При этом в плазме крови накапливается анти-А больше, чем анти-В. Антитела анти-А и анти-В называются *изоантителами*, или *агглютинидами*, а соответствующие антигены мембраны - *агглютиногенами*. Характеристика групп крови системы АВ0 представлена в табл. 9.3.

Таблица 9.3. Группы крови системы АВ0

Группа крови системы АВ0	Антигены на мембране эритроцита	Антитела (в плазме крови)
I (0)	Н	Анти-А ⁺ Анти-А ₂ ⁺ Анти-В
II (А ₁)	А ₁	Анти-В
II (А ₂)	А ₂ +Н	Анти-А ₁ у 1 % обследуемых + Анти-В
III (В)	В	Анти-А ⁺ Анти-А ₁
IV (А ₁ ,В)	А ₁ +В	Отсутствуют
IV (А ₂ ,В)	А ₂ +В	Анти-А ₁ у 25 % обследуемых

Естественные анти-А- и анти-В-антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса М. Выработанные в процессе иммунизации А или В антигеном анти-А- и анти-В-антитела являются иммунными и относятся к иммуноглобулинам класса G. Иммуноглобулины склеивают эритроциты (явление *агглютинации*) и вызывают их гемолиз. При несовместимости группы крови *донора* (т. е. человека, у которого берут кровь для переливания) и *реципиента* (т. е. человека, которому переливают кровь) переливание крови вызывает гемоконфликт, связанный с агглютинацией и гемолизом эритроцитов, заканчивающийся гибелью реципиента. Для исключения гемоконфликтов человеку переливают лишь одногруппную кровь. Для определения группы крови по системе АВ0 смешивают антитела - анти-А и анти-В с исследуемыми эритроцитами и по наличию или отсутствию агглютинации эритроцитов определяют группу крови (табл. 9.4).

Rh-Hr антигены эритроцитов. Rh-антигены представлены на мембране эритроцитов тремя связанными участками: антигенами С (rh') или с (hr"), Е (rh") или е (hr") и D (Rh) или d. Из этих антигенов сильным является D, он способен иммунизировать человека, у которого антиген D отсутствует. Люди, имеющие D-антиген, называются «резус-положительными» (RH⁺), среди европейцев их 85 %, а не имеющие его - «резус-отрицательными» (Rh⁻) (15 %). У некоторых народов, например эвенов, отмечается 100 % RH⁺ принадлежность.

Таблица 9.4. Определение группы крови системы АВ0

Группа крови исследуемых эритроцитов	Антитела (антисыворотки), добавляемые к исследуемым эритроцитам	
	анти-А	анти-В
0 (I)	-	-
A (II)	+	-
B (III)	-	+
A, B (IV)	+	+

Примечание: (-) - агглютинация отсутствует, (+) - агглютинация эритроцитов.

Резус-положительная кровь донора образует иммунные антитела (анти-D) у резус-отрицательного реципиента. Повторное переливание резус-положительной крови может вызвать гемоконфликт. Подобная же ситуация возникает у резус-отрицательной женщины, беременной резус-положительным плодом. Во время родов (или аборта) эритроциты плода поступают в кровь матери и иммунизируют ее организм (вырабатываются анти-D-антитела). При последующих беременностях резус-положительным плодом анти-D-антитела проникают через плацентарный барьер, повреждают ткани и эритроциты плода, вызывая выкидыш, а при рождении ребенка - резусную болезнь, одним из проявлений которой является гемолитическая анемия. Для профилактики иммунизации резус-отрицательной женщины D-антигенами плода во время родов или аборт ей вводят концентрированные анти-D-антитела. Они агглютинируют резус-положительные эритроциты плода, поступающие в ее организм, и иммунизации не наступает. Слабые резусные антигены С и Е при их значительном поступлении в организм резус-положительного человека могут вызвать антигенные реакции. Чаще всего антитела к антигенам эритроцитов системы резус являются иммуноглобулинами класса G. Для выявления этих антител используют антиглобулиновую сыворотку крови, содержащую анти-IgG-антитела.

Антигенные свойства лейкоцитов и тромбоцитов. В настоящее время вместе с эритроцитарными антигенами открыто более 500 антигенов клеток крови и белков плазмы, которые создают свыше 40 различных антигенных систем крови, сочетания же различных антигенных систем образуют в человеческой популяции множество антигенных комбинаций. Поэтому, несмотря на подбор донора и реципиента по системам АВ0 эритроцитов, всегда имеется несовместимость в других антигенных структурах их крови, приводящая к иммунизации организма реципиента.

На мембранах лейкоцитов помимо антигенов системы АВ0, MN, Левис содержатся более 150 антигенов гистосовместимости HLA (от англ. *Human Leucocyte Antigens*) и антигенов генетических систем - NA, NB, NC, ND, NE и др. На поверхности тромбоцитов представлены антигены гистосовместимости HLA и антигены тромбоцитов человека: НРА-1 α и НРА-1 β (от англ. *Human Platelet Antigen*). Несовместимость по антигенам различных систем у донора и реципиента при переливании цельной крови и ее компонентов (лейкоцитарной или тромбоцитарной массы) приводит к иммунизации реципиента. Минимальное количество лейкоцитов, вызывающее иммунизацию реципиента, составляет 1×10^6 . Образовавшиеся в организме реципиента антитела против антигенов системы HLA или антигенов лейкоцитов NA-NE при повторном переливании крови реципиенту вызывают различные осложнения (лихорадку, возникающую в результате освобождения пирогенных веществ из поврежденных антителами лейкоцитов; антитела вызывают разрушение донорских лейкоцитов и тромбоцитов и др.). Такие реакции могут развиваться у реципиентов после повторного переливания цельной крови, эритроцитарной или тромбоцитарной массы, плазмы крови, так как лейкоцитарные антигены находятся в растворимой форме в плазме крови, присутствуют на поверхности других клеток крови. Из сказанного следует, что трансфузия цельной крови от донора реципиенту, даже имеющим одну и ту же группу крови по системе АВ0 и RhHr, тем не менее, может привести к осложнениям, связанным с поступлением в организм реципиента лейкоцитов и тромбоцитов, имеющих разные с лейкоцитами и тромбоцитами реципиента антигенные характеристики, что вызывает иммунизацию и послетрансфузионную реакцию у реципиента. Поэтому цельную кровь для переливания используют в клинике крайне редко, лишь по экстренным жизненным показаниям, например, с целью полного восполнения кровопотери у детей, весьма чувствительных к гипоксии, вызванной острой кровопотерей. Кроме того, переливание цельной свежезаготовленной крови имеет опасность передачи инфекции реципиенту, если донор находился в латентном (скрытом), не поддающемся диагностике периоде заболевания гепатитом В, С, D, СПИДом, сифилисом и малярией. Поэтому больным с целью восстановления газотранспортной

функции крови переливают эритроцитарную массу, отмытую от плазмы крови, обедненную или лишенную лейкоцитов и тромбоцитов. Так, 5-кратное отмывание эритроцитов изотоническим раствором NaCl удаляет из эритроцитарной массы до 80 % лейкоцитов и почти все тромбоциты и эффективно предупреждает иммунизацию организма реципиента.

Влияние переливаемой крови и ее компонентов на организм человека

Перелитая пациенту кровь или ее компоненты позволяют восстановить объем потерянной крови, коллоидно-осмотическое давление крови, газотранспортную, кроветворную, защитную (иммунную), питательную, регуляторную, гемостатическую функции крови, стимулируют гомеостатические механизмы, поддерживающие объем жидкостей различных секторов организма.

После кровопотери взрослый человек может выжить без переливания крови или кровезаменителей, если потеря циркулировавших в сосудистом русле эритроцитов не превысит 2/3, а плазма крови - 1/3 от их исходного количества. Большая потеря объема циркулирующих эритроцитов и объема циркулирующей плазмы без возмещения их потери приводит организм человека к гибели. Для получения лечебного эффекта дефицит потерянных с кровопотерей эритроцитов восполняют на 80 %, а плазмы - на 150-170 %, т. е. объем плазмы крови, переливаемой больному, должен быть больше потерянной с кровопотерей. Введение избыточного объема плазмы улучшает реологические характеристики циркулирующей крови, способствует вымыванию эритроцитов из депо в циркуляцию. Например, с целью восстановления газотранспортной функции крови больным, перенесшим кровопотерю или страдающим анемией с уменьшением гемоглобина ниже 80 г/л крови, переливают одноклассную (по системе АВ0) эритроцитарную массу, полученную от одного донора, и изотонический раствор NaCl, устраняя дефицит эритроцитов в организме больного на 80 %, а плазмы крови - на 130-150 % от нормального уровня.

Переливание одноклассной крови (по системе АВ0) от разных доноров одному реципиенту может вызвать сильное иммунологическое воздействие на организм реципиента и синдром «гомологичной крови», связанный с появлением микроагрегатов клеток крови (до 150-200 мкм), вызывающих закупорку мелких легочных и мозговых сосудов реципиента, других опасных для жизни осложнений.

С целью восстановления тромбоцитарного звена гемостаза (например, при тромбоцитопении или функциональной недостаточности тромбоцитов) переливают *тромбоцитарный концентрат*. Так, при снижении тромбоцитов у человека ниже 20×10^9 /л крови могут возникать самопроизвольные, внезапные кровотечения в желудочно-кишечном тракте, внутричерепные, что требует переливания таким больным тромбоцитарного концентрата. Лечебная доза тромбоцитарного концентрата, обеспечивающая прекращение кровоточивости, содержит не менее $2,8-3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Трансфузия *концентратов лейкоцитов* производится с целью повышения иммунных и защитных сил организма больных (например, с гнойно-деструктивными заболеваниями легких, при стафилококковом сепсисе, гнойном менингите и др.). Концентрат лейкоцитов (состоящий из гранулоцитов и лимфоцитов) донора должен быть совместим с лейкоцитами реципиента по системам АВ0, Rh-Hr и лейкоцитарным антигенам. Лечебная доза концентрата, переливаемая больному, содержит от 10×10^9 до 40×10^9 лейкоцитов. При использовании концентрата лейкоцитов или тромбоцитов должно строго выполняться правило «один донор - один реципиент».

Переливание плазмы крови производится с целью поддержания плазменнокоагуляционного гомеостаза (например, для остановки кровотечения больному с гемофилией, страдающему дефицитом VIII фактора); с целью создания пассивного гуморального иммунитета (например, при инфекции организма синегнойной палочкой или стафилококками больным переливают антисинегнойную плазму донора, содержащую

антитела против синегнойной палочки, антистафилококковую - с антителами против стафилококков, повышая устойчивость организма больных против этих инфекций); с целью заместительной терапии - например, при ожоговой болезни, когда имеет место выраженная потеря плазмы, связанная с выходом плазмы крови из сосудов, вызывающая сгущение крови и ухудшение кровоснабжения тканей. Так, при ожоговом поражении до 10-15 % площади тела плазмотеря достигает 6-8 л в сутки, и ее замещение производят плазмой крови и кровезаменителями. Средняя доза вводимой плазмы - 500 мл.

Переливаемая плазма должна быть одной группы с кровью реципиента по системе АВ0. В чрезвычайных ситуациях, когда отсутствует одноклассовая плазма, переливают плазму донора группы А(II) или В(III) реципиенту с 0(I) группой крови и плазму АВ(IV) группы реципиентам любой группы крови.

При дефиците донорской крови и ее компонентов для лечения острой кровопотери, травматического шока, плазмотерии (при ожоговой травме) используют *кровезаменители*, которые восстанавливают объем циркулирующей крови, нарушенную гемодинамику (повышают до нормального значения уровень артериального давления, нормализуют микроциркуляцию), коллоидноосмотическое давление крови.

В качестве кровезаменителей, восстанавливающих нарушенное кровотоком кровообращение, используют, например, декстран (водорастворимый высокомолекулярный (молекулярная масса = 80000) полимер глюкозы) и созданные на его основе полиглюкин, полиглюкозоль, реополиглюкин. Кровезаменители, благодаря молекулярной массе, препятствующей выходу молекул через стенку сосудов в интерстиций, поддерживают высокое коллоидно-осмотическое давление плазмы крови, что способствует движению тканевой жидкости в кровоток, поддерживают нормальный объем циркулирующей крови.

Контрольные вопросы

1. Раскройте понятие системы крови. В чем состоят функции плазмы крови, белков плазмы крови? Каковы их физиологические функции? Что такое осмотическое и онкотическое давление плазмы крови, каковы их функции? В чем состоят функции острофазных белков, как происходит регуляция их продукции в организме? Опишите факторы, обеспечивающие жидкое состояние крови; вязкость крови; скорость оседания эритроцитов.

2. Что такое эритроциты, каковы их строение и функции? Что такое эритропоэз, и как происходит его регуляция? Что такое гемоглобин, какие бывают формы гемоглобина, какова их роль в транспорте газов крови? Как происходит процесс обмена железа и его регуляция в организме? Опишите эритроцитарные антигены АВ0, Rh-Hr, их значение для успешного переливания крови.

3. Охарактеризуйте лейкоциты: нейтрофильные, базофильные, эозинофильные, моноциты и лимфоциты. Каковы их функции? Раскройте понятие лейкоцитарной формулы. Как происходит регуляция продукции лейкоцитов в организме?

4. Раскройте понятие тромбоцитов, опишите их функции. Какие факторы регулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов? Каковы этапы сосудистотромбоцитарного гемостаза?

5. Охарактеризуйте факторы свертывающей системы крови; фазы коагуляционного гемостаза. Опишите внешний и внутренний пути активации протромбиназы. Что представляют собой антисвертывающая и фибринолитическая системы плазмы крови?

ГЛАВА 10. ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Из внешней среды во внутреннюю среду организма могут попадать микроорганизмы и молекулы *чужеродного биологического происхождения*. В организме постоянно образуются внутренние чужеродные вещества и клетки в связи с мутациями соматических клеток. Поэтому в организме существует система распознавания и удаления чужеродных клеток и веществ.

Механизмы защиты от чужеродных экзогенных микроорганизмов и веществ и от чужеродных веществ и клеток эндогенного (мутационного) происхождения условно делят на специфические и неспецифические, врожденные и приобретенные, адаптивные. *Специфические механизмы* защиты направлены против конкретных чужеродных агентов и осуществляются *иммунной системой* за счет гуморального и клеточного *иммунитета*. Эти механизмы являются приобретенными, адаптивными, так как способствуют усилению противодействия организма определенным чужеродным молекулам. *Неспецифические механизмы* защиты являются врожденными, они эффективны против разных чужеродных веществ. Их осуществляют внешние и гистогематические барьеры, клеточные и гуморальные защитные факторы внутренней среды.

10.1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ (АДАПТИВНЫЕ) МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

Иммунная система - это совокупность органов, тканей и клеток, преимущественно лимфоидных, осуществляющих обеспечение генетического постоянства организма и поддержание генетической индивидуальности. Благодаря наличию в организме иммунной системы реализуется *иммунитет* - способ защиты организма от генетически чужеродных живых тел и веществ. Виды иммунитета:

- *инфекционный* (на микроорганизмы и вирусы);
- *паразитарный* (простейшие, грибки и черви);
- *неинфекционный* (на раковые клетки, пересаживаемые ткани, белки и полисахариды).

Естественный иммунитет существует в организме от рождения, искусственный - приобретается в процессе жизнедеятельности организма, являясь одним из механизмов приспособления к генетически чужеродному окружению во внешней среде. Способность организма к распознаванию чужеродности и формированию механизмов защиты генетически обусловлена и называется *иммунологической реактивностью*.

Иммунная система состоит из центральных (костный мозг и тимус) и периферических (лимфоузлы, селезенка, связанная со слизистыми оболочками лимфоидная ткань или мукозно-ассоциированная лимфоидная ткань - МАЛТ, лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей) органов. В центральных органах системы происходит формирование и созревание основных *иммунокомпетентных клеток*, т. е. Т- и В-лимфоцитов, затем переселяющихся в периферические органы. Периферические органы иммунитета являются ареной иммунных реакций, направленных на фиксацию, подавление или уничтожение антигенов. Так, в селезенке формируются реакции, направленные против антигенов, циркулирующих в крови, в лимфоузлах - реакции на антигены, проникшие через внешние барьеры в тканевую жидкость и лимфу, в МАЛТ разворачиваются реакции против антигенов, поступивших через слизистые оболочки.

Функции иммунной системы. Основной функцией иммунной системы является обеспечение генетического постоянства внутренней среды организма и, тем самым, поддержания жизнедеятельности организма в условиях чужеродного генетического окружения. Таким образом, иммунная система реализует:

1) функцию распознавания генетически «своего» и «не своего» фактора среды;
2) гомеостатическую функцию (поддержание генетического постоянства внутренней среды). В реализации гомеостатической функции иммунная система взаимодействует с печенью, нервной и эндокринной системами;

3) защитную функцию (выявление и элиминация экзогенных чужеродных агентов - микроорганизмов, вирусов, крупных молекул, пересаженных тканей и клеток, и измененных собственных клеток - стареющих, опухолевых, поврежденных);

4) регуляторную функцию (участие в регуляции роста, развития и продолжительности жизни клеток и тканей организма). Имунокомпетентные клетки продуцируют регуляторные молекулы - иммуоцитокнины, которые подобно гормонам оказывают местные и общие регуляторные эффекты. Тимус является эндокринным органом, его эпителиальные клетки продуцируют несколько гормонов пептидной природы: α -, β - и γ -тимозины, тимопоэтины, тимулин. Большинство гормонов тимуса способствуют подготовке претимоцитов к миграции в тимус, созреванию тимоцитов, дозреванию Т-клеток, мигрирующих из тимуса в периферические органы иммунной системы. Помимо эффектов на систему Т-лимфоцитов, тимозин увеличивает секрецию гонадотропинов аденогипофизом, регулирует рост и развитие скелета, играет роль в углеводном обмене и обмене кальция. Тимозин способствует уменьшению очага поражения при инфаркте миокарда, активируя восстановление пораженных клеток за счет клеток-предшественниц, а также стимулирует ангиогенез и питание поврежденного участка. Помимо специфических гормонов, в тимусе образуются серотонин, мелатонин и катехоламины. Таким образом, при реализации регуляторной функции имеет место взаимодействие иммунной, нервной и эндокринной систем организма;

5) функцию иммунологической памяти (способность сохранять информацию о ранее воздействовавшем на организм чужеродном агенте и усиленно реагировать при повторных контактах с ним).

Для иммунной системы характерны:

■ *специфичность*, т. е. способность реализовывать защитную реакцию только на определенный чужеродный агент;

■ *подвижность*, поскольку иммунокомпетентные клетки не только расселены по разным тканям организма, но они сами, их секреты и антитела циркулируют во внутренней среде;

■ *кооперативность*, т. е. взаимодействие различных типов иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими *цитокинов* (полипептидных молекул регуляторов, иногда называемых гормонами иммунной системы).

Иммунная система распознает чужеродные агенты или антигены. *Антигены* - крупномолекулярные вещества, имеющие генетически чужеродную структуру или отличающиеся пространственной конфигурацией молекулы, способные вызывать иммунную реакцию. Антигенами являются крупные молекулы белка, полисахаридов, гликолипидов, полимеризованная нуклеиновая кислота, липополисахариды. Антигенными свойствами обладает только детерминантная группа на поверхности молекулы антигена, или *эпитоп*. Наиболее часто антигенами являются локализованные на наружной части клеточных мембран гликопротеиды, число которых может достигать нескольких сотен или даже тысяч. Антигены могут быть *инфекционными* и *неинфекционными*. Неинфекционные антигены подразделяются на:

■ *аллогенные*, отличающиеся у индивидуумов в пределах одного вида;

■ *ксеногенные*, характерные для особей разных видов;

■ *аутологичные*, т. е. собственные антигены индивидуума после мутаций.

Различают *органоспецифические* антигены тканей и органов, а также *тканеспецифические* антигены тканей, имеющих специализированные гистогематические барьеры.

На мембранах всех клеток организма расположены два типа молекул антигенов главного комплекса гистосовместимости, обусловленных биологической индивидуальностью каждого человека. На всех обладающих ядром клетках организма имеются молекулы первого типа, именно по этим молекулам иммунная система различает «свое» и «не свое». На иммунокомпетентных клетках присутствуют молекулы антигенов главного комплекса гистосовместимости II типа. Эти молекулы определяют дифференцировку клеток иммунитета и контролируют иммунный ответ организма.

Имунокомпетентные клетки. Иммунитет обеспечивается иммунокомпетентными клетками, среди которых различают:

1) антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, моноциты, эндотелиоциты, дендритные фагоциты), основной функцией которых является подготовка антигенных детерминант к распознаванию;

2) регуляторные клетки - лимфоциты (хелперы или помощники, супрессоры или подавители иммунного ответа, клетки памяти);

3) эффекторные клетки - лимфоциты иммунной защиты (киллеры и антителопродуценты). Активированные антигеном и действием регуляторных клеток эффекторные клетки выделяют биологически активные вещества (грензимы и перфорины), повреждающие мембраны чужеродных клеток и вызывающие их гибель;

4) клетки памяти - лимфоциты, несущие информацию о ранее действующем антигене и обеспечивающие при повторном с ним контакте усиленную иммунную реакцию.

Основными иммунокомпетентными клетками являются лимфоциты, среди которых выделяют тимусзависимые, или Т-лимфоциты, и бурсазависимые, или В-лимфоциты. Термин «бурса» произошел от фабрициевой сумки птиц (от лат. *Bursa fabricii*), у млекопитающих и человека аналогом бурсы птиц является костный мозг. Т- и В-лимфоциты обеспечивают, соответственно, клеточный и гуморальный иммунитет (рис. 10.1), т. е. способность нейтрализовывать чужеродные агенты с помощью лимфоидных клеток (клеточный иммунитет) или находящихся в жидкостях организма антител (гуморальный иммунитет).



Рис. 10.1. Участие Т- и В-лимфоцитов в обеспечении клеточного и гуморального иммунитета. Пройдя цикл дифференцировки в костном мозге и тимусе, Т- и В-лимфоциты расселяются в периферические органы иммунной системы (лимфоузлы, селезенку, МАЛТ). После контакта с антигеном лимфоциты реализуют механизмы клеточного и гуморального иммунитета. МАЛТ - мукозно-ассоциированная лимфоидная ткань (миндалины, пейеровы бляшки и т. п.)

Т-лимфоциты. В период внутриутробного развития и на протяжении всей жизни предшественники Т-клеток проникают из костного мозга в тимус. В тимусе происходят два процесса:

- 1) селекция Т-лимфоцитов;
- 2) созревание и пролиферация Т-клеток.

В процессе дифференцировки на поверхности Т-лимфоцитов появляются антигенраспознающие рецепторы. Позитивная селекция ведет к тому, что Т-клетки, имеющие рецепторы к собственным антигенам главного комплекса гистосовместимости на поверхности эпителиальных клеток тимуса, проходят дифференцировку, пролиферируют, затем выходят в кровь, заселяют периферические лимфоидные органы и здесь окончательно дифференцируются в эффекторные Т-лимфоциты. Эти клетки способны отличать собственные молекулы, т. е. «свое», без связи с чужеродным агентом, и «чужое», т. е. они способны распознать прикрепленные к антигенам главного комплекса гистосовместимости чужеродные агенты - антигены. Другие Т-лимфоциты, уже получившие от антигенпрезентирующих клеток информацию в виде собственных молекул, имеющие на поверхности комплекс - антиген главного комплекса гистосовместимости+собственный белок - уже не способны к распознаванию чужих антигенных детерминант и подвергаются апоптозу (негативная селекция). Таким образом, незрелые Т-клетки в тимусе приобретают способность отличать чужеродное начало, а в

периферических лимфоидных тканях первыми опознают антигены. Т-лимфоциты непрерывно перемещаются между лимфой и кровью, составляя 60-80 % лимфоцитов крови. Около 10 % Т-лимфоцитов без деления циркулирует в организме в течение 40 лет, храня информацию обо всех антигенных воздействиях (*клетки иммунной памяти*).

Сочетание поверхностных рецепторных молекул, называемых кластерами дифференцировки (CD), является своеобразным маркером стадий дифференцировки и субпопуляции Т-клеток. Среди зрелых Т-клеток различают CD4 и CD8. К субпопуляции CD4 относят регуляторные Т-лимфоциты или Т-хелперы (помощники), которые стимулируют макрофаги и активируют дифференцировку В-лимфоцитов. Т-лимфоцитов с маркером CD4 в крови почти в два раза больше, чем с маркером CD8. После распознавания антигена Т-хелперы начинают дифференцироваться в двух направлениях, секретируя разные цитокины. Т-хелперы первой группы секретируют гамма-интерферон и интерлейкин-12, а Т-хелперы 2-й группы - интерлейкины 4, 5, 6, 10, 13. Преобладание одной или другой группы Т-хелперов обусловлено балансом цитокинов, поскольку цитокины клеток одной группы подавляют дифференцировку и активацию клеток другой группы. К субпопуляции CD8 относят эффекторные Т-лимфоциты, названные Т-киллерами, оказывающие цитотоксическое действие и разрушающие чужеродные клетки с помощью выделяемых ими молекул перфоринов (рис. 10.2) и грензимов. Эти молекулы встраиваются в мембраны чужеродных клеток, создавая крупные воронкообразные отверстия в мембранах, повреждая их и вызывая гибель клеток. К этой же субпопуляции относят и Т-супрессоры - подавляющие активность CD4-клеток и иммунный ответ на определенный антиген. Иммунные реакции эффекторных Т-лимфоцитов обеспечивают *клеточный иммунитет*. Разновидностью клеточного иммунитета является реакция отторжения пересаженного органа другого индивидуума, например почки или сердца. *В-клетки* образуются в костном мозге из стволовых лимфоидных клеток-предшественников и приобретают антигенную специфичность (на мембране появляются рецепторы - иммуноглобулин М). Эти незрелые клетки выходят из костного мозга и расселяются в лимфатические узлы, селезенку, пейеровы бляшки, пролиферируют и дифференцируются в В-лимфоциты памяти и *плазматические клетки*, секретирующие антитела. В-лимфоциты обеспечивают *гуморальный иммунитет*, поскольку антитела находятся в жидкостях внутренней среды.

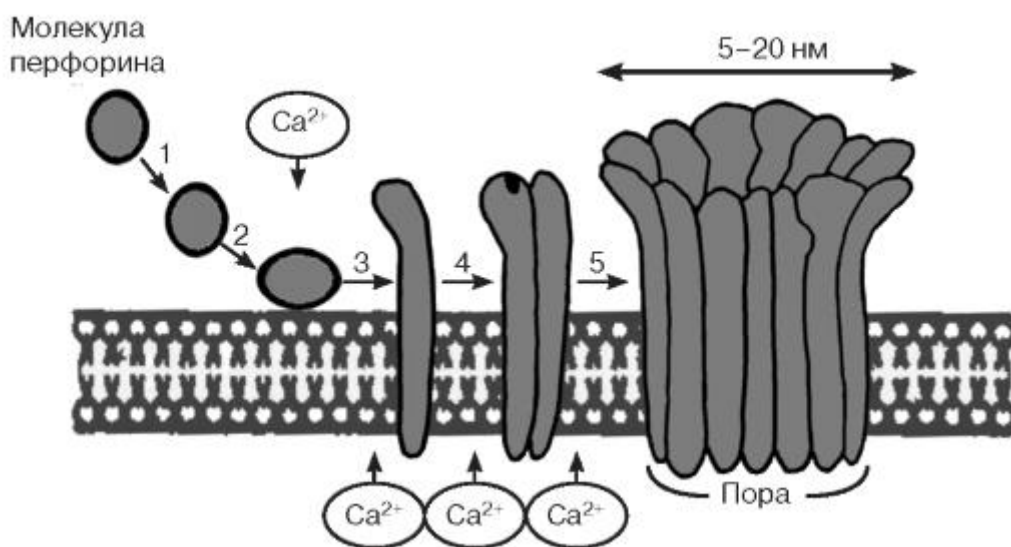


Рис. 10.2. Встраивание молекул перфоринов в мембрану чужеродной клетки с образованием поры. Процесс является Ca-зависимым. Антитела или иммуноглобулины (Jg) - класс белков, продуцируемых плазматическими клетками, имеющих специфический участок молекулы, связывающий антиген. Существует 5 классов антител

1. JgG - основной класс иммуноглобулинов крови.
2. JgM - первые антитела, продуцируемые при развитии иммунного ответа.
3. JgA - основной класс антител, содержащихся в секретах - молоке, слизи, слезах, слюне, секретах дыхательных путей и кишечника.
4. JgD - выполняют функцию рецепторов клеточных мембран.
5. JgE - осуществляют защиту от паразитарных агентов, активно связываются с мембранами тучных клеток, при взаимодействии с антигеном вызывают дегрануляцию с выходом из клеток гистамина, серотонина и гепарина, обуславливают развитие аллергических реакций.

Каждый вид антител продуцируется отдельной популяцией клеток, называемой клоном. В организме человека может синтезироваться до 10^9 различных молекул антител, что является достаточным, чтобы для любого антигенного эпитопа нашлся свой участок связывания.

Иммунный ответ на новый антиген имеет *латентный период*, в течение которого антиген связывается с рецепторами лимфоидных клеток. После этого клетки преобразуются в клетки памяти и эффекторные Т- и В-лимфоциты. В-лимфоциты образуют плазматические клетки, секретирующие антитела, которые спустя трое суток после контакта с антигеном можно обнаружить в крови. Титр антител постепенно нарастает к 10-14-му дню после начала иммунного ответа.

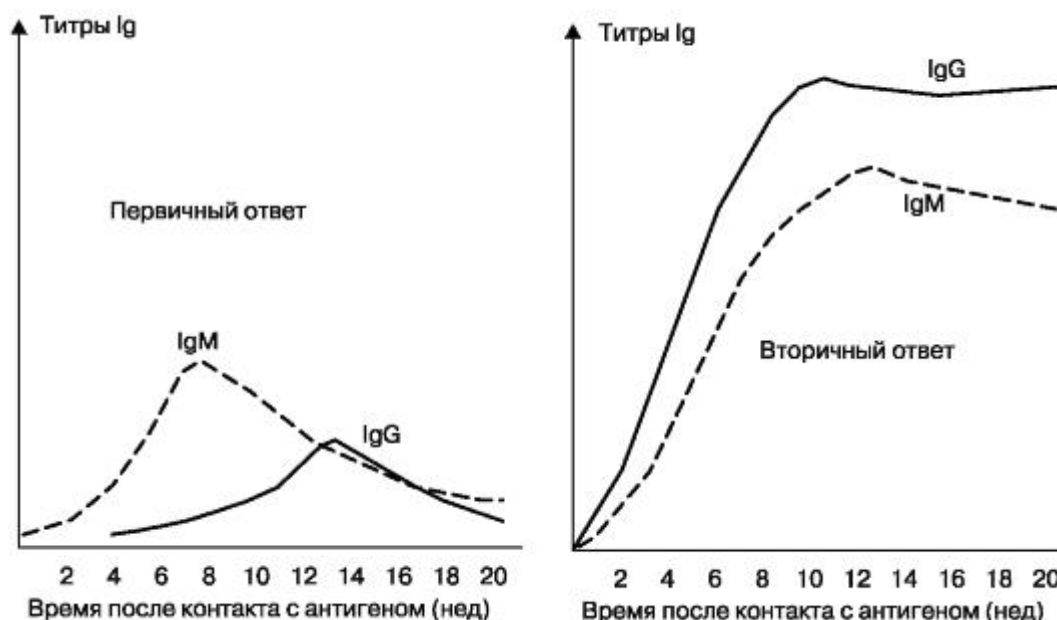


Рис. 10.3. Характерные отличия первичного и вторичного ответов на антиген. При первичном ответе имеет место кратковременное повышение в крови титров иммуноглобулинов с преобладанием IgM, тогда как при вторичном иммунном ответе на повторное попадание антигена в организм титры антител возрастают в более ранние сроки значительно более существенно, высокие титры сохраняются месяцами, и преобладающими иммуноглобулинами являются более специфические IgG

Затем в течение 3-4 недель титр постепенно падает до низких концентраций, отражая ослабление продукции антител. Эта реакция системы иммунитета называется *первичным иммунным ответом*. Повторное действие антигена через 3-4 недели вызывает синтез антител, концентрация которых достигает больших значений и сохраняется в крови месяцы и даже годы. Эта реакция называется *вторичным иммунным ответом* (рис. 10.3). При вторичном ответе образуются и Т-эффекторные клетки; в его основе лежит иммунологическая память Т- и В-лимфоцитов, сохраняющих информацию об антигенах. Вторичный ответ является проявлением адаптивного характера иммунной реакции, усиленно реализуемой при повторении антигенного воздействия.

Взаимодействие или кооперация иммунокомпетентных клеток. В лимфатических узлах в строго определенном порядке располагаются антиген-презентирующие клетки (дендритные, макрофаги), Т- и В-лимфоциты, что облегчает их взаимодействие при иммунном ответе. Презентации антигена предшествует его *процессинг*, когда поступивший антиген захватывается антигенпрезентирующей клеткой, например макрофагом, расщепляется, а образовавшиеся пептиды связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости на поверхности мембраны (рис. 10.4). Эти мембранные белки всегда присутствуют на поверхности клеток, в том числе макрофагов, они и «демонстрируют» выявленную антигенную детерминанту Т-лимфоцитам. Макрофаги секретируют *интерлейкин-1*, способствующий активации Т-лимфоцитов при их ответе на антиген.

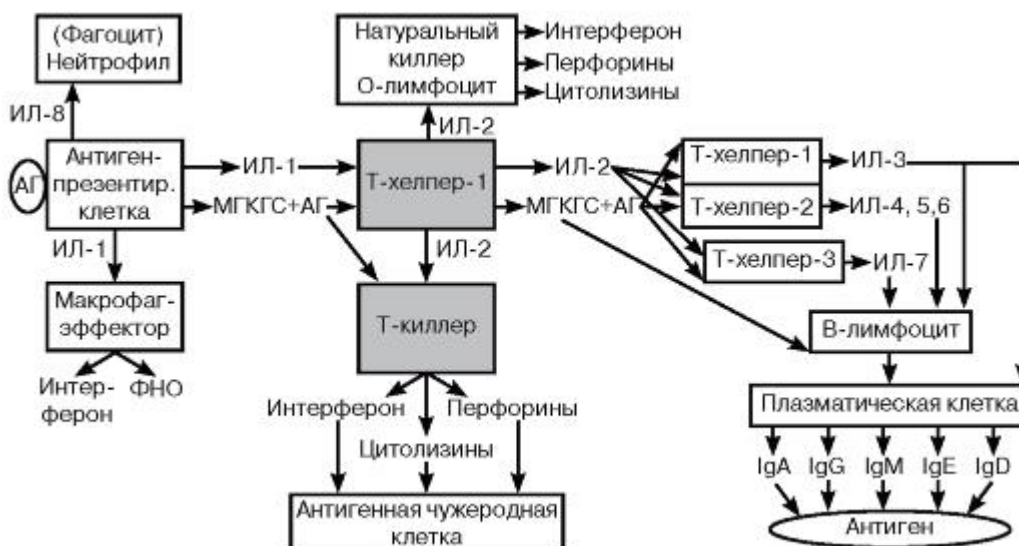


Рис. 10.4. Взаимодействие клеток при иммунном ответе на антиген. Поступивший антиген (АГ) поглощается антигенпрезентирующей клеткой, вычленяющей антигенную детерминанту и соединяющей ее с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МПКГС) на поверхности мембраны. В таком виде антиген представляется Т-клеткам - помощникам и Т-киллерам, осуществляющим повреждение чужеродных антигенсодержащих клеток с помощью медиаторов клеточного иммунитета. Передача антигенной информации от Т-хелперов В-лимфоцитам ведет к образованию плазматических клеток и секреции антител, обеспечивающих гуморальный иммунитет. Взаимодействие клеток осуществляется и с помощью интерлейкинов (ИЛ-1, 2, 3-8), усиливающих ответные реакции клеток. В реакции на антиген участвуют и неиммунные клетки-нейтрофилы (фагоциты), и натуральные киллеры. ФНО - фактор некроза опухолей

В свою очередь активированные Т-лимфоциты выделяют интерферон-гамма, способствующий активации макрофагов, в частности секреции ими интерлейкина-1. Т-лимфоциты за счет специфических мембранных рецепторов распознают на поверхности макрофага антиген только в комплексе с собственными белками гистосовместимости, что и активирует Т-лимфоциты, приводя к образованию в них и секреции *интерлейкина-2*. Интерлейкин-2, в свою очередь, образует комплекс с рецепторами на мембране Т-лимфоцитов, что стимулирует деление и дифференцировку Т-клеток с образованием клонов клеток Т-хелперов и Т-киллеров. Т-хелперы секретируют ряд цитокинов (*интерлейкины 4, 5, 6*), активирующих В-клетки, взаимодействующие с антигеном. В-лимфоциты пролиферируют с дифференцировкой в разные клоны эффекторных клеток, образуя при этом плазматические клетки, начинающие секрецию антител - иммуноглобулинов. Т-киллеры проявляют свои эффекты в виде лизиса чужеродных клеток, несущих на мембране антигены в комплексе с собственными белками гистосовместимости.

Макрофаги выделяют во внутреннюю среду организма некоторые белки системы комплемента (C2-C5), а также интерферон, лизоцим, цитокины. Эти вещества входят в большую группу гуморальных *медиаторов* (химических посредников) иммунных реакций. Макрофаги участвуют не только в презентующей, но и в эффекторной фазе иммунного ответа, например фагоцитируя бактерии, подвергшиеся воздействию антитело-опсопинов.

Наиболее эффективными антигенпрезентирующими клетками являются дендритные клетки, обладающие высоким уровнем экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. При низких концентрациях антигена более эффективными антигенпрезентирующими клетками являются В-лимфоциты, обладающие антигенными рецепторами большего сродства к антигену (IgM или IgD).

Для активации В-клеток, их деления и дифференцировки в антителообразующие плазматические клетки необходимы два условия: во-первых, взаимодействие нативного, т. е. неизмененного первичного антигена с рецепторами В-клеток, во-вторых, стимуляция В-клеток сигналом от Т-хелперов, отреагировавших на связанный с молекулами комплекса гистосовместимости процессированный антиген.

Иммунный ответ на собственные макромолекулы в физиологических условиях существования организма отсутствует, т. к. в период селекции Т-лимфоцитов в тимусе подавляется образование клонов Т-клеток с рецепторами к макромолекулам собственных тканей. Это называется *естественной иммунологической толерантностью*. Специализированные гистогематические барьеры, такие как гематоэнцефалический и гематоофтальмический, имеют избирательную проницаемость и лишают «забарьерные ткани» иммунологической толерантности. «Забарьерные ткани» являются чужеродными для организма и могут вызывать *аутоиммунный* ответ против собственных тканевых структур мозга или глаза.

Состояние иммунологической толерантности вызывают и искусственным путем с помощью *иммунодепрессантов*, т. е. веществ или ионизирующего облучения, подавляющих иммунную систему.

10.2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

Барьеры кожи и эпителия слизистых оболочек ротовой полости и носоглотки, желудочно-кишечного тракта, легких, глаза, мочевыводящих путей препятствуют проникновению чужеродных агентов, например инфекционных агентов, в организм. Они создают для таких агентов механическую и химическую преграду с помощью бактерицидных свойств секретов потовых и сальных желез (молочная и жирная кислота, перекись водорода), соляной кислоты и ферментов желудочного сока, лизоцима (слюна, слезная жидкость, слизь дыхательных путей, материнское молоко, синовиальная, перитонеальная и плевральная жидкости), а также иммуноглобулина IgA (секреты слизистых оболочек).

Врожденные механизмы защиты включают клеточные и гуморальные факторы.

Клеточные факторы защиты обеспечиваются функциями клеток моноцитарно-макрофагальной системы, воспалительной реакцией тканей, гранулоцитами и особым классом лимфоцитов, получившим название *киллерные клетки*.

Моноцитарно-макрофагальная клеточная система представлена моноцитами периферической крови и тканевыми макрофагами. Функции этих клеток заключаются в фагоцитозе, являющемся реакцией врожденных механизмов защиты, презентировании антигена, что необходимо для механизмов иммунитета, а также в секреции биологически активных веществ (ферментов, компонентов комплемента, реактогенных форм кислорода, простагландинов, лейкотриенов) и цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1,

α -интерферон и др.). Тканевые макрофаги включают дендритные клетки Лангерганса кожи и слизистых, дендритные клетки лимфоузлов и селезенки, клетки микроглии мозга, купферовские клетки печени, плевральные, альвеолярные, перитонеальные макрофаги, макрофаги костного мозга и вилочковой железы и др. Тканевые макрофаги способны мигрировать по направлению к очагу воспаления в тканях. Выделяемые макрофагами цитокины вызывают усиление адаптивного вторичного иммунного ответа организма, способствуют образованию белков острой фазы в печени, повышают температуру тела, проницаемость сосудистой стенки и усиливают воспаление, привлекают в зону воспаления фагоциты, иммунокомпетентные клетки и усиливают синтез антител.

Воспалительная реакция тканей - эволюционно отработанный процесс защиты внутренней среды от проникновения чужеродных макромолекул. Здесь наряду с сосудистой и экссудативной реакциями, препятствующими распространению инфекционного начала, чужеродные микроорганизмы фиксируются фагоцитирующими клетками - макрофагами и гранулоцитами - в месте внедрения, разрушаются и удаляются из ткани во внешнюю среду с экссудатом очага воспаления. В фагоцитах, поглотивших микроорганизмы, происходят метаболические реакции, называемые «респираторным взрывом», т. к. происходит резкая активация потребления кислорода и образование его активных форм в виде перекиси водорода и супероксидного аниона, разрушающих микробные тела. Одним из наиболее мощных антимикробных агентов является образующийся в фагоците гипохлорит. Фагоцитоз способствует и механизмам специфической защиты, т. к., поглощая молекулы и расщепляя их, фагоцит раскрывает структурные части чужеродных молекул, выявляя их антигенность, выводит антигенный фрагмент на поверхность клетки, где он соединяется с молекулой главного комплекса гистосовместимости для презентации лимфоцитам. Фагоцитоз в условиях иммунологической защиты протекает быстрее и эффективнее благодаря наличию специальных усиливающих фагоцитоз антител - опсоинов. Таким образом, явление фагоцитоза занимает промежуточное место между механизмами специфической и неспецифической защиты.

Гранулоциты, особенно нейтрофильные, являются активными фагоцитами, участвуют в развитии воспалительной реакции благодаря способности к миграции в очаг воспаления, выделению большого количества биологически активных веществ, изменению кровотока и проницаемости кровеносных сосудов, стимуляции процессов регенерации. Эозинофильные гранулоциты за счет выделяемых активных молекул обеспечивают повреждение внедрившихся в организм гельминтов. Базофильные гранулоциты вместе с тучными клетками тканей, называемыми тканевыми базофилами, участвуют в реализации *гиперчувствительности немедленного типа* - приобретенной реакции иммунной системы на чужеродные вещества.

Одним из клеточных факторов врожденной неспецифической защиты являются киллерные клетки. К ним относятся три разновидности: естественные, или натуральные киллеры (НК-клетки), обычные киллерные клетки (К-клетки) и лимфокин-активированные киллеры (ЛАК-клетки).

Естественные киллеры уничтожают любые чужеродные клетки, содержащие ядро, прежде всего опухолевые и подвергшиеся вирусному воздействию. Их эффект реализуется без первичного контакта с антигеном, не требует участия антител или комплемента, т. е. является неспецифическим. Такой неспецифический клеточный механизм защиты получил название спонтанной клеточно-опосредованной цитотоксичности. Активация этого эффекта естественных киллеров осуществляется действием на них интерферона, интерлейкина-2, интерлейкина-12, а подавление - простагландином E_2 .

К-клетки осуществляют лизис чужеродных клеток в присутствии небольшого количества антител против антигенов этих клеток, т. е. осуществляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Эта клеточная реакция неспецифична, но

зависит от предшествующей реакции иммунной системы, ведущей к образованию антител.

ЛАК-клетки - это обычные лимфоциты, без иммунологической активации, они активируются и осуществляют лизис чужеродных клеток под влиянием интерлейкина-2.

Гуморальные факторы врожденных механизмов защиты представлены естественными антителами, белками двух систем - комплемента и пропердиновой, антибактериальным белком разрушающихся тромбоцитов - β -лизином, белками плазмы крови, выделяемыми форменными элементами - лейконами, плакинами, противовирусными белками -интерферонами, лактоферрином и трансферрином, лактопероксидазой грудного молока, лизоцимом и др.

Система комплемента - группа из 9 основных, в физиологических условиях неактивных, белков плазмы крови, обозначаемых буквами С1, С2 и т. д., и 3 ингибиторов. Активация происходит по типу ферментативно-каскадной реакции двумя путями: классическим при иммунологической реакции и альтернативным, или пропердиновым при обязательном участии ионов магния, и ведет к образованию мембраноатакующего белкового комплекса из последних компонентов комплемента. Этот комплекс обладает высокой активностью, для разрушения клетки достаточно одного комплекса. Образовавшийся комплекс внедряется в гидрофобную зону клеточной мембраны и формирует в ней воронку диаметром около 10 нм. Целостность мембраны нарушается, из клетки выходят ионы, низкомолекулярные соединения и белки, в клетку поступает вода, что, в конце концов, ведет к набуханию и разрушению клетки.

Пропердиновая система состоит из собственно пропердина (белок Р), фактора В (β -гликопротеид, богатый глицином) и профермента (протеаза D). Система активируется при обязательном участии ионов магния следующим образом: сначала активируется пропердин (эндотоксином и другими липополисахаридами бактерий, гормоном инсулином); пропердин активирует протеазу D, последняя активирует фактор В, а фактор В - систему комплемента с образованием С5-конвертазы и сборкой мембраноатакующего комплекса, который лизирует микробные клетки.

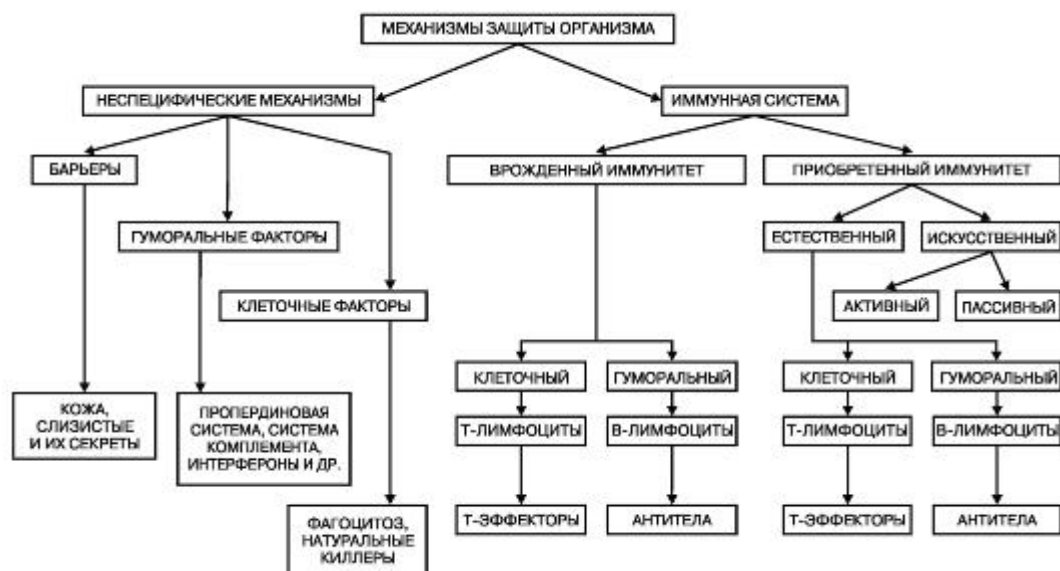


Рис. 10.5. Схема специфических и неспецифических механизмов, обеспечивающих резистентность организма к действию биологически чужеродных факторов окружающей среды

При активации системы комплемента происходит образование многочисленных биологически активных веществ. Так, расщепление белков С3 и С5 вызывает появление молекул, способных вызывать дегрануляцию тучных клеток и базофилов с освобождением гистамина и гепарина, сокращение гладких мышц и усиление проницаемости сосудов. Молекулы расщепления С3 и С5 вызывают хемотаксис

нейтрофилов, активируют нейтрофилы и вызывают в них респираторный взрыв, стимулируют продукцию лейкотриенов, способствуют лейкоцитозу. Активация компонентов С1 и С4 обеспечивает нейтрализацию вирусной активности. Продукт расщепления С2 способствует образованию кининовых компонентов, способных повышать сосудистую проницаемость. Все эти реакции способствуют усилению защитной воспалительной реакции в ткани.

К числу гуморальных факторов неспецифической защиты относятся лейкины, плакины и β -лизины плазмы крови и тканевой жидкости, белки острой фазы, лизоцим, интерфероны. Лейкины (выделяют лейкоциты), особенно дефенсины и кателицидины, и плакины (выделяют тромбоциты) оказывают бактериолитическое действие. Еще большим литическим эффектом на стафилококки и анаэробные микроорганизмы обладают β -лизины плазмы крови (тромбоцитарные антибактериальные катионные белки). Содержание и активность этих гуморальных факторов не меняются при иммунизации. Подавляют ферментативную активность микроорганизмов и вирусов ингибиторы гиалуронидазы, фосфолипаз, коллагеназы, плазмина и интерфероны лейкоцитов.

Интерфероны представляют собой семейство белков с универсальными противовирусными свойствами, т. е. активными против любых вирусов. Различают α -интерфероны (продуцируются лейкоцитами), β -интерфероны (продуцируются фибробластами) и γ -интерферон (выделяется лимфоцитами при иммунных реакциях). У человека существует несколько типов α - и β -интерферонов, но лишь один γ -интерферон. Механизм противовирусного действия интерферонов заключается в активировании ферментов, ингибирующих биосинтез белка вируса и размножение вирусов в инфицированной клетке.

Описанные механизмы врожденного и адаптивного иммунитета и неспецифические механизмы в целом (рис. 10.5) служат целям обеспечения резистентности организма к действию биологически чужеродных факторов окружающей среды. Функции иммунной системы и неспецифические механизмы защиты взаимно дополняют друг друга, поскольку неспецифические механизмы первыми осуществляют защиту организма от чужеродных агентов, но не способны приспособливаться к определенному воздействию, усиливая защитные реакции на него. Иммунная же система, благодаря своей адаптивности, реагирует более активно на повторное попадание антигена в организм. Кроме того, обладая памятью, иммунная система оказывается более эффективной для защиты от действия уже известных организму специфических агентов чужеродного окружения.

Контрольные вопросы

1. Раскройте понятие иммунной системы, опишите ее функции. Что представляют собой органы иммунитета и иммунокомпетентные клетки? Какие вы знаете виды иммунитета и типы иммунного ответа? Как происходит взаимодействие клеток в иммунном ответе?

2. Опишите неспецифические механизмы защиты клеточного гомеостаза.

ГЛАВА 11. ФУНКЦИИ СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

Основное назначение *сердечно-сосудистой системы* - обеспечение кровообращения, т. е. постоянной циркуляции крови из сердца в сосуды и из них вновь к сердцу. Движущей силой кровотока являются энергия, задаваемая сердцем потоку крови в сосудах, *игradient давления* - разница давлений между последовательными отделами сосудистого русла: кровь течет от области высокого давления к области низкого давления. Поэтому из аорты (где среднее давление составляет 100 мм рт. ст.) кровь поступает через систему магистральных артерий (80 мм рт. ст.) и артериол (40-60 мм рт. ст.) в капилляры (15-25 мм рт. ст.), откуда продолжает движение в вены (12-15 мм рт. ст.), венозные коллекторы - более крупные вены (3-5 мм рт. ст.) и полые вены (1-3 мм рт. ст.).

Центральное *венозное давление* - давление в устье полых вен - составляет около 0 мм рт. ст. В легочной артерии (в которой течет венозная кровь) кровяное давление равно 18-25 мм рт. ст., в легочной вене - 3-4 мм рт. ст. и в левом предсердии - 2-3 мм рт. ст.

Благодаря постоянному движению крови в сосудах система кровообращения выполняет одновременно две функции: обеспечивает циркуляцию крови в системе и *нутритивную* (питательную) функцию клеток всех органов и тканей. При этом к тканям доставляются не только питательные вещества, но также кислород, физиологически активные вещества, в том числе гормоны, вода, соли, а из тканей выводятся углекислота и другие продукты обмена веществ.

Кровоток в организме теплокровных животных осуществляется по двум кругам, соединенным между собой через сердце. Малый (или легочный) круг кровообращения осуществляет прямой контакт с внешней средой, а большой - обеспечивает контакт с органами и тканями.

11.1 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Распространено и обосновано деление сердечно-сосудистой системы по уровню кровяного давления: *область высокого* и *область низкого давления*. К области высокого давления относят левый желудочек сердца, артерии крупного, среднего и малого калибра, артериолы; к области низкого давления - остальные отделы системы (от капилляров - до левого предсердия).

Функциональное назначение различных отделов сердечно-сосудистой системы отражает следующая классификация (Б. И. Ткаченко).

1. *Генератор давления и расхода крови* - сердце, подающее кровь в аорту и легочную артерию во время систолы.

2. *Сосуды высокого давления* - аорта и крупные артериальные сосуды, в которых поддерживается характерный для индивидуума уровень кровяного давления.

3. *Сосуды - стабилизаторы давления* - мелкие артерии и артериолы, которые путем сопротивления кровотоку и во взаимоотношении с сердечным выбросом поддерживают оптимальный для системы уровень артериального давления.

4. *Распределители капиллярного кровотока* - терминальные сосуды, гладкомышечные образования которых при сокращении прекращают кровоток в капилляре или возобновляют его (при расслаблении), обеспечивая необходимое в данной ситуации число функционирующих и нефункционирующих капилляров.

5. *Обменные сосуды* - капилляры и частично посткапиллярные участки венул, функция которых состоит в обеспечении обмена между кровью и тканями.

6. *Аккумулирующие сосуды* - вены и мелкие вены, активные или пассивные изменения просвета которых ведут к накоплению крови (с возможностью ее

последующего использования) или к экстренному выбросу ее в циркуляцию. Функция этих сосудов в основном емкостная, но они обладают и резистивной функцией, хотя и намного меньшей, чем стабилизаторы давления.

7. *Сосуды возврата крови* - крупные венозные коллекторы и полые вены, через которые обеспечивается подача крови к сердцу.

8. *Шунтирующие сосуды* - различного типа анастомозы, соединяющие между собой артериолы и вены и обеспечивающие ненутритивный кровоток.

9. *Резорбтивные сосуды* - лимфатический отдел системы кровообращения, в котором главная функция лимфатических капилляров состоит в резорбции из тканей белков и жидкости, а лимфатических сосудов - в транспортировке резорбированного материала обратно в кровь.

Общая характеристика движения крови по сосудам

Отличительной особенностью характеристики сердечно-сосудистой системы на современном этапе является требование выражать все составляющие ее параметры количественно. Геометрические (табл. 11.1) и гидродинамические (табл. 11.2) характеристики системы кровообращения свидетельствуют о том, что аорта представляет собой трубку диаметром 1,6-3,2 см с площадью поперечного сечения 2,0-3,5 см², постепенно разветвляющуюся на 10⁹ капилляров, площадь поперечного сечения каждого из которых равна 5 x 10⁻⁷ см².

Радиус *усредненного капилляра* может составлять 3 мкм, длина - около 750 мкм (хотя диапазон реальных значений довольно велик). Площадь поверхности стенки каждого усредненного капилляра равна 15000 мкм², а площадь поперечного сечения - 30 мкм². Поскольку доказано, что обмен происходит и в посткапиллярных венулах, можно допускать, что общая обменная поверхность мельчайшего сосуда большого круга составляет 25 000 мкм². Общее число функционирующих капилляров у человека массой 70 кг должно быть порядка 40000 млн, тогда общая обменная площадь поверхности капилляров должна составлять около 1000 м².

Таблица 11.1. Геометрические характеристики сосудистого русла большого круга кровообращения

Сосуд	Диаметр, см	Общее	Длина, см
		число в организме	
Аорта	1,6-3,2		80
Большие артерии	0,6-0,1	10 ³	20-40
Малые артерии, артериолы	0,1-0,02	10 ⁸	0,2-5
Капилляры	0,0005-0,001	10 ⁹	0,1
Венулы, малые вены	0,02-0,2	10 ⁹	0,2-1,0
Большие вены	0,5-1,0	10 ³	10-30
Полые вены	2,0	2	50

Таблица 11.2. Гидродинамические характеристики сосудистого русла большого круга кровообращения

Сосуд	Давление, мм рт. ст.	Объем, см ³	Скорость кровотока, см x с ⁻¹	Сопротивление, дин. x с. x см ⁻⁵

Аорта	120	100-0	3	50	64
Магистральные артерии	120	100-0	6	13	$3,9 \times 10^3$
Ветвящиеся артерии	90	80-0	5	8	$1,6 \times 10^5$
Терминальные артерии	90	80-5	2	6	$1,2 \times 10^5$
Артериолы	60	40-5	2	0,3	2×10^{10}
Капилляры	25	15-0	6	0,07	$3,9 \times 10^{11}$
Венулы	18	12-10	1	0,07	4×10^9
Терминальные вены	12	10-30	1	1,3	$3,2 \times 10^3$
Ветвящиеся вены		5-870	2	1,5	$0,5 \times 10^4$
Венозные коллекторы		3-520	2	3,6	250
Полые вены		1-300	1	33	26

В сосудах различают скорость кровотока объемную и линейную.

Объемная скорость кровотока - количество крови, протекающее через поперечное сечение сосуда в единицу времени. Объемная скорость кровотока через сосуд прямо пропорциональна давлению крови в нем и обратно пропорциональна сопротивлению току крови в этом сосуде.

Линейная скорость кровотока отражает скорость продвижения частиц крови вдоль сосуда и равна объемной скорости, деленной на площадь сечения кровеносного сосуда. Линейная скорость различна для частиц крови, продвигающихся в центре потока и у сосудистой стенки. В центре сосуда линейная скорость максимальна, а около стенки сосуда она минимальна в связи с тем, что здесь особенно велико трение частиц крови о стенку.

Под сердечным выбросом понимают количество крови, выбрасываемой сердцем в сосуды в единицу времени.

Исходя из величины сердечного выброса в покое и средней скорости кровотока в капилляре (см. табл. 11.2) подсчитано, что площадь поперечного сечения капиллярного ложа должна в 700 раз превышать площадь поперечного сечения аорты. В покое функционирует только 25-35 % капилляров и общая площадь их обменной поверхности составляет 250-350 м².

Давление и скорость кровотока в системе кровообращения уменьшаются от аорты до венул (см. табл. 11.2), а кровеносные сосуды становятся все более мелкими и многочисленными. В капиллярах скорость кровотока замедляется наиболее выражено, что благоприятствует отдаче кровью веществ тканям. Для венозного отдела характерен низкий уровень давления и более медленная по сравнению с артериальным руслом скорость кровотока.

Сопоставление величин давления, кровотока и сопротивления сосудов в различных отделах сосудистого русла (см. табл. 11.2) свидетельствует о том, что внутрисосудистое давление от аорты до полых вен резко снижается, а объем крови в венозном русле, наоборот, возрастает. Следовательно, артериальное русло характеризуется высоким давлением и сравнительно небольшим объемом крови, а венозное - большим объемом крови и низким давлением.

Считается, что в венозном русле содержится 75-80 % крови, а в артериальном - 15-17 % и в капиллярах - около 5 % (в диапазоне 3-10 %).

Исходя из этого, в функциональной схеме сердечно-сосудистой системы (рис. 11.1) выделены 3 области: высокого давления, транскапиллярного обмена и большого объема.

При функциональном единстве, согласованности и взаимообусловленности подразделов сердечно-сосудистой системы и характеризующих их параметров в ней условно выделяют три уровня:

а) *системная гемодинамика* - обеспечивающая процессы циркуляции крови (кругооборота) в системе;

б) *органоное кровообращение* - кровоснабжение органов и тканей в зависимости от их функциональной потребности;

в) *микроргемодинамика* (микроциркуляция) - обеспечение транскапиллярного обмена, т. е. нутритивной (питательной) функции сосудов.

Системная гемодинамика

Основными параметрами, характеризующими системную гемодинамику, являются: системное артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов, сердечный выброс, работа сердца, венозный возврат крови к сердцу, центральное венозное давление, объем циркулирующей крови к сердцу.

Внутрисосудистое давление крови является одним из основных параметров, по которому судят о функционировании сердечно-сосудистой системы. Артериальное давление есть интегральная величина, составляющими и определяющими которой являются объемная скорость кровотока (Q) и сопротивление (R) сосудов. Поэтому системное артериальное давление (САД) является результирующей величиной сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС):

$$\text{САД} = \text{СВ} \times \text{ОПСС}.$$

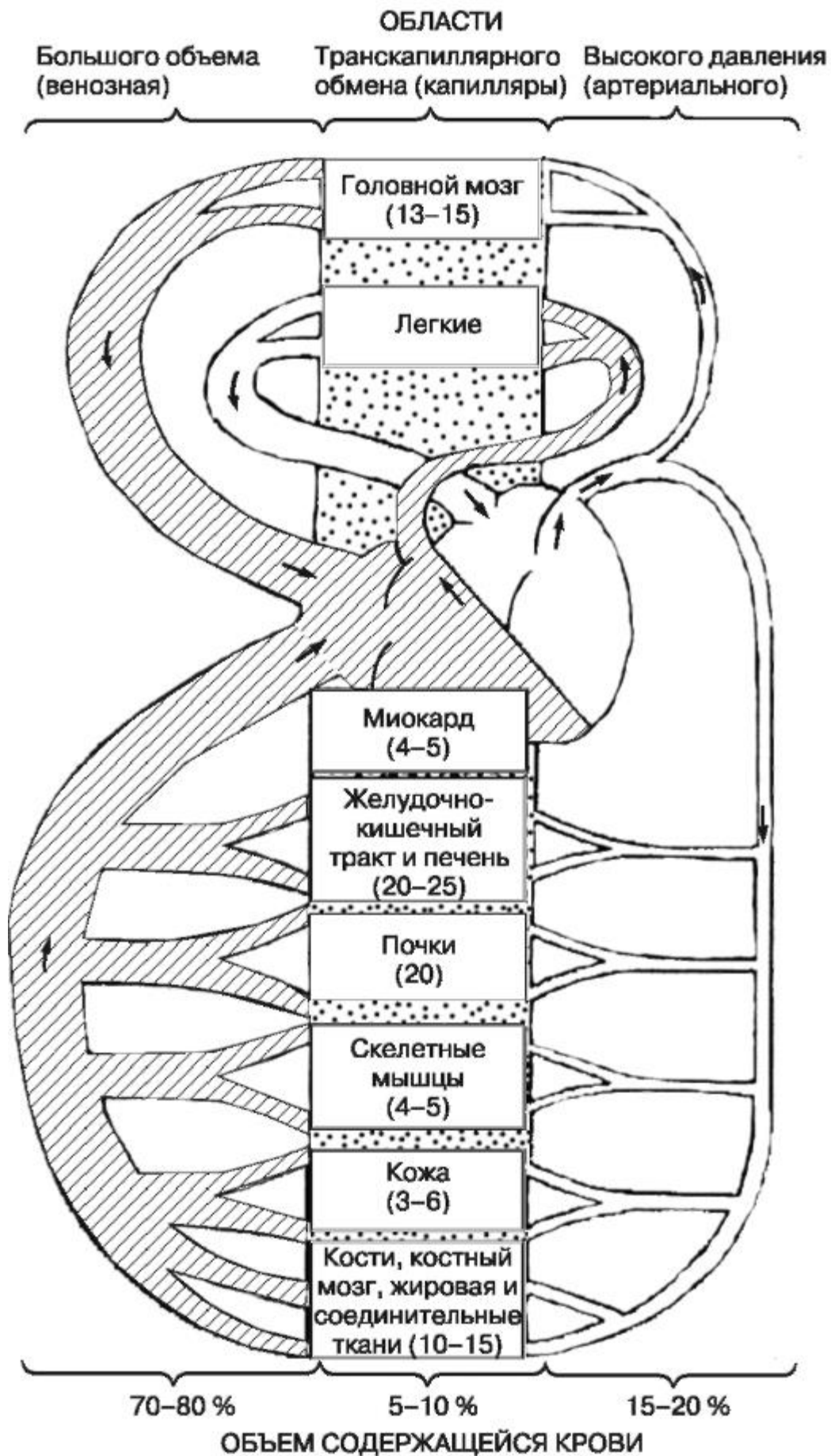


Рис. 11.1. Сердечно-сосудистая система (функциональная схема).

Цифры в скобках - величина кровотока в покое (в % к минутному объему), цифры внизу рисунка - содержание крови (в % к общему объему).

Артериальная часть сердечно-сосудистой системы (светлая часть схемы) содержит всего 15-20 % общего объема крови и характеризуется высоким (относительно других отделов системы) давлением. В центре схемы находится область транскапиллярного обмена, т. е. капиллярных (обменных) сосудов, для обеспечения оптимальной функции которых и служит в основном сердечно-сосудистая система. При этом в виде точек обозначено большое количество капилляров в организме и огромная площадь их возможной поверхности во время функционирования органа или ткани, хотя цифры внизу указывают на сравнительно небольшой объем содержащейся в них крови в условии покоя. Наибольшее количество крови содержится в области большого объема, которая обозначена штриховкой. Эта область содержит в 3-4 раза больше крови, чем область высокого давления, в связи с чем и площадь, обозначенная на схеме штриховкой, больше площади светлой части схемы

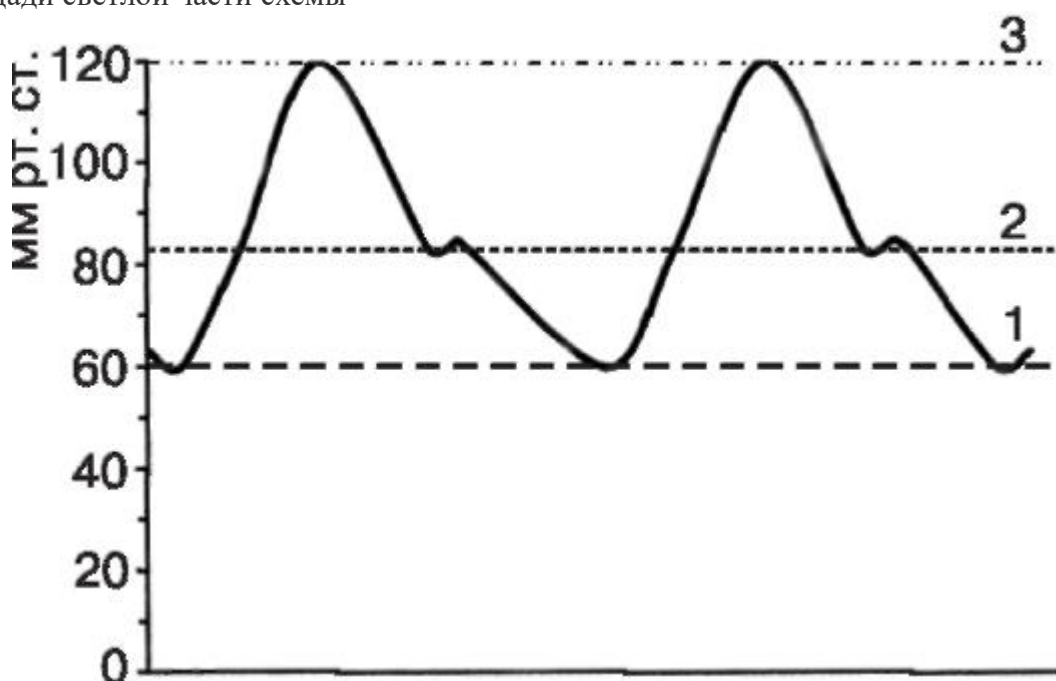


Рис. 11.2. Систолическое (3), диастолическое (1), среднее (2) и пульсовое (1-3) давление в сосудах

Давление в крупных ветвях аорты (собственно артериальное) определяется как:

$$AD = Q \times R.$$

Применительно к артериальному давлению различают систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее давления. *Систолическое* - возникает в артериях в период систолы левого желудочка сердца, *диастолическое* - в период его диастолы, разница между величиной систолического и диастолического давлений характеризует *пульсовое давление* (рис. 11.2). Выделяют также *среднее давление*, которое представляет собой среднюю (не арифметическую) между систолическим и диастолическим давлениями величину, которая была бы способна при отсутствии пульсовых колебаний давления крови дать такой же гемодинамический эффект, какой имеет место при естественном, колеблющемся движении крови. Среднее давление выражает энергию непрерывного движения крови. Поскольку продолжительность диастолического давления больше, чем систолического, то среднее давление ближе к величине диастолического давления и вычисляется как сумма диастолического давления плюс 1/3 пульсового.

Величина внутрисосудистого давления при прочих равных условиях определяется расстоянием места его измерения от сердца. Различают поэтому *аортальное давление*,

артериальное давление, артериолярное, капиллярное, венозное (в мелких и крупных венах) *и центральное венозное* (в устье полых вен) давление.

В биологических и медицинских исследованиях артериальное давление выражают в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.), а венозного - в миллиметрах водного столба (мм вод. ст.).

У человека в покое наиболее усредненным из всех средних величин считается систолическое давление 120-125 мм рт. ст., диастолическое 70-75 мм рт. ст. Эти величины зависят от пола, возраста, конституции человека, условий его работы, географического пояса проживания и т. д.

Уровень АД не позволяет, однако, судить о степени кровоснабжения органов и тканей или величине объемной скорости кровотока в сосудах. Выраженные перераспределительные сдвиги в системе кровообращения могут происходить при неизменном уровне АД, поскольку изменения ОПСС могут компенсироваться противоположными сдвигами СВ, а сужение сосудов в одних регионах - сопровождаться их расширением в других. Одним из важнейших факторов, определяющих интенсивность кровоснабжения тканей, является величина просвета сосудов, определяющая их сопротивление кровотоку.

Общее периферическое сопротивление сосудов

Под термином *общее периферическое сопротивление сосудов* понимают общее сопротивление всей сосудистой системы: выбрасываемому сердцем потоку крови. Это соотношение описывается уравнением:

$$\text{ОПСС} = \frac{\text{САД}}{\text{СВ}}$$

Как следует из этого уравнения, для расчета ОПСС необходимо определить величину системного артериального давления и сердечного выброса.

Прямых бескровных методов измерения общего периферического сопротивления не разработано, и его величина определяется из уравнения Пуазейля для гидродинамики:

$$R = \frac{8l\eta}{\pi r^4},$$

где R - гидравлическое сопротивление; l - длина сосуда; η - вязкость крови; r - радиус сосуда.

В обычных физиологических условиях ОПСС составляет от 1200 до 1700 дин. х с. - см⁻⁵; при гипертонической болезни эта величина может возрасть в два раза против нормы и быть равной 2200-3000 дин. х с. х см⁻⁵.

Величина ОПСС состоит из сумм (не арифметических) сопротивлений регионарных сосудистых отделов. При этом в зависимости от большей или меньшей выраженности изменений регионарного сопротивления сосудов в них соответственно будет поступать меньший или больший объем крови, выбрасываемый сердцем. На рис. 11.3 показан пример более выраженной степени повышения сопротивления сосудов бассейна нисходящей грудной аорты по сравнению с его изменениями в плечеголовной артерии. Поэтому прирост кровотока в плечеголовной артерии будет больше, чем в грудной аорте. На этом механизме базируется эффект «централизации» кровообращения у *тепловых*, обеспечивающий в тяжелых или угрожающих организму условиях (шок,

кровопотеря и др.) перераспределение крови, прежде всего, к головному мозгу и миокарду.

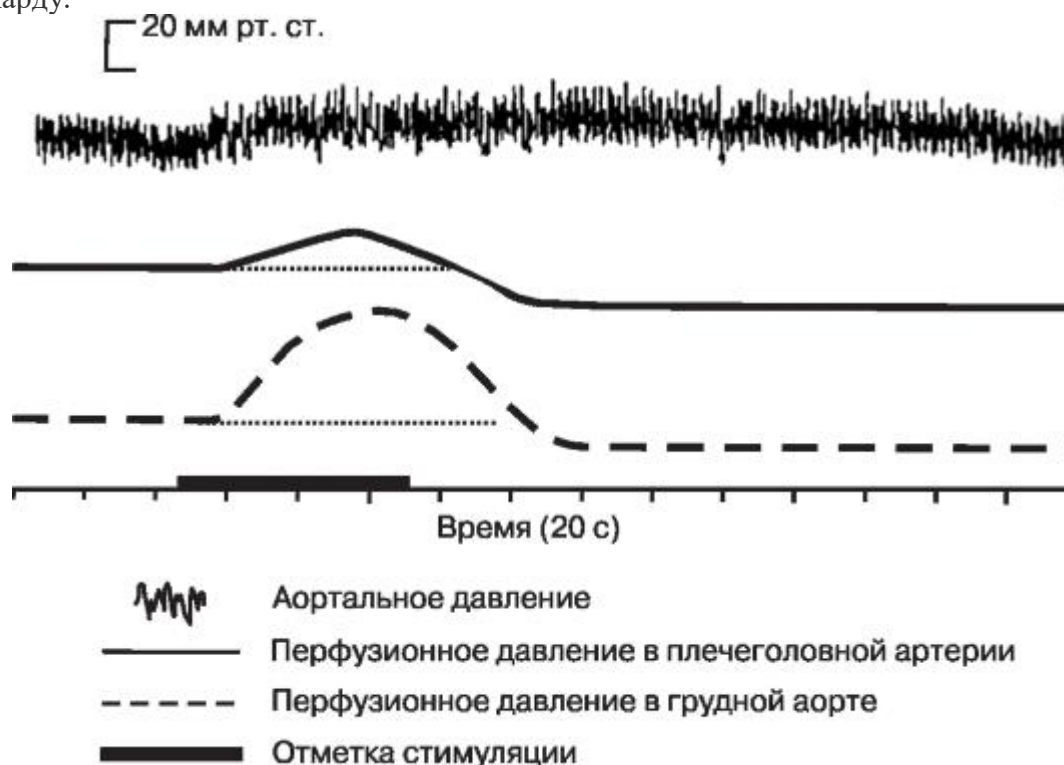


Рис. 11.3. Более выраженная величина повышения сопротивления сосудов бассейна грудной аорты по сравнению с его изменениями в бассейне плечеголовной артерии при прессорном рефлекс

Сердечный выброс

В клинической литературе чаще используют понятие - минутный объем кровообращения (МОК). Минутный объем кровообращения характеризует общее количество крови, перекачиваемое правым и левым отделом сердца в течение одной минуты в сердечно-сосудистой системе. Размерность минутного объема кровообращения - л/мин или мл/мин. Чтобы нивелировать влияние индивидуальных антропометрических различий на величину МОК, его выражают в виде сердечного индекса. Сердечный индекс - это величина минутного объема кровообращения, деленная на площадь поверхности тела в m^2 . Размерность сердечного индекса - л/(мин $\times m^2$).

Для условий физического покоя и горизонтального положения тела испытуемого нормальные величины МОК соответствуют диапазону 4-6 л/мин (чаще приводятся величины 5-5,5 л/мин). Средние величины сердечного индекса колеблются от 2 до 4 л/(мин $\times m^2$) - чаще приводятся величины порядка 3-3,5 л/(мин $\times m^2$).

Поскольку объем крови у человека составляет только 5-6 л, полный кругооборот всего объема крови происходит примерно за 1 минуту. В период тяжелой работы МОК у здорового человека может увеличиваться до 25-30 л/мин, а у спортсменов - до 30-40 л/мин.

Факторами, определяющими величину МОК, являются систолический объем крови, частота сердечных сокращений и венозный возврат крови к сердцу.

Систолический объем крови. Объем крови, нагнетаемый каждым желудочком в магистральный сосуд (аорту или легочную артерию) при одном сокращении сердца, обозначают как систолический, или ударный, объем крови.

В покое объем крови, выбрасываемый из желудочка, составляет в норме от трети до половины общего количества крови, содержащейся в этой камере сердца к концу диастолы. Оставшийся в сердце после систолы резервный объем крови является своеобразным депо, обеспечивающим увеличение сердечного выброса при ситуациях, в

которых требуется быстрая интенсификация гемодинамики (например, при физической нагрузке, эмоциональном стрессе и др.).

Величина систолического (ударного) объема крови во многом предопределена конечным диастолическим объемом желудочков. В условиях покоя диастолическая емкость желудочков сердца подразделяется на три фракции: ударного объема, базального резервного объема и остаточного объема. Все эти три фракции суммарно составляют конечно-диастолический объем крови, содержащийся в желудочках (рис. 11.4).



Рис. 11.4. Фракции диастолической емкости левого желудочка

После выброса в аорту систолического объема крови оставшейся в желудочке объем крови - это конечно-систолический объем. Он подразделяется на базальный резервный объем и остаточный объем. Базальный резервный объем - это количество крови, которое может быть дополнительно выброшено из желудочка при увеличении силы сокращений миокарда (например, при физической нагрузке организма). Остаточный объем - это то количество крови, которое не может быть вытолкнуто из желудочка даже при самом мощном сердечном сокращении (рис. 11.4).

Величина *резервного объема* крови является одним из главных детерминантов функционального резерва сердца по его специфической функции - перемещению крови в системе. При увеличении резервного объема, соответственно, увеличивается максимальный систолический объем, который может быть выброшен из сердца в условиях его интенсивной деятельности.

Регуляторные влияния на сердце реализуются в изменении систолического объема путем воздействия на сократительную силу миокарда. При уменьшении мощности сердечного сокращения систолический объем снижается.

У человека при горизонтальном положении тела в условиях покоя систолический объем составляет от 60 до 90 мл (табл. 11.3).

Таблица 11.3. Некоторые параметры системной гемодинамики и насосной функции сердца у человека (в условиях основного обмена)

Сердечный выброс, л/мин	4,0-6,0
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	60-80
Конечно-диастолический объем, мл	65-130
Конечно-систолический объем, мл	40-60

Ударный объем сердца, мл	60-90	
Давление, мм рт. ст. Систолическое Диастолическое Среднее	Аорта 110-120 60-75 70-80	Легочный ствол 25-30 6-12 9-17
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин. \times с. \times см ⁻⁵	Большой круг 1200-1700	Малый круг 150-350
Давление, мм рт. ст. Конечно-систолическое Конечно-диастолическое	Левое предсердие 10-12 0-6	Правое предсердие 3-7 0-2
Давление, мм рт. ст. Конечно-систолическое Конечно-диастолическое Максимальная скорость прироста давления (dP/dt_{max}), мм рт. ст./с Работа за систолу, Дж	Левый желудочек 110-120 9-12 2000-2500 0,9-1,0	Правый желудочек 25-30 6-10 350-400 0,2

Частота сердечных сокращений (пульс)

Частота сердечных сокращений (пульс) в покое составляет от 60 до 80 ударов в минуту. Регуляторные влияния, вызывающие изменения частоты сердечных сокращений, называются хронотропными, а изменения силы сокращений сердца - инотропными.

Повышение частоты сердечных сокращений является важным адаптационным механизмом увеличения МОК, осуществляющим быстрое приспособление его величины к требованиям организма. При некоторых экстремальных воздействиях на организм сердечный ритм может повышаться в 3-3,5 раза по отношению к исходному.

Значимым показателем системной гемодинамики и сердечной деятельности является *работа сердца за систолу*.

Работа сердца

Миокард желудочков в период изометрического сокращения сообщает находящейся в них крови потенциальную энергию, которая в период изгнания крови переходит в кинетическую энергию движущейся крови. Большая часть последней переходит в сосудистой системе в потенциальную энергию растянутых эластических стенок аорты и легочной артерии, и лишь небольшое количество ее (2-5 %) сохраняется в виде кинетической энергии движущейся крови.

Поскольку вся полезная работа сердца переходит в энергию крови, полную работу сердца за систолу можно рассчитать как сумму потенциальной и кинетической энергии крови. Потенциальная часть работы сердца вычисляется как произведение ударного объема сердца на среднее артериальное давление. Кинетическая часть работы сердца рассчитывается как половина произведения массы выбрасываемой из сердца крови за систолу на квадрат средней скорости изгнания крови из сердца. В покое кинетическая часть работы сердца составляет лишь 2-5 % от полной работы сердца, поэтому ее обычно не учитывают при расчетах. Однако при физических нагрузках кинетическая часть работы сердца у человека может составлять до 30 % от полной работы сердца за систолу. Рассчитанная таким образом работа характеризует деятельность левой половины сердца. Работа правого сердца составляет около 25 % от этой величины.

Сократимость

Сократимость, т. е. способность сокращаться, характерная для всех разновидностей мышечной ткани, реализуется в миокарде благодаря трем специфическим свойствам сердечной мышцы: автоматизм - способность клеток водителей ритма генерировать импульсы без каких-либо внешних воздействий; проводимость - способность элементов

проводящей системы к электротонической передаче возбуждения; возбудимость - способность кардиомиоцитов возбуждаться в естественных условиях под влиянием импульсов, передаваемых по волокнам Пуркинье (рис. 11.5). Важной особенностью возбудимости сердечной мышцы является длительный рефракторный период (полное исчезновение или резкое снижение возбудимости кардиомиоцитов после их предыдущего сокращения), гарантирующий ритмический характер последующего сокращения.

Автоматизм и проводимость миокарда

В области правого предсердия, а также на границе предсердий и желудочков располагаются участки, ответственные за возбуждение сердечной мышцы. Автоматизм сердца имеет миогенную природу и обусловлен спонтанной активностью части клеток его атипической ткани.

Указанные клетки образуют скопления в определенных участках миокарда. Наиболее важным в функциональном отношении из них являются *синусный*, или *синоатриальный узел*, расположенный между местом впадения верхней полой вены и ушком правого предсердия. В нижней части межпредсердной перегородки, непосредственно над местом прикрепления септальной створки трехстворчатого клапана, располагается *атриовентрикулярный узел*. От него отходит пучок атипических мышечных волокон, который пронизывает фиброзную перегородку между предсердиями и переходит в узкий длинный мышечный тяж, заключенный в межжелудочковую перегородку. Он называется *атриовентрикулярным пучком*, или *пучком Гиса*. Пучок Гиса разветвляется, образуя две ножки, от которых приблизительно на уровне середины перегородки отходят волокна Пуркинье, также образованные атипической тканью и формирующие субэндокардиальную сеть в стенках обоих желудочков (см. рис. 11.5).

Функция проводимости в сердце имеет электротоническую природу. Она обеспечивается низким электрическим сопротивлением щелевидных контактов (нексусов) между элементами атипического и рабочего миокарда, а также в области вставочных пластинок, разделяющих кардиомиоциты. В результате сверхпороговое раздражение любого участка вызывает генерализованное возбуждение всего миокарда. Это позволяет считать ткань сердечной мышцы, морфологически разделенную на отдельные клетки, *функциональным синцитием*.

Сердечный цикл и его фазовая структура

Работа сердца представляет собой непрерывное чередование периодов сокращения (систола) и расслабления (диастола). Сменяющие друг друга систола и диастола составляют сердечный цикл. Поскольку в покое частота сокращений сердца составляет 60-80 циклов в минуту, то каждый из них продолжается около 0,8 секунды. При этом 0,1 секунды занимает систола предсердий, 0,3 секунды - систола желудочков, а остальное время - общая диастола сердца.

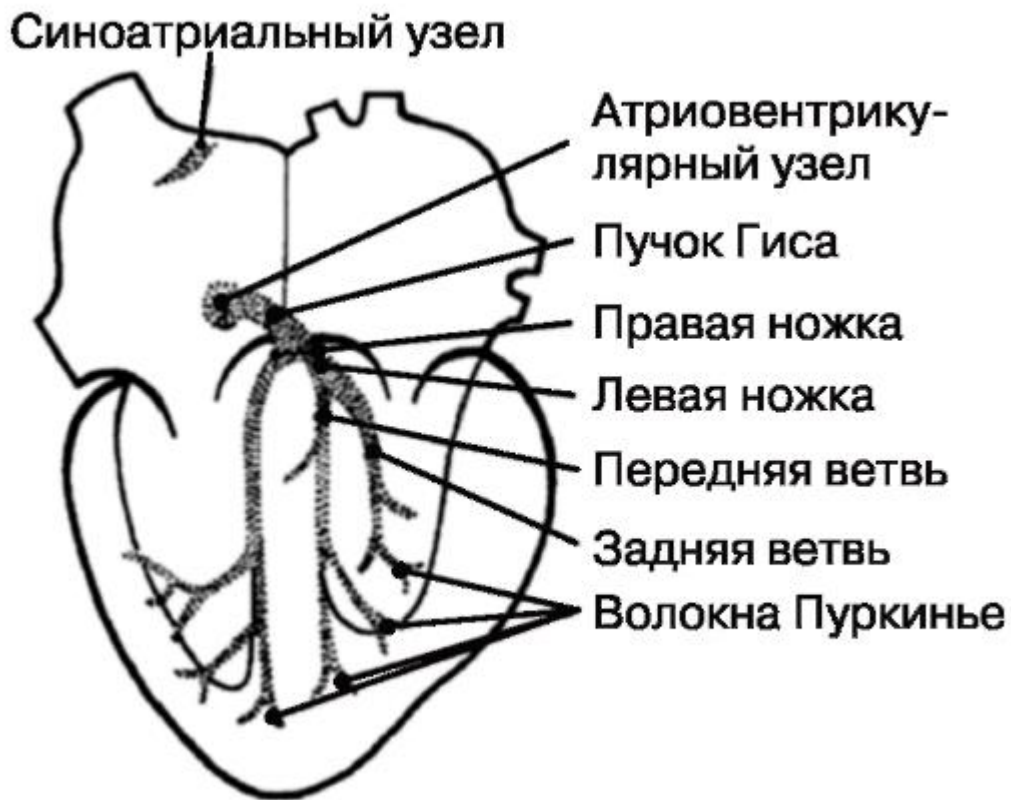


Рис. 11.5. Проводящая система сердца

К началу систолы миокард расслаблен, а сердечные камеры заполнены кровью, поступающей из вен. Атриовентрикулярные клапаны в это время раскрыты и давление в предсердиях и желудочках практически одинаково. Генерация возбуждения в синоатриальном узле приводит к систоле предсердий, во время которой за счет разности давлений конечно-диастолический объем желудочков возрастает приблизительно на 15 %. С окончанием систолы предсердий давление в них понижается.

Поскольку клапаны между магистральными венами и предсердиями отсутствуют, во время систолы предсердий происходит сокращение кольцевой мускулатуры, окружающей устья полых и легочных вен, что препятствует оттоку крови из предсердий обратно в вены. В то же время систола предсердий сопровождается некоторым повышением давления в полых венах. Максимальное и среднее давление в левом предсердии во время систолы составляют соответственно 8-15 и 5-7 мм рт. ст., в правом предсердии - 3-8 и 2-4 мм рт. ст. (рис. 11.6).

С переходом возбуждения на атриовентрикулярный узел и проводящую систему желудочков начинается систола последних. Ее начальный этап (период напряжения) продолжается 0,08 секунды и состоит из двух фаз. *Фаза асинхронного сокращения* (0,05 секунды) представляет собой процесс распространения возбуждения и сокращения по миокарду. Давление в желудочках при этом практически не меняется. В процессе начинающегося синхронного сокращения миокарда желудочков, когда давление в них возрастает до величины, достаточной для закрытия атриовентрикулярных клапанов, но недостаточной для открытия полулунных, наступает *фаза изоволюмического или изометрического сокращения*.

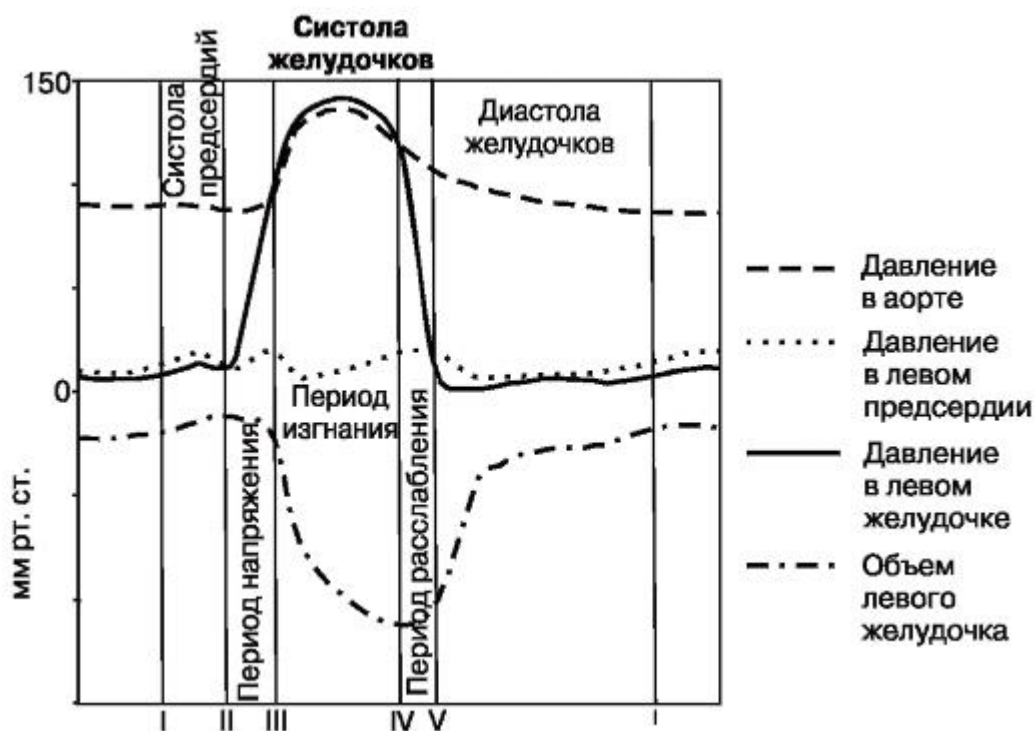


Рис. 11.6. Изменение объема левого желудочка и колебания давления в левом предсердии, левом желудочке и аорте в течение сердечного цикла: I - начало систолы предсердий; II - начало систолы желудочков; III - момент раскрытия полулунных клапанов; IV - конец систолы желудочков и момент закрытия полулунных клапанов; V - раскрытие атриовентрикулярных клапанов. Опускание линии, показывающей объем желудочков, соответствует динамике их опорожнения

Дальнейшее повышение давления приводит к раскрытию полулунных клапанов и началу периода изгнания крови из сердца, общая длительность которого составляет 0,25 секунды. Этот период состоит из фазы быстрого изгнания (0,13 секунды), во время которой давление в желудочках продолжает расти и достигает максимальных значений, и фазы медленного изгнания (0,13 секунды), во время которой давление в желудочках начинает снижаться, а после окончания сокращения оно резко падает. В магистральных артериях давление снижается значительно медленнее, что обеспечивает захлопывание полулунных клапанов и предотвращает обратный ток крови. Промежуток времени от начала расслабления желудочков до закрытия полулунных клапанов называется *протодиастолическим периодом*.

После окончания систолы желудочков возникает расслабление желудочков сердца (*диастола*), длящееся 0,47 секунды. Диастола включает в себя следующие периоды и фазы (при частоте сердечных сокращений 75 в минуту):

1. *Период расслабления* (0,12 секунды), состоящий из:

- протодиастолического интервала - 0,04 секунды (время от начала расслабления миокарда желудочков до закрытия полулунных клапанов);
- фазы изометрического (изовольномического) расслабления - 0,08 секунды (время от закрытия полулунных клапанов до открытия атриовентрикулярных);

2. *Период наполнения* (0,35 секунды), состоящий из:

- фазы быстрого наполнения - 0,08 секунды (с момента открытия атриовентрикулярных клапанов);
- фазы медленного наполнения - 0,18 секунды;
- фазы наполнения желудочков, обусловленный систолой предсердий, - 0,09 секунды.

К концу систолы желудочков и началу диастолы (с момента закрытия полулунных клапанов) в желудочках содержится остаточный, или резервный объем крови (конечно-

систолический объем). В это же время начинается резкое падение давления в желудочках (фаза изоволюмического или изометрического расслабления). Способность миокарда быстро расслабляться является важнейшим условием для наполнения сердца кровью. Когда давление в желудочках (начальное диастолическое) становится меньше давления в предсердиях, открываются атриовентрикулярные клапаны, и начинается фаза быстрого наполнения, во время которой кровь с ускорением поступает из предсердий в желудочки. Во время этой фазы в желудочки поступает до 85 % их диастолического объема. По мере заполнения желудочков скорость их наполнения кровью снижается (фаза медленного наполнения). В конце диастолы желудочков начинается систола предсердий, в результате чего в желудочки поступает еще 15 % их диастолического объема. Таким образом, в конце диастолы в желудочках создается конечно-диастолический объем, которому соответствует определенный уровень конечно-диастолического давления в желудочках. Конечно-диастолический объем и конечно-диастолическое давление определяют так называемую *преднагрузку сердца*, которая является определяющим условием для растяжения волокон миокарда, т. е. реализации закона Франка-Старлинга (см. «Миогенные механизмы регуляции деятельности сердца»). Сердце имеет длительный рефрактерный период, который предохраняет миокард от быстрого или повторного возбуждения и сокращения. Этим исключается возможность тетанического сокращения миокарда и нарушения нагнетательной функции сердца.

К тетаническому сокращению и утомлению в физиологическом понимании этого термина миокард не способен. При раздражении сердечная ткань ведет себя как функциональный синцитий, и сила каждого сокращения определяется по закону «*все или ничего*», согласно которому при возбуждении, превышающем пороговую величину, сокращающиеся волокна миокарда развивают максимальную силу, не зависящую от величины надпорогового раздражителя.

Преждевременное сокращение всего сердца или его частей в результате дополнительного возбуждения миокарда вызывает *экстрасистолу*. По месту возникновения дополнительного возбуждения различают *синусовые, предсердные, атриовентрикулярные и желудочковые экстрасистолы*.

Механические, электрические и физические проявления деятельности сердца

Запись сокращений сердца, выполненная каким-либо инструментальным способом, называется *кардиограммой*.

При сокращении сердце изменяет свое положение в грудной клетке. Оно несколько поворачивается вокруг своей оси слева направо, плотнее прижимаясь изнутри к грудной стенке. Регистрация сердечного толчка определяет *механокардиограмму* (апекс-кардиограмму), которая находит весьма ограниченное использование на практике.

Более широко в клинике и в научных исследованиях используются различные модификации *электрокардиографии*. Последняя представляет собой метод исследования сердца, основанный на регистрации и анализе электрических потенциалов, возникающих при деятельности сердца.

Электрокардиограмма

Метод электрокардиографии основан на том, что в процессе распространения возбуждения по миокарду поверхность невозбужденных (поляризованных) кардиомиоцитов несет положительный заряд, а возбужденных (деполяризованных) - отрицательный. При этом возникает электрическое поле, которое можно зарегистрировать с поверхности тела. Поскольку между различными тканями тела создается в этом случае разность потенциалов, изменяющаяся в соответствии с колебаниями величины и направления электрического поля сердца, регистрируемые изменения разности потенциала во времени и составляют суть метода электрокардиографии. Кривая изменений этой разницы потенциалов, определяемая с помощью высокочувствительного вольтметра, называется электрокардиограммой (ЭКГ), а соответствующий прибор для

записи этой кривой - электрокардиографом. Важно подчеркнуть, что ЭКГ отражает возбуждение сердца, но не его сокращение.

Рис. 11.7. Двухполюсные (стандартные) отведения электрокардиограммы. Концы стрелок соответствуют участкам тела, соединяемым с кардиографом в первом (вверху), втором (посередине) и третьем (внизу) отведениях. Справа приведено схематическое изображение электрокардиограммы в каждом из этих отведений

Для регистрации ЭКГ используют различные схемы наложения электродов - отведения ЭКГ. К обязательно регистрируемым в клинике относятся следующие 12 отведений: 3 стандартных (двухполюсные от конечностей), 3 усиленных (однополюсные от конечностей), 6 грудных (однополюсные от грудной клетки).

При использовании двухполюсных (биполярных) отведений электроды регистрируют разность потенциалов между двумя точками тела, потенциал каждой из которых меняется в течение сердечного цикла. Электроды по этой схеме накладываются на обе руки и левую ногу, образуя три так называемых стандартных отведения, обозначаемых римскими цифрами I, II, III (рис. 11.7).

- I отведение: правая рука (-) - левая рука (+);
- II отведение: правая рука (-) - левая нога (+);
- III отведение: левая рука (-) - левая нога (+).

Правую руку всегда соединяют с отрицательным, а левую ногу - с положительным полюсом прибора. Левую руку в I стандартном отведении соединяют с положительным полюсом, а в III стандартном - с отрицательным.

При регистрации ЭКГ в однополюсных (униполярных) отведениях один из электродов - активный - накладывают на участок тела с меняющимся электрическим потенциалом и подключают к положительному полюсу измерительного прибора. Потенциал второго электрода, называемого индифферентным, остается практически постоянным и условно принимается за нулевой. Этот электрод подключают к отрицательному полюсу измерительного прибора.

На теле человека сложно и трудно найти участок с постоянным электрическим потенциалом, поэтому для получения индифферентного электрода используют искусственные приемы. Один из них состоит в том, что соединяются вместе провода от трех электродов, наложенных на обе руки и левую ногу. Полученный таким способом условный электрод называют объединенным, а производимые с его помощью однополюсные отведения обозначают латинской буквой *V* (от англ. *voltage*). Этот электрод применяют для регистрации однополюсных грудных отведений (V_1 - V_6).

Другой способ получения индифферентного электрода используется при регистрации однополюсных отведений от конечностей. В этом случае его получают, соединяя электроды только от двух конечностей - тех, на которых не находится активный электрод, и присоединяют к отрицательному полюсу прибора.

Амплитуда ЭКГ при этом способе в 1,5 раза больше, чем в предыдущем случае. Поэтому эти однополюсные отведения от конечностей получили название «усиленных» и обозначаются символом - *aVR*, *aVL*, *aVF* (от англ. *augmented* - усиленный, *right* - правый, *left* - левый, *foot* - нога).

При графической записи электрокардиограммы в любом отведении в каждом цикле отмечается совокупность характерных зубцов, которые принято обозначать буквами *P*, *Q*, *R*, *S* и *T* (см. рис. 11.7). Считается, что зубец *P* отражает процессы деполяризации в области предсердия, интервал *P-Q* характеризует процесс распространения возбуждения в предсердиях и атриовентрикулярном узле, комплекс зубцов *QRS* - процессы деполяризации в желудочках, а интервал *ST* и зубец *T* - процессы реполяризации в желудочках. Таким образом, комплекс зубцов *QRST* характеризует распространение электрических процессов в миокарде или электрическую систолу. Важное диагностическое значение имеют временные и амплитудные характеристики

составляющих электрокардиограммы. Во втором стандартном отведении при нормальном положении электрической оси сердца амплитуда зубца *R* составляет 0,8-1,2 мВ, а амплитуда *Q* не должна превышать 1/4 этой величины. Длительность интервала *P-Q* в норме составляет 0,12-0,20 секунды, комплекса *QRS* - не более 0,08 секунды, а интервала *S-T* - 0,36-0,44 секунды.

Тоны сердца

Каждый сердечный цикл сопровождается несколькими отдельными звуками, которые называются тонами сердца. Первый тон низкий, он возникает одновременно с началом систолы желудочков и обусловлен вибрацией створок атриовентрикулярных клапанов, включая их сухожильные струны, сокращением мускулатуры желудочков и механическими колебаниями начальных отделов аорты и легочной артерии. Первый тон называют систолическим, его общая продолжительность составляет приблизительно 0,12 секунды, что соответствует фазе напряжения и началу периода изгнания крови.

Второй тон высокий и продолжается около 0,08 секунды, его возникновение связано с захлопыванием полулунных клапанов и происходящей при этом вибрацией их стенок. Этот тон называют *диастолическим*. Интенсивность первого тона зависит от крутизны нарастания давления в желудочках во время систолы, а второго - от давления в аорте и легочной артерии.

Графическая запись тонов сердца называется *фонокардиограммой*. Фонокардиография позволяет выявить третий и четвертый тоны сердца: менее интенсивные, чем первый и второй, и поэтому неслышимые при обычной аускультации. Третий тон отражает вибрацию стенок желудочков вследствие быстрого поступления крови в начале фазы наполнения. Четвертый тон возникает во время систолы предсердий и продолжается до начала их расслабления (рис. 11.8).



Рис. 11.8. Нормальная фонокардиограмма. Римские цифры - тоны сердца. ЭКГ - синхронно регистрируемая электрокардиограмма
Сфигмо- и флебография

Сократительный процесс, протекающий в ходе сердечного цикла, находит отражение в ритмических колебаниях стенок крупных артерий и вен. Методика графической регистрации артериального пульса называется сфигмографией (от греч. *sphygmōs* - пульс), а венозного пульса - флебографией (от греч. *phleps* - вена). Центральный артериальный пульс чаще регистрируют над сонными артериями (каротидная сфигмография), а центральный венозный пульс - над яремными венами (югулярная флебография).

Сфигмограмма сонной артерии (рис. 11.9) характеризуется высокоамплитудной главной волной, крутой восходящий участок которой называется *анакротой* (А). Этот участок отражает ускоренное поступление крови в артерии из левого желудочка в начале фазы быстрого изгнания, что приводит к увеличению давления в артериях и их растяжению. Вершина этой волны, отражающая примерное равенство между притоком крови в магистральной артерии и ее оттоком в периферические сосуды, переходит в нисходящее колено - *катакроту* (К). Последняя соответствует по времени фазе медленного изгнания, когда отток крови из растянутых эластических артерий начинает преобладать над притоком. В период катакроты проявляется остроконечный, направленный вниз зубец, который называется *инцизурой* (вырезкой) и соответствует окончанию систолы левого желудочка, когда давление в нем становится ниже, чем в аорте. Самая низкая точка инцизуры соответствует полному закрытию аортального клапана. Диастолическая часть сфигмограммы начинается дикротической волной (*дикротическим подъемом* - ДП), которая возникает в результате отражения гидравлической волны от замкнутых кармашков аортального клапана. Последующий плавный спуск кривой соответствует равномерному оттоку крови из центральных сосудов в дистальные во время диастолы.

Косвенная характеристика сократительных процессов, происходящих в правых отделах сердца, может быть получена при помощи югулярной флебографии, отражающей динамику оттока крови из полых вен в правое предсердие. Каждый сердечный цикл на югулярной флебограмме (рис. 11.10) представлен тремя положительными (а, с, v) и двумя отрицательными (х, у) волнами.

Систола правого предсердия вызывает замедление оттока крови из вен, что приводит к возникновению положительной волны флебограммы, обозначаемой символом «а» (от лат. *atrium*). Следующая положительная волна возникает в начале систолы правого желудочка при закрытии трехстворчатого клапана и обозначается символом «с» (от лат. *carotis*), так как ее появление совпадает с началом подъема каротидной сфигмограммы. Далее следует отрицательная волна «х», которая отражает ускоренный отток крови из центральных вен в расслабляющиеся предсердие. Самая глубокая точка этой волны совпадает по времени с закрытием полулунных клапанов.

Рис. 11.9. Графическая запись пульсового колебания давления крови в артерии: А - анакрота; К - катакрота; ДП - дикротический подъем

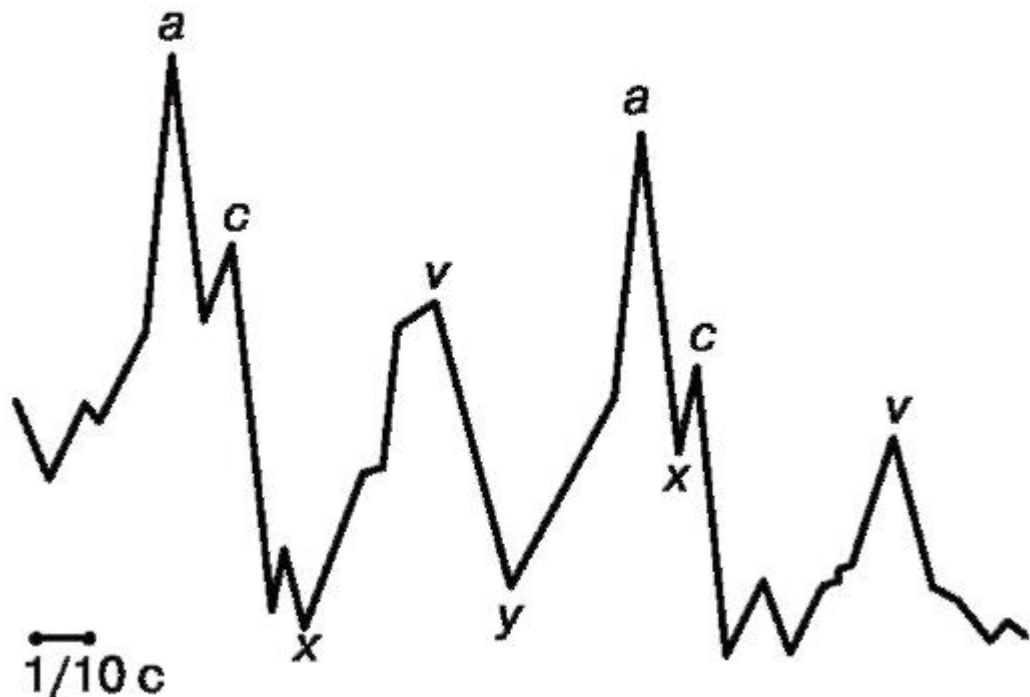


Рис. 11.10. Графическая запись венозного пульса (флебограмма) (пояснения в тексте)

Наполнение правого предсердия при закрытом трехстворчатом клапане приводит к повышению в нем давления и затруднению оттока крови из вен, что отражается на флебограмме положительной волной «v» (от лат. *ventriculus*). Последующее быстрое поступление крови из правого предсердия в желудочек в период диастолы сердца проявляется в виде отрицательной волны флебограммы, которая называется волной диастолического коллапса и обозначается символом «y».

Общие принципы регуляции сердечного выброса

От величины сердечного выброса зависят два условия выполнения адекватной текущим задачам нутритивной функции системы кровообращения: обеспечение оптимального количества циркулирующей крови и поддержание (совместно с сосудами) определенного уровня среднего артериального давления (70-90 мм рт. ст.), необходимого для удержания физиологических констант в капиллярах (25-30 мм рт. ст.). При этом обязательным условием нормальной работы сердца является равенство притока крови по венам и ее выброса в артерии. Решение этой задачи обеспечивается в основном механизмами, обусловленными свойствами самой сердечной мышцы. Проявление этих механизмов называют миогенной ауторегуляцией насосной функции сердца. Существуют два способа ее реализации: гетерометрическая - осуществляется в ответ на изменения исходной длины волокон миокарда, гомеометрическая - происходит при их сокращениях в изометрическом режиме.

Миогенные механизмы регуляции деятельности сердца

Изучение зависимости силы сокращений сердца от растяжения его камер показало, что сила каждого сердечного сокращения зависит от величины венозного притока и определяется конечной диастолической длиной волокон миокарда. Эта зависимость получила название *гетерометрической регуляции* сердца и известна как закон Франка-Старлинга: «Сила сокращения желудочков сердца, измеренная любым способом, является функцией длины мышечных волокон перед сокращением», т. е. чем больше наполнение камер сердца кровью, тем больше сердечный выброс (рис. 11.11). Установлена ультраструктурная основа этого закона, заключающаяся в том, что количество

актомиозиновых мостиков является максимальным при растяжении каждого саркомера до 2,2 мкм.

Увеличение силы сокращения при растяжении волокон миокарда не сопровождается увеличением длительности сокращения, поэтому указанный эффект одновременно означает увеличение скорости нарастания давления в камерах сердца во время систолы.

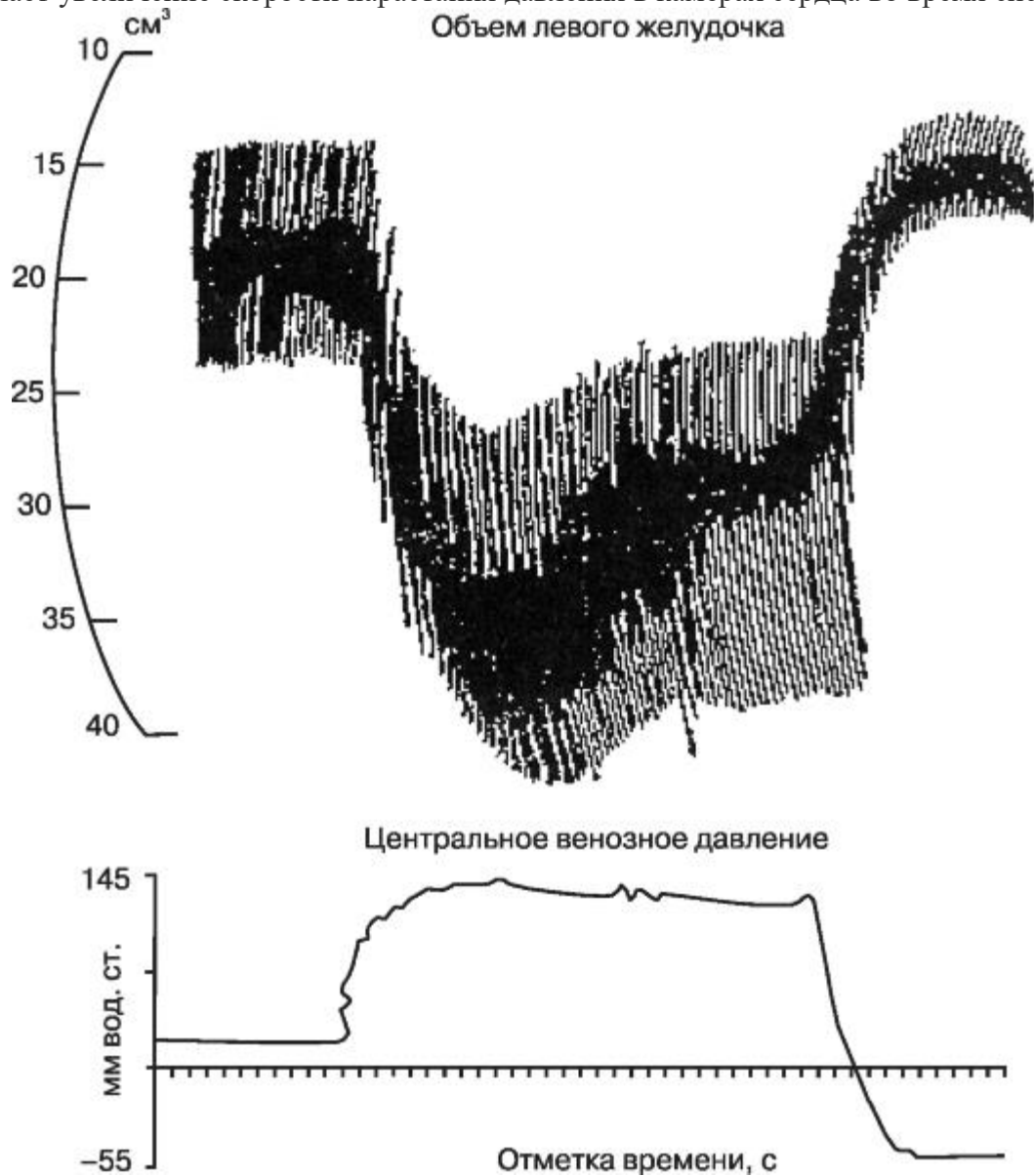


Рис. 11.11. Увеличение силы сокращений сердца (амплитуда колебаний верхней кривой) при его растяжении. Опыт на сердечно-легочном препарате

Инотропные влияния на сердце, обусловленные эффектом Франка-Старлинга, играют ведущую роль в увеличении сердечной деятельности при усиленной мышечной работе, когда сокращающиеся скелетные мышцы вызывают периодическое сжатие вен конечностей, что приводит к увеличению венозного притока за счет мобилизации резерва депонированной в них крови. Отрицательные инотропные влияния по указанному механизму играют существенную роль в изменениях кровообращения при переходе в вертикальное положение (ортостатическая проба). Эти механизмы имеют большое значение для согласования изменений сердечного выброса и притока крови по венам малого круга, что предотвращает опасность развития отека легких.

Термином «гомеометрическая регуляция» обозначают миогенные механизмы, для реализации которых не имеет значения степень конечно-диастолического растяжения волокон миокарда. Среди них наиболее важным является зависимость силы сокращения сердца от давления в аорте (эффект Анрепа). Этот эффект состоит в том, что при

увеличении давления «на выходе» из сердца сила и скорость сердечных сокращений возрастают, что позволяет сердцу преодолевать возросшее сопротивление в аорте и поддерживать оптимальным сердечный выброс.

Иннервация сердца

Сердце - обильно иннервированный орган. Среди чувствительных образований сердца основное значение имеют две популяции механорецепторов, сосредоточенных, главным образом, в предсердиях и левом желудочке: α -рецепторы реагируют на изменение напряжения сердечной стенки, а β -рецепторы возбуждаются при ее пассивном растяжении. Аfferентные волокна, связанные с этими рецепторами, идут в составе блуждающих нервов. Свободные чувствительные нервные окончания, расположенные непосредственно под эндокардом, представляют собой терминали аfferентных волокон, проходящих в составе симпатических нервов. Аfferентная иннервация сердца осуществляется при участии обоих отделов вегетативной нервной системы. Симпатические волокна пронизывают весь орган и иннервируют не только миокард, но и элементы проводящей системы.

Отростки блуждающего нерва, проходящие в составе сердечных нервов, представляют собой парасимпатические преганглионарные волокна. С них возбуждение передается на интрамуральные нейроны и далее - преимущественно на элементы проводящей системы. Влияния, опосредованные правым блуждающим нервом, адресованы, в основном, клеткам синоатриального, а левым - атриовентрикулярного узла. Прямого влияния на желудочки сердца блуждающие нервы не оказывают.

Иннервируя ткань водителей ритма, вегетативные нервы способны менять их возбудимость, тем самым вызывая изменения частоты генерации потенциалов действия и сокращений сердца (*хронотропный эффект*). Нервные влияния изменяют скорость электротонической передачи возбуждения и, следовательно, длительности фаз сердечного цикла. Такие эффекты называют *дромотропными*.

Поскольку действие медиаторов вегетативной нервной системы заключается в изменении уровня циклических нуклеотидов и энергетического обмена, вегетативные нервы в целом способны влиять и на силу сердечных сокращений (*инотропный эффект*). В лабораторных условиях получен эффект изменения величины порога возбуждения кардиомиоцитов под действием нейромедиаторов, его обозначают как *батмотропный*.

Перечисленные пути воздействия нервной системы на сократительную активность миокарда и насосную функцию сердца представляют собой хотя и исключительно важные, но вторичные по отношению к миогенным механизмам модулирующие влияния.

Нейрогенная регуляция деятельности сердца

Результатом стимуляции *блуждающих нервов* является отрицательный хронотропный эффект сердца (рис. 11.12), на фоне которого проявляются также отрицательные дромотропный и инотропный эффекты. Существуют постоянные тонические влияния на сердце со стороны бульбарных ядер блуждающего нерва: при его двусторонней перерезке частота сердцебиений возрастает в 1,5-2,5 раза. При длительном сильном раздражении влияние блуждающих нервов на сердце постепенно ослабевает или прекращается, что получило название «*эффекта ускользания*» сердца из-под влияния блуждающего нерва.

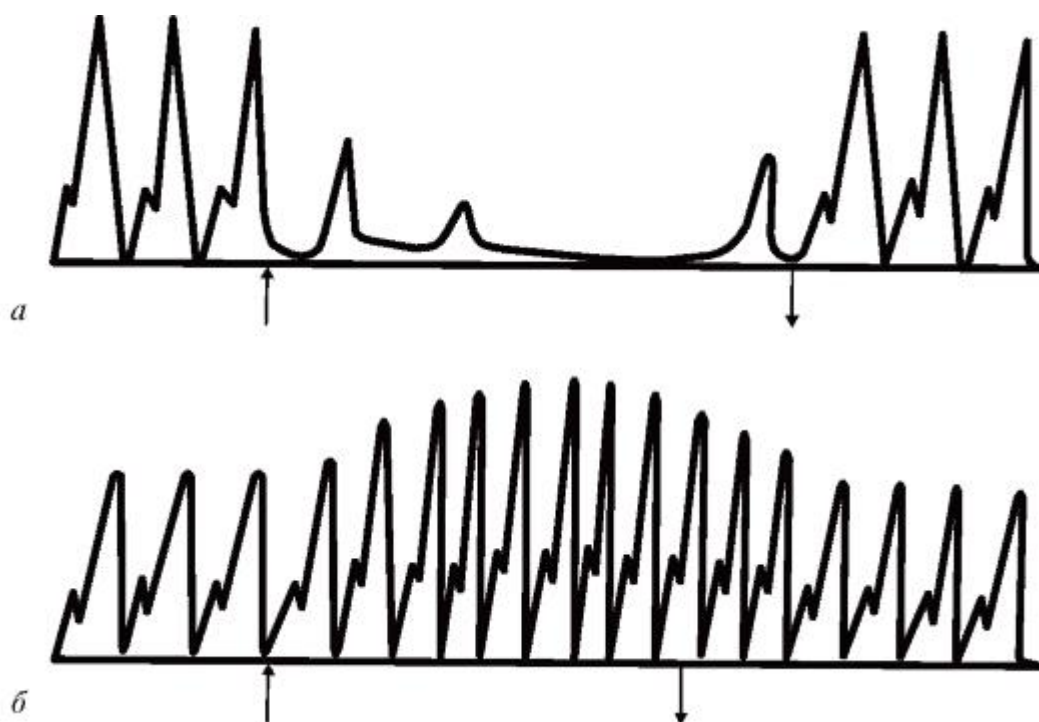


Рис. 11.12. Электрическое раздражение эфферентных нервов сердца: *a* - уменьшение частоты сокращений при раздражении блуждающего нерва; *б* - увеличение частоты и силы сокращений при раздражении симпатического нерва. Стрелками отмечены начало и конец раздражения

Различные отделы сердца по-разному реагируют на возбуждение парасимпатических нервов. Так, холинергические влияния на предсердия вызывают значительное угнетение автоматии клеток синусного узла и спонтанно возбудимой ткани предсердий. Сократимость рабочего миокарда предсердий в ответ на стимуляцию блуждающего нерва снижается. Рефрактерный период предсердий при этом также уменьшается в результате значительного укорочения длительности потенциала действия предсердных кардиомиоцитов. С другой стороны, рефрактерность кардиомиоцитов желудочков под влиянием блуждающего нерва, напротив, значительно возрастает, а отрицательный парасимпатический инотропный эффект на желудочки выражен в меньшей степени, чем на предсердия.

Отрицательный хронотропный эффект раздражения блуждающего нерва связан с угнетением (замедлением) генерации импульсов в водителе ритма сердца синусного узла. Поскольку при раздражении блуждающего нерва в его окончаниях выделяется медиатор - ацетилхолин, при его взаимодействии с мускариновыми рецепторами сердца повышается проницаемость поверхностной мембраны клеток водителей ритма для ионов калия. Вследствие этого возникает гиперполяризация мембраны, которая замедляет (подавляет) развитие медленной спонтанной диастолической деполяризации, и поэтому мембранный потенциал позже достигает критического уровня. Это приводит к урежению ритма сокращений сердца. При сильных раздражениях блуждающего нерва диастолическая деполяризация подавляется, возникает гиперполяризация водителя ритма и полная остановка сердца.

Влияние симпатических нервов на сердце проявляется в виде положительного хронотропного и положительного инотропного эффекта. Сведения о наличии тонических влияний симпатической нервной системы на миокард основываются, в основном, на хронотропных эффектах.

Электрическая стимуляция волокон, отходящих от звездчатого ганглия, вызывает увеличение ритма сердца и силы сокращений миокарда. Под влиянием возбуждения симпатических нервов скорость медленной диастолической деполяризации повышается, снижается критический уровень деполяризации клеток водителей ритма синоатриального

узла, уменьшается величина мембранного потенциала покоя. Подобные изменения увеличивают скорость возникновения потенциала действия в клетках водителей ритма сердца, повышают его возбудимость и проводимость.

Ускорение медленной спонтанной диастолической деполяризации клеток водителей ритма, увеличение скорости проведения в предсердиях, атриовентрикулярном узле и желудочках приводит к улучшению синхронности возбуждения и сокращения мышечных волокон и к увеличению силы сокращения миокарда желудочков. Положительный инотропный эффект связан также с повышением проницаемости мембраны для ионов кальция. При увеличении входящего тока кальция возрастает степень электромеханического сопряжения, в результате чего увеличивается сократимость миокарда.

Адренергические механизмы. В сердце человека содержатся преимущественно β_1 - и в меньшей степени β_2 -адренорецепторы, а также α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Поскольку β -адренорецепторы расположены на поверхности миокардиальных клеток, это делает их легко доступными как для норадреналина, высвобождающегося из симпатических нервных окончаний, так и для циркулирующего в крови адреналина. Возбуждение β -адренорецепторов сердца приводит к росту частоты сокращений сердца, сократимости миокарда, значительному увеличению потребления им кислорода и уменьшению длительности диастолы.

При повышении активности симпатической нервной системы или концентрации катехоламинов в крови количество β -адренорецепторов на поверхности миокардиальной клетки уменьшается, тогда как в случае снижения симпатической активности их количество возрастает. Йодсодержащие гормоны щитовидной железы, особенно тироксин, а также гормон коры надпочечников кортизол увеличивают количество β -адренорецепторов в миокарде, что приводит к усилению эффектов катехоламинов на сердце. α_2 -адренорецепторы располагаются на пресинаптических мембранах симпатических и парасимпатических нервных окончаний, их возбуждение тормозит выделение норадреналина и ацетилхолина из нервных терминалей.

Холинергические механизмы. На наружной мембране кардиомиоцитов представлены, в основном, мускариновые (M) холинорецепторы. Возбуждение мускариновых рецепторов тормозит активность пейсмекерных клеток синусного узла и в то же время увеличивает возбудимость предсердных кардиомиоцитов. Эти два процесса могут привести к возникновению предсердных экстрасистол в случае повышения тонуса блуждающего нерва, например ночью во время сна. Таким образом, возбуждение M-холинорецепторов вызывает снижение частоты и силы сокращений предсердий, но повышает их возбудимость.

Ацетилхолин угнетает проводимость в атриовентрикулярном узле. Это связано с тем, что под влиянием ацетилхолина возникает гиперполяризация клеток атриовентрикулярного узла вследствие усиления выходящего калиевого тока.

Таким образом, возбуждение мускариновых холинорецепторов оказывает противоположное по сравнению с активацией β -адренорецепторов действие на сердце. При этом снижается частота сердечных сокращений, угнетается проводимость и сократимость миокарда, а также потребление миокардом кислорода. Возбудимость предсердий в ответ на применение ацетилхолина возрастает, тогда как возбудимость желудочков, напротив, уменьшается.

Рефлекторные влияния на сердце

Выделены три категории кардиальных рефлексов:

- *собственные*, вызываемые раздражением рецепторов сердечно-сосудистой системы;
- *сопряженные*, обусловленные активностью любых других рефлексогенных зон;
- *неспецифические*, которые воспроизводятся в ответ на неспецифические влияния (в условиях физиологического эксперимента, а также в патологии).

Наибольшее физиологическое значение имеют собственные рефлексы сердечно-сосудистой системы, которые возникают чаще всего при раздражении барорецепторов магистральных артерий в результате изменения системного давления. Так, при повышении давления в аорте и каротидном синусе происходит рефлекторное урежение частоты сердцебиения.

Особую группу собственных кардиальных рефлексов представляют те из них, которые возникают в ответ на раздражение артериальных хеморецепторов изменением напряжения кислорода в крови. В условиях гипоксемии развивается рефлекторная тахикардия, а при дыхании чистым кислородом - брадикардия. Эти реакции отличаются исключительно высокой чувствительностью: у человека увеличение частоты сердцебиений наблюдается уже при снижении напряжения кислорода всего на 3 %, когда никаких признаков гипоксии в организме обнаружить еще невозможно.

Собственные рефлексы сердца проявляются и в ответ на механическое раздражение сердечных камер, в стенках которых находится большое количество барорецепторов. К их числу относят рефлекс Бейнбриджа, проявляющийся в виде *тахикардии* в ответ на быстрое внутривенное введение определенного объема крови. Считается, что эта реакция сердца является рефлекторным ответом на раздражение барорецепторов полых вен и предсердия, поскольку она устраняется при денервации сердца. Отрицательные хронотропные и инотропные реакции сердца рефлекторной природы возникают в ответ на раздражение механорецепторов как правого, так и левого сердца. Значение интракардиальных рефлексов состоит в том, что увеличение исходной длины волокон миокарда приводит к усилению сокращений не только растягиваемого отдела сердца (в соответствии с законом Франка-Старлинга), но и к усилению сокращений других отделов сердца, не подвергающихся растяжению.

Собственные кардиальные рефлексы составляют основу нейрогенной регуляции деятельности сердца. Хотя реализация его насосной функции возможна без участия нервной системы.

Сопряженные кардиальные рефлексы представляют собой эффекты раздражения рефлексогенных зон, не принимающих прямого участия в регуляции кровообращения. К числу таких рефлексов относят рефлекс Гольца, который проявляется в форме *брадикардии* (до полной остановки сердца) в ответ на раздражение механорецепторов брюшины или органов брюшной полости. Возможность проявления такой реакции учитывается при проведении оперативных вмешательств на брюшной полости, при нокауте у боксеров и т. д. При раздражении некоторых экстерорецепторов (резкое охлаждение кожи области живота) может иметь место рефлекторная остановка сердца. Именно такую природу имеют несчастные случаи при нырянии в холодную воду. Сопряженным соматовисцеральным кардиальным рефлексом является рефлекс Данини-Ашнера, который проявляется в виде брадикардии при надавливании на глазные яблоки. Таким образом, сопряженные рефлексы сердца, не являясь составной частью общей схемы нейрогенной регуляции, могут оказывать влияние на его деятельность.

Замыкание большинства кардиорефлекторных дуг происходит на уровне продолговатого мозга, где находятся:

- 1) ядро солитарного тракта, к которому подходят афферентные пути рефлексогенных зон сердечно-сосудистой системы;
- 2) ядра блуждающего нерва;
- 3) вставочные нейроны бульбарного кардиоваскулярного центра.

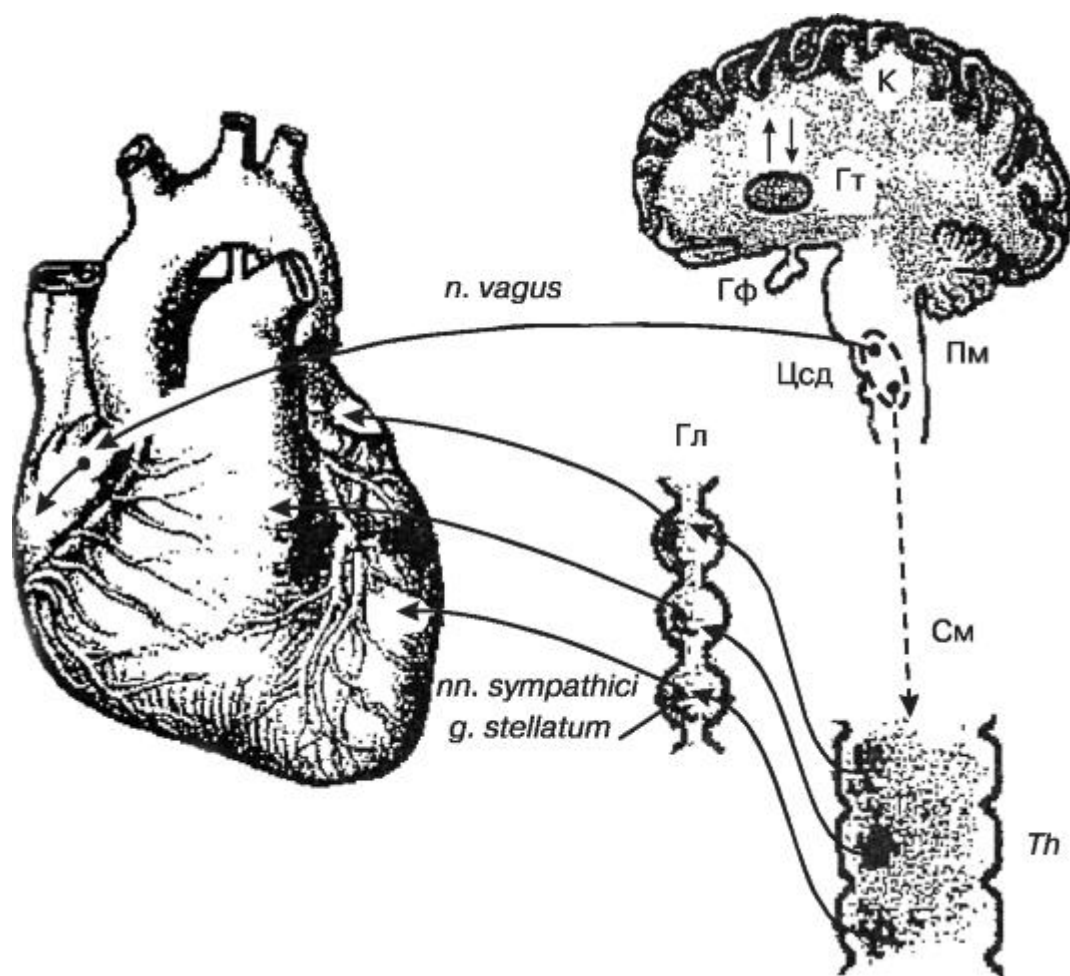


Рис. 11.13. Эфферентная иннервация сердца: Гф - гипофиз; Гт - гипоталамус; Пм - продолговатый мозг; Цсд - бульбарный центр сердечно-сосудистой системы; К - кора больших полушарий; Гл - симпатические ганглии; См - спинной мозг; Th - грудные сегменты

В то же время реализация рефлекторных влияний на сердце в естественных условиях всегда происходит при участии вышележащих отделов центральной нервной системы (рис. 11.13). Существуют различные по знаку инотропные и хронотропные влияния на сердце со стороны мезенцефальных адренергических ядер (голубое пятно, черная субстанция), гипоталамуса (паравентрикулярное и супраоптические ядра, мамиллярные тела) и лимбической системы. Имеют место и кортикальные влияния на сердечную деятельность, среди которых особое значение придают условным рефлексам - таким, например, как положительный хронотропный эффект при предстартовом состоянии. Достоверных данных о возможности произвольного управления человеком сердечной деятельности не получено.

Гуморальные влияния на сердце

Прямое и опосредованное действие на сердце оказывают практически все биологически активные вещества, содержащиеся в плазме крови. В то же время круг фармакологических агентов, осуществляющих гуморальную регуляцию сердца, в подлинном смысле этого слова, достаточно узок. Такими веществами являются катехоламины, выделяемые мозговым веществом надпочечников: адреналин, норадреналин и дофамин.

Действие других гормонов (глюкагон, йодсодержащие гормоны щитовидной железы) на миокард неспецифическое и реализуется опосредовано, например через влияние на активность симпатoadреналовой системы. Положительное инотропное действие на сердце оказывают также гормоны коры надпочечников (кортикостероиды), вазопрессин и ангиотензин. Вместе с тем прямые положительные инотропные эффекты

последних на сердце скрываются за их непрямые эффекты, обусловленные повышением давления в аорте и увеличением объема циркулирующей крови. В регуляции деятельности сердца принимают участие и местные гуморальные факторы, образующиеся в миокарде. К таким веществам относятся аденозин, гистамин и простагландины.

Сердце проявляет чувствительность и к ионному составу протекающей крови. Катионы кальция повышают возбудимость клеток миокарда как за счет участия в сопряжении возбуждения и сокращения, так и за счет активации фосфоорилазы. Повышение концентрации ионов калия по отношению к норме, составляющей 4 ммоль/л, приводит к снижению величины потенциала покоя и увеличению проницаемости мембран для этих ионов. Возбудимость миокарда и скорость проведения возбуждения при этом возрастают. Обратные явления, часто сопровождающиеся нарушениями ритма, имеют место при недостатке в крови калия, в частности, в результате применения некоторых диуретических препаратов. Такие соотношения характерны для сравнительно небольших изменений концентрации катионов калия, при ее увеличении более чем в два раза возбудимость и проводимость миокарда резко снижаются. На этом эффекте основано действие кардиоплегических растворов, которые используются в кардиохирургии для временной остановки сердца. Угнетение сердечной деятельности наблюдается и при повышении кислотности внеклеточной среды.

Гормональная функция сердца

Вокруг миофибрилл в клетках миокарда предсердий обнаружены гранулы, подобные тем, которые имеются в щитовидной железе или аденогипофизе. В этих гранулах образуется группа гормонов, которые высвобождаются при растяжении предсердий, стойком повышении давления в аорте, нагрузке организма натрием, повышении активности блуждающих нервов. Отмечены следующие эффекты предсердных гормонов:

- а) снижение ОПСС, МОК и АД;
- б) увеличение гематокрита;
- в) увеличение клубочковой фильтрации и диуреза;
- г) угнетение секреции ренина, альдостерона, кортизола и вазопрессина;
- д) снижение концентрации в крови адреналина;
- е) уменьшение освобождения норадреналина при возбуждении симпатических нервов.

Подробнее см. главу 6.

Венозный возврат крови

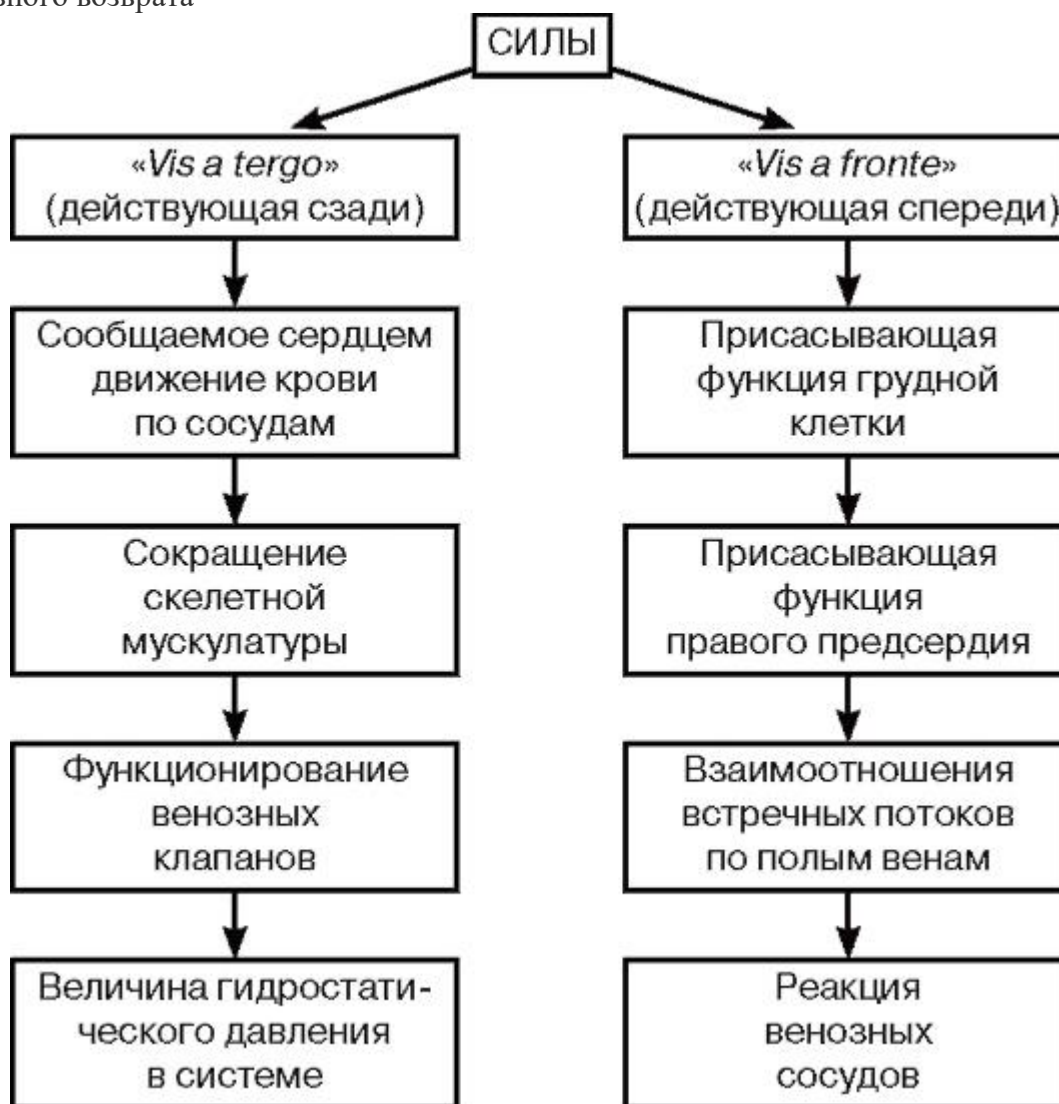
Термином *венозный возврат крови к сердцу* обозначают объем венозной крови, протекающей по верхней и нижней (у животных, соответственно, по передней и задней) полым венам. Количество крови, протекающей за единицу времени через артерии и вены, в устойчивом режиме функционирования системы кровообращения остается постоянным, поэтому в норме величина венозного возврата равна величине минутного объема крови, т. е. 4-6 л/мин у человека. Величина кровотока у людей в верхней полой вене составляет примерно 42 %, а в нижней полой вене - 58 % общей величины венозного возврата.

Факторы, участвующие в формировании величины венозного возврата, условно делят на две группы (табл. 11.4) в соответствии с направлением действия сил, способствующих продвижению крови по сосудам большого круга кровообращения.

Первую группу представляет сила «*vis a tergo*» (т. е. действующая сзади), сообщаемая крови сердцем; она продвигает кровь по артериальным сосудам и участвует в обеспечении ее возврата к сердцу. Если в артериальном русле эта сила соответствует давлению 100 мм рт. ст., то в начале венул общее количество энергии, которой обладает кровь, прошедшая через капиллярное русло, составляет около 13 % от ее начальной энергии. Именно последняя величина энергии и образует «*vis a tergo*» и расходуется на приток венозной крови к сердцу. К силе, действующей «*vis a tergo*», относят также ряд других факторов, способствующих продвижению крови к сердцу: сокращения скелетной мускулатуры (так называемый «мышечный насос»), способствующие «выжиманию»

крови из вен; функционирование венозных клапанов (препятствующих обратному току крови); влияние уровня гидростатического давления в системе кровообращения (особенно в вертикальном положении тела).

Таблица 11.4. Комплекс факторов, участвующих в формировании величины венозного возврата



Ко второй группе факторов, участвующих в венозном возврате, относят силы, действующие на кровоток в полых венах «vis a fronte» (т. е. спереди) и включающие, прежде всего, присасывающую функцию грудной клетки и сердца. Присасывающая функция грудной клетки обеспечивает поступление крови из периферических вен в грудные вследствие существования отрицательного давления в плевральной полости: во время вдоха отрицательное давление в последней еще более снижается, что приводит к ускорению кровотока в нижней полой вене, а во время выдоха давление, напротив, относительно исходного несколько возрастает и кровоток в этой вене замедляется. Для присасывающей функции правого сердца характерно то, что силы, способствующие поступлению в него крови, развиваются не только во время диастолы сердца (вследствие понижения давления в правом предсердии), но также и во время систолы (в результате смещения атриовентрикулярного кольца увеличивается объем предсердия, и быстрое падение в нем давления способствует наполнению сердца кровью из полых вен).

Наряду с этим большое значение имеют взаимоотношения встречных потоков по полым венам, которые при переходных процессах в системе могут изменяться неоднократно; а также констрикторные реакции венозных сосудов, проявляющиеся при действии на систему кровообращения нейрогенных или гуморальных стимулов;

изменения транскапиллярного обмена жидкости, обеспечивающие ее переход из интерстиция в кровотоки вен.

Повышение артериального давления сопровождается возрастанием величины венозного возврата, что проявляется при прессорных рефлексах (синокаротидном - вызываемом снижением давления в каротидных синусах, при стимуляции афферентных волокон соматических нервов), увеличении объема циркулирующей крови, внутривенном введении вазоактивных веществ (адреналин, норадреналин, простагландин P₂, ангиотензин-II). Гормон задней доли гипофиза вазопрессин вызывает на фоне повышения артериального давления уменьшение венозного возврата.

Центральное венозное давление

Под *центральным венозным давлением* (ЦВД) обычно понимают величину давления в правом предсердии, которая в норме близка к 0 мм рт. ст. Однако в действительности центральному венозному давлению соответствует величина давления в устье полых вен. Между давлением в правом предсердии и в устье полых вен далеко не всегда существует соответствие, особенно в фазу переходных процессов в системе кровообращения, когда давление в правом предсердии нормализуется быстрее, чем центральное венозное давление. Уровень ЦВД оказывает существенное влияние на величину венозного возврата крови к сердцу. При понижении давления в правом предсердии от 0 до 4 мм рт. ст. приток венозной крови возрастает на 20-30 %, но когда давление в нем становится ниже -4 мм рт. ст., дальнейшее снижение давления не вызывает уже увеличения притока венозной крови, что обусловлено спадением вен, впадающих в грудную клетку, вызванным резким падением давления крови в этих венах.

Минимально допустимое среднее давление в правом предсердии составляет 5-10, а максимальное - 100-120 мм вод. ст., при выходе за эти пределы ЦВД зависимость энергии сокращения сердца от величины притока крови не наблюдается из-за необратимого ухудшения функционального состояния миокарда.

Средняя величина ЦВД у здоровых людей составляет в состоянии мышечного покоя около 40 мм вод. ст. и в течение дня меняется, нарастая днем и особенно к вечеру на 10-30 мм вод. ст., что связано с ходьбой и мышечными движениями. Увеличение внутриплеврального давления, сопровождаемое сокращением мышц брюшной полости (кашель, натуживание), приводит к кратковременному резкому возрастанию ЦВД, а задержка дыхания на вдохе - к его временному падению.

При вдохе ЦВД уменьшается за счет падения плеврального давления, что вызывает дополнительное растяжение правого предсердия и более полное заполнение его кровью. При этом возрастает скорость венозного кровотока и увеличивается градиент давления в венах, что приводит к дополнительному падению ЦВД. Так как давление в венах, лежащих вблизи грудной полости (например, в яремных венах), в момент вдоха является отрицательным, их ранение опасно для жизни, поскольку при вдохе в этом случае возможно проникновение воздуха в вены, пузырьки которого, разносясь с кровью, могут закупорить кровеносное русло (развитие воздушной эмболии).

При выдохе ЦВД растет, а венозный возврат крови к сердцу уменьшается. Это является результатом повышения плеврального давления, увеличивающего венозное сопротивление вследствие спадения грудных вен и сдавливающего правое предсердие, что затрудняет его кровенаполнение.

Объем циркулирующей крови

Объем циркулирующей крови (ОЦК) у мужчины массой 70 кг составляет примерно 5,5 л (75-80 мл/кг), у взрослой женщины он несколько меньше (около 70 мл/кг). Объем крови колеблется в зависимости от пола, возраста, телосложения, условий жизни, степени физического развития и тренированности организма и составляет от 50 до 80 мл на 1 кг массы тела. У здорового человека, находящегося в лежачем положении 1-2 недели, объем крови может снизиться на 9-15 % от исходного.

Общий ОЦК состоит из активно циркулирующей крови по сосудам и той ее части, которая не участвует в данный момент в кровообращении, т. е. депонированной (в селезенке, печени, почке, легких и др.). Последняя может быстро включаться в циркуляцию при соответствующих гемодинамических ситуациях. Количество депонируемой крови более чем в два раза превышает объем циркулирующей. Депонированная кровь не находится в состоянии полного застоя, некоторая ее часть все время включается в циркуляцию, а соответствующая часть быстро движущейся крови переходит в состояние депонирования.

Уменьшение или увеличение ОЦК на 5-10 % у человека с нормальным объемом крови компенсируется изменением емкости венозного русла и не вызывает сдвигов ЦВД. Более значительное увеличение ОЦК обычно сопряжено с увеличением венозного возврата и при сохранении эффективной сократимости сердца приводит к увеличению сердечного выброса.

Важнейшими факторами, от которых зависит объем крови, являются:

- 1) регуляция объема жидкости между плазмой и интерстициальным пространством;
- 2) регуляция обмена жидкости между плазмой и внешней средой (осуществляется, главным образом, почками);
- 3) регуляция объема эритроцитной массы.

Нервная регуляция этих трех механизмов осуществляется с помощью предсердных рецепторов типа А, реагирующих на изменение давления и, следовательно, являющихся барорецепторами, и типа В, реагирующих на растяжение предсердий, которые весьма чувствительны к изменению объема в них крови.

11.2. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОРГАННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Функционирование органных сосудов

Под тонусом органа, ткани, сосуда или клетки понимают состояние длительно поддерживаемого возбуждения, выражающегося специфической для этого образования деятельностью, без развития утомления.

Сосудистый тонус создается в своей основе периферическими механизмами, а нервные импульсы корректируют его, обеспечивая перераспределение крови между различными сосудистыми областями.

Регионарное кровообращение - термин, принятый для характеристики движения крови в органах и системе органов, относящихся к области тела (региону). На уровне органа или региона могут быть определены такие параметры, как

- величина и скорость кровотока;
- давление крови в артерии, капилляре, веноле;
- сопротивление кровотоку в различных отделах органного сосудистого русла;
- объем крови в органе.

Именно эти параметры, характеризующие движение крови по сосудам органа, и подразумеваются, когда используют термин «органное кровообращение».

Согласно формуле Пуазейля скорость кровотока в сосудах определяется (помимо нервных и гуморальных влияний) соотношением пяти местных факторов: упомянутого в начале главы градиента давления (который зависит от артериального давления и венозного давления) и рассмотренного выше сопротивления сосудов (которое зависит от радиуса сосуда, длины сосуда, вязкости крови).

Повышение давления в артерии органа ведет к увеличению градиента давления и, следовательно, к увеличению кровотока в нем. Снижение артериального давления вызывает замедление кровотока. *Повышение давления в вене* влечет за собой уменьшение

градиента давления, в результате чего кровоток уменьшается. При снижении венозного давления градиент давления увеличится, что будет способствовать увеличению кровотока.

Изменения *радиуса сосудов* могут происходить активно и пассивно. Изменения радиуса сосуда, которые возникают не в результате изменений сократительной активности их гладких мышц, являются пассивными. Последние могут быть следствием как интраваскулярных, так и экстраваскулярных факторов.

Интраваскулярным фактором, вызывающим в организме пассивные изменения просвета сосуда, является внутрисосудистое давление. Повышение артериального давления вызывает пассивное расширение просвета сосудов, которое может даже нивелировать активную констрикторную реакцию артериол в случае их малой выраженности. Аналогичные пассивные реакции могут возникать в венах при изменении венозного давления.

Экстраваскулярные факторы, способные вызвать пассивные изменения просвета сосудов, присущи не всем сосудистым областям и зависят от специфической функции органа. Так, сосуды сердца могут пассивно изменять свой просвет в результате:

- а) изменений частоты сердечных сокращений;
- б) степени напряжения сердечной мышцы при ее сокращениях;
- в) изменений внутрижелудочкового давления.

Бронхомоторные реакции влияют на просвет легочных сосудов, а двигательная или тоническая активность отделов желудочно-кишечного тракта или скелетной мускулатуры изменяет просвет сосудов этих областей. Следовательно, степень сжатия сосудов внесосудистыми элементами может определить величину их просвета.

Активными реакциями сосудов обозначаются те из них, которые возникают в результате сокращения гладкой мускулатуры стенки сосуда. Многие стимулы вызывают активные изменения просвета сосудов. К их числу относятся, прежде всего, физические, нервные и химические влияния.

Одним из физических факторов является *внутрисосудистое давление*, изменения которого сказываются на степени напряжения (сокращения) гладкой мускулатуры сосудов. Так, повышение внутрисосудистого давления влечет за собой увеличение сокращения гладких мышц сосудов, и, наоборот, его снижение вызывает уменьшение напряжения сосудистых мышц (эффект Остроумова-Бейлисса). Этот механизм обеспечивает ауторегуляцию кровотока в сосудах.

Под *ауторегуляцией кровотока* понимают тенденцию к сохранению его величины в органах сосудов. Это, конечно, не значит, что при резких изменениях артериального давления (от 70 до 200 мм рт. ст.) органной кровотока сохраняется постоянным. Речь идет о том, что указанные сдвиги артериального давления вызывают меньшие изменения кровотока, чем они могли бы быть в пассивно-эластической трубке.

Ауторегуляция кровотока высокоэффективна в сосудах почек и мозга (изменения давления в этих сосудах почти не вызывают сдвигов кровотока), несколько меньше - в сосудах кишечника, умеренно эффективна - в миокарде, относительно не эффективна - в сосудах скелетных мышц и весьма слабо эффективна - в легких (табл. 11.5).

Таблица 11.5. Регионарные особенности ауторегуляции кровотока и постокклюзионной (реактивной) гиперемии

Регион	Ауторегуляция кровотока при изменениях артериального давления	Реактивная гиперемия		
		пороговая длительность окклюзии	максимальная кратность увеличения кровотока	основной фактор развития
Мозг	Хорошо выражена, $D_c \approx 80-160$	3-5 с	1,5-2	Механизм реагирования на растяжение

Миокард	Хорошо выражена, $D_c \approx 75-140$	2-20 с	2-3	Аденозин, ионы калия и др.
Скелетные мышцы	Выражена при высоком исходном тонусе сосудов, $D_c \approx 50-100$	1-2 с	1,5-4	Механизм реагирования на растяжение, метаболические факторы, недостаток O_2
Кишечник	По общему кровотоку не столь четко выражена. В слизистой выражена полнее, $D_c \approx 40-125$	30-120 с	1,5-2	Метаболиты. Местные гормоны
Печень	Не обнаружена	Не изучена	Слабо выражена. Гиперемия, вторая фаза реакции на окклюзию артерии	Простагландины
Кожа	Не изучено	0,5-6 мин	1,5-4	Метаболиты

Примечание: D_c - диапазон величин артериального давления (мм рт. ст.), в котором стабилизируется кровоток.

Несколько теорий объясняют механизм ауторегуляции кровотока:

а) *миогенная*, признающая за основу передачу возбуждения по гладкомышечным клеткам;

б) *нейрогенная*, предполагающая взаимодействие между гладкомышечными клетками и рецепторами в сосудистой стенке, чувствительными к изменению внутрисосудистого давления;

в) *теория тканевого давления*, основывающаяся на данных о сдвигах капиллярной фильтрации жидкости при изменении давления в сосуде;

г) *обменная теория*, предполагающая зависимость степени сокращения гладких мышц сосудов от обменных процессов (сосудоактивных веществ, выделяющихся в кровотоки в процессе метаболизма).

Физическим фактором, также способным изменять просвет сосудов, является *температура*. На повышение температуры крови сосуды внутренних органов отвечают расширением, но на повышение температуры окружающей среды - сужением, сосуды же кожи при этом расширяются.

Длина сосуда в большинстве регионов относительно постоянна, однако в органах, выполняющих периодическую или ритмичную деятельность (легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт), длина сосуда может играть роль в изменениях сопротивления сосудов и кровотока в них. Так, например, увеличение объема легких (на вдохе) вызывает повышение сопротивления легочных сосудов как в результате их сужения, так и удлинения. В этом случае изменения длины сосуда участвуют в дыхательных вариациях легочного кровотока.

Вязкость крови также влияет на кровоток в сосудах. При высоком показателе гематокрита сопротивление кровотоку может быть значительным.

Сосуды, лишенные нервных и гуморальных влияний, как оказалось, сохраняют (хотя и в меньшей мере) способность оказывать сопротивление кровотоку. Денервация сосудов скелетных мышц, например, увеличивает кровоток в них примерно в два раза, но последующее введение ацетилхолина в кровоток этой сосудистой области может вызвать дальнейшее десятикратное увеличение в ней кровотока, свидетельствующее о сохраняющейся в этом случае способности сосудов к вазодилатации. Для обозначения

этой особенности денервированных сосудов оказывать сопротивление кровотоку введено понятие «*базальный тонус сосудов*».

Базальный тонус сосудов определяется структурными и миогенными факторами. Структурная часть его создается жесткой сосудистой «сумкой», образованной коллагеновыми волокнами, которая определяет сопротивление сосудов, если активность их гладких мышц полностью исключена. Миогенная часть базального тонуса обеспечивается напряжением гладких мышц сосудов в ответ на растягивающее усилие артериального давления.

Следовательно, изменения сопротивления сосудов под влиянием нервных или гуморальных факторов наслаиваются на базальный тонус, который для определенной сосудистой области более или менее постоянен. Если нервные и гуморальные влияния отсутствуют, а нейрогенный компонент сопротивления сосудов равен нулю, сопротивление их кровотоку определяется базальным тонусом.

Поскольку одной из биофизических особенностей сосудов является их способность к растяжению, то при активной констрикторной реакции сосудов изменения их просвета находятся в зависимости от двух противоположно направленных влияний: сокращающихся гладких мышц сосудов, которые уменьшают их просвет, и повышенного давления в сосудах, которое их растягивает. Растяжимость сосудов различных органов значительно отличается. При повышении артериального давления только на 10 мм рт. ст. (со 110 до 120 мм рт. ст.) кровотока в сосудах кишечника увеличивается на 5 мл/мин, а в сосудах миокарда в 8 раз больше - на 40 мл/мин.

На величине реакций сосудов могут сказываться и различия их исходного просвета. При этом имеет значение отношение толщины стенки сосуда к его просвету. Чем выше указанное отношение (стенка/просвет), т. е. чем больше масса стенки находится внутри «линии силы» укорочения гладких мышц, тем более выражено сужение просвета сосудов. В этом случае при одной и той же величине сокращения гладких мышц в артериальных и венозных сосудах уменьшение просвета всегда будет более выражено в артериальных сосудах, так как структурные «возможности» уменьшения просвета в большей степени присущи сосудам с высоким отношением стенка/просвет. На этой основе строится одна из теорий развития гипертонической болезни у человека.

Изменения *трансмурального давления* (разность внутри- и внесосудистого давлений) влияют на просвет кровеносных сосудов и, следовательно, на их сопротивление кровотоку и содержание в них крови, что особенно сказывается в венозном отделе, где растяжимость сосудов велика и значительные изменения объема содержащейся в них крови могут иметь место при небольших сдвигах давления. Поэтому изменения просвета венозных сосудов будут вызывать соответствующие изменения трансмурального давления, что может привести к *пассивно-эластичной отдаче* крови из этой области.

Следовательно, выброс крови из вен, возникающий при усилении импульсации в вазомоторных нервах, может быть обусловлен как активным сокращением гладкомышечных клеток венозных сосудов, так и их пассивно-эластичной отдачей. Относительная величина пассивного выброса крови в этой ситуации будет зависеть от исходного давления в венах. Если исходное давление в них низкое, дальнейшее его уменьшение может вызвать спадение вен, ведущее к весьма выраженному пассивному выбросу крови. Нейрогенная констрикция вен в этой ситуации не вызовет сколько-нибудь значительного выброса из них крови, и в результате может быть сделано ошибочное заключение, что нервная регуляция этого отдела незначительна. Напротив, если исходное трансмуральное давление в венах высокое, то уменьшение этого давления не повлечет за собой спадение вен, и пассивно-эластическая их отдача будет минимальной. В этом случае активная констрикция вен вызовет значительно больший выброс крови и покажет истинное значение нейрогенной регуляции венозных сосудов.

Пассивный компонент мобилизации крови из вен при низком давлении в них очень выражен, но становится весьма малым при давлении 5-10 мм рт. ст. В этом случае вены

имеют циркулярную форму и выброс крови из них при нейрогенных влияниях обусловлен активными реакциями указанных сосудов. Однако при подъеме венозного давления выше 20 мм рт. ст. величина активного выброса крови вновь уменьшается, что является следствием «перенапряжения» гладкомышечных элементов венозных стенок.

Во время спокойного стояния человека объем вен, расположенных ниже уровня сердца, увеличивается примерно на 500 мл и даже больше, если расширены кожные вены. Именно это может быть причиной головокружения или даже обморока при продолжительном стоянии, особенно в тех случаях, когда при высокой температуре окружающей среды имеет место расширение сосудов кожи. Недостаточность венозного возврата при этом обусловлена не тем, что «кровь должна подниматься вверх», а повышенным трансмуральным давлением и обусловленным этим растяжением вен, а также застоем в них крови. Гидростатическое давление в венах тыльной поверхности стопы в этом случае может достигать 80-100 мм рт. ст. Однако уже первый шаг создает наружное давление скелетных мышц на вены, и кровь устремляется к сердцу, так как клапаны вен препятствуют обратному току крови. Это приводит к опорожнению вен в скелетных мышцах конечностей и снижению в них венозного давления, которое возвращается к первоначальному уровню со скоростью, зависящей от кровотока в этой конечности. Растяжение вен органов брюшной полости в положении стоя сводится к минимуму в результате того, что при переходе в вертикальное положение давление внутри брюшной полости повышается.

К числу основных феноменов, присущих органному кровообращению, помимо ауторегуляции кровотока, зависимости реакции сосудов от их исходного тонуса, от силы раздражителя, относятся функциональная (рабочая) гиперемия, а также реактивная (постокклюзионная) гиперемия. Эти феномены свойственны регионарному кровообращению во всех областях.

Рабочая (или функциональная) *гиперемия* - увеличение органного кровотока, сопровождающее усиление функциональной активности органа. Так, в сокращающейся скелетной мышце увеличивается кровоток и кровенаполнение, саливация также сопровождается резким увеличением кровотока по расширенным сосудам слюнной железы. Гиперемия возникает в поджелудочной железе в момент пищеварения, а также в кишечной стенке в период усиления моторики и секреции. Увеличение сократительной активности миокарда ведет к росту коронарного кровотока, активация зон головного мозга сопровождается усилением их кровоснабжения, усиленное кровоснабжение ткани почки регистрируется при увеличении натрийуреза.

Реактивная (или постокклюзионная) *гиперемия* - увеличение кровотока в сосудах органа после временного прекращения кровотока. Она проявляется в скелетных мышцах и в конечности человека и животных, хорошо выражена в почке и в головном мозге, имеет место в коже и кишечнике.

Установлена связь изменений кровотока в органе с химическим составом среды, окружающей внутриорганные сосуды. Выражением этой связи являются местные вазодилататорные реакции в ответ на искусственное введение в сосуды продуктов тканевого обмена (СО₂, лактат) и веществ, изменения концентрации которых в межклеточной среде сопутствуют сдвигам функции клеток (ионы, аденозин и др.). Отмечена органная специфичность этих реакций: особая активность СО₂, ионов К в церебральных сосудах, аденозина - в коронарных.

Ауторегуляторная реакция на понижение давления в принципе соответствует «реактивной» гиперемии, вызванной временной окклюзией артерии. В соответствии с этим данные табл. 11.5 свидетельствуют, что наиболее кратковременные пороговые окклюзии артерий регистрируются в тех же самых регионах, где эффективна ауторегуляция.

Функциональная гиперемия органов является веским доказательством основного постулата физиологии кровообращения, согласно которому регуляция кровообращения

необходима для осуществления нутритивной функции движения крови по сосудам. Данные табл. 11.6 свидетельствуют о том, что усиление деятельности практически каждого органа сопровождается увеличением кровотока по его сосудам.

В большей части сосудистых регионов (миокард, скелетные мышцы, кишечник, пищеварительные железы) функциональная гиперемия выявляется как существенное увеличение общего кровотока (максимально до 4-10-кратного) при усилении функции органа. К этой группе относится и мозг, хотя общее увеличение его кровоснабжения при усилении активности «всего мозга» не установлено, но локальный кровоток в зонах повышенной нейрональной активности существенно возрастает. Функциональная гиперемия не обнаружена в печени - главном химическом реакторе тела. Возможно, это связано с тем, что печень не бывает в функциональном «покое», либо с тем, что она и без того обильно снабжается кровью из печеночной артерии и воротной вены. В другом химически активном «органе» - жировой ткани - функциональная гиперемия выражена. Функциональная гиперемия проявляется также и в мозговом веществе почки, работающей «безостановочно», где кровоснабжение коррелирует со скоростью реабсорбции натрия, хотя диапазон изменений кровотока невелик. Применительно к коже понятие функциональная гиперемия не используется, хотя обусловленные ею изменения кровоснабжения происходят здесь постоянно. Основная функция теплообмена организма со средой обеспечивается кровоснабжением кожи, но и другие (не только нагревание) виды стимуляции кожи (ультрафиолетовое облучение, механические воздействия) обязательно сопровождаются гиперемией.

Таблица 11.6 показывает также, что все известные механизмы регуляции регионарного кровотока (нервные, гуморальные, местные) могут быть причастны к механизмам функциональных гиперемий, причем в разной комбинации для различных органов.

Таблица 11.6. Регионарные особенности функциональной гиперемии

Орган	Показатель усиления функциональной активности	Изменение кровотока	Основной фактор (факторы) механизма
Мозг	Локальная нейронная активность мозговых зон Общая активность коры Судороги	Локальное увеличение на 20-60 % В коре увеличение в 1,5-2 раза В коре увеличение в 2-3 раза	Начальный «быстрый» фактор (нервный или химический: калий, аденозин и др.) Последующий «медленный» фактор (PCO ₂ , pH и др.)
Миокард	Увеличение частоты и силы сокращений сердца	Увеличение до 6-кратного	Аденозин, гиперосмия, ионы калия и другие гистомеханические влияния
Скелетные мышцы	Сокращения мышечных волокон	Увеличение до 10-кратного в двух режимах	Ионы калия, водорода. Гистомеханические влияния
Кишечник	Усиление секреции, моторики и всасывания	Увеличение до 2-4-кратного	pO ₂ , метаболиты, кишечинальные гормоны, серотонин, местный рефлекс

Окончание табл. 11.6

Орган	Показатель усиления функциональной активности	Изменение кровотока	Основной фактор (факторы) механизма
-------	---	---------------------	-------------------------------------

	активности		
Поджелудочная железа	Усиление экзосекреции	Увеличение	Метаболиты, кишечные гормоны, кинины
Слюнные железы	Усиление слюноотделения	Увеличение до 5-кратного	Влияние импульсации парасимпатических волокон, кинины, гистомеханические влияния
Печень	Усиление обменных реакций	Локальное увеличение (?)	Мало исследовано
Почка (мозговое вещество)	Увеличение реабсорбции натрия	Увеличение до 2-кратного	Брадикинин, гиперосмия
Костный мозг	Стимуляция эритропоэза	Увеличение	Аденозин
Кость	Ритмическая деформация кости	Увеличение до 2-кратного	Механические влияния
Жир	Нейрогенное усиление липолиза через циклический АМФ	Увеличение	Аденозин, адренергические влияния
Кожа	Повышение температуры, УФ-облучение, механическая стимуляция	Изменение до 5-кратного	Уменьшение констрикторной импульсации, метаболиты, активные вещества из дегранулированных тучных клеток, ослабление чувствительности к симпатической импульсации

Нервные и гуморальные влияния на органные сосуды

Нейрогенное сужение сосудов осуществляется путем возбуждения адренергических волокон, которые действуют на гладкие мышцы сосудов путем высвобождения в области нервных окончаний медиатора адреналина. Торможение импульсов в симпатических нервных волокнах влияет на гладкие мышцы сосудов путем снижения их тонуса.

Парасимпатические вазодилаторные волокна холинергической природы доказаны для группы волокон сакрального отдела, идущих в составе *n. pelvici*. В блуждающих нервах отсутствуют сосудорасширяющие волокна для органов брюшной полости.

Причинами неодинаковой выраженности нейрогенных реакций отдельных сосудистых зон могут быть:

- различная степень симпатической иннервированности;
- количество, распределение в тканях и сосудах и чувствительность α - и β -адренорецепторов ;
- местные факторы (особенно метаболиты);
- биофизические особенности сосудов;
- неодинаковая интенсивность импульсов к различным сосудистым областям.

Применение катехоламинов показывает, что во всех органах активация α -адренорецепторов сопровождается констрикцией артерий и вен. Активация β -адренорецепторов (обычно связь их с симпатическими волокнами существенно менее тесная, чем у α -адренорецепторов) приводит к вазодилатации; для кровеносных сосудов некоторых органов β -адренорецепция не обнаружена. Следовательно, в качественном отношении регионарные адренергические изменения сопротивления кровеносных сосудов первично однотипны.

Большое количество химических веществ вызывает активные изменения просвета сосудов. Концентрация этих веществ определяет выраженность вазомоторных реакций. Небольшое увеличение концентрации ионов калия в крови вызывает дилатацию сосудов, а при более высоком уровне - они суживаются, ионы кальция вызывают артериальную констрикцию, ионы натрия и магния - являются дилататорами, равно как и ионы ртути и кадмия. Ацетаты и цитраты также являются активными вазодилататорами, значительно меньшим эффектом обладают хлориды, бифосфаты, сульфаты, лактаты, нитраты, бикарбонаты. Ионы соляной, азотной и других кислот вызывают обычно расширение сосудов. Прямое действие адреналина и норадреналина на сосуды вызывает преимущественно их констрикцию, а гистамина, ацетилхолина, АДФ и АТФ - дилатацию. Ангиотензин и вазопрессин - сильные местные констрикторы сосудов. Влияние же серотонина на сосуды зависит от их исходного тонуса: если последний высок - серотонин расширяет сосуды и, наоборот, при низком тонусе - действует сосудосуживающе. Кислород может быть высокоактивным в органах с интенсивным обменом веществ (мозг, сердце) и значительно меньшее действие оказывать на другие сосудистые области (например, конечности). То же относится и к углекислоте. Снижение концентрации кислорода в крови и соответственно увеличение углекислоты ведет к расширению сосудов.

Простагландины (ПГ) относятся к физиологически активным веществам, связанным происхождением с арахидоновой кислотой, и эту группу веществ называют эйкозаноидами. ПГ выделяются в процессе тканевого обмена и отличаются от остальных эйкозаноидов тем, что способны влиять на тонус сосудов. При этом важно отметить, что вазоактивны такие же их концентрации, которые образуются во внеклеточной среде, окружающей кровеносные сосуды в условиях их нормального функционирования. Дистанционность действия на сосуды веществ рассматриваемой группы невелика. ПГ типа Е способны в очень малых концентрациях вызывать снижение сопротивления кровотоку сосудов практически всех органов. Содержание ПГ в венозной крови интенсивно работающих мышц повышается, и это дает основания предполагать участие этого фактора в развитии рабочей гиперемии. Доказана роль ПГ в регуляции выхода трансммиттера (норадреналин) из нервных окончаний. Так, ПГ группы Е тормозят как количество освобождающего норадреналина, так и действие его на рецепторы, а ПГ группы F производят противоположный эффект. Следовательно, ПГ принимают участие и в нервном контроле тонуса сосудов.

Кинины (действующее начало калликреин-кининовой системы) подобно ПГ относят к биологически активным веществам местного действия. Активным компонентом этой системы является брадикинин. При введении в кровоток брадикинин расширяет сосуды большинства органов. Он вызывает увеличение кровотока в скелетных мышцах в 15 раз более сильное, чем ацетилхолин в такой же концентрации.

Роль эндотелия сосудов в регуляции их просвета

Эндотелий сосудов обладает способностью синтезировать и выделять факторы, вызывающие расслабление или сокращение гладких мышц сосудов в ответ на разного рода стимулы. Общая масса эндотелиоцитов, монослойно выстилающих кровеносные сосуды изнутри (интима), у человека приближается к 500 г. Общая масса, высокая секреторная способность эндотелиальных клеток позволяют рассматривать эту «ткань» как своеобразный эндокринный орган (железу). Распределенный по сосудистой системе эндотелий, очевидно, предназначен для вынесения своей функции непосредственно к гладкомышечным образованиям сосудов. Период полужизни выделяемого эндотелиоцитами инкрета очень мал - 6-25 секунд (вследствие быстрого перехода его в нитраты и нитриты), но он способен сокращать и расслаблять гладкие мышцы сосудов, не оказывая влияния на эффекторные образования других органов (кишечник, бронхи, матка).

Выделяемые эндотелием сосудов *расслабляющие факторы* (ЭРФ) - нестабильные соединения, одним из которых является оксид азота (NO). В эндотелиальных клетках сосудов NO образуется из α -аргинина при участии фермента - синтетазы окиси азота.

NO рассматривается как некоторый общий путь передачи сигнала от эндотелия к гладким мышцам сосудов. Выделенный из эндотелия легочных микрососудов NO связывается с гемоглобином, повышая его сродство к O_2 .

Участие эндотелия в регуляции тонуса сосудов общепризнано. Для всех магистральных артерий показана чувствительность эндотелиоцитов к скорости кровотока, выражающаяся в выделении ими расслабляющего гладкие мышцы сосудов фактора, приводящего к увеличению просвета этих артерий. Таким образом, артерии непрерывно регулируют свой просвет соответственно скорости течения по ним крови, что обеспечивает стабилизацию давления в артериях в физиологическом диапазоне изменений величин кровотока. Этот феномен имеет большое значение в условиях развития рабочей гиперемии органов и тканей, когда происходит значительное увеличение кровотока; а также при повышении вязкости крови, вызывающей рост сопротивления кровотоку в сосудистой сети. Повреждение механочувствительности сосудистых эндотелиоцитов может быть одним из этиологических (патогенетических) факторов развития облитерирующего эндоартериита и гипертонической болезни.

Особенности кровоснабжения органов и тканей

Головной мозг. Интенсивность кровотока в сосудах мозга высока и составляет в состоянии покоя человека 55-60 мл/100 г/мин, т. е. около 15 % сердечного выброса. При относительно небольшой массе (2 % веса тела) мозг потребляет до 20 % всего кислорода и 17 % глюкозы, которые поступают в организм человека. Интенсивность потребления кислорода мозгом составляет в среднем 3-4 мл/100 г/мин. В отличие от других органов мозг практически не располагает запасами кислорода.

При относительном постоянстве общего мозгового кровотока локальный кровоток в различных отделах мозга не постоянен и зависит от интенсивности их функционирования. Так, при напряженной умственной работе локальный кровоток в коре головного мозга человека может возрасти в 2-3 раза по сравнению с состоянием покоя.

В условиях герметичности и жесткости черепа общее сопротивление сосудистой системы головного мозга мало зависит от изменений давления в его артериях. Так, при повышении АД происходит расширение мозговых артерий, что ведет к повышению давления ликвора, сжатию вен мозга и оттоку ликвора в спинальную полость. При этом сопротивление артерий падает, а вен - возрастает, так что общее сопротивление сосудистой системы мозга в целом практически не меняется.

Миогенная регуляция мозгового кровотока осуществляется за счет реакции гладких мышц артериальных сосудов мозга на изменение давления в них. Повышение АД приводит к возрастанию тонуса миоцитов и сужению артерий, снижение АД - к снижению тонуса и расширению артерий. Миогенная регуляция мозгового кровообращения считается центральным звеном системы ауторегуляции кровообращения в мозге.

Гуморальная регуляция. Мощным регулятором мозгового кровотока является уровень напряжения углекислого газа в артериальной крови и связанный с этим уровень рН спинномозговой жидкости. На каждый миллиметр изменения напряжения CO_2 величина мозгового кровотока изменяется примерно на 6 %. Возрастание напряжения CO_2 в крови (гиперкапния) сопровождается расширением мозговых сосудов, а гипокапния - их сужением, столь значительным, что достигается порог кислородной недостаточности мозга (одышка, судороги, потеря сознания). Увеличение мозгового кровотока при гиперкапнии обеспечивает быстрое «вымывание» углекислоты и возвращение уровня напряжения CO_2 и концентрации водородных ионов к исходной величине.

Метаболическая реакция клеток мозга играет существенную роль при локальных перераспределениях крови между областями мозга, имеющими разный уровень функциональной активности в каждой конкретной ситуации. Локальное повышение

функциональной активности нервных клеток приводит к росту в межклеточной среде концентрации аденозина и ионов калия, что ведет к местному расширению сосудов и усилению в них кровотока.

Поскольку уровень концентрации ионов калия в межклеточной среде головного мозга может меняться в течение долей секунды от момента усиления функциональной активности нейронов, описанный механизм считается быстрым контуром регуляции. Более медленный контур регуляции мозгового кровотока связан с повышением напряжения CO_2 в мозговом веществе вследствие активного потребления кислорода работающими клетками. Это вызывает локальное снижение pH в межклеточной среде и приводит к расширению сосудов активно функционирующей области мозга.

Биологически активные вещества и гормоны могут оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на сосуды мозга. К внутрисосудистым вазоконстрикторам относятся: вазопрессин, ангиотензин, простагландины группы F, катехоламины. Сосудорасширяющий эффект оказывают: ацетилхолин, гистамин (средние и крупные артерии), брадикинин (мелкие артерии).

Нейрогенная регуляция сосудов головного мозга менее эффективна, чем метаболическая. Основной зоной приложения нейрогенных влияний являются мелкие артериальные мозговые сосуды диаметром до 25-30 мкм. Доказано существование адренергических, холинергических, серотонинергических и пептидергических нервных волокон, обеспечивающих регуляцию тонуса мозговых сосудов. Нервные влияния на стенку сосудов головного мозга опосредуются через α - и β -адренорецепторы (норадреналин), М-холинорецепторы (ацетилхолин, вазоинтестинальный пептид), D-рецепторы (серотонин).

Основной источник нервных влияний на сосуды мозга - постганглионарные симпатические волокна, начинающиеся в верхних шейных ганглиях. Существование парасимпатических влияний на мозговые сосуды не доказано.

Нейрогенные влияния на кровоснабжение мозга во многом зависят от выраженности ауторегуляции, исходного тонуса сосудов, напряжения CO_2 , O_2 , состава и концентрации ионов, присутствия биологически активных веществ в спинномозговой жидкости и тканях мозга. Именно поэтому конечный эффект нейрогенных влияний на мозговой кровоток не однозначен.

Миокард. В состоянии покоя у человека через коронарные сосуды протекает 200-250 мл крови в минуту (60 мл/100 г/мин), это составляет 4-5 % минутного объема крови. При интенсивной мышечной работе коронарный кровоток может возрасти до 400 мл/мин на 100 г ткани.

В период систолы желудочков расположенные в них сосуды частично пережимаются, кровоток к миокарду резко ослабевает (до 15 %). Во время диастолы напряжение в стенке миокарда падает и кровоток увеличивается до 85 %.

Несмотря на резкое снижение кровотока в миокарде во время систолы, коронарное кровообращение полностью удовлетворяет высокие метаболические потребности миокарда. Это достигается большой объемной скоростью кровотока, растяжимостью сосудов сердца, фазными колебаниями кровотока в коронарных венах (во время систолы ускоряется отток крови из коронарного синуса, в диастолу он понижается), наличием густой капиллярной сети (сердечная мышца богата снабжена капиллярами - на каждое мышечное волокно приходится капилляр; малое диффузное расстояние от капилляра до кардиомиоцита облегчает доставку кислорода и питательных веществ к кардиомиоцитам), высокой экстракцией кислорода миокардом (в состоянии покоя миоглобин сердечной мышцы извлекает из артериальной крови 60-75 % кислорода (в мозге - 25-30 %)). Миокард потребляет в покое кислорода до 10 мл/100 г/мин.

При интенсивной мышечной работе экстракция кислорода в миокарде возрастает примерно в 6 раз.

Миогенная регуляция. Для коронарных сосудов характерен высокий тонус, величина которого находится в обратнопропорциональной зависимости от интенсивности обменных процессов миокарда.

Гуморальная регуляция. Наиболее мощным регулятором коронарного кровотока является напряжение кислорода в крови: расширение коронарных сосудов проявляется при снижении содержания кислорода в крови на 5 %. Взаимосвязь между потреблением кислорода и уровнем кровотока осуществляется через метаболические механизмы. «Аденозиновая теория» метаболической регуляции коронарного кровообращения является общепризнанной. Аденозин блокирует захват Ca^{2+} гладкими мышцами. При физической нагрузке имеет место увеличение концентрации ионов калия, водородных ионов, молочной кислоты, повышение концентрации двуокиси углерода, появление в межклеточной жидкости вазоактивных веществ (гистамин, кинины, простагландины группы E, пептиды), что ведет к расширению сосудов и увеличению кровотока в миокарде. Ацетилхолин через M-холинорецепторы расширяет коронарные артерии. Адреналин и норадреналин через α -адренорецепторы вызывают сужение, через P - расширение коронарных артерий и вен. Ангиотензин и вазопрессин только в больших дозах приводят к сужению коронарных артерий. Тироксин, кортизол и другие гормоны усиливают кровоснабжение миокарда через метаболические посредники.

Нервная регуляция. Нейрогенный тонус сосудов сердца невелик (около 20 %). Симпатические нервы содержат сосудосуживающие волокна, тормозные процессы в них вызывают коронародилатацию. Нервные влияния находятся в конкурентных отношениях с метаболическими, которые представляют более мощный контур регуляции.

Легкие. Легочная артерия и ее ветви, имеющие диаметр более 1 мм, относятся к артериям эластичного типа, они демпфируют (смягчают) пульсовые толчки крови, выбрасываемой в момент систолы правого желудочка. Артериолы в легких тесно связаны с окружающей альвеолярной паренхимой, это определяет непосредственную зависимость уровня кровоснабжения легких от режима вентиляции.

В отличие от большого круга кровообращения, капилляры которого имеют диаметр около 7-8 мкм, в легких имеются два типа капилляров - широкие (20-40 мкм) и узкие (6-12 мкм). Общая площадь капиллярного русла легких у человека составляет 35-40 м². Стенка капилляров легких и стенка альвеол представляют в совокупности функциональное целое, обозначаемое как альвеоло-капиллярная мембрана.

Если функциональное значение сосудов малого круга кровообращения заключается, главным образом, в поддержании адекватного легочного газообмена, то бронхиальные сосуды обеспечивают питание тканей самих легких. Венозная бронхиальная сеть дренирует кровь как в систему большого круга кровообращения (верхняя непарная вена, правое предсердие), так и малого - в легочные вены и левое предсердие. Только 30 % крови, поступающей в бронхиальные артерии по системе большого круга кровообращения, достигает правого желудочка, основная же часть кровотока направляется через капиллярные и венозные анастомозы в легочные вены. Указанная особенность бронхиального кровотока формирует так называемый физиологический дефицит напряжения кислорода в артериальной крови большого круга. Примесь бронхиальной венозной крови к артериализированной крови легочных вен понижает на 6-10 мм рт. ст. напряжение кислорода по сравнению с его напряжением в крови легочных капилляров, что практически не сказывается на кислородном режиме в процессе обычной жизнедеятельности организма.

Основным условием, определяющим степень оксигенации крови в легких, являются величины легочной вентиляции и кровотока, а также степень их соответствия друг другу. Минутный объем кровообращения через легкие соответствует МОК в большом круге и составляет в условиях покоя 5-6 л/мин. Сопротивление сосудистого русла малого круга при этом приблизительно в 8-10 раз меньше, чем в системе большого круга кровообращения. Легочные сосуды характеризуются высокой растяжимостью, поскольку

их сосудистая стенка значительно тоньше, чем у соответствующих по калибру сосудов скелетной мускулатуры и спланхической области. Это определяет роль легочных сосудов как депо крови.

Важной особенностью кровоснабжения легких является то, что сосуды малого круга кровообращения - это система низкого давления. Среднее давление в легочной артерии у человека составляет 15-25 мм рт. ст., а давление в легочных венах - 6-8 мм рт. ст. Таким образом, градиент давления, определяющий движение крови по сосудам малого круга, составляет 9-15 мм рт. ст., что значительно меньше градиента давления в большом круге кровообращения. Отсюда понятен физиологический смысл высокой растяжимости легочных сосудов: значительное увеличение кровотока в системе малого круга (например, при физической нагрузке) не будет сопровождаться повышением давления крови в силу указанных свойств сосудов легких.

Другим следствием низкого градиента давления в малом круге является неравномерность кровоснабжения легких от их верхушки к основанию. В вертикальном положении тела кровоснабжение верхних долей несколько меньше, чем нижних.

Нервная регуляция. Легочные сосуды имеют двойную иннервацию: вагусную (афферентную) и симпатическую (эфферентную). Основным источником афферентной иннервации легочных сосудов являются блуждающие нервы (волокна, идущие от чувствительных клеток узлового ганглия). Главными источниками эфферентной иннервации являются шейные и верхние грудные симпатические узлы.

Влияние нервной системы на легочные сосуды, в отличие от сосудов большого круга кровообращения, выражено намного меньше.

Крупные легочные сосуды (особенно легочная артерия и область ее бифуркации) являются рефлексогенной зоной, обеспечивающей рефлекторные реакции сосудов малого круга. Так, повышение давления в легочных сосудах приводит к рефлекторному падению системного артериального давления, замедлению ритма сердечных сокращений, увеличению кровенаполнения селезенки и вазодилатации в скелетных мышцах. Расширение периферических сосудов уменьшает приток крови в малый круг кровообращения и тем самым «разгружает» легочные капилляры и предохраняет их от отека. Описанный комплекс рефлекторных реакций с барорецепторов малого круга получил в литературе обозначение как рефлекс Швигга-Парина.

Рецепторный аппарат сосудов в малом круге представлен преимущественно α -адренорецепторами (хотя плотность их распределения значительно меньше, чем сосудов большого круга), D-серотониновыми, H₁-гистаминовыми рецепторами и в меньшей степени M-холинорецепторами.

Гуморальная регуляция. В реализации гуморального контроля легочного кровообращения катехоломины и ацетилхолин играют значительно меньшую роль, чем в большом круге кровообращения. Повышение концентрации ацетилхолина в крови сопровождается умеренной дилатацией легочных сосудов. Гуморальная регуляция легочного кровотока определяется серотонином, гистамином, ангиотензином-II, простагландином-F.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В состоянии покоя на ЖКТ приходится до 20 % сердечного выброса. Кровоток в различных отделах ЖКТ неодинаков: в желудке человека он достигает 40 мл/100 г/мин, в тонкой кишке - 35 мл/100 г/мин, в толстой - 20 мл/100 г/мин. При максимальной дилатации сосудов кишечника кровоток в нем увеличивается в 8-10 раз, причем более 90 % дополнительной крови поступает в слизисто-подслизистую сеть.

В первые минуты после еды происходит увеличение кровотока в сосудах ЖКТ (отчасти за счет выпрямления спиралевидных артерий), причем лишь в отделах, функциональная активность которых усилена. Эта фаза реакции сосудистой системы ЖКТ на прием пищи продолжается 5-30 минут. Через 30 минут после приема пищи кровоток в брыжеечной артерии значительно возрастает (на 30-130 % по сравнению с состоянием

«натошак») и сохраняется на таком уровне в течение 3-7 часов. Степень увеличения кровотока после приема пищи определяется ее химическим составом и исходным функциональным состоянием органов ЖКТ.

Нервная регуляция сосудов ЖКТ осуществляется симпатическими вазоконстрикторными волокнами. Возбуждение этих волокон вызывает сужение артериальных (рис. 11.14) и венозных сосудов, а также прекапиллярных сфинктеров, что приводит к увеличению регионарного сопротивления и уменьшению кровотока в органе. При снижении частоты импульсов в симпатических волокнах возникает обратный эффект - расширение сосудов ЖКТ.

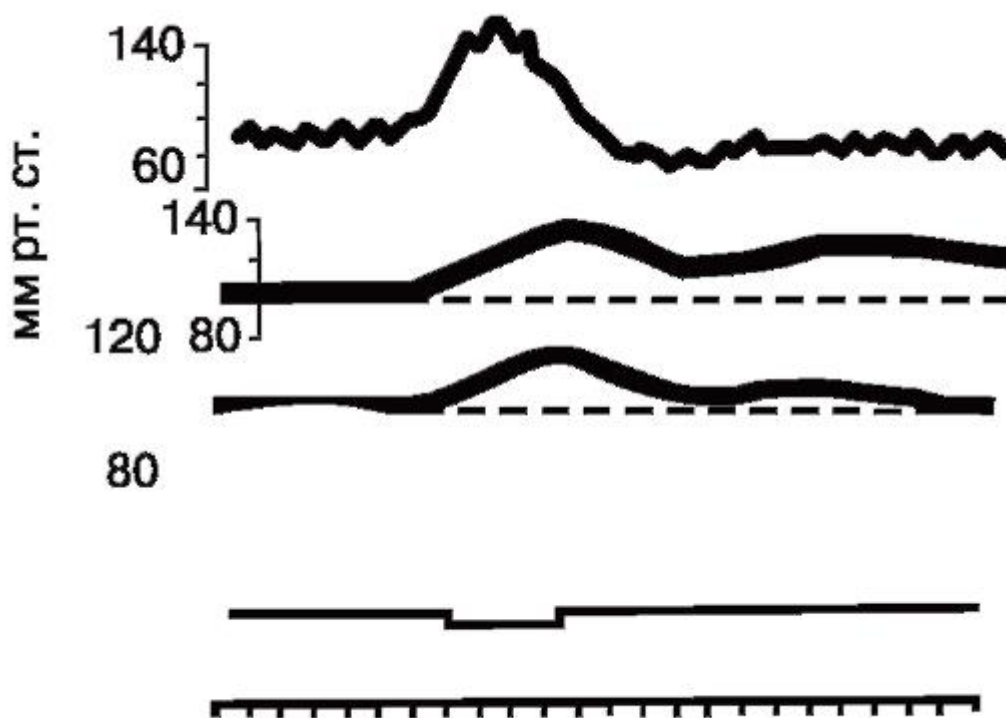


Рис. 11.14. Различная величина изменений сопротивления в сосудах селезенки и тонкой кишки при прессорном синокаротидном рефлесе.

Снизу вверх: системное артериальное давление, перфузионное давление в сосудах селезенки и тощей кишки. Отметка раздражения. Отметка времени (5 с). Шкалы - в мм рт. ст.

В артериальных сосудах кишечника широко представлены α - и β -адренорецепторы. В венозных сосудах β -адренорецепторов значительно меньше. В сосудистом русле ЖКТ при выделении катехоламинов β -адренорецепторы ограничивают констрикторный эффект, возникающий при возбуждении α адренорецепторов. Это служит механизмом обеспечения необходимого кровоснабжения кишечника при активации симпатoadреналовой системы. Холинергические сосудорасширяющие волокна в кишечнике и в желудке не обнаружены. При длительном возбуждении симпатических вазоконстрикторных нервов в кишечнике происходит «ауторегуляторное ускользание» из-под влияния сосудосуживающих волокон нервной системы. Значение его в поддержании постоянного кровотока и защите тканей ЖКТ (например, от ишемии при стрессорных воздействиях) велико.

Гуморальная регуляция. Объектом гуморальных влияний агентов в сосудах ЖКТ являются, главным образом, артериолы и прекапиллярные сфинктеры. Велика роль в регуляции кровотока в ЖКТ таких метаболитов, как CO_2 , H^+ и др. Эти вещества, как и недостаток кислорода, оказывают вазодилататорное действие. Метаболиты снижают тонус гладких мышц артериол и тем самым понижают сопротивление в системе

брыжеечной артерии, увеличивая кровоток в сосудах ЖКТ. В ЖКТ существует ряд специфических механизмов вазодилатации, не связанных с изменением содержания в тканях истинных метаболитов. Так, функциональная гиперемия ЖКТ после приема пищи обусловлена действием на сосуды ряда гастроинтестинальных гормонов, например, гастрина и гистамина. Противоположное действие на них оказывают вазопрессин, гастрон, простагландин E. Большое значение отводится веществам, высвобождающимся в активно работающем органе. В тонкой кишке расширение артериальных сосудов и прекапиллярных сфинктеров вызывают секретин и холицистокинин.

Миогенная регуляция. Сосуды ЖКТ отличаются высокой способностью к ауторегуляции кровотока. В тонкой кишке проявляется вено-артериолярный рефлекс, который состоит в том, что при локальном увеличении венозного давления в этом участке повышается тонус прекапиллярных сфинктеров, что уменьшает местный капиллярный кровоток и создает возможности для «разгрузки» вен и снижения давления на них.

Главные пищеварительные железы. Слюнные железы при активации вырабатывают за 2 минуты количество слюны, равное по массе самим железам. Возбуждение парасимпатических нервов вызывает гиперемию слюнных желез. При этом артериолы и прекапиллярные сфинктеры расслабляются, а проницаемость капилляров возрастает, что создает благоприятные условия для транспорта веществ в железистые клетки. При активной работе желез имеющиеся в них артерио-венозные шунты не функционируют и вся кровь проходит через капилляры. В создании функциональной гиперемии участвуют:

1) вазодилататорные волокна, которые способствуют выработке сосудорасширяющих кининов;

2) метаболиты;

3) гистомеханический фактор - снижение трансмурального давления на стенку сосуда вследствие фильтрации части слюны в интерстиций.

Симпатические влияния на сосуды слюнных желез вызывают их сужение. Вазоконстрикторный эффект осуществляется через α -адренорецепторы.

Поджелудочная железа. Кровоснабжение эндокринных и экзокринных тканей железы осуществляется через одни и те же сосуды. Капилляры снабжают кровью α -, а затем β -клетки островков Лангерганса и далее эндокринные ткани. Железа иннервирована симпатическими и парасимпатическими нервами, сосуды железы - только симпатическими. Возбуждение симпатических нервов приводит к сужению сосудов и торможению секреции. Увеличение кровотока в железе вызывают вещества, расслабляющие гладкие мышцы сосудов (АТФ, АДФ, брандикинин, холицистокинин и др.).

Функциональная гиперемия железы, возникающая при приеме пищи, связана с активацией центров вагуса, выделением соляной кислоты в желудке и эвакуацией пищи в двенадцатиперстную кишку. Освобождающиеся в дуоденум секретин и холицистокинин стимулируют выделение местных метаболитов, увеличивающих панкреатический кровоток. Допускают возможность выделения под влиянием парасимпатических нервов кининов, которые способствуют увеличению кровотока и проницаемости капилляров в поджелудочной железе.

В печени кровь протекает по печеночной артерии (25-30 %) и воротной вене (70-75 %). По прохождении капиллярной сети кровь дренируется в систему печеночных вен, которые впадают в нижнюю полую вену. Важной особенностью сосудистого русла печени является наличие большого количества анастомозов между сосудами систем воротной вены, печеночной артерии и печеночных вен.

Давление в печеночной артерии соответствует давлению в других магистральных сосудах - 100-120 мм рт. ст. В воротной вене оно в 10 раз меньше и составляет около 10 мм рт. ст., в синусоидах - 3-5 мм рт. ст., в печеночных венах - 2-3 мм рт. ст. Такая небольшая разница между портальным давлением и давлением в печеночных венах

оказывается достаточной для портального кровотока вследствие низкого сопротивления портальных сосудов.

Величина кровотока через печень человека составляет около 100 мл/100 г/мин, т. е. 20-30 % величины сердечного выброса. На долю портального кровотока приходится 70-80 % этого объема, а на долю кровотока в печеночной артерии - 20-30 %. При максимальной вазодилатации кровотоков в печени может возрасти до 5000 мл/мин.

Печень является одним из органов, выполняющих функцию депо крови в организме (в норме в печени содержится свыше 500 мл крови). За счет этого может поддерживаться определенный объем циркулирующей крови (например, при кровопотере) и обеспечиваться необходимая каждой конкретной гемодинамической ситуации величина венозного возврата крови к сердцу.

Миогенная регуляция обеспечивает высокую степень ауторегуляции кровотока в печени. Даже небольшое увеличение объемной скорости портального кровотока приводит к сокращению гладких мышц воротной вены, что ведет к уменьшению ее диаметра, а также включает миогенную артериальную констрикцию в печеночной артерии. Оба этих механизма направлены на обеспечение постоянства кровотока и давления в синусоидах.

Гуморальная регуляция. Адреналин вызывает сужение воротной вены, активируя расположенные в ней α -адренорецепторы. Действие адреналина на артерии печени сводится, преимущественно, к вазодилатации вследствие стимуляции преобладающих в печеночной артерии β -адренорецепторов. Норадреналин при действии как на артериальную, так и на венозную систему печени приводит к сужению сосудов и повышению сосудистого сопротивления в обоих руслах, что уменьшает кровоток в печени. Ангиотензин суживает как портальные, так и артериальные сосуды печени, значительно уменьшая при этом кровоток в них. Ацетилхолин расширяет артериальные сосуды, увеличивая приток артериальной крови к печени, но сокращает печеночные венулы, ограничивая отток венозной крови из органа, что приводит к увеличению портального давления и увеличению объема крови в печени.

Метаболиты и тканевые гормоны (двуокись углерода, аденозин, гистамин, брадикинин, простагландины) вызывают сужение портальных венул, уменьшая портальный кровоток, но расширяют печеночные артериолы, усиливая приток артериальной крови к печени (артериализация печеночного кровотока). Другие гормоны (глюкокортикостероиды, инсулин, глюкагон, тироксин) вызывают увеличение кровотока через печень вследствие усиления метаболических процессов в печеночных клетках.

Нервная регуляция выражена сравнительно слабо. Вегетативные нервы печени идут от левого блуждающего нерва (парасимпатические) и от чревного сплетения (симпатические). Электрическая стимуляция блуждающего нерва существенно не влияет ни на скорость печеночного кровотока, ни на его распределение в органе. Стимуляция печеночных симпатических нервов повышает сосудистое сопротивление в печеночной артерии и в воротной вене.

Кожа в большей степени, чем другие органы, подвержена прямому действию высоких и низких температур, ультрафиолетовых лучей, механических факторов и т. д. Кровоток по ее сосудам значительно превышает собственные нутритивные потребности. Это объясняется тем, что выполнение важнейшей функции кожи человека - участие в терморегуляции - определяется не активностью метаболических процессов в ней, а теплопереносящей функцией кровотока.

В покое при нейтральной температуре внешней среды кожа получает от 5 до 10 % сердечного выброса. Суммарный кожный кровоток взрослого человека при этом составляет 200-500 мл/мин. В различных частях поверхности тела кожный кровоток значительно отличается. Например, в коже спины он составляет 9,5 мл/100 г/мин, на передней поверхности тела 15,5 мл/100 г/мин. Наиболее интенсивный кровоток отмечается в коже пальцев рук и ног, где находится большое количество артерио-венозных анастомозов.

Диапазон возможного возрастания кровотока в коже велик: отношение объемной скорости кровотока в покое к максимальной его величине составляет 1 : 8. Максимальной величины кожный кровоток у человека достигает при тепловом стрессе. В условиях высокой внешней температуры он может возрасти с 200-500 мл/мин до 2,5-3 л/мин, а при продолжительном нагревании организма человека (температура кожи 42 °С) увеличивается до 8 л/мин, составляя 50-70 % сердечного выброса.

Нервная регуляция кровоснабжения кожи обеспечивается широко представленной иннервацией ее сосудов (особенно артерио-венозных анастомозов) симпатическими адренергическими сосудосуживающими волокнами. Повышение их активности обуславливает сужение кожных сосудов, а торможение - приводит к вазодилатации.

Главным фактором в регуляции кожного кровотока является температура тела, снижение которой приводит к рефлекторному сужению как артериальных, так и венозных сосудов кожи, что способствует перемещению крови в глубокие вены и сохранению тепла. При общем охлаждении снижается кровоток как через артерио-венозные анастомозы, так и через капилляры кожи. Эта реакция опосредована через гипоталамус, а эффекторными ее путями являются адренергические нервные волокна. При общем воздействии на организм высоких температур происходит увеличение кожного кровотока за счет, главным образом, раскрытия артерио-венозных анастомозов, кровоток через которые увеличивается в 3-3,5 раза. Раскрытие анастомозов является следствием угнетения сосудосуживающей импульсации к кожным сосудам по симпатическим адренергическим волокнам, обуславливающим стимуляцию α -адренорецепторов. Медиаторами активной кожной вазодилатации являются гистамин и допамин.

Гуморальная регуляция. В коже имеется большое количество тучных клеток - источник вазоактивных веществ. Дегрануляция тучных клеток и выделение вазоактивных веществ (гистамина, серотонина и др.) происходит при непосредственном воздействии на кожу ультрафиолетового облучения, механических и других факторов. В сосудах кожи имеются H_1 - и H_2 -гистаминовые рецепторы, опосредующие вазодилаторное действие эндогенного и экзогенного гистамина. Расширение сосудов кожи вызывает субстанция P, оказывая при этом как прямое влияние на гладкую мышцу сосудов, так и опосредованное - через гистамин, выделяющийся из тучных клеток. В коже происходит биосинтез простагландинов. Внутрикожное введение простагландинов E_2 и H_2 вызывает расширение кожных сосудов, а простагландин F_{2a} - сужение их.

Температура самой крови является фактором, играющим важную роль в локально действующих механизмах контроля сосудистых функций в коже. При локальном нагревании кожи имеет место увеличение капиллярного кровотока без существенных изменений кровотока через артерио-венозные анастомозы. В механизме вазодилатации при локальном нагревании кожи большую роль играет освобождение вазоактивных веществ (АТФ, субстанция P, гистамин) и накопление метаболитов. Однако большее значение в развитии гиперемии в этом случае имеет прямое действие тепла на гладкомышечные элементы кожных сосудов. При повышении температуры крови снижается миогенный тонус и уменьшаются реакции гладких мышц сосудов кожи на симпатическую импульсацию и вазоконстрикторные вещества, в частности на норадреналин. Снижение адренореактивности гладких мышц кожных сосудов под влиянием гипертермии связано с уменьшением чувствительности их α -адренорецепторов.

При локальном действии на кожу низких температур имеют место вазоконстрикция и снижение кожного кровотока, что обусловлено как повышением сосудистого тонуса, так и увеличением вязкости крови.

Почка является одним из наиболее снабжаемых кровью органов - 400 мл/100 г/мин, что составляет 20-25 % сердечного выброса. Удельное кровоснабжение коркового вещества значительно превышает кровоснабжение мозгового вещества почки. У человека через корковое вещество почки протекает 80-90 % общего почечного кровотока.

Медуллярный кровоток мал только в сравнении с корковым, однако если сравнивать его с другими тканями, то он, например, в 15 раз выше, чем в покоящейся скелетной мышце.

Гидростатическое давление крови в капиллярах клубочков значительно выше, чем в соматических капиллярах и составляет 50-70 мм рт. ст. Это обусловлено близким расположением почек к аорте и различием диаметров афферентных и эфферентных сосудов корковых нефронов.

Метаболизм в почках протекает более интенсивно, чем в других органах, включая печень, головной мозг и миокард. Интенсивность его определяется величиной кровоснабжения почек. Эта особенность характерна именно для почек, поскольку в других органах (мозг, сердце, скелетные мышцы) наоборот - интенсивность метаболизма определяет величину кровотока.

Гуморальная регуляция. Ангиотензин-II (АТII) является мощным констриктором для сосудов почек, он влияет на почечный кровоток также опосредованно, стимулируя выброс медиатора из симпатических нервных окончаний. АТII стимулирует также выработку альдостерона и антидиуретического гормона, которые, в свою очередь, усиливают констрикторный эффект в сосудах почек.

Простагландины оказывают на сосуды почки выраженное дилататорное действие. В состоянии покоя простагландины практически не участвуют в регуляции почечного кровотока, однако их активность резко возрастает при любых вазоконстрикторных эффектах, что и обуславливает ауторегуляцию почечного кровотока.

Кинины являются местным гуморальным фактором регуляции коркового кровотока в почках. Действуя на кининовые рецепторы в сосудах, они вызывают вазодилатацию, увеличивая почечный кровоток и активируя натрийурез.

Катехоламины через α -адренорецепторы сосудов почек вызывают их констрикцию, преимущественно в корковом слое. Допамин в малых дозах, воздействуя на допаминовые рецепторы, вызывает в почках вазодилатацию. При больших концентрациях допамин, влияя на α -адренорецепторы, вызывает вазоконстрикцию, наиболее выраженную в корковом слое почки.

Вазопрессин, наряду со специфическим влиянием на каналцы почек, вызывает констрикцию артериол, усиливает действие катехоламинов, перераспределяет кровоток в почке, повышая корковый и снижая мозговой кровоток. Вазопрессин подавляет секрецию ренина и стимулирует синтез простагландинов. Ацетилхолин, воздействуя на гладкие мышцы артериол и повышая активность внутрипочечных холинергических нервов, увеличивает почечный кровоток. Секретин также вызывает увеличение общего почечного кровотока. Накопление продуктов метаболизма (CO_2), состояние гипоксии ведет к снижению кортикального кровотока без изменения медуллярного кровотока. Аденозин вызывает вазоконстрикцию, уменьшая общий почечный кровоток, при этом происходит перераспределение кровотока в пользу мозгового вещества почки.

По сравнению с гуморальными факторами *нервная регуляция* почечного кровотока выражена меньше. Постганглионарные симпатические нервные волокна локализованы в перивазальной ткани основной, междольковых, междольковых артерий и достигают артериол коркового слоя, реализуя констрикторные эффекты через α -адренорецепторы. Сосуды почки, особенно мозгового слоя, иннервируются симпатическими холинергическими нервными волокнами, которые оказывают вазодилататорный эффект.

Миогенная регуляция обеспечивает, в основном, ауторегуляцию кровоснабжения почек. Миогенными реакциями прегломерулярных сосудов обуславливается относительно постоянный уровень коркового кровотока в диапазоне колебаний системного артериального давления крови в пределах от 70 до 180 мм рт. ст.

Большая масса скелетных мышц (около 40 % массы тела) определяет необходимость обеспечения значительного кровотока в мышцах при их работе. В покое интенсивность кровотока в скелетных мышцах колеблется от 2 до 5 мл/100 г/мин, что составляет 15-20 % величины сердечного выброса. Функциональный резерв для увеличения кровотока в

мышцах при физической работе обеспечивается высоким исходным базальным тонусом сосудов скелетных мышц. Кровоток в мышцах при их интенсивной работе может возрасти более чем в 30 раз, достигая величины 100-120 мл/100 г/мин (80-90 % сердечного выброса). Потребление кислорода мышцами при этом увеличивается с 0,3 до 6 мл/100 г/мин. Возросшая интенсивность метаболических процессов обеспечивается значительным увеличением числа функционирующих капилляров. В покое открыто 20-30 % имеющихся в мышце капилляров. При работе скелетных мышц число функционирующих в них капилляров увеличивается в 2-3 раза.

Миогенная регуляция. Высокий исходный тонус сосудов скелетных мышц обусловлен, главным образом, миогенной активностью сосудистой стенки и в меньшей степени - влиянием симпатических вазоконстрикторов (15-20 % тонуса в покое нейрогенного происхождения).

Нервная регуляция сосудов скелетных мышц осуществляется через симпатические адренергические вазоконстрикторы. В артериях скелетных мышц имеются α - и β -адренорецепторы, в венах - только α -адренорецепторы. Активизация α -адренорецепторов приводит к сокращению миоцитов и сужению сосудов, активизация β -адренорецепторов - к расслаблению миоцитов и расширению сосудов. Сосуды скелетных мышц иннервируются также симпатическими холинергическими нервными волокнами, возбуждение которых оказывает дилататорный эффект. В покое сосуды скелетных мышц находятся под тоническим влиянием симпатических вазоконстрикторов.

Наиболее мощным фактором *гуморальной регуляции* тонуса сосудов являются метаболиты, накапливающиеся в работающей мышце. В межклеточной жидкости и в оттекающей от мышцы венозной крови при этом резко падает содержание кислорода, растёт концентрация угольной и молочной кислоты, аденозина. Среди факторов, обеспечивающих снижение тонуса сосудов в мышце при ее работе, ведущими являются быстрое повышение внеклеточной концентрации ионов калия, гиперосмолярность, а также снижение pH тканевой жидкости.

Серотонин, брадикинин, гистамин оказывают сосудорасширяющее действие в скелетных мышцах. Адреналин при взаимодействии с α -адренорецепторами вызывает констрикцию, с β -адренорецепторами - дилатацию мышечных сосудов, норадреналин обладает сосудосуживающим действием через α -адренорецепторы. Ацетилхолин и АТФ приводят к выраженной дилатации сосудов скелетных мышц.

Сопряженные функции сосудов

Органам сосудам присущи три сопряженные функции: резистивная, емкостная и обменная. Резистивная функция присуща сосудам всех органов и тканей и определяет величину сопротивления кровотоку. В естественных условиях циркуляции изменения резистивной функции гладких мышц сосудов в регионах определяет степень перераспределения кровотока между ними.

В артериальном отделе сосудистого русла, играющем наиболее существенную роль в резистивной функции сосудов, содержится только 15-18 % циркулирующей крови. В то же время в области большого объема (или по другой классификации - низкого давления) находится 70-75 % крови. В связи с этим для понимания механизмов и закономерностей органного кровообращения немаловажное значение имеет *емкостная функция* сосудов.

Главной отличительной особенностью венозных сосудов по сравнению с артериальными является то, что они имеют, по крайней мере, две четко выраженные функции: емкостную и резистивную, тогда как артериальным сосудам присуща лишь резистивная функция, а емкостная практически сведена к минимуму. Емкостная функция венозных сосудов направлена на формирование венозного возврата крови к сердцу и существенно сказывается на объеме циркулирующей крови.

Микроциркуляция (микрогемодинамика)

К микроциркуляторному руслу относят сосуды: распределители капиллярного кровотока (терминальные артериолы, метартериолы, артерио-веноулярные анастомозы,

прекапиллярные сфинктеры) и обменные сосуды (капилляры и посткапиллярные венулы). В месте отхождения капилляров от метартериол имеются одиночные гладкомышечные клетки, получившие функциональное название прекапиллярные сфинктеры.

Стенки капилляров гладкомышечных элементов не содержат. В капиллярах наиболее благоприятные условия для обмена между кровью и тканевой жидкостью: высокая проницаемость стенки капилляров для воды и растворенных в плазме веществ; большая обменная поверхность капилляров; гидростатическое давление, способствующее фильтрации на артериальном и реабсорбции на венозном концах капилляра; медленная линейная скорость кровотока, обеспечивающая достаточный контакт крови с обменной поверхностью капилляров.

Стенки капилляров образованы расположенными в один слой эндотелиальными клетками (рис. 11.15). В зависимости от ультраструктуры стенок выделяют три типа капилляров: *соматический, висцеральный, синусоидный*.

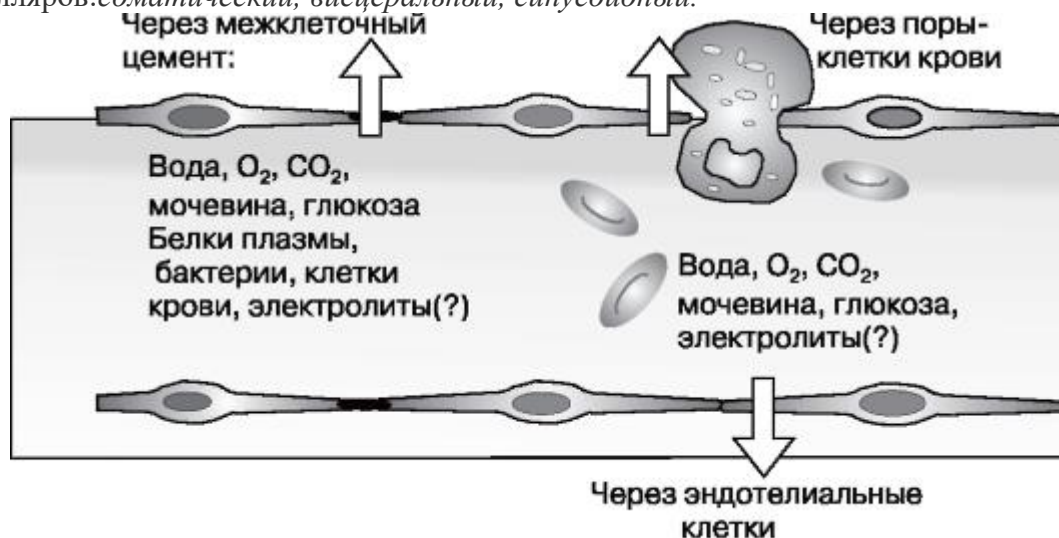


Рис. 11.15. Проницаемость капилляров для жидкости, белков и клеток крови

Стенка капилляров *соматического типа* образована сплошным слоем эндотелиальных клеток, в мембране которых имеется большое количество мельчайших пор диаметром 4-5 нм. Этот тип капилляров характерен для кожи, скелетных и гладких мышц, миокарда, легких. Стенка капилляров *соматического типа* легко пропускает воду, растворенные в ней кристаллоиды, но мало проницаема для белка. Клетки капилляров *висцерального типа* имеют в мембране эндотелия «окошки» - фенестры, которые представляют собой пронизывающие цитоплазму эндотелиальных клеток отверстия диаметром 40-60 нм, затянутые тончайшей мембраной. Такой тип капилляров представлен в почках, кишечнике, эндокринных железах, т. е. органах, в которых всасывается большое количество воды с растворенными в ней веществами. Капилляры *синусоидного типа* имеют прерывистую стенку с большими просветами. Диаметр капилляров-синусоид колеблется от 1 до 4 мкм. Такой тип капилляров обеспечивает высокую проницаемость не только для жидкости, но и для белка и клеток крови. Он имеется в селезенке, печени, костном мозге.

Состояние капиллярного русла характеризуется отношением числа функционирующих капилляров к нефункционирующим. При увеличении числа функционирующих капилляров возрастает величина их обменной поверхности, снижается диффузионное расстояние между капиллярами и клетками и улучшается кровоснабжение ткани. Несмотря на небольшую толщину стенки капилляров (0,7-1,5 мкм), растяжимость их мала. Это обусловлено механическими свойствами окружающей капилляр соединительной ткани органа.

Гидростатическое давление на артериальном конце «усредненного» капилляра равно примерно 30 мм рт. ст., на венозном - 10-15 мм рт. ст. Этот показатель варьирует в различных органах и тканях и зависит от соотношения преи посткапиллярного

сопротивления, которое и определяет его величину. Так, в капиллярах почек он может достигать 70 мм рт. ст., а в легких - только 6-8 мм рт. ст.

Транскапиллярный обмен веществ обеспечивается путем диффузии, фильтрации-абсорбции и микропиноцитоза. Скорость диффузии высока - 60 л/мин.

Легко осуществляется диффузия жирорастворимых веществ (CO_2, O_2), водорастворимые вещества попадают в интерстиций через поры, крупные вещества - путем пиноцитоза.

Линейная скорость кровотока в сосудах микроциркуляторного русла мала - от 0,1 до 0,5 мм/с. Низкая скорость кровотока обеспечивает относительно длительный контакт крови с обменной поверхностью капилляров и создает оптимальные условия для обменных процессов.

Отсутствие мышечных клеток в стенке капилляров указывает на невозможность активного сокращения капилляров. Пассивное сужение и расширение капилляров, величина кровотока и количество функционирующих капилляров зависят от тонуса гладкомышечных структур терминальных артериол, метартериол и прекапиллярных сфинктеров.

Своеобразие строения терминального сосудистого русла различных органов и тканей отражает и зависит от их функциональных особенностей, прежде всего от уровня обмена кислорода, интенсивности процессов метаболизма. Так, в различных тканях и органах капилляры образуют сеть определенной плотности в зависимости от их метаболической активности. На основании этих данных введено понятие «*критическая толщина тканевого слоя*», наибольшая толщина ткани между двумя капиллярами, которая обеспечивает оптимальный транспорт кислорода и эвакуацию продуктов метаболизма. Чем интенсивнее обменные процессы в органе, тем меньше критическая толщина ткани, т. е. между этими показателями существует обратно пропорциональная зависимость. В большинстве паренхиматозных органов величина этого показателя составляет всего 10-30 мкм, а в органах с замедленными процессами обмена она возрастает до 1000 мкм.

Для оценки функциональной активности *шунтирующих сосудов* (артериовенозных анастомозов) используют возможность перехода частиц, превышающих по размерам диаметр капилляров, из артериального отдела сосудистого русла в венозный.

Рассчитано, что кровоток через анастомозы во много раз превышает кровоток по капиллярам. Так, через анастомоз диаметром 40 мкм может пробрасываться в 250 раз больше крови, чем через капилляр такой же длины, но диаметром 10 мкм. Диаметр артериовенозных анастомозов в разных органах колеблется в широких пределах (например, в сердце - 70-170 мкм, в почках - 30-440 мкм, в печени - 100-370 мкм, в тонком кишечнике - 20-180 мкм, в легких - 28-500 мкм, в скелетных мышцах - 20-40 мкм).

Стенка кровеносных капилляров является структурным элементом *гистогематических барьеров*, отделяющих 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 состав плазмы крови, внеклеточной и внутриклеточной жидкости различается по своему составу.

По особенностям проницаемости для белков на уровне кровь-ткань все гистогематические барьеры делят на три группы: изолирующие, частично изолирующие и не изолирующие. *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* относятся барьеры на уровне желчных капилляров печени, коры надпочечников, пигментного эпителия глаза между сосудистой и сетчатой оболочками,

щитовидной железы, концевых долек поджелудочной железы и гематофтальмический 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, 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. Содержащиеся в крови вещества (вода, кислород, CO_2 , глюкоза, аминокислоты, мочевины и др.) могут проникать через барьер двумя путями (рис. 11.16): *трансцеллюлярно* (через клетки эндотелия) и *парацеллюлярно* (через межклеточное основное вещество).

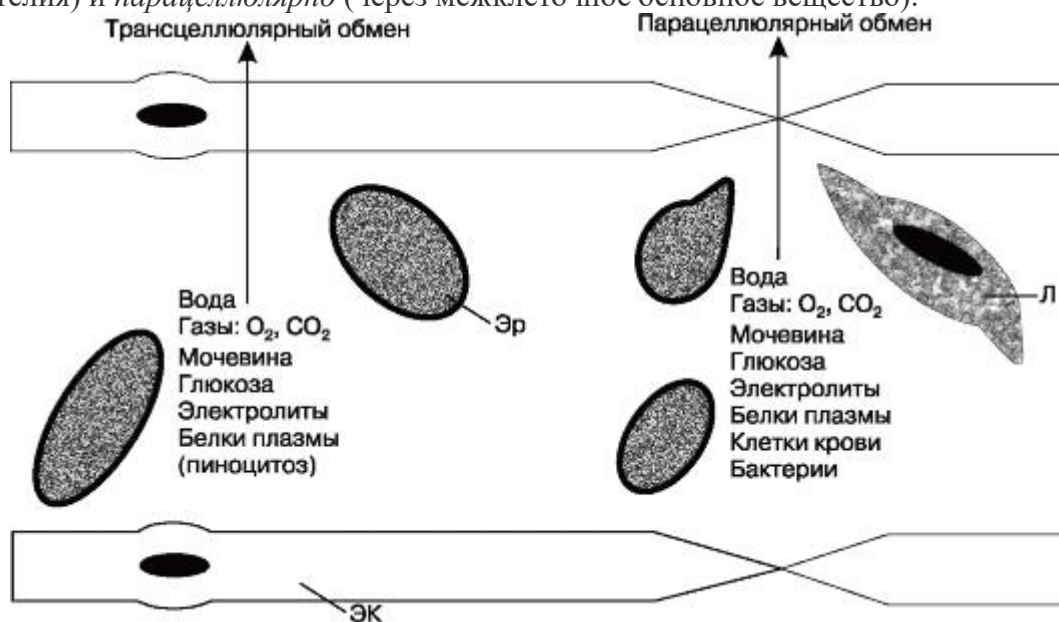


Рис. 11.16. Транспорт веществ через стенку капилляров:

Эр - эритроциты; ЭК - эндотелиальные клетки; Л - лейкоциты

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. 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 - перicytes. 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 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 как бы «вторую линию обороны», поскольку содержащиеся в ней антитела, лимфоциты и моноциты обеспечивают обезвреживание чужеродных веществ.

Благодаря *регуляторной функции* гистогематические барьеры контролируют состав и концентрацию молекул различных соединений в интерстициальной жидкости, изменяя проницаемость 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 гистогематических барьеров изменяется под влиянием вегетативной нервной системы (например, симпатические влияния уменьшают их проницаемость). Изменяют проницаемость гистогематических барьеров как в сторону 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. Поэтому при его активации резко повышается проницаемость барьеров; серотонин снижает их проницаемость, гистамин повышает ее; гепарин ингибирует гиалуронидазу и в результате уменьшения ее активности снижает проницаемость барьеров; цитокиназы активизируют плазминоген, и усиливая растворение фибриновых волокон, повышают проницаемость барьера. Повышают проницаемость барьеров метаболиты, вызывающие сдвиг рН в кислую сторону (например, молочная кислота).

Проницаемость гистогематических барьеров зависит и 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.

11.3. ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Нервная регуляция сердечно-сосудистой системы является мощным и быстрым путем изменения кровообращения. Нервные влияния на гладкомышечные клетки сосудов являются высшими по сравнению с влиянием на сосуды гуморальных веществ, содержащихся в крови, поскольку первые обеспечивают не только быструю, но и, если необходимо, локализованную регуляцию.

Нормальное функционирование системы кровообращения в условиях постоянно меняющихся внешних воздействий осуществляется только при участии механизмов регуляции (управления, контроля). Непременным условием рассматриваемого вопроса является *цель регуляции* (управления). В физиологии принято употреблять выражение не «цель», а «физиологическое значение (роль)» регуляторного механизма.

Две части системы управления - *управляющее устройство* и *объект управления* - образуют вместе контур управления. В кровообращении в качестве объекта управления можно выделить капиллярное русло и течение крови по нему, обеспечивающие питание тканей, тогда управляющими устройствами являются отделы сердечно-сосудистой системы и свойства крови, обеспечивающие необходимый кровоток в капиллярном русле в ходе быстротекущих событий. Однако большинство авторов в качестве объекта управления в системе кровообращения рассматривают системное артериальное давление. Поддержание артериального давления на постоянном уровне является залогом обеспечения нутритивной функции системой. Другие авторы объектом управления в системе считают сердечный выброс. В любом из этих случаев на первый план выступает рефлекторная регуляция кровообращения.

Роль каротидных синусов в *рефлекторной регуляции кровообращения* была доказана тем, что при раздражении ветви языкоглоточного нерва - нерв каротидного синуса - имело место рефлекторное замедление частоты сердечных сокращений и независимое от него снижение артериального давления. В дальнейшем была открыта барорецепторная область не только в каротидном синусе, но и в дуге аорты, чувствительные волокна от которой проходят в составе аортального нерва.

При двустороннем повышении давления в изолированных каротидных синусах на 15 мм рт. ст. происходит снижение системного артериального давления и замедление частоты сокращений сердца. Снижение давления в обоих каротидных синусах до 30 мм рт. ст. (пережатие сонных артерий) сопровождается значительным повышением АД и ростом частоты сокращений сердца. Степень вовлечения артериальных сосудов различных регионарных областей в рефлекторную барорецепторную реакцию различна. Наиболее мощные вазомоторные эффекты отмечены в скелетных мышцах, менее выражены реакции сосудов брыжейки, кожи и почек. Изменения сердечного выброса при синокаротидных барорефлексах невелики.

Указанные рефлексогенные зоны чувствительны и к изменениям напряжения в крови O_2 , CO_2 и стимуляторами хеморецепторов этих областей являются также изменения температуры крови, кровопотеря и некоторые вещества (цианиды, никотин, лобелин, серотонин и др.).

При раздражении каротидных хеморецепторов повышается сопротивление сосудов, замедляется частота сердечных сокращений и снижается насосная функция сердца, повышается артериальное давление, кровоток в коронарных сосудах увеличивается. Наименьшее сужение сосудов при этом рефлексе отмечено в сосудах почек и мозга, наибольшее - в сосудах бассейна подвздошной артерии и конечностей.

В ответ на раздражение аортальных хеморецепторов увеличивается частота сердечных сокращений, повышается АД, суживаются сосуды, причем более выражено - в брыжеечной и почечной областях, менее - в бедренной артерии. Спинальный уровень регуляции

Эффекторными клетками, осуществляющими регуляцию сердца и сосудов на уровне спинного мозга, являются симпатические преганглионарные нейроны. Они обладают спонтанной фоновой импульсной активностью, частота которой коррелирует с изменениями частоты сокращений сердца и пульсовыми колебаниями артериального давления. Спинальные нейроны представляют собой важное промежуточное звено по пути нисходящих нейрогенных влияний, адресованных эффекторам в сердечно-сосудистой системе. Ядра боковых рогов спинного мозга могут обеспечивать преобразование нервных импульсов по дивергентному и конвергентному типу.

При определенных условиях спинной мозг может являться уровнем замыкания рефлексов сердечно-сосудистой системы. В то же время в естественных условиях рефлексы сердечно-сосудистой системы осуществляются при обязательном участии бульбарных и гипоталамических образований головного мозга.

Бульбарный уровень регуляции

Современные представления о бульбарных механизмах регуляции кровообращения основаны на исследованиях, в которых показано влияние как перерезок на разных уровнях, так и стимуляции различных бульбарных структур на артериальное давление и частоту сердечных сокращений, а также на импульсации в симпатических и парасимпатических нервах. Бульбарная медиальная депрессорная область оказывает угнетающее тоническое влияние на спинальные преганглионарные нейроны, способные к спонтанной импульсивной активности.

Латеральные участки бульбарной ретикулярной формации содержат скопления спонтанно активных нейронов, которые через нисходящие пути спинного мозга оказывают стимулирующее влияние на спинальные преганглионарные симпатические нейроны. Эти нейроны образуют *латеральную «прессорную»* область продолговатого мозга. Функции этих нейронов осуществляются в реципрокном взаимодействии с нейронами *медиальной «депрессорной»* зоны.

Указанный медуллярный комплекс, реализующий влияния на сердечно-сосудистую систему через симпатические нервы, называют *бульварным сосудодвигательным центром*. Функционально он включает в себя и структуры дорзального ядра блуждающего нерва, обеспечивающие тонические кардиоингибирующие влияния. Единый бульбарный центр сердечно-сосудистой системы получает информацию от различных рецепторных зон и обеспечивает поддержание циркуляторного гомеостаза. Это достигается благодаря реципрокному взаимодействию симпатических и парасимпатических рефлекторных влияний на сердце, а также дозировкой тонических констрикторных влияний симпатических нервов на сосуды.

В вентролатеральных отделах продолговатого мозга сосредоточены образования, соответствующие по своим характеристикам тем представлениям, которые вкладывают в понятие *«вазомоторный центр»*. Здесь сконцентрированы нервные элементы, играющие ключевую роль в тонической и рефлекторной регуляции кровообращения. В вентральных отделах продолговатого мозга расположены нейроны, изменение тонической активности которых ведет к активации симпатических преганглионарных нейронов. Структуры этих отделов мозга контролируют выброс вазопрессина клетками супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

К вентральным отделам продолговатого мозга информация поступает как от его структур - ядер солитарного тракта, *area postrema*, вестибулярных ядер, ядер шва, обоюдного ядра, так и от клеток спинного мозга и супрабульбарных структур центральной нервной системы. Структуры ростральной части вентральных отделов продолговатого мозга играют ключевую роль в тоническом контроле уровня артериального давления. Возбуждение нейронов каудальной части вентральных отделов ведет к снижению системного АД. Структуры вентральных отделов участвуют в контроле сердечной деятельности и через обоюдное ядро блуждающего нерва.

Нейроны ростральной части вентральных отделов продолговатого мозга являются звеном дуг собственных и сопряженных сосудистых рефлексов, а нейроны каудальной части - модулируют реализацию на сосуды указанных рефлексов.

Сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга оказывает тоническое возбуждающее влияние на преганглионарные симпатические нейроны тораколумбального отдела спинного мозга. Однако его влияние является не единственными связями, конвергирующими на спинальных вегетативных нейронах. В медуллярной области происходит переключение путей нисходящих возбуждающих и тормозных кардиоваскулярных влияний, исходящих из вышележащих отделов центральной нервной системы. Собственная тоническая активность спинальных нейронов в норме зависит от нисходящих бульбарных и супрабульбарных влияний, эти нисходящие влияния полностью доминируют над их спонтанной активностью. Несмотря на то что сегментарные спинальные вазомоторные рефлексы (например, побледнение кожи над областью внутрибрюшинной воспалительной реакции) могут иметь место, замыкание

собственных сердечнососудистых рефлексов происходит не ниже, чем на бульбарном уровне. Однако и бульбарный уровень регуляции в естественных условиях модулируется сложной совокупностью нисходящих к нему влияний, среди которых ведущую роль играют нейрогуморальные влияния гипоталамического происхождения.

Гипоталамические влияния

Традиционно гипоталамус делят на передний - депрессорный (парасимпатический, трофотропный) и задний - прессорный (симпатический, эрготропный), однако это деление весьма условно. Выраженные прессорные реакции могут быть вызваны и с передних отделов гипоталамуса (супраоптическое ядро). Депрессорные или прессорные эффекты можно получить в зависимости от частоты подаваемых на структуру импульсов (депрессорные - при низких частотах - 20-40 имп/с, прессорные - 60-100 имп/с), функционального состояния центров (вид, глубина наркоза) и от исходного тонуса сосудов.

Наиболее универсальным механизмом реакции сердечно-сосудистой системы на возбуждение гипоталамуса является активация симпатической системы. Типичным результатом возбуждения гипоталамических структур в этом случае является α -адренергическая констрикция периферических сосудов в сочетании с положительными хронотропными и инотропными влияниями на сердце.

Симпатические эффекторы, обусловленные гипоталамическими влияниями, вызывают и дилатацию периферических сосудов. Это достигается симпатической холинергической или β -адренергической дилатацией, а также результатом центрального нисходящего гипоталамического торможения бульбарных сердечно-сосудистых центров.

Гипоталамические влияния на кровообращение реализуются и гуморальным путем. Возбуждение гипоталамуса сопровождается выделением вазопрессина в гипофизе и адреналина в надпочечниках с их последующим действием на сердце и сосуды, а также выделением ренина почками в результате прямых нейрогенных влияний на их юкстагломерулярный аппарат. Конечным результатом этого процесса является повышение артериального давления за счет усиленного образования и нарастания в крови ангиотензина-II.

Гипоталамической отдел регуляции кровообращения оказывает дифференцированное влияние на сердце и некоторые сосудистые бассейны. Так, раздражение гипоталамических центров «защитных» реакций организма вызывает увеличение сердечного выброса, повышение артериального давления, сужение сосудов внутренних органов, но при этом имеет место расширение артериальных сосудов скелетных мышц. Стимуляция пищевых центров в латеральном гипоталамусе приводит, наоборот, к расширению сосудов желудочно-кишечного тракта и их сужению в скелетных мышцах.

Гипоталамические нейроны получают сигналы практически от всех экстеро- и интерорецепторов организма, включая артериальные барорецепторы, импульсы от которых поступают в передний гипоталамус. Кроме того, гипоталамические нейроны получают информацию об изменениях внутренней среды организма (температуры, кислотности, осмолярности и др.). Следовательно, существует еще одна рефлекторная функция гипоталамуса, физиологический смысл которой заключается в обработке и интеграции этой информации и включении в общую реакцию сердечно-сосудистой системы, направленную на поддержание гомеостаза. Эта функция гипоталамуса включает в себя и контроль деятельности нижележащих бульбарных и спинальных структур, ответственных за регуляцию кровообращения.

Важная роль гипоталамуса заключается также в координации кровообращения с другими висцеральными и соматическими функциями. Так, эмоциональным состояниям человека, связанным с активацией гипоталамических структур, соответствуют и определенные изменения гемодинамики. Поэтому считается, что гипоталамус

не удалось. Условно-рефлекторные реакции сердца являются составной частью сложных поведенческих рефлексов. У человека эти реакции могут быть вызваны и словесными раздражителями (речевыми сигналами). Однако произвольно изменить параметры сердечной деятельности возможно только косвенно через заведомо управляемые системы: дыхание или скелетную мускулатуру, а также в некоторых случаях - изменяя эмоциональное состояние организма.

Большее значение имеют кортикальные механизмы в реализации изменений кровообращения при стрессорных и невротических состояниях человека.

Общая схема центральной регуляции

На рис. 11.17 представлена общая схема организации центральных звеньев нервной регуляции кровообращения. Сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга состоит из двух зон (А и Б), одна из которых определяет сужение сосудов (АI), ускорение и усиление сердцебиения (АII), тогда как другая - расширение сосудов (БI) и замедление частоты сокращений сердца (БII). Тонически активные нейроны зоны А непосредственно или через промежуточные нейроны возбуждают преганглионарные и ганглионарные симпатические нейроны, иннервирующие сердце и сосуды, и в то же время тормозят нейроны зоны Б.

Последние активируются сигналами барорецепторов сердечно-сосудистой системы. Через короткие внутрицентральные пути нейроны зоны Б тормозят нейроны зоны А, а посредством нисходящих тормозных путей - и преганглионарные симпатические нейроны. Кроме того, через моторное ядро блуждающих нервов нейроны зоны Б влияют на ганглионарные парасимпатические нейроны сердца. В результате обе зоны (А и Б), получая основную сигнализацию от рецепторов сердечно-сосудистой системы, являются основой поддержания кровообращения, сочетанно подвергая сердце тоническому контролю тормозных вагусных и возбуждающих симпатических волокон, тогда как постоянный контроль сосудов обеспечивается только симпатическими вазоконстрикторными волокнами.

Афферентная нервная система является источником сигналов собственных и сопряженных рефлексов. Вход первых ограничен продолговатым мозгом, причем барорецепторы сердечно-сосудистой системы связаны с зоной Б, а хеморецепторы - с зоной А.

Поскольку сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга регулирует основные параметры системной гемодинамики, даже будучи отключенным от связей с вышележащими нервными структурами, он функционирует как истинный «центр», обладающий значительной независимостью. Следовательно, супрабульбарные структуры признаются несущественными ни для прямой тонической регуляции кровообращения, ни для осуществления сердечно-сосудистых рефлексов. В то же время при общих реакциях организма (поведенческих, эмоциональных, стрессорных и др.) кора мозга, гипоталамус и другие супрабульбарные структуры могут вмешиваться в деятельность сердечно-сосудистой системы, изменяя путем нисходящих (модулирующих) влияний возбудимость бульбарного центра.

Вазомоторные центры спинного мозга самостоятельного значения в регуляции кровообращения не имеют. Действующими элементами спинального уровня являются лишь симпатические преганглионарные нейроны, которые входят в состав эфферентного звена бульбарных рефлекторных дуг.

11.4. ЛИМФООБРАЩЕНИЕ

Основной функцией лимфатической системы является резорбция из интерстиция белков и других веществ, вышедших в него из кровеносного русла и не способных вновь вернуться в кровоток через кровеносные капилляры, с последующей транспортировкой этих веществ и жидкости по лимфатическим сосудам в венозную систему.

Поскольку в указанной системе транспорт жидкости и включенных в нее веществ осуществляется по пути: кровеносное русло - интерстиций - лимфатические сосуды (лимфообразование и лимфоток) - кровеносное русло, это является основанием для использования термина «лимфообращение».

Физиологическая характеристика интерстиция и лимфообразования представлена в главе 2, поэтому здесь рассматриваются только вопросы лимфотока.

У взрослого человека за сутки из кровеносного русла в интерстиций выходит около 20 л жидкости, из которой 1,5-2,5 л в виде лимфы возвращается в кровеносную систему по лимфатическим сосудам. Вместе с жидкостью из крови в интерстиций за сутки мигрирует 50-100 % всех циркулирующих в плазме белков. Значительная часть их должна возвратиться в кровеносное русло, что и достигается благодаря функционированию лимфатической системы, регулирующей экстрavasкулярное обращение плазменных белков. Увеличение объема интерстициальной жидкости ведет к повышению резорбирующей функции лимфатической системы. При этом деятельность ее направлена на нормализацию объема интерстициальной жидкости путем как ускорения вывода избытка ее из тканей в кровь, так и частичного депонирования в лимфатической системе.

Находящаяся в интерстиции жидкость движется по направлению к лимфатическим капиллярам по так называемым *соединительно-тканевым пре-* или *паралимфатическим транспортным путям*. Примером такого пути могут служить пространства Диссе в печени, с одной стороны ограниченные кровеносными синусоидами, а с другой - «балочками» из клеток печени. Лимфатические капилляры окружают «кольцом» фрагменты сети кровеносных капилляров и топографически связаны с посткапиллярными венами. Это создает предпосылки для возникновения градиентов давления на границе раздела интерстициальная жидкость-терминальная лимфа, определяющих в интерстициальном пространстве направление перемещения жидкости и белка и поступление их в корни лимфатической системы. Последние сообщаются с интерстициальным пространством через отверстия в эндотелиальной выстилке лимфатических капилляров.

Основными путями попадания крупно- и жидкодисперсных частиц в просвет лимфатических капилляров являются:

- а) места соединения эндотелиальных клеток;
- б) пиноцитозные пузырьки;
- в) цитоплазма эндотелиальной клетки.

Когда гидростатическое давление в тканях становится выше, чем в лимфатическом капилляре, проникающая в него жидкость растягивает межэндотелиальные соединения. При этом эндотелиальная клетка, не связанная с фиксирующими волокнами и контактирующая в обычных условиях с другой клеткой, свободно отгибается в просвет сосуда, открывая для крупных молекул доступ в лимфатический капилляр. Этому содействует приводящее к накоплению интерстициальной жидкости повышение осмотического давления в интерстиции, при котором набухание тканей вызывает натяжение фиксирующих волокон и расширение лимфатических капилляров.

Макромолекулы и частицы диаметром 3-50 мкм проникают в просвет лимфатических капилляров через эндотелиальные клетки с помощью пиноцитозных пузырьков или везикул. Этим путем в лимфатические капилляры поступают белки, хиломикроны и ионы.

Лимфатические сосуды

Лимфатическая система состоит из:

- мелких внутриорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из лимфатических капилляров;
- внеорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из органов в лимфатические узлы;
- внеорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из лимфатических узлов;

■ крупных лимфатических сосудов - стволов, протоков, отводящих лимфу в венозную систему.

Форма лимфатических сосудов преимущественно цилиндрическая. Она отличается от вида артерий и вен чередованием многочисленных, сменяющих друг друга расширений и сужений, придающих им сходство с четками, что объясняется наличием в этих сосудах многочисленных клапанов.

Клапаны лимфатических сосудов препятствуют обратному току лимфы. Благодаря им при сокращении стенки лимфатического сосуда лимфа течет только в центрипетальном направлении. Клапаны и стенка лимфатического сосуда в структурном и функциональном отношении составляют единое целое. Клапаны имеют створки - парные, расположенные друг против друга, полулунные складки интимы. Створки имеют два края, один из них прикреплен к стенке сосуда в месте его сужения, другой - свободно свисает в просвет сосуда.

Часть лимфатического сосуда между двумя клапанами называется *лимфангионом*, или клапанным сегментом. В лимфангионе различают мышсодержащую часть, или мышечную манжетку, и область прикрепления клапана, в которой мускулатура развита слабо или отсутствует.

Поскольку средняя и адвентициальная оболочки не имеют нервных окончаний, активность лимфангионов считается миогенной. Лимфатическим сосудам свойственны фазные ритмические сокращения, медленные волны, тонус. *Фазное ритмическое сокращение* представляет собой быстрое сужение отдельного участка сосуда, сменяемое быстрым расслаблением. Эта активность может быть спонтанной или вызванной (растяжением, повышением температуры, гуморальными воздействиями). Фазные ритмические сокращения следуют с частотой 10-20 в 1 минуту.

Медленные волны представляют собой колебания просвета сосуда неодинаковой продолжительности и амплитуды. Продолжительность медленной волны может составлять от 2 до 5 минут. Эти волны лимфатических сосудов непостоянны, появляются спонтанно или в ответ на действие вазоактивных веществ.

Тонус лимфатических сосудов является отражением активности их тонических клеток, модулируемой местными, гуморальными или нервными факторами. В естественных условиях тонус гладких мышц лимфатических сосудов обуславливает определенную жесткость их стенок, препятствуя перерастяжению последних, создает исходный фон для фазных сокращений, поддерживает внутрисосудистое давление, необходимое для реализации фазной активности. Изменения тонуса лимфатических сосудов лежит в основе регуляции объема лимфатической системы.

Лимфатические узлы

На объем и состав лимфы влияет наличие в системе *лимфатических узлов* (их примерно 460). Функции лимфатических узлов - гемопоэтическая, иммунопоэтическая, защитно-фильтрационная, обменная, резервуарная, пропульсивная. Лимфатические узлы играют роль не только механического, но и биологического фильтра, задерживающего поступление в кровь инородных частиц, бактерий, клеток злокачественных опухолей, токсинов, чужеродных белков. К узлу обычно подходят 2-4 приносящих сосуда, а выходят 1-2 выносящих. Поэтому количество послеузловой лимфы в среднем в 3 раза меньше, чем доузловой. Сопrotивление узлов току перфузата в несколько раз больше, чем в лимфатических сосудах, возможно поэтому входящие в узел лимфатические сосуды обладают более мощным слоем гладкомышечных клеток, чем выходящие. Роль узла заключается не только в создании сопротивления току лимфы и замедления ее движения, но и в депонировании лимфы, перераспределении жидкости между кровью и лимфой. При возникновении венозного застоя лимфатические узлы увеличиваются на 40-50 %.

Лимфатические узлы содержат гладкомышечные элементы и поэтому могут сокращаться при нейрогуморальных или местных влияниях: они обладают сходной с лимфатическими сосудами сократительной активностью.

Лимфатические узлы, кровоснабжение которых очень обильно, содержат фагоцитарные клетки, разрушающие чужеродные вещества, которые поступают в узлы с лимфой. Они также вырабатывают лимфоциты и плазматические клетки и синтезируют антитела. Лимфатические узлы играют роль мощных защитных барьеров против бактерий, попадающих в организм.

Лимфоток

Содержимое двух больших терминальных каналов - правого и левого грудных протоков - поступает, соответственно, в правую и левую подключичные вены у их соединения с яремными венами. Скорость тока лимфы варьирует в широких пределах в различных магистральных и органных лимфатических сосудах. Так, лимфоток в грудном протоке собаки составляет 0,03-0,4 мл/мин, в кишечнике - 0,06-0,2 мл/мин, в печени - 0,01-0,2 мл/мин, в миокарде - 0,01-0,6 мл/мин, в почке и конечности - 0,01-0,7 мл/мин. У человека лимфоток в грудном протоке колеблется от 0,4 до 1,3 мл/кг/мин.

Скорость движения лимфы по сосудам зависит от ряда факторов: внесосудистых - сокращений скелетных мышц, перистальтики кишечника, дыхательных экскурсий грудной клетки, пульсаций рядом лежащих артерий; внутрисосудистых - сил *vis a tergo*, лимфообразования, сократительной активности стенок лимфатических сосудов.

Уменьшение онкотического давления белков плазмы или повышение венозного (и, соответственно, капиллярного) давления ведет к увеличению объема оттекающей лимфы. Любые водные нагрузки, вызывающие увеличение объема циркулирующей крови, приводят к увеличению лимфотока. Повышение венозного давления в портальной системе на 1-2 см вод. ст. увеличивает лимфоток из печени в 10-12 раз.

Нервные и гуморальные влияния

Существование лимфатических сосудов только у позвоночных является свидетельством наибольшего совершенства их интерстиция, а сам аппарат лимфатических сосудов является наисовершеннейшей системой интерстиция, которая не обязательна для примитивной жизни тканей (она отсутствует у беспозвоночных).

Нервные волокна достигают лимфатических сосудов по ходу *vasa vasorum*; степень развития гладких мышц лимфатических сосудов коррелирует с их иннервацией. Там, где мускулатура стенки лимфатических сосудов достигает большей степени развития, она содержит мышечные и адвентициальные вегетативные нервные сплетения.

Лимфатические сосуды снабжены адренергическими и холинергическими нервными волокнами. Эти волокна из периадвентициальных сплетений артерий распространяются на сопровождающие их вены и близлежащие лимфатические сосуды, образуя из них сплетения. Интенсивность иннервации лимфатических сосудов в 2-2,5 раза слабее, чем артерий. Адренергические и холинергические волокна концентрируются в местах перехода лимфатических сосудов малого диаметра в более крупные, а также в местах расположения клапанов.

Возбуждение симпатических нервов вызывает сокращение лимфатических сосудов, возбуждение парасимпатических - как сокращение, так и расслабление (зависит от исходного тонуса и ритмической активности сосуда). Грудной проток, брыжеечные лимфатические сосуды имеют двойную иннервацию - симпатическую и парасимпатическую (волокна блуждающего нерва), в то время как крупные лимфатические сосуды конечностей иннервируются симпатическим отделом нервной системы. В магистральных и периферических лимфатических сосудах учащение ритма фазных сокращений достигается активацией α -адренорецепторов. Торможение ритма спонтанных сокращений лимфатических сосудов осуществляется двойным тормозным механизмом: посредством выделения АТФ и путем активации β -адренорецепторов.

Адреналин вызывает усиление тока лимфы и повышение давления в грудном протоке, увеличивает частоту и амплитуду спонтанных сокращений лимфососудов брыжейки. Внутривенное введение гистамина увеличивает ток лимфы в грудном протоке и кишечном стволе, не только влияя на моторику сосудов, но и повышая проницаемость

лимфатических капилляров. Малые концентрации гистамина стимулируют спонтанный ритм и повышают тонус лимфатических сосудов, высокие концентрации - тормозят фазную сократительную активность и увеличивают тоническое сокращение. Аналогично действует на лимфатические сосуды гепарин. АТФ тормозит ритмические сокращения грудного протока и брыжеечных лимфатических сосудов. Серотонин вызывает сокращение просвета грудного протока и брыжеечных сосудов, величина их сокращения зависит от дозы серотонина. Спонтанные ритмические сокращения лимфатических сосудов прекращаются в бескальциевой среде или при блокаде кальциевых каналов. В отличие от фазных тонические сокращения этих сосудов в аналогичных условиях практически не уменьшаются. В низких концентрациях ионы калия вызывают увеличение частоты фазных сокращений лимфатических сосудов, в более высоких - увеличение тонических сокращений. Гиперкальциевый раствор увеличивает амплитуду спонтанных сокращений, гипокальциевый - подавляет амплитуду и ритм фазных сокращений. Уменьшение в среде ионов натрия вызывает увеличение частоты сокращений и снижение амплитуды спонтанных фазных сокращений лимфатических сосудов. Наркоз подавляет их ритмическую активность.

Лимфа из лимфатических сосудов существенно отличается от капиллярной в силу проницаемости стенки лимфатических сосудов для низкомолекулярных веществ и воды. Проницаемость лимфатических сосудов уменьшается от периферии к центру, что связано с наличием у них базальной мембраны и гладкой мускулатуры, увеличением количества эластических и коллагеновых волокон, уплотнением межэндотелиальных щелей.

Итак, основной движущей силой лимфотока является собственная сократительная активность лимфатических сосудов и узлов. При этом среднее внутрилимфатическое давление колеблется в небольших пределах и обусловлено фазами сокращений лимфососудов по типу перистальтической волны. Нейрогуморальные влияния, физические и фармакологические воздействия влияют на сократительную активность лимфатических сосудов и узлов, на их емкость и пропускную способность, а также на обменные процессы в лимфатических узлах.

Контрольные вопросы

1. Что такое функциональная классификация системы кровообращения? Дайте общую характеристику движения крови по сосудам. Что такое системная гемодинамика?
2. Охарактеризуйте сердечный цикл и его фазовую структуру. Что такое электрокардиограмма?
3. Каковы общие закономерности органного кровообращения? Что такое нервные и гуморальные влияния на органные сосуды? Какова роль эндотелия в регуляции просвета сосудов?
4. Каковы особенности кровоснабжения органов и тканей: головного мозга, миокарда, желудочно-кишечного тракта, главных пищеварительных желез, печени, почек, кожи, мышц?
5. Как происходит центральная регуляция кровообращения?
6. Как происходит лимфообращение и его регуляция?

ГЛАВА 12. ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Дыхание в живых организмах представлено двумя основными процессами. Дыхание, с одной стороны, - это утилизация кислорода в ходе метаболизма органических молекул клетками тканей организма, или *клеточное дыхание*, с другой - это обмен кислорода и углекислого газа между организмом и внешней средой, что является предметом рассмотрения в данной главе.

Клетки организма человека получают энергию из химических реакций при участии кислорода. Углекислый газ является конечным продуктом окислительного метаболизма. Эволюция животных привела к развитию специализированных структур газообмена между многоклеточным организмом и внешней средой. У человека, равно как и других животных, дыхательная система состоит из легких, верхних дыхательных путей, структур грудной клетки, обеспечивающих движение воздуха в легкие и из легких в атмосферу во время дыхания.

Функции системы дыхания реализуются в процессах обмена газов (O_2 , CO_2 и N_2) между альвеолами и внешней средой; диффузии газов (O_2 и CO_2) между альвеолами легких и кровью (газообмен); транспорта дыхательных газов кровью и газообмена O_2 и CO_2 между кровью и тканями.

12.1. ЛЕГОЧНАЯ БИОМЕХАНИКА

Газообмен между атмосферным воздухом и альвеолярным пространством легких происходит в результате циклических изменений объема легких в течение вдоха и выдоха как фаз дыхательного цикла. В фазу вдоха объем легких увеличивается, и воздух из внешней среды поступает в дыхательные пути и затем достигает альвеол. В фазу выдоха происходит уменьшение объема легких, и воздух из альвеол через дыхательные пути выходит во внешнюю среду. Увеличение и уменьшение объема легких на вдохе и выдохе обеспечивает дыхательная биомеханика изменения *объема грудной полости*. Функция изменения объема грудной полости во время дыхательных движений заключается в обеспечении процесса вентиляции легких, которая направлена на обмен воздуха между атмосферой и альвеолами.

Биомеханика вдоха

Увеличение объема грудной полости при вдохе происходит в результате сокращения *инспираторных мышц*: диафрагмы и наружных межреберных. Основной дыхательной мышцей является диафрагма. При сокращении диафрагмальной мышцы купол диафрагмы смещается вниз, что вызывает увеличение объема грудной полости преимущественно по вертикали (рис. 12.1). При сокращении наружных межреберных мышц они поднимают грудную клетку вверх, увеличивая объем грудной полости в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Волокна наружных межреберных мышц прикреплены к ребрам в направлении сверху вниз и сзади наперед (рис. 12.2). При их сокращении каждое ребро поворачивается вокруг оси, проходящей через точки сочленения головки ребра с телом и поперечным отростком позвонка. В результате каждая нижележащая реберная дуга поднимается вверх больше, чем опускается вышерасположенная. Одновременное движение вверх всех реберных дуг приводит к тому, что грудина поднимается вверх и кпереди.

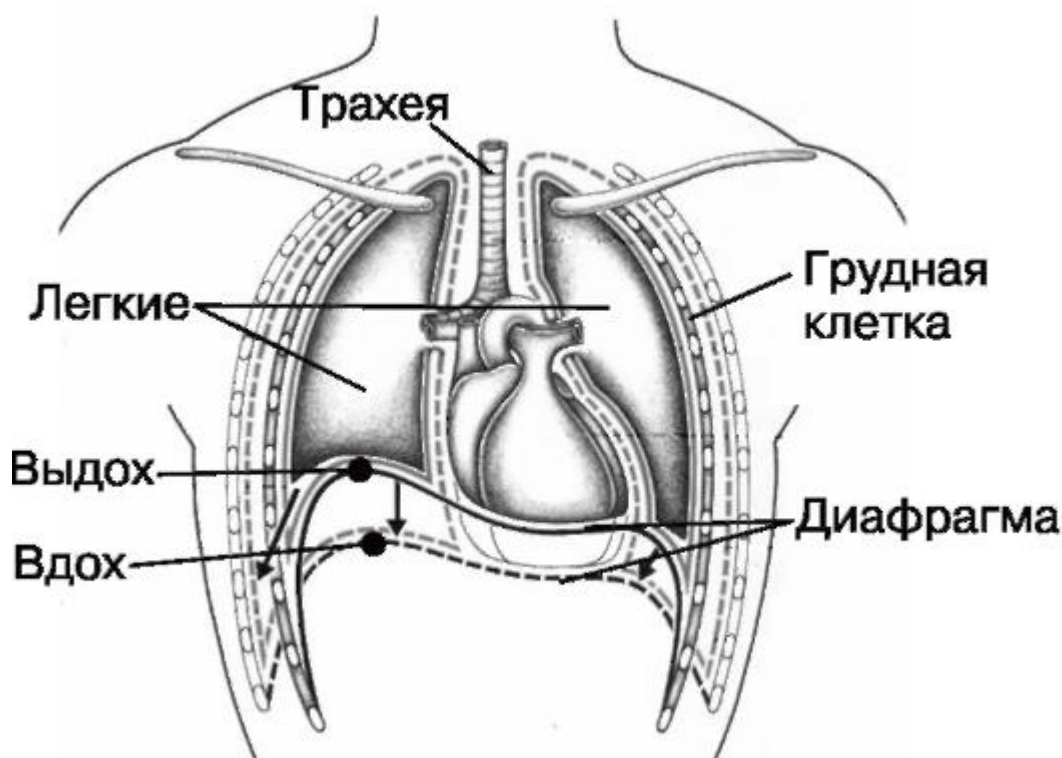


Рис. 12.1. Изменение положения купола диафрагмы при дыхании. Сокращение диафрагмальной мышцы при вдохе смещает купол диафрагмы вниз (показано стрелками). Одновременно происходит поднятие нижних трех ребер в сторону и вверх. Поэтому объем грудной клетки увеличивается в вертикальном и боковом направлениях. При выдохе купол диафрагмы поднимается пассивно вверх в сторону грудной полости

При глубоком дыхании в биомеханизме вдоха участвуют вспомогательные дыхательные мышцы - *грудинноключичнососцевидные* и *передние лестничные* мышцы. В частности *лестничные* мышцы поднимают верхние два ребра, а *грудинноключичнососцевидные* - поднимают грудину.

Биомеханика выдоха

Выдох в покое у человека осуществляется пассивно, при этом купол диафрагмы поднимается вверх, а реберные дуги опускаются вниз, уменьшая объем грудной полости. При глубоком дыхании выдох происходит активно за счет сокращения экспираторных мышц, которыми являются внутренние межреберные и мышцы живота. Мышечные волокна наружных межреберных мышц прикреплены к ребрам в направлении снизу вверх и сзади наперед. При их сокращении ребра поворачиваются вокруг оси, проходящей через точки их сочленения с позвонком, и каждая вышерасположенная реберная дуга опускается вниз больше, чем поднимается вверх нижерасположенная. В результате реберные дуги вместе с грудиной опускаются вниз, уменьшая объем грудной полости в сагиттальной и фронтальной плоскостях. При глубоком дыхании человека сокращение мышц живота в фазу выдоха увеличивает давление в брюшной полости, что способствует активному смещению купола диафрагмы вверх и уменьшению объема грудной полости в вертикальной плоскости.

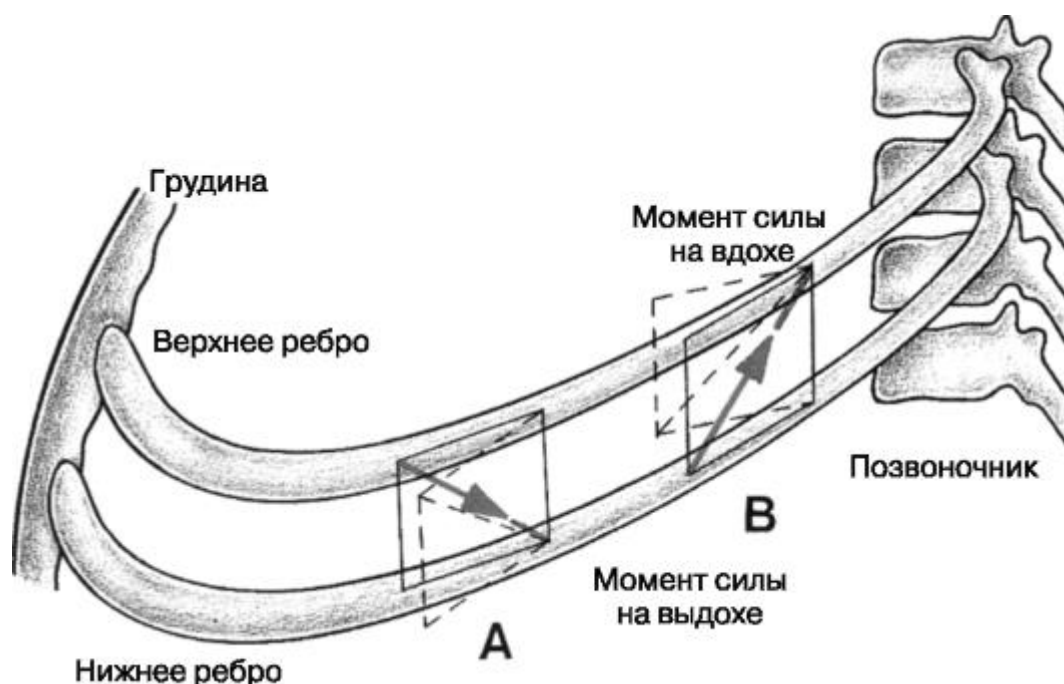


Рис. 12.2. Схематическое изображение момента силы, действующего на ребра во время вдоха и выдоха. При вдохе вращательный момент силы, развиваемый сокращением наружных межреберных мышц, поднимает нижнее ребро по направлению к верхнему. В результате реберные дуги грудной клетки поднимаются вверх, увеличивая объем грудной полости. При выдохе вращательный момент силы, развиваемый сокращением внутренних межреберных мышц, опускает верхнее ребро по направлению к нижнему. В результате реберные дуги грудной клетки опускаются вниз, уменьшая объем грудной полости

12.2. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБЪЕМА ЛЕГКИХ С ИЗМЕНЕНИЕМ ОБЪЕМА ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

При вдохе и выдохе легкие пассивно следуют за изменением объема грудной полости, вызванным сокращением дыхательных мышц. Это обусловлено тем, что легкие полностью заполняют объем грудной полости, а их поверхность и внутренняя поверхность грудной полости покрыты плевральной мембраной, или плеврой. Плевральные мембраны поверхности легких (висцеральная плевра) и грудной стенки (париетальная плевра) физически не соприкасаются друг с другом, поскольку между ними находится тонкий слой плевральной жидкости. Это микроскопическое пространство между плевами называется *плевральным пространством*. Плевральная жидкость увлажняет листки плевры и способствует скольжению их относительно друг друга во время изменения объема легких и грудной клетки. Поскольку плевральная жидкость не сжимаема, то эластичная легочная ткань в точности повторяет изменение объема грудной полости во время вдоха и выдоха.

Роль внутриплеврального давления в изменении объема легких

Между вдохом и выдохом, когда расслаблены дыхательные мышцы, отсутствует движение воздуха в легочных путях. Альвеолярное давление равно нулю, т. е. соответствует атмосферному. При этом внутриплевральное давление составляет порядка -5 см вод. ст. в конце выдоха и -10 см вод. ст. в конце вдоха. Отрицательная величина плеврального давления обусловлена эластической тягой легкого, направленной к его корню (рис. 12.3).

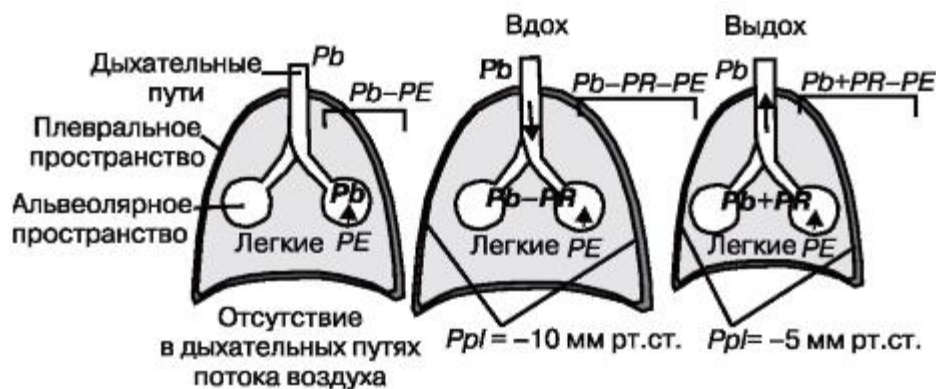


Рис. 12.3. Давление воздуха в альвеолах и плевральное давление в фазу вдоха и выдоха. В отсутствие потока воздуха в дыхательных путях давление воздуха в альвеолах (P_A) равно атмосферному (P_b). Давление в плевральной полости (P_{pl}) равно $P_b - P_E$. При вдохе эластическая тяга легких противодействует увеличению объема легких, и плевральное давление становится более отрицательным $P_{pl} = -10$ см вод. ст. Между полостью рта и альвеолами возникает градиент давления порядка -1 см вод. ст., и поток воздуха движется из атмосферы в альвеолы. При выдохе диафрагма расслабляется, и P_{pl} становится равным -5 см вод. ст. Между альвеолами и атмосферным воздухом возникает градиент давления порядка $+1$ см вод. ст., что способствует выведению воздуха из альвеол во внешнюю среду. Величина P_{pl} относительно атмосферного давления во время вдоха равна $P_b - P_R - P_E$, а во время выдоха: $P_b + P_R - P_E$. P_R - давление воздуха, обеспечивающее преодоление сопротивления потоку воздуха в дыхательных путях. P_E - давление, создаваемое эластической тягой легких

При этом чем больше растянуты легкие, тем сильнее будет эластическая тяга легких, и тем более отрицательным станет величина внутриплеврального давления относительно атмосферного, и наоборот. Так, во время вдоха, когда диафрагма опускается вниз и эластическая тяга легких противодействует раздуванию легких, величина внутриплеврального давления может достигать -10 см вод. ст. Согласно закону Бойля, давление воздуха в альвеолах станет меньше атмосферного, что создает градиент давления между атмосферой и альвеолярным пространством. Поэтому при вдохе пассивное увеличение объема легких понижает внутриальвеолярное давление воздуха в среднем на 1 см вод. ст., что способствует движению воздуха по дыхательным путям в сторону альвеол из внешней среды. При выдохе пассивное уменьшение объема легких повышает внутриальвеолярное давление воздуха в среднем на 1 см вод. ст., что способствует движению воздуха по дыхательным путям из альвеол во внешнюю среду.

Функции растяжимости легочной ткани

Степень растяжения легких в любой момент дыхательного цикла пропорциональна *транспульмональному давлению*, величина которого представляет собой разность между альвеолярным давлением и плевральным ($P_{al} - P_{pl}$). Однако растяжение легких при любой величине транспульмонального давления зависит от растяжимости легочной ткани (комплаенс), которая характеризует степень увеличения объема легких в зависимости от степени уменьшения внутриплеврального давления: $C = \Delta V / \Delta P$, где C - растяжимость (от англ. *compliance*), ΔV - изменение легочного объема (мл), а ΔP - транспульмональное давление (см вод. ст.). Грудная клетка также обладает эластическими свойствами, по этому растяжимость тканей легких и тканей грудной клетки обуславливает эластические свойства всего аппарата внешнего дыхания человека.

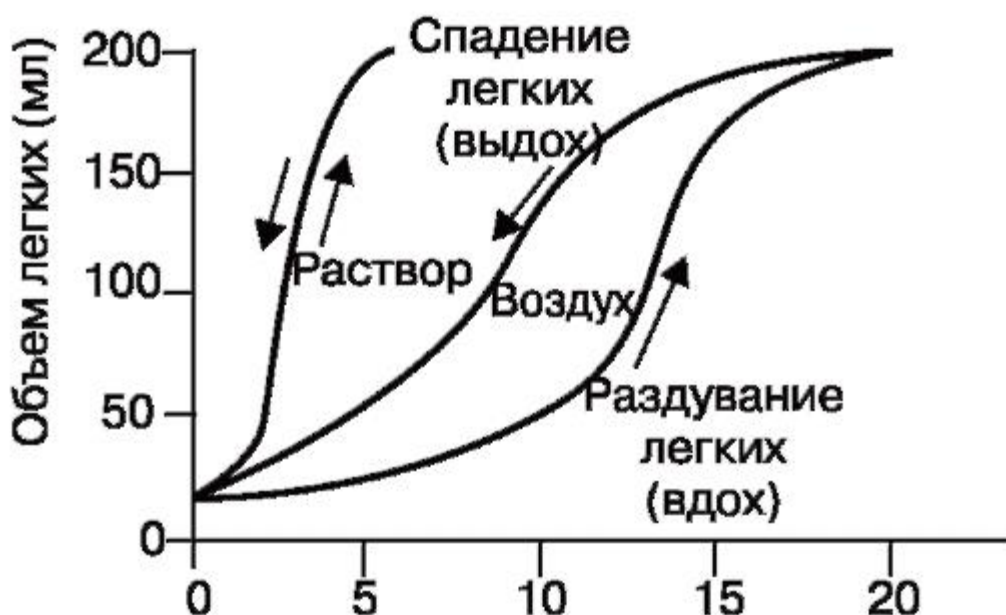


Рис. 12.4. Эффект гистерезиса поверхностного натяжения слоя жидкости на изменение объема легких в зависимости от плеврального давления при раздувании легких солевым раствором и воздухом. Когда объем легких увеличивается за счет их наполнения солевым раствором, в них отсутствует поверхностное натяжение и феномен гистерезиса. Относительно интактных легких - площадь петли гистерезиса свидетельствует об увеличении поверхностного натяжения слоя жидкости в альвеолах при вдохе и снижении этой величины при выдохе

Плевральное давление (см вод. ст.)

На рис. 12.4 показано, что увеличение и уменьшение легочного объема нелинейно связано с величиной внутриплеврального давления во время вдоха и выдоха. Это явление называется *гистерезисом*. Гистерезис обусловлен эластичностью легочной ткани и поверхностным натяжением слоя жидкости, покрывающей альвеолы. Поэтому в альвеолах на границе фаз воздух-вода между молекулами воды возникают силы притяжения, которые создают поверхностное натяжение, направленное на уменьшение объема альвеол. Во время вдоха, когда происходит увеличение объема легких и растяжение соединительной ткани, энергия сокращения инспираторных мышц затрачивается на преодоление сил поверхностного натяжения водного слоя в альвеолах. Величина поверхностного натяжения столь велика, что потребовала бы значительного напряжения дыхательных мышц, чтобы предотвратить коллапс легких. Однако на поверхности молекулярного слоя жидкости в альвеолах имеется поверхностно-активное вещество - сурфактант, который секретируется альвеолоцитами II типа.

Сурфактант - это комплекс липидов и белков. Основным компонентом сурфактанта - фосфолипид дипальмитоилфосфатидилхолин (более 50 % фосфолипидов сурфактанта), который адсорбируется на границе фаз жидкость-воздух с помощью белков сурфактанта SP-B и SP-C. Роль этих белков и глицерофосфолипидов направлена на уменьшение практически до нуля величины поверхностного натяжения слоя жидкости в миллионах альвеол, что обеспечивает легочной ткани высокую растяжимость. Поэтому легкие относительно свободно и без существенных затрат энергии инспираторных дыхательных мышц увеличивают свой объем при дыхании. Поверхностное натяжение слоя жидкости, покрывающей альвеолы, изменяется в прямой зависимости от их радиуса. Количество сурфактанта уменьшается, когда дыхание становится поверхностным, и, напротив, возрастает при глубоком дыхании. В последнем случае возникает растяжение альвеолоцитов II типа, что стимулирует секрецию сурфактанта.

Сурфактант выполняет в легких несколько функций. Так, белки сурфактанта типа SP-A и SP-D участвуют в местных иммунных реакциях, опосредуя фагоцитоз, поскольку на мембранах альвеолоцитов II типа и макрофагов имеются рецепторы SP-A. Бактериостатическая активность сурфактанта проявляется в том, что это вещество опсонировывает бактерии, которые затем легче фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Сурфактант предотвращает непосредственный контакт альвеолярного эпителия с частицами пыли, агентами инфекционного начала, которые достигают альвеол с вдыхаемым воздухом. Сурфактант способен обволакивать инородные частицы, которые затем транспортируются из респираторной зоны легкого в крупные дыхательные пути и удаляются из них со слизью.

Влияние сопротивления дыхательных путей на поток воздуха в дыхательных путях

Скорость потока воздуха в дыхательных путях зависит от градиента давления между полостью рта и альвеолярным пространством. Воздух движется в дыхательных путях в основном ламинарным потоком, скорость которого выше в центре этих трубок и меньше вблизи их стенок. Дыхательные пути при ламинарном потоке воздуха не оказывают сопротивления вдыхаемому и выдыхаемому воздуху. Только в местах деления дыхательных путей (бифуркации) ламинарный поток воздуха переходит в турбулентный, что ведет к возникновению дыхательных шумов и увеличивает сопротивление потоку воздуха. Сопротивление потоку воздуха в дыхательных путях, согласно закону Пуазейля, обусловлено их радиусом, возведенным в четвертую степень. Поэтому наибольшее сопротивление дыхательных путей потоку воздуха возникает на уровне сегментарных бронхов в связи с наличием в их слизистой оболочке секреторного эпителия и хорошо развитого гладкомышечного слоя. На радиус дыхательных путей в сегментарных бронхах и сопротивление в них потоку воздуха оказывают влияние физические, нервные и химические факторы, обуславливающие сопротивление в них потоку воздуха и величину работы дыхательных мышц. Наиболее важным физическим фактором является транспульмональное давление, действующее как сила растяжения дыхательных путей и альвеол. Это основной фактор, который препятствует спадению мелких дыхательных путей, не имеющих хрящей в своей стенке.

При вдохе транспульмональное давление увеличивается, что ведет к растяжению дыхательных путей и значительному снижению работы, затрачиваемой инспираторными мышцами.

Другим физическим фактором, который поддерживает открытое состояние дыхательных путей, является функция эластических волокон легких, которые соединяют стенку дыхательных путей с окружающей альвеолярной тканью. Эти волокна натягиваются при раздувании легких во время инспирации и удерживают дыхательные пути от коллапса между дыхательными фазами. Оба этих фактора во время вдоха поддерживают в открытом состоянии дыхательные пути и уменьшают работу инспираторных мышц.

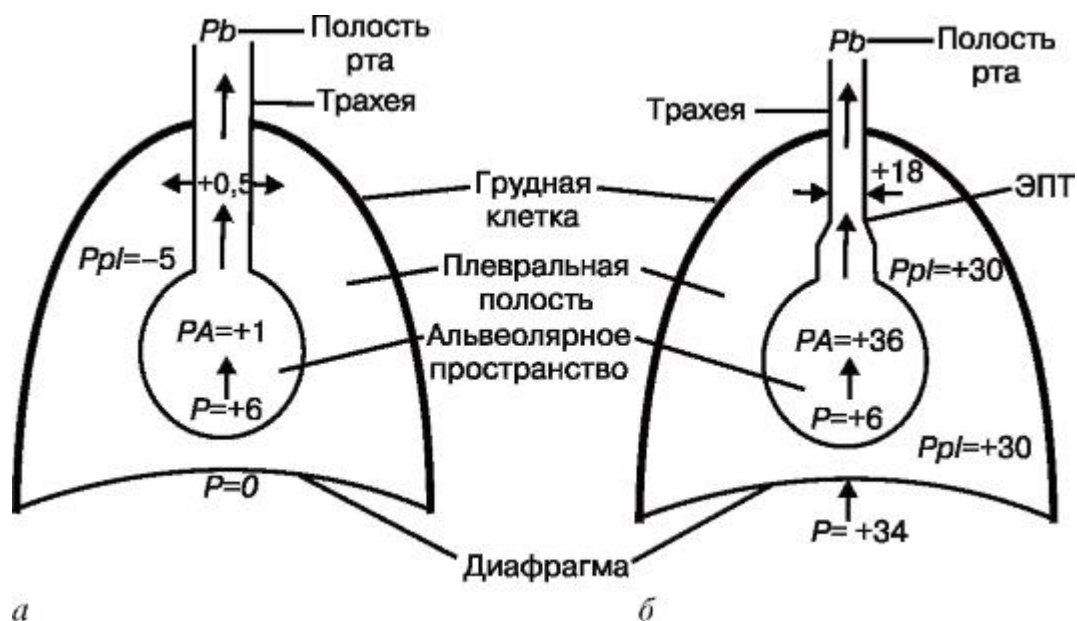


Рис. 12.5. Динамика давления в дыхательных путях при выдохе. Вертикальными стрелками показаны величины давления, возникающие в дыхательных путях под влиянием растяжимости легких и грудной клетки. Горизонтальными стрелками показано, что давление, оказываемое на стенки дыхательных путей, может увеличивать их диаметр при спокойном выдохе (а) либо уменьшать их диаметр при глубоком выдохе (б). В точке поперечного сечения мелких дыхательных путей, где сравниваются величина Ppl и давление в дыхательных путях, может происходить их сжатие, препятствующее экспираторному потоку воздуха (эквипотенциальная точка - ЭПТ). P - давление в см вод. ст., PA - давление в альвеолах

Во время выдоха происходят уменьшение просвета дыхательных путей и увеличение сопротивления в них потоку воздуха, что ведет к энергетическим затратам экспираторных мышц. Особенно это проявляется при глубоком и, тем более, форсированном выдохе (рис. 12.5). Кроме этих физических факторов на гладкие мышцы дыхательных путей, а следовательно, на сопротивление потоку воздуха и работу дыхательных мышц оказывают влияние паракринные факторы. Гормон норадреналин плазмы крови расслабляет гладкие мышцы дыхательных путей через β -адренорецепторы мембраны мышечных клеток, а лейкотриены, образующиеся в легких при их воспалении, напротив, повышают тонус гладких мышц. В первом случае уменьшается работа дыхательных мышц, а во втором - на дыхание будет затрачиваться энергия дыхательных мышц.

Легочные объемы и емкости

При спокойном дыхании объем воздуха, который вдыхается и выдыхается из легких во время инспирации и экспирации, составляет в среднем 500 мл и называется *дыхательным объемом* (рис. 12.6). При максимальном сокращении инспираторных мышц после спокойного вдоха в легкие вдыхается дополнительный объем воздуха в среднем 3000 мл, который называется *резервным объемом вдоха*. Сумма дыхательного объема и резервного объема вдоха называется *инспираторной емкостью легких* (3500 мл). После спокойного выдоха в легких у человека содержится достаточно большое количество воздуха (в среднем 2500 мл), которое называется *функциональной остаточной емкостью*. При максимальном сокращении экспираторных мышц после спокойного выдоха из легких выдыхается дополнительный объем воздуха (в среднем 1500 мл), который называется *резервным объемом выдоха*. После максимально активной экспирации в легких остается примерно 1000 мл воздуха, называемого *остаточным объемом*. При исследовании функции внешнего дыхания человека измеряется величина жизненной емкости легких, которая вдыхается человеком в результате максимального сокращения инспираторных мышц после глубокого выдоха. Поэтому *жизненная емкость легких* (4600 мл) включает в себя дыхательный объем и резервные объемы вдоха и выдоха.

Сумма жизненной емкости легких и остаточного объема называется *общей емкостью легких*, величина которой у человека в среднем равна 5700 мл.

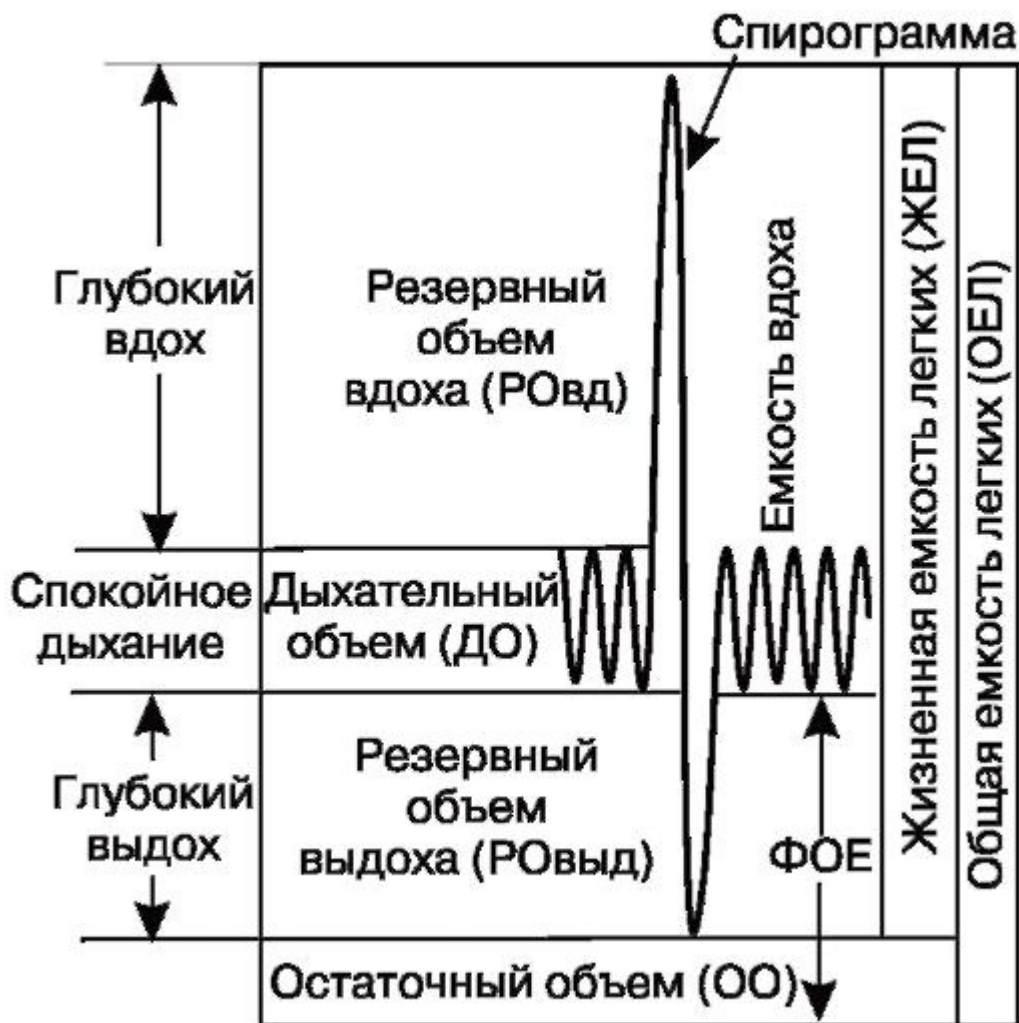


Рис. 12.6. Статические объемы и емкости воздуха в легких человека. Кривая - спирограмма, зарегистрированная с помощью спирографа при спокойном дыхании на уровне дыхательного объема (ДО), а также при глубоком вдохе (РОВд) и выдохе (РОВыд). Сумма двух и более объемов составляет емкость легких, к которым относят ЖЕЛ - жизненную емкость легких, ФОЕ - функциональную остаточную емкость, емкость вдоха и общую емкость легких (ОЕЛ). После максимального РОВыд в легких находится остаточный объем (ОО)

12.3. ВЕНТИЛЯЦИЯ И ПЕРФУЗИЯ КРОВЬЮ ЛЕГКИХ

Вентиляция легких

Обмен воздуха между атмосферой и альвеолами называется вентиляцией легких. Количество воздуха, которое обменивается между атмосферой и альвеолами, зависит от частоты и глубины дыхательных движений. Частота дыхания человека измеряется количеством дыхательных циклов в течение одной минуты и ее величина в покое у взрослого человека варьирует от 12 до 20 в минуту. Этот показатель возрастает при физической работе, повышении температуры окружающей среды, а также изменяется с возрастом. Например, у новорожденных частота дыхания равна 60-70/мин, а у людей в возрасте 25-30 лет - в среднем 16/мин. Глубина дыхания определяется по объему вдыхаемого и выдыхаемого воздуха в течение одного дыхательного цикла. Произведение частоты дыхательных движений на их глубину характеризует основную величину внеш

него дыхания - вентиляцию легких. Количественной мерой вентиляции легких является минутный объем дыхания, т. е. объем воздуха, который человек вдыхает и выдыхает за одну минуту. Величина минутного объема дыхания человека в покое варьирует в пределах 6-8 л. При физической работе у человека минутный объем дыхания может возрастать в 7-10 раз.

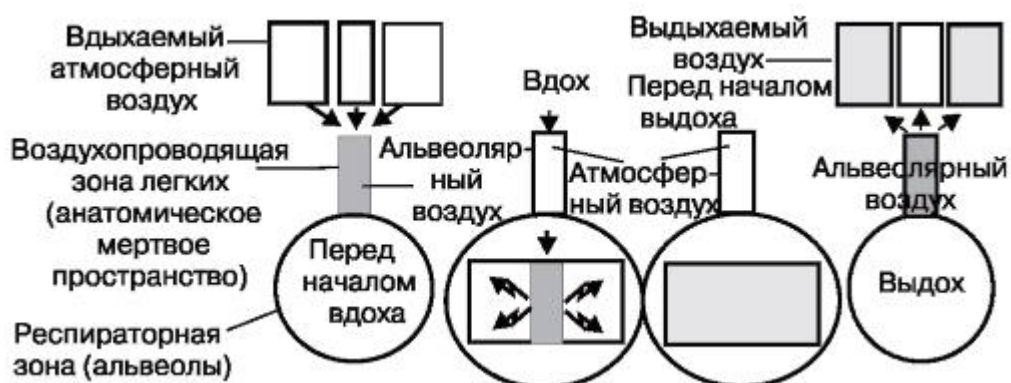


Рис. 12.7. Эффект воздуха анатомического мертвого пространства (АМП) на вдыхаемый воздух в легкие. В конце выдоха АМП заполняется альвеолярным воздухом, в котором пониженное количество O_2 и высокое процентное содержание CO_2 . При вдохе альвеолярный по своему составу воздух АМП смешивается с атмосферным воздухом. Эта газовая смесь, в которой меньше, чем в атмосферном воздухе, O_2 и больше CO_2 , поступает в респираторную зону легких. Поэтому в газообмене участвует воздух, который по составу отличается от атмосферного

Объем воздуха, который проходит через легкие человека за одну минуту, заполняет как *воздухопроводящую* (дыхательные пути), так и *респираторную* (альвеолы) зоны. Объем воздуха, который достигает альвеолярного пространства, непосредственно участвует в газообмене с кровью, и эта часть вентиляции легких называется *альвеолярной вентиляцией*. В покое альвеолярная вентиляция равна в среднем 3,5-4,5 л/мин. Основная функция альвеолярной вентиляции заключается в поддержании необходимой для газообмена концентрации O_2 и CO_2 в воздухе альвеол.

Воздухопроводящая зона легких не участвует в газообмене между воздухом и кровью, поэтому называется *анатомическим мертвым пространством*, объем которого составляет в среднем 175 мл. Воздух анатомического мертвого пространства в начале вдоха поступает вместе с атмосферным воздухом в альвеолы, что обуславливает газовый состав альвеолярного воздуха (рис. 12.7). Наряду с анатомическим мертвым пространством в легких может возникать *альвеолярное мертвое пространство* в результате недостаточного или полного прекращения поступления крови в капилляры легких по разным причинам. Сумма анатомического и альвеолярного мертвых пространств называется функциональным мертвым пространством.

Соотношение вентиляции и перфузии легких кровью

Обмен кислорода и углекислого газа между организмом и внешней средой зависит от соответствия вентиляции и перфузии (кровотока) в регионах легких. Так, нормальный кровоток будет недостаточным для газообмена, если легкие слабо вентилируются воздухом. Соответственно, при сниженном кровотоке и нормальной вентиляции газообмен в легких также будет недостаточным для обеспечения клеточного дыхания в организме. В нормальных физиологических условиях наиболее выраженный эффект на соотношение вентиляции и перфузии в легких оказывает фактор гравитации. Под действием силы земного притяжения на ткань легких альвеолы в области верхушек растянуты больше, чем у основания легких. Поэтому они имеют большие размеры, а стенка их растянута и более напряжена. В результате растянутые альвеолы верхушек легких вентилируются меньше, чем альвеолы основания легких (рис.12.8).

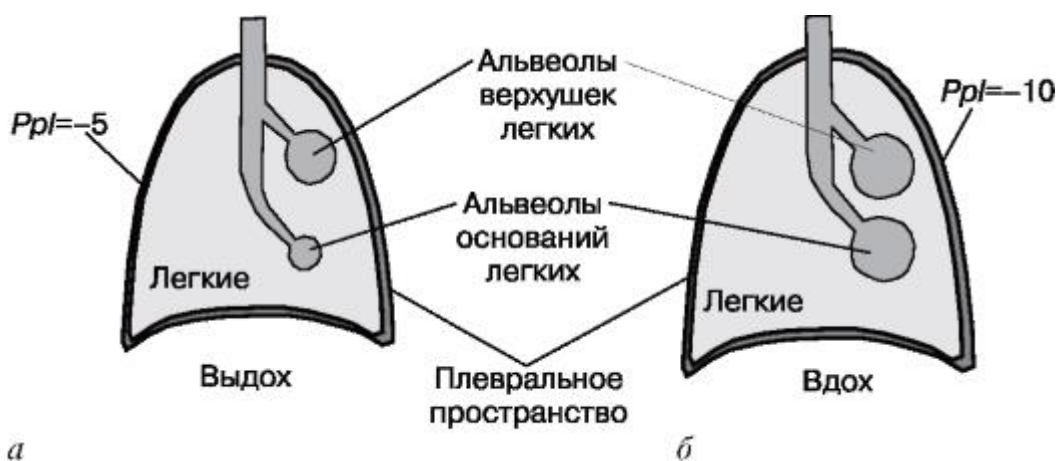


Рис. 12.8. Влияние силы тяжести на размеры альвеол верхних и нижних отделов легких. Между верхушками и основанием легких имеется градиент плеврального давления, возникающий под влиянием силы тяжести на массу жидких сред и ткань легких. В результате размеры альвеол в верхушках легких больше, чем в основании (а). Альвеолы в нижних отделах легких имеют большие потенциальные возможности для увеличения в них вентиляции легких при вдохе, чем альвеолы в области верхних отделов легких (б)

Напротив, альвеолы на уровне основания легких под действием сил гравитации незначительно растянуты и в них выше альвеолярная вентиляция. Сила гравитации обуславливает также различие в величине кровотока на уровне верхушек и основания легких. В зависимости от соотношения давления воздуха в альвеолах (P_A), в мелких артериях (P_a) и мелких легочных венах (P_V) легкие разделены на три функциональные зоны Веста (рис. 12.9).

В верхушках легких (зона 1) альвеолярное давление (P_A) выше, чем в мелких легочных артериях (P_a), и мелких венах (P_V). Это соотношение ($P_A > P_a > P_V$) приводит к тому, что капилляры в верхушках легких могут спадаться и кровоток через них становится невозможным. В таких участках легких возникает *альвеолярное мертвое пространство*, при котором альвеолы вентилируются, но перфузируются кровью и не участвуют в газообмене.

В средних отделах легких (зона 2) давление в альвеолах (P_A), как правило, выше, чем в мелких легочных венах (P_V), но меньше, чем в мелких артериях (P_a). Это соотношение ($P_a > P_A > P_V$) в зоне 2 по Весту и (P_V) обуславливает вентиляцию альвеол и перфузию капилляров кровью, что обеспечивает участие зоны 2 легких в газообмене.

В нижних отделах легких (зона 3) давление в мелких легочных артериях (P_a) и венах (P_V) выше альвеолярного (P_A). Это соотношение ($P_a > P_V > P_A$) обеспечивает вентиляцию и перфузию капилляров в зоне 3 и их участие в газообмене.

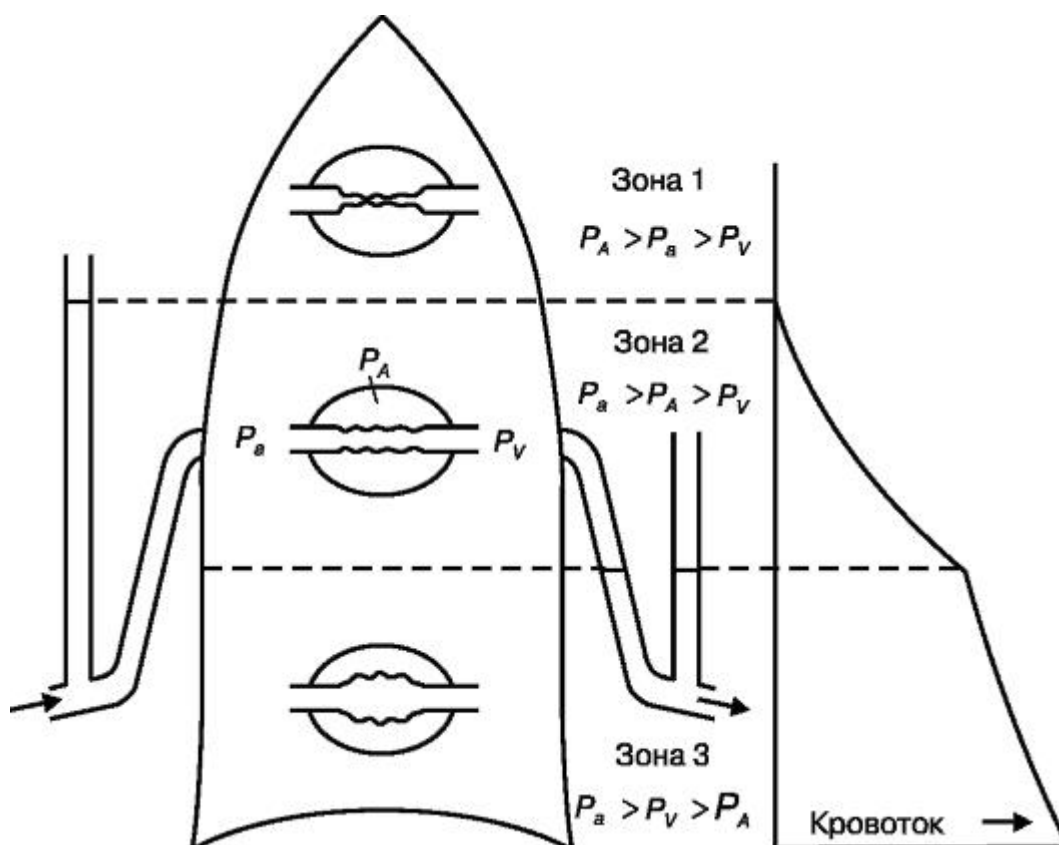


Рис. 12.9. Модель, связывающая неравномерность распределения легочного кровотока при вертикальном расположении тела человека с величиной давления, действующего на капилляры. В зоне 1 (верхушка) альвеолярное давление (P_A) превышает давление в артериолах (P_a), и кровоток ограничен. В зоне 2, где $P_a > P_A$, кровоток больше, чем в зоне 1. В зоне 3 кровоток усилен и определяется разностью давления в артериолах (P_a) и венах (P_v). В центре схемы легкого - легочные капилляры; вертикальные трубочки по сторонам легкого - манометры.

Соотношение величины вентиляции легких (V) к величине их перфузии кровью (Q) называется *коэффициентом вентиляционно-перфузионных отношений*. В норме величина коэффициента (V/Q) близка к 1. Поэтому примерно 97-98 % общего количества O_2 и CO_2 , участвующих в газообмене, обменивается между альвеолярным пространством и кровью легочных капилляров.

12.4. ГАЗОБМЕН МЕЖДУ АЛЬВЕОЛАМИ И КРОВЬЮ В ЛЕГКИХ

Обмен газов между кровью и альвеолярным воздухом относится к основной функции легких. Кровь притекает от тканей к легочным капиллярам через легочные артерии и содержит относительно высокое значение pCO_2 (46 мм рт. ст.) и относительно низкое значение pO_2 (40 мм рт. ст.; табл. 12.1). Различие в парциальном давлении кислорода и углекислого газа по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны обуславливает диффузию кислорода из альвеол в кровь, а углекислого газа из крови в альвеолы. Кровь легочных капилляров отделена от воздуха, заполняющего альвеолы, тонкой альвеолярной мембраной, поэтому газообмен между этими средами происходит путем простой *диффузии*.

Влияние газового состава альвеолярного воздуха и крови на газообмен в легких

Газовый состав альвеолярного воздуха обусловлен альвеолярной вентиляцией, скоростью диффузии O_2 и CO_2 через альвеолярную мембрану и величиной анатомического мертвого пространства. Взаимодействие этих факторов поддерживает в

альвеолярном воздухе парциальное давление углекислого газа 40 мм рт. ст., а кислорода - порядка 100 мм рт. ст. (табл. 12.1). В обычных условиях у человека количество O_2 , поступающего в единицу времени в альвеолы из атмосферного воздуха, равно количеству O_2 , диффундирующего из альвеол в кровь легочных капилляров. Равным образом количество CO_2 , поступающего в альвеолы из венозной крови, равно количеству CO_2 , которое выводится из альвеол в атмосферу. Поэтому в норме парциальное давление O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе остается практически постоянным, что обеспечивает процесс газообмена между альвеолярным воздухом и кровью капилляров легких.

Таблица 12.1. Парциальное давление газов в воздушной среде легких

Газы	Атмосферный воздух (мм рт. ст., %)	Альвеолярный воздух (мм рт. ст., %)	Выдыхаемый воздух (мм рт. ст., %)
N_2	597,0 (78,62 %)	573,0 (75 %)	566,0 (74 %)
O_2	159,0 (20,84 %)	100,0 (13,5 %)	120,0 (16 %)
CO_2	0,3 (0,04 %)	40,0 (5,5 %)	27,0 (4 %)
H_2O	3,7 (0,5 %)	47,0 (6 %)	47,0 (6 %)
того	760,0 (100,0 %)	760,0 (100,0 %)	760,0 (100,0 %)

В артериальной крови, оттекающей от легких, напряжение кислорода составляет порядка 100 мм рт. ст., а углекислого газа - не более 40 мм рт. ст. (табл. 12.2).

Таблица 12.2. Показатели дыхательных газов в артериальной и венозной крови легочных капилляров

Газы	Артериальная кровь (мм рт. ст.)	Венозная кровь (мм рт. ст.)
Кислород	100	40
Углекислый газ	40	46
Азот	573	573
Вода	47	47

Градиент парциального давления кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе (см. табл. 12.1) и в венозной крови капилляров легких (см. табл. 12.2) обуславливает процесс газообмена через альвеолярную мембрану. По обе стороны альвеолярной мембраны содержание азота остается постоянной величиной. При этом сумма парциального давления всех газов, содержащихся в крови, меньше, чем величина атмосферного давления, благодаря чему газы в жидких средах организма не находятся в газообразной форме. Если величина атмосферного давления будет меньше, чем парциальное давление газов в тканях и в крови, что имеет место после погружения под воду с аквалангом или после пребывания человека в кессоне, то газы начинают выделяться из крови в виде пузырьков, вызывая тяжелые нарушения в кровоснабжении тканей организма, особенно головного мозга. Это состояние называется кессонной болезнью и возникает при быстром подъеме из глубины на поверхность воды, например, аквалангиста.

Скорость диффузии O_2 и CO_2 в легких

Диффузия (M/t) кислорода и углекислого газа через альвеолярную мембрану количественно характеризуется законом диффузии Фика. Согласно этому закону газообмен ($M/b>_2$ и CO_2 по обе стороны от альвеолярной мембраны, площади ее поверхности (S), коэффициентам (k) растворимости O_2 и CO_2 в биологических средах альвеолярной мембраны и обратно пропорционален толщине альвеолярной мембраны (L), а также молекулярному весу газов (M). Формула этой зависимости имеет следующий вид:

$$\frac{M}{T} = \frac{\Delta P \times S \times k}{L \times \sqrt{M}}$$

Альвеолы легких образуют максимальную по величине поверхность для диффузии кислорода из альвеолярного пространства в кровь и углекислого газа в обратном направлении. Альвеолярная мембрана имеет также минимальную толщину (рис. 12.10). Количество альвеол в одном легком человека равно приблизительно 300 млн, а суммарная площадь альвеолярной мембраны, через которую происходит обмен газов между альвеолярным воздухом и венозной кровью, имеет огромные размеры (порядка 100 м²). Толщина альвеолярной мембраны в области ее контакта со стенкой капилляров легких составляет лишь 0,3-2,0 мкм. Все это дает возможность, согласно закону Фика, с большой скоростью диффундировать кислороду и углекислому газу через альвеолярную мембрану.

Диффузия газов через альвеолярную мембрану у человека, а следовательно, газообмен, обычно происходит в течение очень короткого отрезка времени (не более 3/4 секунды), т. е. пока кровь проходит через капилляры легких. При физической работе газообмен поддерживается на физиологически нормальном уровне, несмотря на то что эритроциты проходят капилляры легкого в среднем за 1/4 секунды. В уравнении Фика константы диффузии (*k*) пропорциональны растворимости газа в альвеолярной мембране. Так, углекислый газ диффундирует примерно в 20 раз быстрее через альвеолярную мембрану, чем кислород. Поэтому углекислый газ при относительно низком градиенте концентрации между альвеолярным воздухом и венозной кровью диффундирует за очень короткий отрезок времени движения эритроцитов крови через легочные капилляры.

Количество газа (мл), проходящего через альвеолярную мембрану за 1 минуту при разнице давления газа по обе стороны мембраны в 1 мм рт. ст., называется *диффузионной способностью легких*. У взрослого человека в покое диффузионная способность легких для O₂ равна 20-25 мл × мин⁻¹ × мм рт. ст.⁻¹, а для CO₂ - 400-450 мл × мин⁻¹ × мм рт. ст.⁻¹

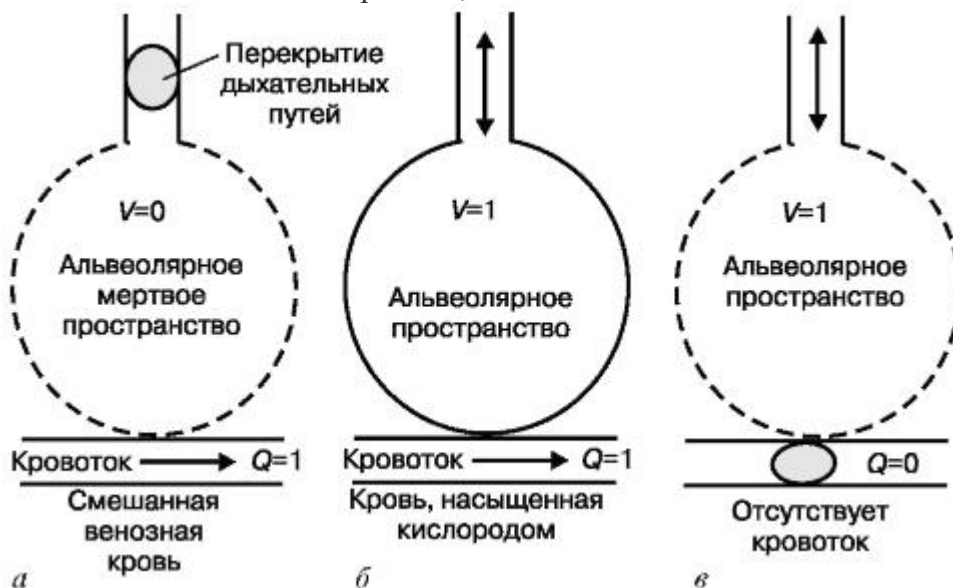


Рис. 12.10. Соотношение вентиляции и перфузии кровью легких.

При прекращении вентиляции в каком-либо регионе легких увеличивается их функциональное мертвое пространство (а). При этом венозная кровь перфузирует этот отдел легких и, не обогащаясь кислородом, поступает в большой круг кровообращения. Нормальное вентиляционно-перфузионное отношение формируется, когда вентиляция

регионов легких соответствует величине их перфузии кровью (*б*). При отсутствии кровотока в каком-либо регионе легких (*в*) вентиляция также не обеспечивает нормальное вентиляционно-перфузионное отношение. *V* - вентиляция легких, *Q* - кровоток в легких

В норме диффузионная способность легких обусловлена площадью поверхности и толщиной альвеолярной мембраны, в пределах которой происходит активный обмен газа между альвеолами и кровью в капиллярах. При этом чем больше диффузионная поверхность, тем эффективнее осуществляется газообмен между легкими и кровью. Наибольшее сопротивление диффузии O_2 в легких создают альвеолярная мембрана и мембрана эритроцитов, в меньшей степени - плазма крови в капиллярах.

Газообмен в тканях

Кровь в капиллярах тканей отделена от интерстициальной жидкости только тонкой капиллярной стенкой, которая высоко проницаема для кислорода и углекислого газа. Содержание pO_2 и pCO_2 в интерстициальной жидкости составляет в среднем 40 и 46 мм рт. ст. соответственно. Интерстициальная жидкость, в свою очередь, отделена от внутриклеточной жидкости мембраной клеток, которая также хорошо проницаема для кислорода и углекислого газа. Метаболические реакции в клетках постоянно потребляют кислород и продуцируют углекислый газ. Поэтому интерстициальные значения pO_2 ниже, а pCO_2 выше, чем в крови. В митохондриях pO_2 поддерживается на уровне менее чем 5 мм рт. ст. В результате имеет место диффузия кислорода из крови в клетки, а в пределах клетки - в митохондрии, а также диффузия углекислого газа из клетки в кровь. В целом, благодаря диффузии газов в тканях по ходу капилляра происходит снижение pO_2 до 40 мм рт. ст. и увеличение pCO_2 до 46 мм рт. ст.

12.5. ТРАНСПОРТ ГАЗОВ КРОВЬЮ Транспорт кислорода кровью

Кислород присутствует в крови в двух формах: растворенный в плазме и в воде, содержащейся в эритроцитах; а также в виде обратимой связи с молекулами гемоглобина в эритроцитах. При температуре 37 °С растворимость O_2 в жидкости составляет 0,225 мл / л¹ х кПа⁻¹ (0,03 мл/л х мм рт. ст.). Поэтому при pO_2 в альвеолярном воздухе 13,3 кПа или 100 мм рт. ст. в 1 л плазмы крови может переноситься в растворенном виде только 3 мл O_2 , что недостаточно для жизнедеятельности организма в целом, поскольку в покое в организме человека за минуту потребляется примерно 250 мл кислорода. В эволюции живых существ проблема транспорта кислорода была более эффективно решена за счет обратимой химической реакции с гемоглобином эритроцитов.

Влияние P_{O_2} на насыщение гемоглобина кислородом. Наиболее важным фактором насыщения гемоглобина кислородом является pO_2 крови. Молекула гемоглобина находится в двух формах - напряженной и расслабленной. *Расслабленная форма гемоглобина* имеет свойство насыщаться кислородом в 70 раз быстрее, чем напряженная. Вероятность образования указанных форм гемоглобина изменяется в большую или меньшую сторону под влиянием нескольких факторов. Основным фактором является связывание кислорода с геминовой группой молекулы гемоглобина. При этом чем больше геминовых групп гемоглобина связывают кислород в эритроцитах, тем более легким становится переход молекулы гемоглобина к расслабленной форме и тем выше их сродство к кислороду.

Общее количество кислорода, переносимого гемоглобином в крови, зависит также от содержания гемоглобина в крови. Экспериментально установлена количественная взаимосвязь между этими величинами, которая называется кривой диссоциации оксигемоглобина (рис. 12.11). Кривая диссоциации оксигемоглобина имеет крутой наклон между 10 и 60 мм рт. ст. pO_2 относительно пологой части - между 70 и 100 мм рт. ст. Это обусловлено тем, что при pO_2 60 мм рт. ст. содержание оксигемоглобина достигает в

крови порядка 90 %, после чего дальнейшее увеличение pO_2 вызывает незначительное связывание кислорода с гемоглобином.

Количество O_2 , которое может связаться с гемоглобином эритроцитов крови при насыщении 100 % его количества, называется *кислородной емкостью гемоглобина*. 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл O_2 . Поэтому в норме при концентрации гемоглобина 150 г/л каждые 100 мл крови могут переносить 20,0 мл O_2 . Кислородная емкость крови отражает истинное количество кислорода в крови, как связанного с гемоглобином, так и физически растворенного в плазме. Поскольку в норме артериальная кровь насыщена кислородом на 97 %, то в 100 мл артериальной крови содержится примерно 19,4 мл O_2 .

Влияние P_{CO_2} , pH, температуры крови и 2,3-дифосфоглицерата на насыщение гемоглобина. Кровь перфузирует тканевые капилляры в условиях повышенного содержания P_{CO_2} и H^+ ионов в окружающих тканях, а также в условиях повышения температуры в метаболически активных тканях. Сродство гемоглобина к кислороду по мере повышения P_{CO_2} , концентрации H^+ ионов и температуры в крови капилляров тканей прогрессивно снижается, поскольку под действием этих факторов расслабленная форма гемоглобина переходит в напряженную. В результате гемоглобин легче отдает кислород клеткам тканей.

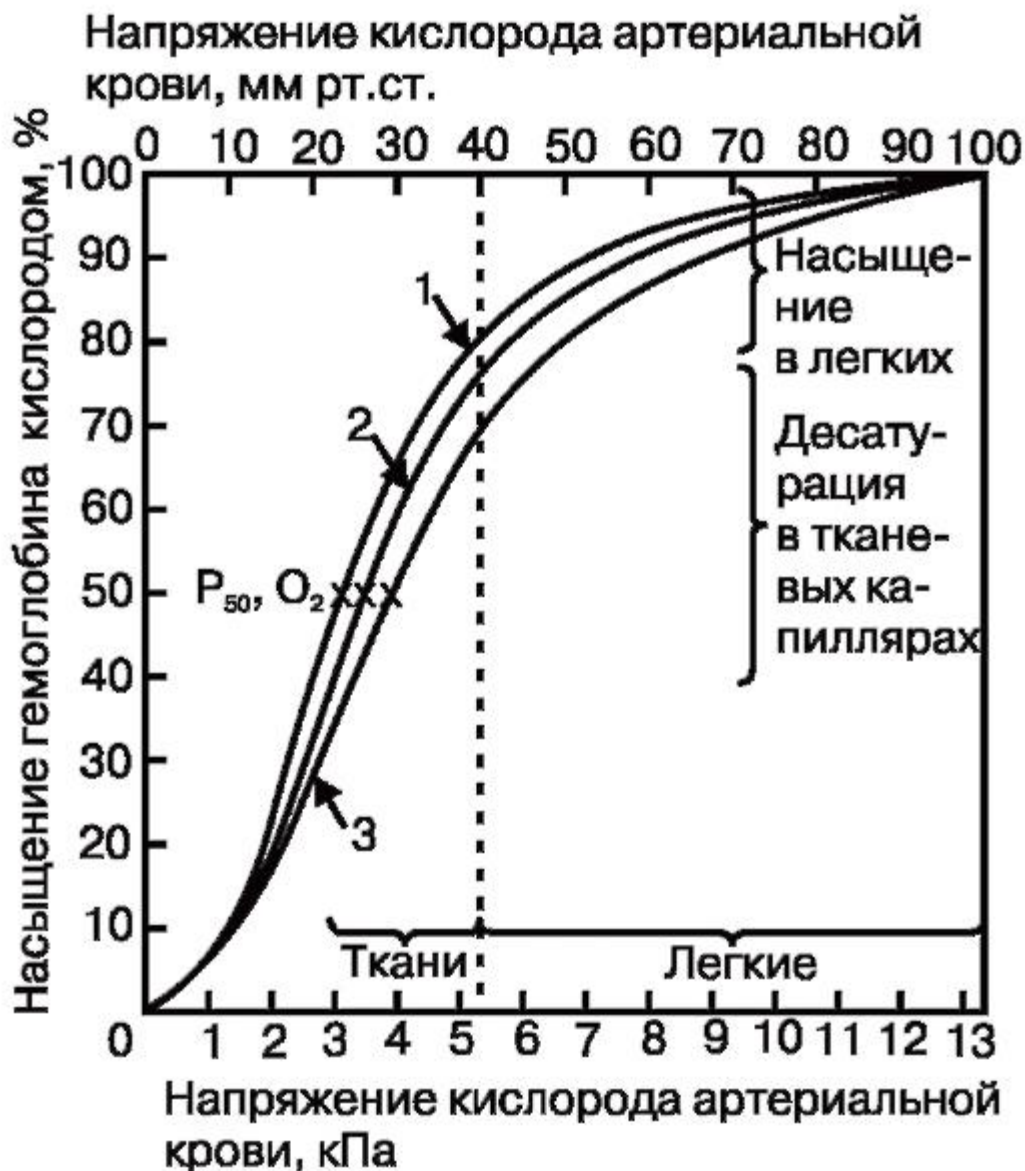


Рис. 12.11. Кривая диссоциации оксигемоглобина. Сродство гемоглобина к кислороду увеличивается: 1 - при увеличении pH, при уменьшении температуры крови; 2 -

нормальная кривая при рН 7,4 и 37 °С. Сродство гемоглобина к кислороду уменьшается: 3 - при уменьшении рН плазмы крови (эффект Бора), повышении ее температуры и увеличении содержания в эритроцитах 2,3-ДФГ

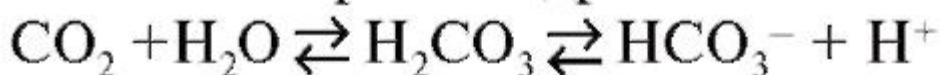
В эритроцитах при гликолизе образуется большое количество 2,3-дифосфоглицерата, который обратимо может связываться с гемоглобином, понижая его сродство к кислороду. Содержание в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата увеличивается при гипоксии, например, в результате пребывания человека на большой высоте над уровнем моря. Поэтому 2,3-дифосфоглицерат, понижая сродство гемоглобина к кислороду, способствует более легкой отдаче кислорода клеткам тканей и их нормальному кислородному снабжению в условиях недостаточного поступления в организм кислорода через легкие.

Транспорт углекислого газа от тканей к легким

В покое у человека в процессе метаболизма образуется 200 мл CO₂ в минуту. CO₂ имеет растворимость в воде выше, чем кислород, и поэтому в большем количестве переносится плазмой крови и эритроцитами в физически растворенном состоянии - примерно 10 %.

Примерно 30 % молекул углекислого газа, поступающих в кровь, обратимо связывается с аминогруппами гемоглобина, образуя карбаминогемоглобин: CO₂ + Hb = HbCO₂, поскольку восстановленный гемоглобин имеет высокое сродство к CO₂. Остальные 60 % молекул углекислого газа, поступающих в кровь, превращаются в бикарбонат, и в такой форме CO₂ транспортируется к легким.

Карбоангидраза



Реакция катализируется ферментом ангидазой угольной кислоты (карбоангидраза), которая содержится в эритроцитах. Затем угольная кислота диссоциирует на ион бикарбоната и ион водорода (рис. 12.12). Большинство ионов бикарбоната по мере образования выводится через мембрану эритроцита в плазму крови с помощью белка транспортера. При этом один ион бикарбоната обменивается на один ион хлора (хлорный сдвиг) и далее с плазмой крови транспортируется от тканей к легким.

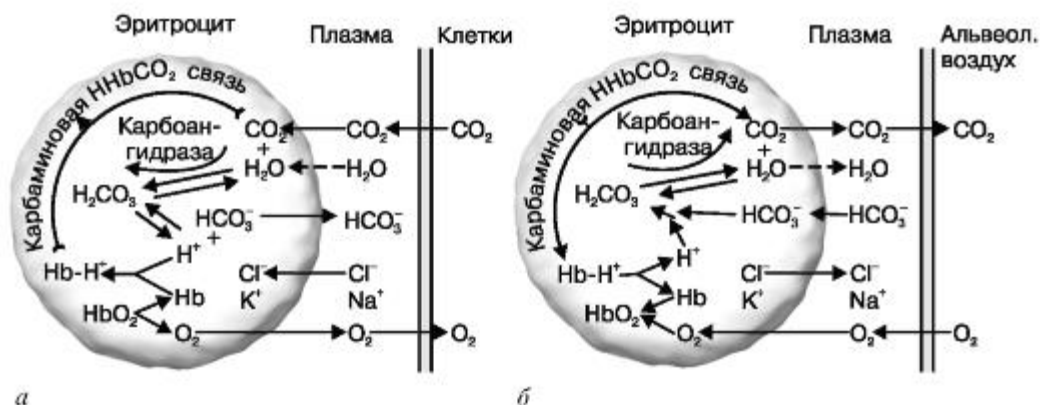


Рис. 12.12. Роль эритроцитов в транспорте углекислого газа от тканей к легким. CO₂ из тканей по градиенту концентрации диффундирует внутрь эритроцитов (а). В эритроцитах реакция CO₂ + H₂O ускоряется ферментом карбоангидразой мембраны эритроцитов с образованием H₂CO₃, диссоциирующей на H⁺ + HCO₃⁻. Ионы HCO₃⁻ выводятся белком-обменником в плазму крови, а ионы Cl⁻ поступают внутрь (хлорный сдвиг). Как ионы H⁺, так и CO₂ связываются с молекулой гемоглобина, образуя карбаминное соединение, в виде которого переносится часть CO₂ к легочным капиллярам. Вторая фракция переноса CO₂ от тканей к легким - это HCO₃⁻. HCO₃⁻ поступают в плазму крови и связываются с ионами Na и участвуют в регуляции рН

крови и практически не выводится из организма CO_2 таким путем. Основными источниками выдыхаемого CO_2 являются соединения CO_2 и H -ионов с гемоглобином эритроцитов, а также физически растворенная в плазме крови фракция CO_2 . В капиллярах легких (*б*) в эритроцитах происходит диссоциация соединений CO_2 с гемоглобином и H -ионами (эффект Бора). В результате CO_2 диффундирует через альвеолярную мембрану в просвет альвеолярного пространства, а затем выводится из легких с выдыхаемым воздухом

Противоположные процессы происходят на уровне легочных капилляров. Поскольку P_{CO_2} в венозной крови выше, чем в альвеолярном воздухе, то физически растворенный CO_2 свободно диффундирует из плазмы крови в альвеолы. Выведение CO_2 из венозной крови в альвеолы сдвигает реакцию ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) влево с образованием H_2O и CO_2 , который также свободно диффундирует из крови в альвеолы. По аналогии карбаминные соединения гемоглобина высвобождают CO_2 , и углекислый газ диффундирует в альвеолы, а далее выводится из легких во внешнюю среду.

Транспорт ионов водорода от тканей к легким

Восстановленный гемоглобин имеет более высокое сродство к H^+ ионам, чем оксигемоглобин, и связывает большинство протонов ($\text{HbO}_2 + \text{H}^+ = \text{HbH} + \text{O}_2$), образующихся в ходе реакции $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. В результате только незначительное количество ионов водорода находится в крови в свободном состоянии. Это объясняет тот факт, что кислотность венозной крови (в среднем $\text{pH} = 7,36$) незначительно меньше, чем в артериальной крови ($\text{pH} = 7,40$). В капиллярах легких - по мере образования оксигемоглобина реакция $\text{HbO}_2 + \text{H}^+ = \text{HbH} + \text{O}_2$ протекает в обратном направлении с образованием оксигемоглобина и ионов водорода. Ионы водорода реагируют с ионами бикарбоната ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$), что сдвигает реакцию влево с образованием H_2O и CO_2 , который диффундирует в альвеолы и удаляется из организма с выдыхаемым воздухом.

12.6. РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ

Дыхание человека и животных обусловлено сокращением дыхательных мышц: диафрагмы, наружных и внутренних межреберных мышц под влиянием сигналов, поступающих к ним по двигательным нервам. В покое вдох инициируется разрядами потенциалов действия, поступающих по двигательным нервам к инспираторным мышцам, а выдох происходит пассивно. При увеличении глубины дыхания выдох также становится активным в результате сокращения экспираторных мышц. Контроль активности двигательных нервов и сокращение дыхательных мышц осуществляется нейронами дыхательного центра продолговатого мозга.

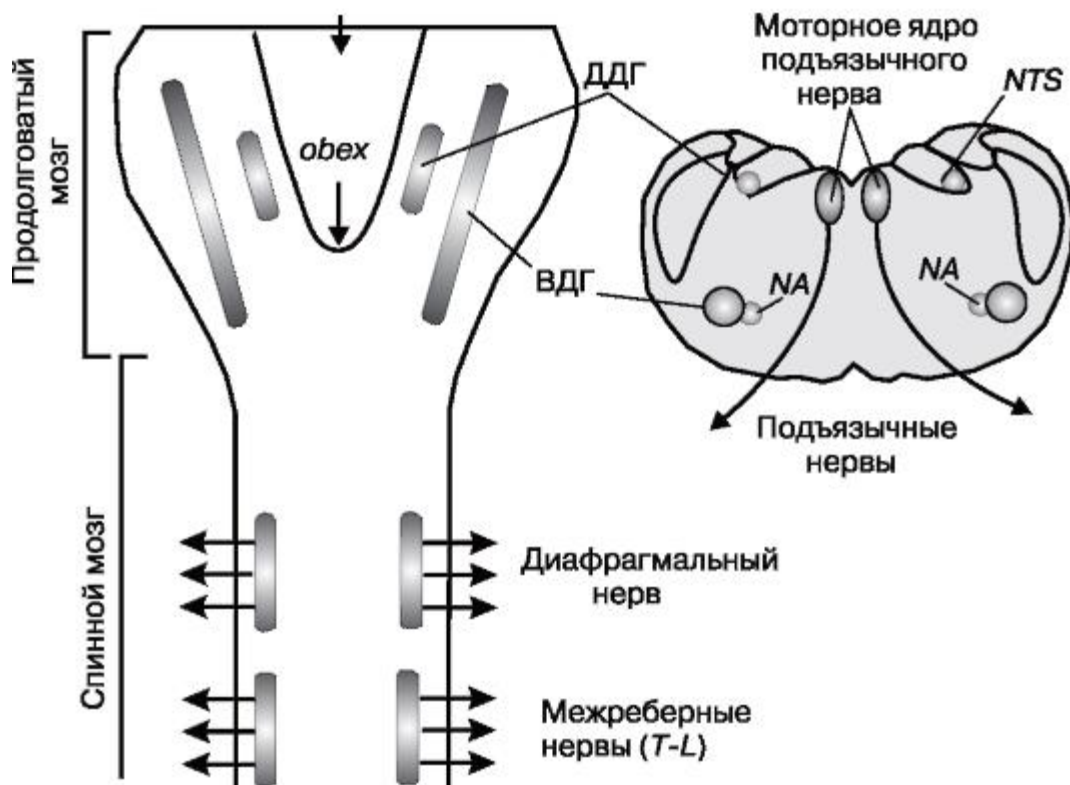


Рис. 12.13. Схема положения нейронов дорсальной (ДДГ) и вентральной дыхательных групп (ВДГ) дыхательного центра продолговатого мозга.

Слева - проекция отделов дыхательного центра на дорсальную поверхность продолговатого мозга. Справа - расположение отделов дыхательного центра на поперечном плане продолговатого мозга. Диафрагмальные мотонейроны и мотонейроны межреберных мышц являются «общим конечным путем» моторных команд дыхательного центра, обуславливающих сокращение дыхательных мышц и вентиляцию легких. NA - nucleus ambiguus. NTS - nucleus tractus solitarius

Дыхательный центр

Дыхательным центром называется популяция нейронов продолговатого мозга, которая генерирует дыхательный ритм и вызывает координированное сокращение дыхательных мышц, обеспечивающих необходимую для организма величину вентиляции легких. Дыхательный центр образуют дыхательные нейроны, которые входят в состав дорсальной и вентральной дыхательных групп (рис. 12.13).

Дорсальная дыхательная группа нейронов локализована вентро-латеральнее nucleus tractus solitarius, а вентральная дыхательная группа - в области nucleus ambiguus и nucleus retroambiguus.

Типы дыхательных нейронов. Дыхательный центр состоит из инспираторных и экспираторных нейронов (рис. 12.14). Инспираторные нейроны локализованы как в дорсальной, так и в вентральной дыхательных группах. Они генерируют потенциалы действия синхронно с фазой инспирации, и их электрическая активность прекращается во время выдоха. Экспираторные нейроны локализованы только в пределах вентральной дыхательной группы. Они генерируют потенциалы действия синхронно с фазой выдоха, и их электрическая активность прекращается во время вдоха. Дыхательные нейроны, аксоны которых не выходят за пределы дыхательного центра, называются проприобульбарными. Их функция заключается в генерации дыхательного ритма. Дыхательные нейроны, аксоны которых иннервируют дыхательные мотонейроны спинного мозга, называются бульбоспинальными, и их роль заключается в контроле сокращения дыхательных мышц.

Происхождение дыхательного ритма. У человека дыхательные движения диафрагмы впервые начинаются еще у плода (в начале третьего триместра беременности).

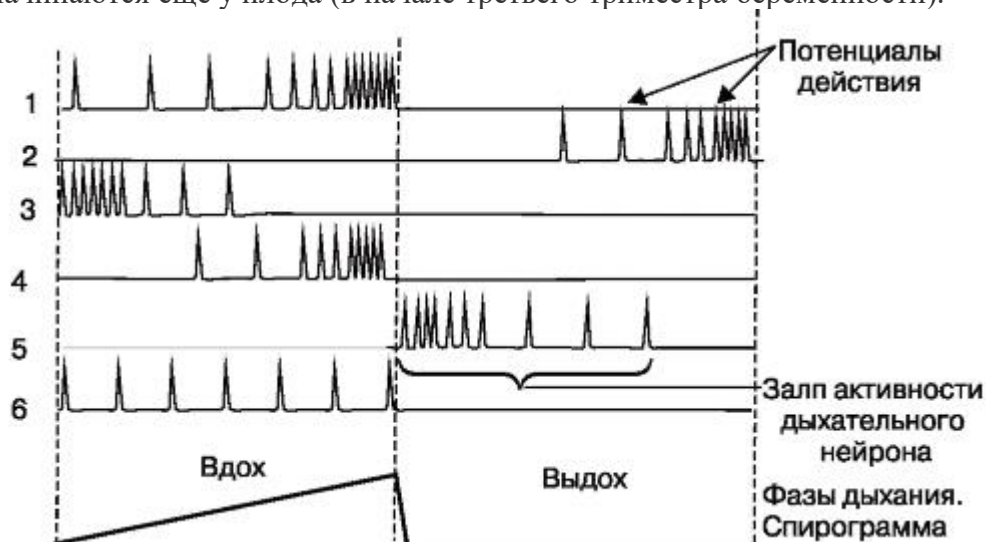


Рис. 12.14. Схематическое изображение основных типов электрической активности нейронов дыхательного центра. Тип нейронов классифицируют по локализации залпа относительно фазы вдоха и выдоха. Различают: полные инспираторные с нарастающей (1) и постоянной активностью (6); ранние (3) и поздние инспираторные нейроны (4); постинспираторные нейроны (5) и экспираторные нейроны (2). Согласно пейсмекерной теории и теории нейронной сети генерации дыхательного ритма ранние инспираторные и постинспираторные нейроны относят к пейсмекерным нейронам дыхательного центра: первые включают вдох, а вторые - необратимо выключают инспирацию и включают фазу выдоха

Эти дыхательные движения диафрагмы вначале носят периодический и нерегулярный характер. Они инициируются проприобульбарными инспираторными пейсмекерными нейронами вентральной дыхательной группы, расположенными вблизи нейронов комплекса Бетзингера (пребетзингерова область). Мембрана этих нейронов способна к спонтанной деполяризации, и, когда мембранный потенциал деполяризуется за счет входящего натриевого тока, достигая критического уровня деполяризации, они генерируют короткие залпы потенциалов действия. Залпы-импульсы от пейсмекерных инспираторных проприобульбарных нейронов через бульбоспинальные нейроны достигают мотонейронов диафрагмального нерва и вызывают таким образом сокращение диафрагмы. Мембрана пейсмекерных инспираторных проприобульбарных нейронов дыхательного центра обладает так называемой аккомодацией, или самоограничением электрической активности. Этот феномен представляет собой гиперполяризацию мембранного потенциала пейсмекерного нейрона под влиянием нарастающего входящего тока ионов хлора и формирование быстро уменьшающейся или так называемой декрементной электрической активности. В результате в течение короткого отрезка времени пейсмекерные инспираторные проприобульбарные нейроны спонтанно прекращают генерировать потенциалы действия, и происходит расслабление диафрагмы. Внутриутробные ритмические сокращения инспираторных мышц у плода способствуют развитию у него аппарата внешнего дыхания к моменту рождения. Первый вдох новорожденного и дыхание в первые сутки после его рождения также обусловлены спонтанной пейсмекерной активностью инспираторных проприобульбарных нейронов вентральной группы нейронов дыхательного центра.

Последующее развитие синаптических связей между нейронами дыхательного центра обуславливает генерацию дыхательного ритма при участии нейронной сети дыхательного центра посредством синаптических связей между различными типами дыхательных нейронов. Основной особенностью синаптических связей в дыхательном центре является взаимное торможение между группами нейронов в течение всего

дыхательного цикла. Ритмгенерирующая нейронная сеть дыхательного центра содержит инспираторные нейроны, возбудимая мембрана которых обладает механизмом аккомодации, т. е. самоограничением электрической активности. В дыхательном центре имеются два типа дыхательных нейронов с подобным свойством: ранние инспираторные и постинспираторные нейроны. Оба типа нейронов взаимно тормозят друг друга и все другие типы нейронов дыхательного центра в период, когда активны либо ранние инспираторные нейроны, либо постинспираторные нейроны. Ранние инспираторные нейроны вентральной дыхательной группы начинают генерировать потенциалы действия за несколько десятков миллисекунд до начала вдоха, и в течение короткого отрезка времени их электрическая активность декрементно прекращается благодаря мембранному механизму аккомодации. Уменьшение и полное прекращение активности ранних инспираторных нейронов ведет к растормаживанию других типов инспираторных нейронов дыхательного центра. В результате происходит активация инспираторных нейронов (полных и поздних) и возникает фаза вдоха. В конце фазы вдоха электрическая активность инспираторных нейронов тормозится импульсами от нейронов пневмотаксического комплекса моста и ядер блуждающего нерва продолговатого мозга. Как только прекращается вдох, происходит растормаживание или активация постинспираторных нейронов, мембрана которых также обладает механизмом аккомодации, а нейроны имеют декрементный тип активности. Постинспираторные нейроны активны примерно до половины фазы выдоха и моносинаптически тормозят электрическую активность всех других типов дыхательных нейронов. Периоду активности постинспираторных нейронов соответствует фаза пассивной экспирации, в течение которой выдыхается из легких воздух, равный по величине дыхательному объему. Уменьшение количества генерируемых потенциалов действия постинспираторными нейронами вызывает последовательное растормаживание экспираторных нейронов, если выдох осуществляется активно, а также преинспираторных и ранних инспираторных нейронов. Преинспираторные нейроны имеют очень короткий залп электрической активности, момент прекращения которой соответствует началу активации ранних инспираторных нейронов. Активацией последних начинается очередная фаза вдоха. Влияние нервных центров варолиевого моста на дыхательный центр. В верхних отделах моста расположены *nucleus parabrachialis medialis* и *nucleus Kolliker-Fuse*, нейроны которых входят в состав пневмотаксического комплекса. Нейроны пневмотаксического комплекса имеют реципрокные синаптические связи с инспираторными нейронами дорсальной дыхательной группы продолговатого мозга, и их функция заключается в синаптическом торможении инспираторных нейронов дорсальной дыхательной группы дыхательного центра и прекращении фазы вдоха. Механизм синаптического взаимодействия нейронов пневмотаксического комплекса с нейронами дыхательного центра регулирует частоту дыхания. В нижней трети моста имеется область локализации нейронов, которые образуют *апнейстический центр*, нейроны которого имеют возбуждающие синаптические связи с инспираторными нейронами дорсальной дыхательной группы продолговатого мозга. Нейроны апнейстического центра моста контролируют глубину дыхания, уменьшая тормозное действие синаптических связей между инспираторными нейронами дорсальной дыхательной группы и нейронами пневмотаксического комплекса.

Функции спинальных дыхательных мотонейронов. Электрические импульсы от инспираторных и экспираторных бульбоспинальных нейронов дыхательного центра передаются по аксонам к мотонейронам сегментов спинного мозга: С₃-С₅ и Т₁-Т₁₂. Аксоны мотонейронов С₃-С₅ образуют диафрагмальные нервы, которые иннервируют мышечные волокна диафрагмы, а аксоны мотонейронов сегментов Т₁-Т₁₂ иннервируют наружные и внутренние межреберные мышцы. Активация электрической активности этих мотонейронов под влиянием нисходящих команд дыхательного центра вызывает сокращение диафрагмы, наружных или внутренних межреберных мышц и

соответствующее изменение объема грудной полости в фазу вдоха или выдоха. При глубоком дыхании у человека становится активной фаза выдоха за счет активации экспираторных нейронов вентральной дыхательной группы дыхательного центра. Нисходящие команды от экспираторных нейронов дыхательного центра посредством мотонейронов мышц живота и внутренних межреберных мышц (сегменты Т-L) вызывают сокращение экспираторных мышц, что увеличивает глубину и/или частоту дыхания, способствуя увеличению вентиляции легких.

Рефлекторная регуляция дыхания

Рефлекторная регуляция дыхания осуществляется при участии периферических и центральных хеморецепторов. *Периферические (артериальные) хеморецепторы* расположены в месте бифуркации общих сонных артерий и в дуге аорты, а также в каротидных и аортальных тельцах в непосредственной близости с артериальными барорецепторами, но отдельно от них. Периферические хеморецепторы - это специализированные рецепторные клетки, которые возбуждаются в основном при снижении артериального pO_2 и увеличении в артериальной крови концентрации H^+ -ионов или P_{CO_2} . Эффекты уменьшения pO_2 и увеличения pCO_2 в артериальной крови опосредуются на уровне I типа клеток каротидных или аортальных телец. При гипоксии или при повышении pCO_2 в артериальной крови увеличивается цитозольная концентрация ионов кальция в хеморецепторных клетках I типа, что ведет к высвобождению в синаптическую щель АТР и других потенциальных медиаторов. При этом активируются афферентные окончания синокаротидного нерва посредством P_2X_2 типа рецепторов на постсинаптической мембране. Периферические хеморецепторы иннервированы волокнами нейронов, тела которых расположены в *nucleus tractus solitarius* продолговатого мозга. При возбуждении периферических хеморецепторов сигналы по волокнам синокаротидного нерва передаются к инспираторным нейронам дорсальной дыхательной группы дыхательного центра, активация которого вызывает увеличение вентиляции и усиление поступления кислорода в организм человека. Увеличение вентиляции легких при стимуляции периферических хеморецепторов низким pO_2 и повышенным pCO_2 называется *периферическим хеморефлексом*, функция которого заключается в поддержании нормального уровня напряжения кислорода в артериальной крови посредством регуляции вентиляции легких.

При уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 60 мм рт. ст. происходит незначительное увеличение вентиляции легких. Ниже этой точки дальнейшее снижение pO_2 в артериальной крови через *периферические хеморецепторы* вызывает рефлекторное увеличение вентиляции легких (рис. 12.15).

Центральные хеморецепторы представляют собой нейроны, которые расположены в ростральном вентро-латеральном отделе продолговатого мозга, в частности в позадитрапецевидном ядре, а также в области ядер шва и голубого пятна варолиева моста. При увеличении концентрации H^+ ионов внеклеточной жидкости мозга происходит закрытие специфических калиевых ионных каналов мембраны хеморецепторных нейронов, что вызывает деполяризацию мембранного потенциала. Высвобождение в результате деполяризации мембраны медиатора АТФ в синаптическую щель вызывает генерацию сигналов в афферентных чувствительных волокнах, которые передаются к нейронам вентральной дыхательной группы и обуславливают активацию генерации дыхательного ритма. В результате происходит увеличение вентиляции легких и восстановление нормальной величины рН внеклеточной жидкости мозга. При уменьшении рН внеклеточной жидкости мозга на 0,01 единицы величина вентиляции легких возрастает в среднем на 4 л/мин. Изменения рН в области центральных хеморецепторов обусловлены изменениями pCO_2 в артериальной крови.

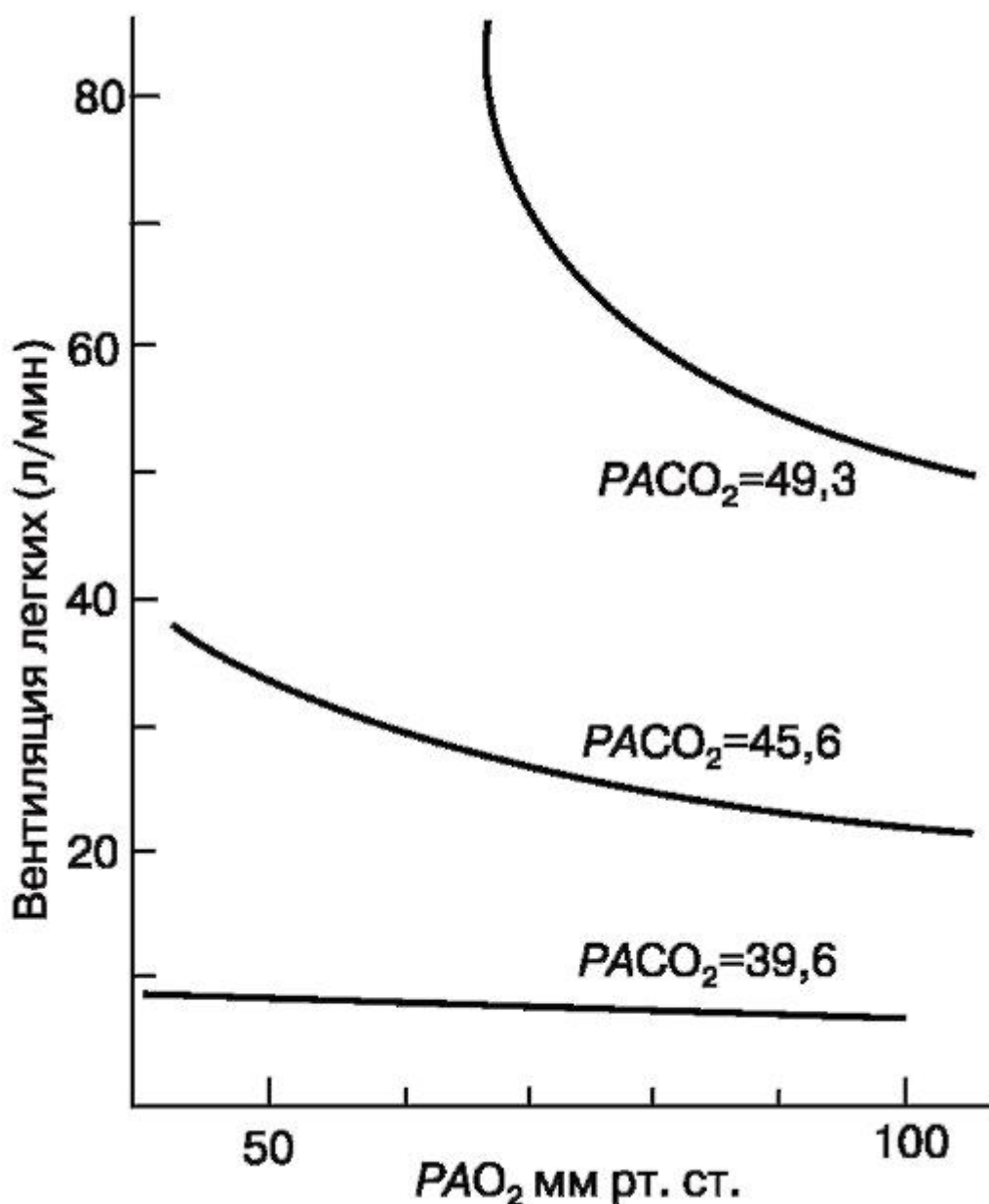


Рис. 12.15. Зависимость между вентиляцией легких и альвеолярным PO_2 при различном содержании CO_2 в альвеолярном воздухе

Увеличение вентиляции легких при стимуляции центральных хеморецепторов H^+ -ионами водорода называется *центральным хеморефлексом*, функция которого заключается в поддержании значения рН внеклеточной жидкости мозга в пределах физиологической нормы. *Механорецепторный контроль дыхания* осуществляется при участии трех типов механорецепторов легких:

- 1) быстро адаптирующихся рецепторов растяжения легких;
- 2) медленно адаптирующихся рецепторов растяжения легких;
- 3) J-рецепторов.

Защитные дыхательные рефлексы начинаются от *быстро адаптирующихся рецепторов* (син. *ирритантные*), расположенных в эпителии и субэпителиальном слое от верхних дыхательных путей до альвеол. Эти рецепторы стимулируются механическими или химическими раздражителями (пыль, слизь, табачный дым, пары едких веществ - аммиак, эфир). Раздражение рецепторов слизистой носовой полости посредством афферентных нервных волокон тройничного нерва вызывает рефлекс чихания; рецепторов эпифарингеальной области - через волокна языкоглоточного нерва - нюхательный или

аспирационный рефлекс; рецепторов слизистой гортани и трахеи - через волокна блуждающего нерва - рефлекс чихания.

Рефлекс Геринга-Брейера возникает при стимуляции *медленно адаптирующихся рецепторов растяжения легких*, которые локализованы в гладких мышцах бронхов и трахеи. Эти механорецепторы связаны афферентными нервными волокнами блуждающего нерва с нейронами дорсальной дыхательной группы дыхательного центра. Стимуляция этих рецепторов при увеличении объема легких на вдохе вызывает торможение инспираторных нейронов дыхательного центра в конце фазы вдоха. В результате происходит прекращение фазы вдоха и начинается фаза выдоха. Во время сна у человека рефлекторное выключение вдоха с помощью рефлекса Геринга-Брейера обуславливает периодическую смену фаз вдоха и выдоха.

Рефлексы от t-рецепторов, которые расположены в области стенки альвеолярных легочных капилляров или в интерстиции легочной ткани, возникают при увеличении интерстициального давления вследствие накопления межклеточной жидкости. Основной рефлекторный ответ - частое дыхание (тахипноэ), сухой кашель и возникновение ощущения затрудненного дыхания (диспноэ).

Произвольный контроль дыхания

Произвольный контроль дыхания - это сознательное изменение человеком частоты и/или глубины дыхания. В произвольной регуляции дыхания у человека участвуют ассоциативные области коры головного мозга, премоторная дыхательная область и первичная двигательная область коры больших полушарий головного мозга. Двигательные команды от нейронов первичной двигательной коры по нисходящим путям от коры головного мозга достигают спинальных двигательных мотонейронов и вызывают управляемое сокращение дыхательных мышц вдоха и выдоха. Однако произвольный контроль дыхания становится невозможным, если в результате задержки дыхания в артериальной крови существенно увеличивается содержание $p\text{CO}_2$ и концентрация H^+ -ионов. Например, человек не может задерживать дыхание очень долго, как и не может поддерживать долговременно гипервентиляцию из-за снижения артериального $p\text{CO}_2$ и роста $p\text{O}_2$. Примерами произвольного контроля дыхания являются такие сложные действия, как речь и пение или задержка дыхания при нырянии человека в воду.

12.7. ДЫХАНИЕ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

В регуляции дыхания при физической нагрузке участвуют несколько основных факторов:

- 1) афферентные сигналы к нейронам дыхательного центра от механорецепторов суставов и скелетных мышц;
- 2) увеличение температуры тела в результате активации метаболизма в сокращающихся мышцах;
- 3) афферентные сигналы, поступающие к нейронам дыхательного центра по коллатералям от нисходящих путей из двигательной коры больших полушарий головного мозга;
- 4) увеличение содержания в плазме крови адреналина;
- 5) увеличение содержания в плазме крови ионов калия в результате их выведения из работающих мышц;
- 6) увеличение вентиляции легких по типу условного рефлекса, вырабатываемого в процессе освоения двигательного навыка, например в спорте.

После начала физической нагрузки в первые 20 секунд под влиянием афферентных сигналов от нисходящих двигательных путей коры головного мозга и от проприорецепторов мышц и суставов происходят резкая стимуляция нейронов дыхательного центра продолговатого мозга и увеличение вентиляции легких. Эта начальная стадия увеличения вентиляции при физической нагрузке

обусловлен *нейрогенными стимулами*. Первоначальное увеличение вентиляции легких сменяется ее медленным (экспотенциальным) приростом, который обусловлен сигналами, поступающими к нейронам дыхательного центра от пневмотаксического комплекса варолиева моста, регулирующего частоту дыхания. В регуляции вентиляции легких принимают участие центральный и периферический хеморефлексы, активация которых происходит в ответ на изменение $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ и концентрации H^+ -ионов в артериальной крови, а также гипоталамический центр терморегуляции. Эти факторы обуславливают относительно устойчивые уровни вентиляции легких на фоне постоянной по мощности физической нагрузки.

После прекращения физической нагрузки в первые 20-30 секунд резко уменьшается вентиляция легких, что обусловлено прекращением двигательных команд со стороны коры головного мозга и двигательных центров ствола мозга. Быстрое начальное уменьшение вентиляции легких переходит в стадию медленного восстановления исходных показателей частоты, глубины и объема легочной вентиляции. В эту стадию в мышцах снижаются потребление кислорода и продукция углекислого газа. Благодаря вентиляции легких происходит нормализация содержания газов в артериальной крови до физиологических величин состояния покоя.

12.8. ДЫХАНИЕ ЧЕЛОВЕКА НА БОЛЬШОЙ ВЫСОТЕ

Атмосферное давление постепенно уменьшается по мере подъема на высоту над уровнем моря. Например, на вершине Эвереста (порядка 9000 м) атмосферное давление составляет 253 мм рт. ст., а $p\text{O}_2$ - 53 мм рт. ст. На высоте порядка 3500 м и выше большинство людей начинают испытывать проявления горной болезни: ослабление дыхания, головную боль, тошноту, рвоту, бессонницу, слабость, ослабление мыслительной деятельности. Причиной этих расстройств является недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе (гипоксия), которая вызывает метаболический ацидоз ткани мозга в результате активации анаэробного гликолиза и уменьшение рН внеклеточной жидкости мозга. Повышение концентрации H^+ -ионов во внеклеточной жидкости мозга стимулирует центральные хеморецепторы, а гипоксия - периферические хеморецепторы, что вызывает увеличение вентиляции легких. Гиперпноэ сопровождается избыточным выведением CO_2 через легкие, и, как следствие, уменьшается $p\text{CO}_2$ в артериальной крови, что ведет к уменьшению концентрации H^+ -ионов во внеклеточной жидкости мозга. В этих условиях отсутствует стимуляция центральных хеморецепторов и уменьшается вентиляция легких. В условиях пониженного парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе у человека увеличивается гипоксия мозга, которая может быть опасной для жизни человека. При понижении барометрического давления до величин, вызывающих снижение насыщения артериальной крови кислородом до 50-45 %, у человека под влиянием гипоксии наступает смерть.

12.9. ДЫХАНИЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОВЫШЕННОМ ДАВЛЕНИИ ВОЗДУХА

При работе водолазов или при работе в кессоне человек вдыхает воздух под повышенным давлением. Растворимость газов в жидких средах организма человека прямо пропорциональна их парциальному давлению во вдыхаемом воздухе. Поэтому при дыхании воздухом на уровне моря в 1 мл крови содержится 0,011 мл физически растворенного азота. При давлении воздуха, которым дышит человек, например, 5 атмосфер, в 1 мл крови будет содержаться в 5 раз больше физически растворенного азота. При переходе человека к дыханию при более низком давлении воздуха (подъем кессона на поверхность или всплытие водолаза) кровь и ткани тела могут удержать только 0,011 мл

N_2 /мл крови. Остальное количество азота переходит из раствора в газообразное состояние. Переход человека из зоны повышенного давления вдыхаемого воздуха к более низкому его давлению должен происходить достаточно медленно, чтобы освобождающийся азот успел выделиться через легкие. Если азот, переходя в газообразное состояние, не успевает полностью выделиться через легкие, что имеет место при быстром подъеме кессона или нарушении режима всплытия водолаза, пузырьки азота в крови могут закупорить мелкие сосуды тканей организма. Это состояние называется *газовой эмболией*. В зависимости от локализации газовой эмболии (сосуды кожи, мышц, центральной нервной системы, сердца и др.) у человека возникают различные расстройства (боли в суставах и мышцах, потеря сознания), которые в целом называются «кессонной болезнью». В случае возникновения кессонной болезни пострадавшего немедленно помещают в барокамеру, в которой быстро повышают давление воздуха, что обеспечивает растворение мелких пузырьков азота в тканях организма. Последующая декомпрессия давления воздуха в барокамере производится по специальным нормам времени под наблюдением медицинского персонала за пострадавшим человеком.

12.10. НЕДЫХАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ

С вдыхаемым воздухом в легкие попадают микрочастицы пыли, которые задерживаются слизистой оболочкой дыхательных путей и затем удаляются из легких с помощью защитных рефлексов (кашель, чихание) и механизмов мукоцилиарного очищения (*защитная функция*). Защитная функция легких осуществляется также эпителием слизистой оболочки дыхательных путей, который содержит иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты, макрофаги) и тучные клетки (синтез гистамина). *Метаболическая функция* легких обусловлена процессами синтеза сурфактанта, гепарина, лейкотриенов, простагландинов, активации ангиотензина-II и инактивации серотонина, простагландинов, норадреналина. Эти процессы осуществляются при участии альвеолоцитов, тучных клеток и эндотелия капилляров легких. Через легкие из организма выводятся с выдыхаемым воздухом пары воды и молекулы летучих веществ (*выделительная функция*), а также незначительная часть тепла из организма (*терморегулирующая функция*). Дыхательные мышцы грудной клетки участвуют в поддержании положения тела в пространстве (*позно-тоническая функция*). Наконец, нервный аппарат дыхательной системы, мышцы голосовой щели и верхних дыхательных путей, а также мышцы грудной клетки участвуют в речевой деятельности человека (*функция речеобразования*).

Контрольные вопросы

1. Какой показатель характеризует эластические свойства легочной ткани?
2. Какова роль сурфактанта в функции легких?
3. Дайте характеристику легочным объемам и емкостям.
4. Какие факторы влияют на сродство кислорода к гемоглобину, вызывая смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и влево?
5. Какие типы механорецепторов легких участвуют в нервной регуляции дыхания?
6. Дайте определение центральным и периферическим хеморецепторам дыхания, назовите адекватные раздражители этих рецепторов.

ГЛАВА 13. ФУНКЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Для всех клеток организма человека необходимы питательные вещества в виде простых и легко усвояемых молекул. Источником таких молекул является пища, состоящая из углеводов, жиров, белков, минеральных веществ и витаминов. Эти, как правило, сложные по составу молекулы подвергаются расщеплению на простые молекулы процессами пищеварения и затем всасываются из пищеварительного тракта в кровь и лимфу. Пищеварение потребляемой человеком пищи осуществляется ферментами и кофакторами, действие которых на пищевые вещества облегчается в результате постоянного механического перемешивания содержимого пищеварительного тракта. Всасывание является относительно медленным процессом, который представляет собой регулируемое движение молекул питательных веществ через эпителий слизистой оболочки пищеварительного тракта. Пищеварительная система функционирует с помощью трех основных процессов: *секреции* необходимых для пищеварения ферментов и кофакторов, *всасывания* продуктов пищеварения и *двигательной активности*, которая перемешивает и продвигает питательные вещества по пищеварительному тракту. Некоторое количество конечных продуктов метаболизма организма человека экскретируется через пищеварительный тракт, прежде всего в виде компонентов желчи. Однако основным путем выделения конечных продуктов метаболизма являются легкие и почки. Компоненты пищи, которые не могут подвергаться пищеварению и всасыванию в пищеварительном тракте, а также не имеют физиологического значения для организма человека, удаляются из него в виде фекалий.

Общая функция пищеварительной системы состоит в превращении пищи в пищеварительном тракте в молекулярные формы, которые всасываются во внутреннюю среду организма и системой кровообращения достигают клеток организма.

13.1. РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Процессы пищеварения регулируются не потребностью в питательных веществах на уровне организма в целом, а, как правило, наличием содержимого в пищеварительном тракте определенного объема и состава. Интестинальные рефлексy, регулирующие пищеварительные процессы, инициируются относительно небольшим числом стимулов:

- растяжением стенки кишечника объемом его содержимого;
- осмолярностью химуса (общая концентрация солей);
- кислотностью химуса;
- концентрацией в химусе продуктов пищеварения (моносахариды, жирные кислоты, пептиды и аминокислоты).

Перечисленные выше стимулы действуют на рецепторы, локализованные в стенке пищеварительного тракта (механорецепторы, осморорецепторы и хеморецепторы), вызывая рефлексy, которые изменяют функцию эффекторов - сократительный процесс мышечного слоя стенки кишечника и секрецию в пищеварительных железах, которые выделяют свои продукты в просвет пищеварительного тракта.

Нервная регуляция пищеварительных процессов

Пищеварительный тракт имеет энтеральную нервную систему в виде нейронных сетей миоэнтерального и подслизистого сплетений (рис. 13.1).

Сплетения организованы из трех типов нейронов. *Сенсорные нейроны* получают сигналы от рецепторов (механо-, термо-, осмо- и хеморецепторы) слизистой оболочки и мышц (механорецепторы растяжения). *Двигательные нейроны* нервных сплетений регулируют гастроинтестинальную моторику и секрецию, как эндокринную, так и экзокринную. *Интернейроны* участвуют в передаче информации от сенсорных нейронов к двигательным нейронам.



Рис. 13.1. Схематическое изображение структуры тонкой кишки. Миоэнтеральное нервное сплетение расположено между продольными и циркулярными слоями гладкой мышцы тонкой кишки. Нейроны сплетения осуществляют регуляцию моторики пищеварительного тракта. Подслизистое нервное сплетение расположено непосредственно под слизистой оболочкой тонкой кишки. Его нейроны регулируют кровоток в сосудах пищеварительного тракта, функцию эпителиальных клеток пищеварительного тракта, реагируя на физико-химический состав среды вблизи слизистой оболочки

Аксоны нейронов миоэнтерального сплетения синаптически контактируют с нейронами подслизистого сплетения, и наоборот. Поэтому нейронная активность в одном сплетении рефлекторно регулирует активность клеток другого сплетения. Кроме того, аксоны нейронов этих нервных сплетений оканчиваются вблизи гладкомышечных волокон стенки пищеварительного тракта, а также на клетках пищеварительных желез и эпителиальных клетках, регулируя их функцию. При этом активация нейронов в какой-либо области нервного сплетения может передаваться через синапсы вверх и вниз по пищеварительному тракту, регулируя активность пищеварительных процессов в других отделах кишечника. Например, активация нейронов энтеральных сплетений верхнего отдела тонкого кишечника может затормозить сократительный процесс и функцию пищеварительных желез в желудке и в равной степени стимулировать процессы пищеварения в нижнем отделе пищеварительного тракта.

Энтеральная нервная система содержит адренергические и холинергические нейроны, из окончаний аксонов которых высвобождаются нейротрансмиттеры, такие как оксид азота, различные нейропептиды и АТФ, регулирующие сокращения гладких мышц пищеварительного тракта и секреторную функцию клеток экзокринных желез.

Интестинальные рефлексы, возникающие в пределах пищеварительного тракта, инициируются независимо от функции центральной нервной системы. Однако нервные волокна симпатических и парасимпатических ветвей вегетативной нервной системы иннервируют нейроны энтеральных нервных сплетений, и посредством этих входов ЦНС оказывает регулирующее влияние на моторику и секреторную активность пищеварительного тракта.

Рефлекторная регуляция пищеварительных процессов осуществляется через короткие и длинные рефлекторные дуги. *Короткие рефлекторные дуги* начинаются от механо-, осмо- и хеморецепторов, локализованных в стенке пищеварительного тракта и далее, включают в себя нейроны энтеральных нервных сплетений и эффекторных клетки (гладкомышечные клетки, секреторные клетки). *Длинные рефлекторные дуги* начинаются также от рецепторов стенки пищеварительного тракта и далее включают в себя афферентные нервные волокна, например блуждающего нерва, передающие афферентные сигналы к структурам ЦНС. Сигналы от ЦНС в обратном направлении по парасимпатическим и симпатическим волокнам достигают нейронов энтеральных нервных сплетений и эффекторных клеток. Механизмы рефлекторной регуляции пищеварительных процессов осуществляются либо через короткие, либо через длинные рефлекторные дуги, либо через те и другие одновременно.

Наконец, рефлекторная регуляция пищеварительных процессов осуществляется при участии сенсорных систем, рецепторы которых локализованы вне пищеварительного тракта. Например, рефлекторная реакция слюноотделения может осуществляться посредством обонятельной сенсорной системы при восприятии запаха пищи.

Гормональная регуляция пищеварительных процессов

Гормоны, которые регулируют процессы в пищеварительном тракте, секретируются, в основном, эндокринными клетками, расположенными в пределах интестинального эпителия желудка и тонкого кишечника. Одна поверхность такой эндокринной клетки обращена в просвет пищеварительного канала и, воспринимая действие химических субстанций химуса, высвобождает гормон в плазму крови через мембрану, обращенную к капиллярной стенке.

Секретируемые таким образом гормоны носят название *гастроинтестинальных гормонов*. Эти гормоны могут действовать как локальные или паракринные агенты. Однако большинство гастроинтестинальных гормонов достигают клеток-мишеней через систему кровообращения.

Интестинальными эндокринными клетками секретируется много субстанций, но только секретин, холецистокинин, гастрин и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид имеют все признаки классического гормона.

Каждый из гастроинтестинальных гормонов регулирует какой-то специфический процесс в пищеварительном тракте. При этом один и тот же гормон может регулировать функцию нескольких разных клеток-мишеней. Например, секрецию в кровь гормона холецистокинина стимулируют жирные кислоты и аминокислоты, содержащиеся в интестинальном химусе. Циркулирующий в крови холецистокинин стимулирует секрецию пищеварительных ферментов в поджелудочной железе. Он вызывает также сокращение гладкой мышцы желчного пузыря, регулируя таким образом желчевыведение. Как только жирные кислоты и аминокислоты всасываются в тонком кишечнике, прекращается секреция холецистокинина.

На мембране гладкомышечных и секреторных клеток пищеварительного тракта могут содержаться рецепторы к нескольким интестинальным гормонам, а также рецепторы к нейротрансмиттерам и паракринным агентам. Один из известных феноменов подобного рода - это потенциация действия двух гормонов, которая проявляется, например, в виде взаимодействия гормонов секретина и холецистокинина. Так, секретин относится к сильным стимуляторам секреции ионов бикарбоната в поджелудочной железе, а холецистокинин обладает слабым эффектом на этот секреторный процесс. Эффект потенциации проявляется в том, что при одновременном действии этих двух гормонов на секреторные клетки поджелудочной железы результат секреции ионов бикарбоната превышает эффект каждого гормона в отдельности.

Гастроинтестинальные гормоны наряду с их регулирующим эффектом на секреторные клетки пищеварительных желез оказывают так называемый тропный эффект

(стимулируют рост клеток) на клетки слизистой желудка, тонкой кишки и экзокринной части поджелудочной железы.

Фазная регуляция процессов в пищеварительном тракте

Нервная и гормональная регуляции пищеварительных процессов в пищеварительном тракте в зависимости от источника афферентных сигналов оказывают фазный эффект на секреторный и моторный процессы пищеварения: при этом условно выделяют три фазы - мозговую, желудочную и кишечную. *Мозговая фаза* регуляции секреции и моторики пищеварительного тракта инициируется стимулами из центров головного мозга (свет, запах, вкус и жевание), обусловлена также эмоциональным состоянием человека. Из ЦНС сигналы по эфферентным волокнам парасимпатической и симпатической нервной системы передаются на нейроны интестинальных нервных сплетений, непосредственно регулирующие секреторную и моторную функции пищеварительного тракта. *Желудочная фаза* регуляции процессов пищеварения инициируется объемом и компонентами принятой пищи, которые действуют на рецепторы стенки желудка. К таким стимулам, действующим на механо-, осмо- и хеморецепторы стенки желудка, относятся растяжение его стенки, кислотность химуса, содержание в пище аминокислот и пептидов. Секреторные реакции на эти стимулы опосредуются короткими и длинными рефлексорными дугами, которые стимулируют в желудке секрецию гастрина. *Кишечная фаза* регуляции процессов пищеварения инициируется стимулами интестинального тракта: растяжение кишечной стенки объемом химуса, его кислотность, осмолярность и разные промежуточные или конечные продукты процесса пищеварения питательных веществ. Кишечная фаза опосредуется короткими и длинными рефлексорными дугами и посредством гастроинтестинальных гормонов: секретина, холецистокинина и желудочного тормозящего пептида. Эти гормоны регулируют секреторные и моторные процессы в желудке, а также секрецию сока поджелудочной железы и его поступление в двенадцатиперстную кишку.

13.2. ПИЩЕВАРЕНИЕ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ. ФУНКЦИЯ ЖЕВАНИЯ И ГЛОТАНИЯ

Пищеварение в ротовой полости осуществляется с помощью процессов *секреции* необходимых для пищеварения ферментов и *двигательной активности* (жевание, глотание), с помощью которой измельчается, перемешивается со слюной пища, а также продвигается образовавшийся пищевой комок далее в пищевод.

В полости рта имеется жидкая среда, образованная секретом слюнных желез, микрофлорой и продуктами ее жизнедеятельности, биологически активными веществами (например, бактериостатическое вещество лизоцим), лейкоцитами и остатками пищи. Основной пищеварительный компонент жидкой среды полости рта - слюна.

Слюноотделение

Функции слюны. Три пары слюнных желез (околоушные, подъязычные и подчелюстные) продуцируют у взрослого человека в сутки 0,5-1,5 л слюны. Слюна выполняет следующие функции: пищеварительную; защитную для твердых и мягких тканей полости рта, в том числе способствуя увлажнению слизистых оболочек рта; регенераторную; облегчает процессы жевания и глотания; способствует восприятию вкуса пищи вкусовыми рецепторами в качестве растворителя молекул пищевых веществ.

Пищеварительная функция слюны обусловлена ферментативной обработкой пищи гидролитическими ферментами, в основном, *α-амилазой*, а также липазой, рибонуклеазой и протеазами. *Защитную функцию* слюне придают содержащиеся в ней антибактериальные белки (фибронектин, гистидин), а также лизоцим, лактоферрин и пероксидазы. Антибактериальные белки обезвреживают микрофлору твердых и мягких тканей ротовой полости, которая может попадать на них во время приема

пищи. *Неспецифическая иммунная защита* слизистой ротовой полости выполняется лейкоцитами, поступающими в ротовую полость через десневой желобок. *Специфическая иммунная защита* тканей полости рта связана с переносом в ротовую жидкость иммунных антител из крови (IgM, секреторный иммуноглобулин А - sIgA). Щелочная среда слюны защищает твердые и мягкие ткани рта от кислых продуктов жизнедеятельности микроорганизмов ротовой полости. Слюна является основным источником кальция, поступающего в эмаль зубов (*минерализующая функция*). Содержащиеся в слюне эпидермальный фактор роста, фактор роста нервов, фактор роста фибробластов участвуют в регенерации слизистой оболочки рта и верхнего отдела пищеварительного тракта (*регенераторная функция*). Вода, содержащаяся в слюне, является растворителем молекул пищевых веществ, что способствует их доставке к вкусовым рецепторам слизистой оболочки языка. Во время жевания слюна перемешивается с пищей и облегчает процесс глотания пищевого комка. Секрет слюнных желез составляет примерно 10-20 % от количества пищи, поступающей в пищеварительный тракт.

Состав слюны. Основным компонентом слюны является вода. Слюна - гипотонический раствор, содержащий неорганические и органические компоненты. Основные неорганические компоненты (электролиты): Na, K, Cl и особенно важный HCO₃, содержание которого выше, чем в других жидких средах организма, что придает слюне щелочную среду (pH - 6,0-7,0).

Таблица 13.1. Состав слюны при секреции в покое и во время приема пищи

Основные компоненты слюны	В покое	Секреция во время жевания пищи
Количество (мл/мин)	0,02	1,0
Na ⁺ (ммоль/л)	2,6	56,7
K ⁺ (ммоль/л)	37,2	17,6
Cl ⁻ (ммоль/л)	8,0	18,0
HCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	0,6	29,7
Ca ²⁺ (ммоль/л)	4,2	3,3
Амилаза (ммоль/л)	0,6	1,2
Общий белок (г/л)	2,6	3,2
Осмолярность (мОсмоль/л)	85,0	127,0

В слюне содержится йод (I), ограничивающий рост бактерий на твердых и мягких тканях рта. Основными органическими компонентами слюны являются муцин и амилаза (табл. 13.1). Муцин покрывает тонким слоем слизистую оболочку ротовой полости и защищает ее от химических и механических раздражителей пищи. Амилаза слюны катализирует расщепление полисахаридов в моно- и дисахариды. Незначительное количество иммуноглобулинов (sIgA, IgM), поступающих в ротовую полость вместе с секретом слюнных желез, ограничивает развитие микрофлоры на поверхности твердых и мягких тканей и поддерживает ее нормальное содержание в ротовой полости. В слюне присутствует антиген группы крови, который также обеспечивает защиту тканей ротовой полости от поступающих в нее микроорганизмов.

Характеристика секрета трех пар слюнных желез. Слюнные железы относятся к экзокринным железам. Околоушные железы, протоки которых открываются на слизистой

оболочке рта напротив второго верхнего молярного зуба, продуцируют серозный богатый ферментами секрет, составляющий 25 % общего количества слюны. В секрете этих желез содержатся вода, электролиты, ферменты и мало муцина. Подчелюстные железы, протоки которых открываются на дне рта, под языком, продуцируют слизисто-серозную по составу слюну, составляющую 70 % общего ее количества в сутки. Подъязычные железы, множественные и короткие протоки которых открываются непосредственно в ротовую полость или в протоки подчелюстных желез, продуцируют 5 % суточного количества *слизистой* по составу слюны. Секрет желез содержит много муцина и является основным источником антител и антигенов. Серозный секрет слюнных желез выполняет пищеварительную функцию, а слизистый - защитную для твердых и мягких тканей полости рта, а также антибактериальную. Некоторая часть слизи продуцируется небольшими железами рта, особенно языком. Муцин секрета слюнных желез обволакивает твердые частицы пищи пищевого комка, что предохраняет клетки слизистой оболочки рта и пищевода от механических повреждений.

Состав слюны. Основным компонентом слюны является вода. Слюна - гипотонический раствор, содержащий неорганические и органические компоненты. Основные неорганические компоненты (электролиты): Na, K, Cl и особенно важный HCO₃, содержание которого выше, чем в других жидких средах организма, что придает слюне щелочную среду (pH - 6,0-7,0).

Таблица 13.1. Состав слюны при секреции в покое и во время приема пищи

Основные компоненты слюны	В покое	Секреция во время жевания пищи
Количество (мл/мин)	0,02	1,0
Na ⁺ (ммоль/л)	2,6	56,7
K ⁺ (ммоль/л)	37,2	17,6
Cl ⁻ (ммоль/л)	8,0	18,0
HCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	0,6	29,7
Ca ²⁺ (ммоль/л)	4,2	3,3
Амилаза (ммоль/л)	0,6	1,2
Общий белок (г/л)	2,6	3,2
Осмолярность (мОсмоль/л)	85,0	127,0

В слюне содержится йод (I), ограничивающий рост бактерий на твердых и мягких тканях рта. Основными органическими компонентами слюны являются муцин и амилаза (табл. 13.1). Муцин покрывает тонким слоем слизистую оболочку ротовой полости и защищает ее от химических и механических раздражителей пищи. Амилаза слюны катализирует расщепление полисахаридов в моно- и дисахариды. Незначительное количество иммуноглобулинов (sIgA, IgM), поступающих в ротовую полость вместе с секретом слюнных желез, ограничивает развитие микрофлоры на поверхности твердых и мягких тканей и поддерживает ее нормальное содержание в ротовой полости. В слюне присутствует антиген группы крови, который также обеспечивает защиту тканей ротовой полости от поступающих в нее микроорганизмов.

Характеристика секрета трех пар слюнных желез. Слюнные железы относятся к экзокринным железам. Околоушные железы, протоки которых открываются на слизистой

оболочке рта напротив второго верхнего молярного зуба, продуцируют серозный богатый ферментами секрет, составляющий 25 % общего количества слюны. В секрете этих желез содержатся вода, электролиты, ферменты и мало муцина. Подчелюстные железы, протоки которых открываются на дне рта, под языком, продуцируют слизисто-серозную по составу слюну, составляющую 70 % общего ее количества в сутки. Подъязычные железы, множественные и короткие протоки которых открываются непосредственно в ротовую полость или в протоки подчелюстных желез, продуцируют 5 % суточного количества *слизистой* по составу слюны. Секрет желез содержит много муцина и является основным источником антител и антигенов. Серозный секрет слюнных желез выполняет пищеварительную функцию, а слизистый - защитную для твердых и мягких тканей полости рта, а также антибактериальную. Некоторая часть слизи продуцируется небольшими железами рта, особенно языком. Муцин секрета слюнных желез обволакивает твердые частицы пищи пищевого комка, что предохраняет клетки слизистой оболочки рта и пищевода от механических повреждений.

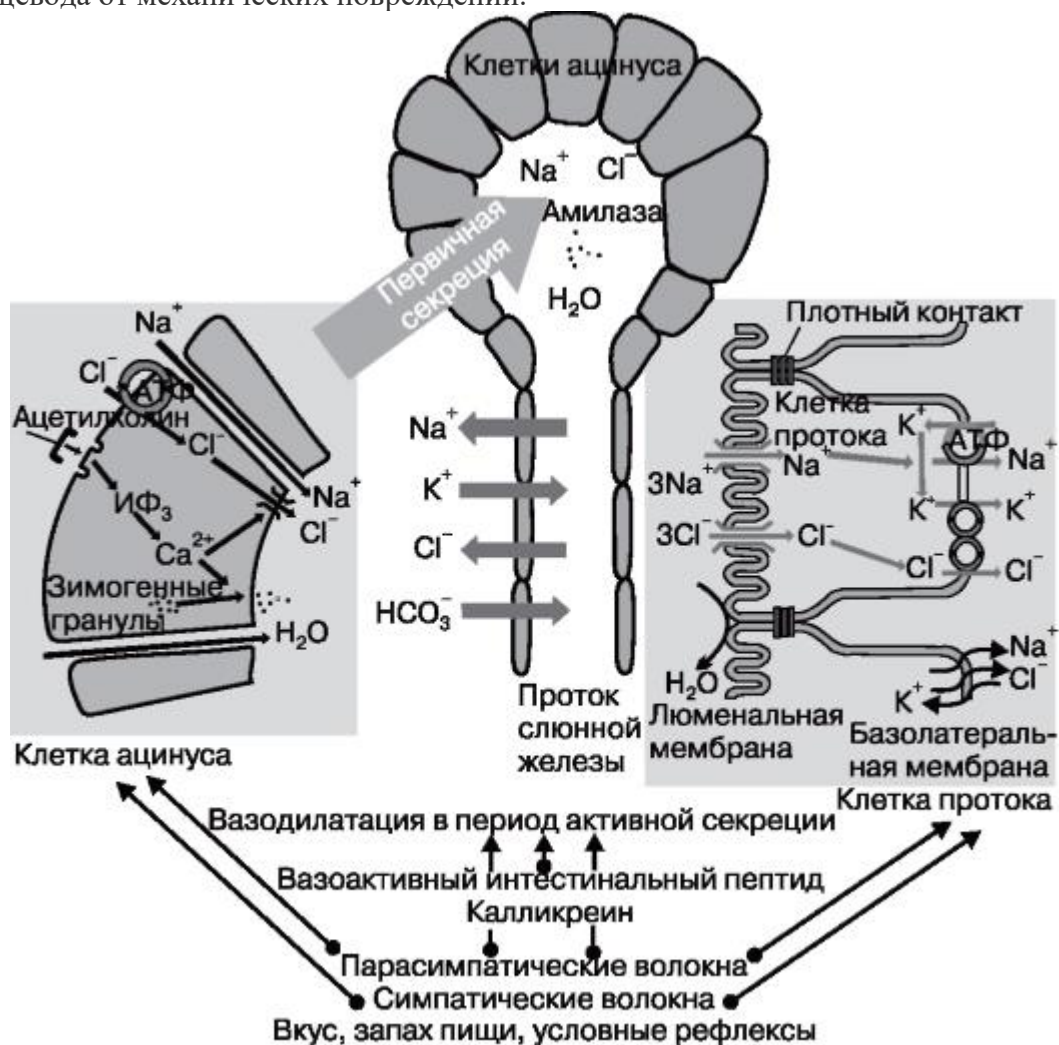


Рис. 13.2. Механизм секреции слюны и его контроль. Продукция первичной слюны осуществляется клетками ацинусов слюнных желез. Первичная слюна - это изотонический раствор, компоненты которого продуцируются в основном механизмами активного транспорта. В протоках слюнных желез происходит изменение ионного состава первичной слюны, из которой реабсорбируются в основном ионы натрия и хлора

Механизм секреции слюны. Клетки ацинусов слюнных желез секретируют в просвет желез сложную смесь мукопротеинов и мукополисахаридов, растворенных в воде. Ионный состав секрета клеток ацинусов слюнных желез идентичен таковому во внеклеточной жидкости. Секреция серозной слюны осуществляется при участии

механизмов первичного и вторичного активного транспорта. Ацинарные клетки с помощью механизма активного транспорта секретируют изотоничную плазму крови *первичную слюну* (рис. 13.2). Изменение ионного состава слюны происходит в основном за счет реабсорбции ионов Na и Cl клетками протоков слюнных желез и секреции в просвет слюнных протоков некоторого количества ионов K и HCO₃. Для воды эпителий протоков непроницаем, поэтому слюна становится гипотоничной и щелочной при движении по протокам слюнных желез.

Регуляция секреции слюны осуществляется рефлекторно слюноотделительным центром продолговатого мозга (рис. 13.3). Нейроны центра слюноотделения активируются при раздражении компонентами пищи механо-, хемии терморецепторов тканей ротовой полости. Афферентными волокнами для центра слюноотделения являются V, VII, IX, X пары черепно-мозговых нервов. Эфферентными волокнами, по которым передаются нервные импульсы к подъязычным и подчелюстным слюнным железам, являются преганглионарные парасимпатические нервы, которые входят в состав барабанной струны (ветвь VII пары) к подъязычному и подчелюстному ганглиям, расположенным в теле соответствующих желез. Постганглионарные парасимпатические нервы этих ганглиев иннервируют секреторные клетки и гладкомышечные клетки сосудов в пределах желез. Эфферентными волокнами, по которым передаются нервные импульсы к околоушным железам, являются преганглионарные парасимпатические волокна, которые идут от нейронов нижнего слюноотделительного ядра продолговатого мозга к ушному узлу в составе IX пары черепно-мозговых нервов. Постганглионарные парасимпатические волокна направляются к секреторным клеткам и гладкомышечным клеткам сосудов околоушных слюнных желез.

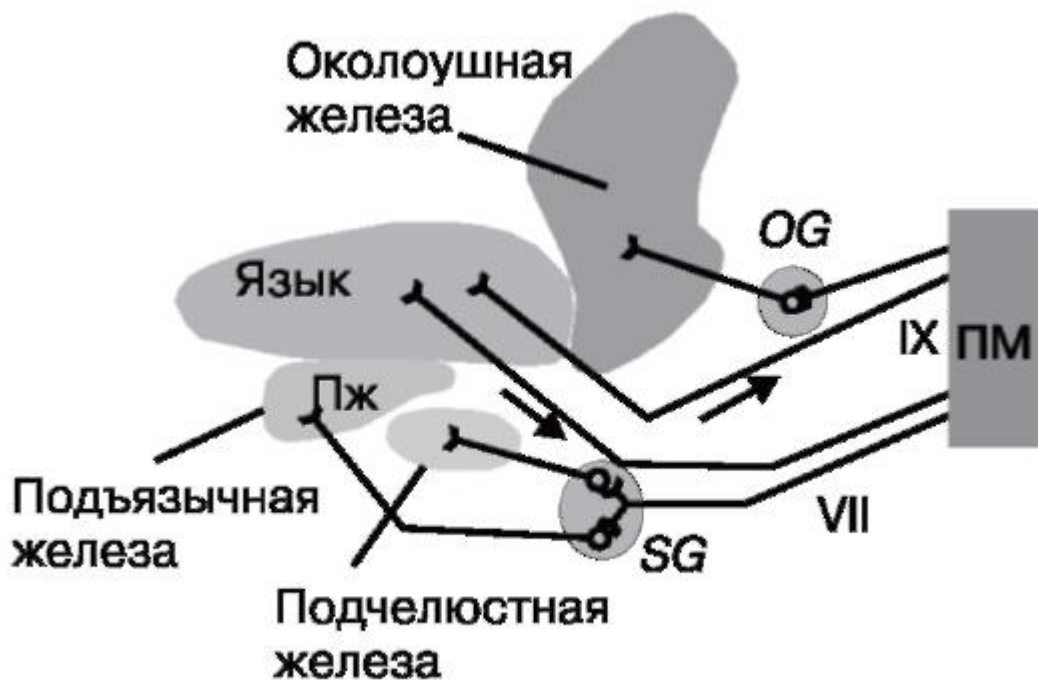


Рис. 13.3. Регуляция секреции в слюнных железах, осуществляемая парасимпатической нервной системой: IX - языкоглоточный нерв; VII - *chorda tympani*, SG - подчелюстной ганглий; OG - ушной ганглий. Стрелками показаны афферентные волокна от рецепторов слизистой оболочки рта и рецепторов вкуса

Симпатическая регуляция слюнных желез осуществляется через прегангионарные симпатические аксоны нейронов боковых рогов II-VI грудных сегментов спинного мозга, которые прерываются в верхнем шейном симпатическом ганглии. Постганглионарные симпатические волокна иннервируют сосуды слюнных желез, регулируя в них интенсивность кровотока.

Во время приема пищи возбуждение нейронов верхнего ядра слюноотделительного центра через преганглионарные и постганглионарные парасимпатические волокна барабанной струны достигают подъязычных и подчелюстных слюнных желез. В окончаниях парасимпатических постганглионарных волокон выделяется ацетилхолин, который активирует glanduloциты и одновременно вызывает расширение кровеносных сосудов в теле слюнных желез. В результате усиливается секреторный процесс и одновременно увеличивается кровоснабжение железы. Во время приема пищи возбуждение нейронов нижнего слюноотделительного ядра центра через преганглионарные и постганглионарные парасимпатические волокна передается к клеткам и сосудам околоушных слюнных желез, вызывая серозную секрецию. Возбуждение парасимпатических нервов, а также паракринные и/или аутокринные агенты, высвобождаемые клетками слюнных желез, например, вазоактивный интестинальный пептид, вызывают вазодилатацию и рост кровотока в слюнных железах, что необходимо для образования первичной слюны и модификации ее состава в протоках.

Норадреналин, выделяющийся из окончаний симпатических нервов, стимулирует секрецию богатой ферментами слюны. В период активной секреции слюны локальный вазодилататор калликреин, секретлируемый клетками слюнных желез, действует на кининоген плазмы, продуцируя очень сильные вазодилататоры кинины. В результате в слюнных железах во время секреции слюны поддерживается интенсивный кровоток, необходимый для процессов секреции ее компонентов. Миоэпителиальные клетки ацинусов слюнных желез и протоков сокращаются под влиянием парасимпатической и симпатической активности, проталкивая первичную богатую ферментами слюну из ацинусов по протокам в период активной секреции. Количество выделяющейся слюны на грамм ткани слюнных желез является самым значительным из всех экзокринных желез организма человека.

Поступающие в продолговатый мозг афферентные импульсы возбуждают также чувствительные нейроны одиночного пучка, по аксонам которых сенсорные импульсы достигают ядер таламуса, где они переключаются на таламокортикальные пути и достигают коркового представительства вкусовой сенсорной системы (в области роландовой борозды). В коре больших полушарий сенсорная информация переключается на эфферентные корковые нейроны, аксоны которых передают эфферентные импульсы на парасимпатические и симпатические ядра гипоталамуса. Нисходящие влияния от парасимпатических ядер активируют бульбарный слюноотделительный центр, а от симпатических ядер - активируют преганглионарные симпатические нейроны II-V грудных сегментов спинного мозга, где возбуждение переключается на постганглионарные симпатические волокна.

Жевание

Жевание - физиологический процесс, при котором пища во рту размельчается на мелкие фрагменты и перемешивается со слюной. При этом формируется пищевой комок мягкой консистенции, который легко глотается. Жевание у человека регулируется произвольно при участии двигательных зон коры головного мозга (произвольная регуляция) и рефлекторно при участии центра жевания продолговатого мозга (рефлекторная регуляция). На уровне коры больших полушарий происходит переключение сенсорных импульсов, идущих от рецепторов тканей ротовой полости, на эфферентные двигательные нейроны, которые по нисходящим путям посылают регулирующие влияния к центру жевания продолговатого мозга. Двигательная кора посылает прямые и не прямые синаптические входы к мотонейронам жевательных мышц. Прямые синаптические входы представляют собой незначительную часть корковых влияний на жевательную функцию. Рефлекторная регуляция жевания осуществляется через ядра продолговатого мозга в ответ на раздражение рецепторов ротовой полости в результате давления пищевым комком на механорецепторы тканей десен, твердого нёба и языка. Многочисленные рецепторы регулируют жевание у человека: мышечные веретена

жевательных мышц, поднимающих нижнюю челюсть, сухожильные органы Гольджи жевательных мышц, механорецепторы суставов нижней челюсти, быстроадаптирующиеся рецепторы кожи лица и слизистой ротовой полости, а также периодонтальные механорецепторы.

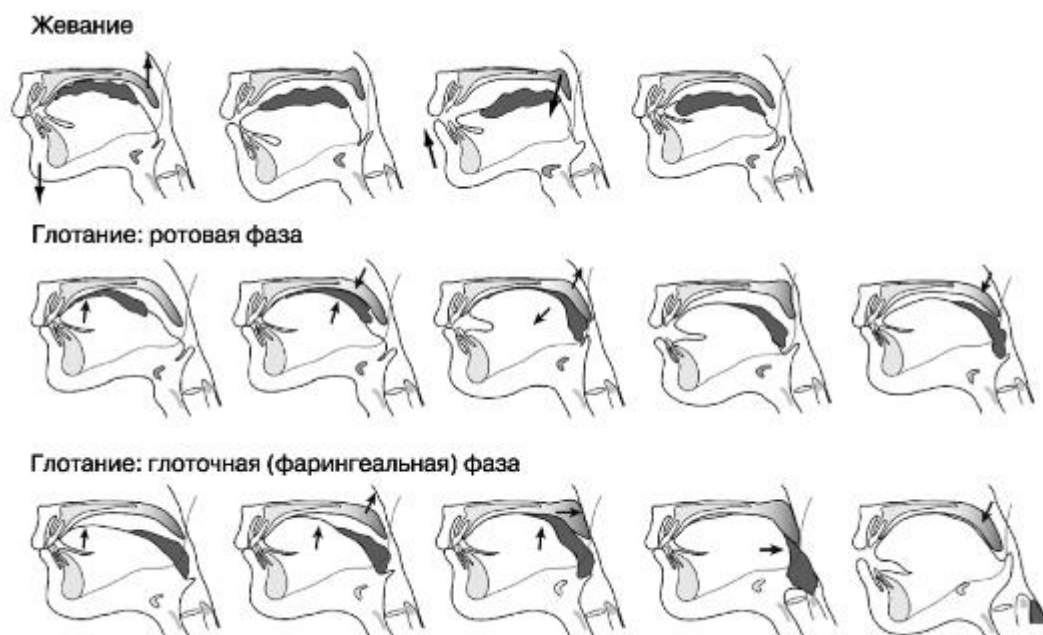


Рис. 13.4. Схематическое изображение процессов жевания и глотания. Регуляция жевания осуществляется ритмическим генератором жевания, активность которого генерируется группой нервных клеток, расположенных в медиальной ретикулярной формации продолговатого мозга между двигательным корешком тройничного нерва и нижней оливой. Генератор вызывает торможение мотонейронов жевательных мышц, поднимающих нижнюю челюсть одновременно с возбуждением таковых, вызывающих расслабление жевательных мышц. Генератор затем вызывает возбуждение мотонейронов, «поднимающих» нижнюю челюсть. Процессы опускания и поднимания нижней челюсти жевательными мышцами регулируются механизмом обратной связи при участии сенсорных сигналов от рецепторов ротовой полости. Глотание у человека регулируется центральным генератором паттерна глотания, который находится в продолговатом мозге

Эфферентные сигналы поступают из центра жевания к жевательным мышцам по эфферентным нервам *n. trigeminus*, *n. glossopharyngeus*, *n. vagus*. Активация механорецепторов вызывает рефлекторное торможение центра жевания и расслабление жевательных мышц, что ведет к релаксации мышц и опусканию нижней челюсти. Снижение давления в ротовой полости в результате расслабления жевательных мышц уменьшает стимуляцию механорецепторов, что способствует активации центра жевания и вызывает новый цикл жевательных движений.

Жевание переходит в рефлекторный акт глотания (рис. 13.4), если пищевой комок проталкивается движением языка ближе к его основанию. Раздражение механорецепторов слизистой мягкого нёба пищевым комком стимулирует афферентные волокна *n. glossopharyngeus*, интернейронов ядер одиночного пути и ядер черепно-мозговых нервов (V, VII, X-XII) продолговатого мозга, а также нейронов шейных сегментов C₁-C₃ и вызывает сложно координированный глотательный рефлекс.

Глотание

Глотание - сложный рефлекс, возникающий при стимуляции рецепторов растяжения стенок глотки пищевым комком или жидкостью, продвигаемыми в заднюю часть рта движением языка. Физиологический процесс глотания регулируют нейроны четырех двигательных ядер черепно-мозговых нервов, которые координируют сокращение 25 мышечных групп, обеспечивающих глотание. Произвольная регуляция глотания

регулируется нейронами таламуса, островковой корой, и частью пост- и прецентральной извилины, а также мозжечком.

При рефлекторном акте глотания возникает сокращение одних и расслабление других мышц пищеварительного канала, и пищевой комок переводится через глотку и пищевод в желудок. Раздражение рецепторов стенки глотки и пищевода вызывает поток афферентных сигналов в центр глотания продолговатого мозга, который регулирует глотательный рефлекс. В пределах продолговатого мозга глотание регулируется двумя группами нейронов. Одна группа нейронов расположена в области ядра одиночного пути. Нейроны активны во время фарингеальной, а также пищеводной фаз глотания. Вторая популяция нейронов локализована в вентролатеральной области продолговатого мозга и состоит из интернейронов. Синаптическое взаимодействие тормозной и возбуждающей субпопуляций нейронов продолговатого мозга образует так называемый генератор центрального паттерна жевания.

Глотательный рефлекс состоит из трех фаз: ротовой, глоточной и пищеводной. *Ротовая фаза* является произвольной (т. е. она может управляться осознанно человеком). Во время ротовой фазы из пережеванной во рту, смоченной слюной и ставшей скользкой пищи формируется пищевой комок объемом около 5-15 мл. Движениями языка и щек болюс перемещается на спинку языка. Сокращениями мышц языка пищевой комок прижимается к твердому нёбу и переводится на корень языка за передние нёбно-язычные дужки.

Глоточная фаза - быстрая, короткая, непроизвольная. При продвижении пищевого комка в глотку раздражение рецепторов корня языка вызывает сокращение мышц, приподнимающих мягкое нёбо, что препятствует попаданию пищи в носовую полость. Сигналы из центра глотания в этот момент тормозят дыхательный центр, и возникает кратковременная остановка дыхательных движений. Движениями языка пищевой комок проталкивается в глотку. При этом происходит сокращение мышц, смещающих подъязычную кость вверх и вызывающих поднятие гортани. Под давлением пищевого комка опускается надгортанник, закрывая вход в трахею, что препятствует попаданию пищи в дыхательные пути. Одновременно давление в полости рта повышается, а в глотке снижается, способствуя, таким образом, перемещению пищевого комка в глотку. Обратному движению пищевого комка в ротовую полость препятствуют поднявшийся корень языка и плотно прилегающие к нему нёбно-язычные дужки. Как только сокращение мышц языка продвигает пищу далее в глотку, надгортанник поднимается, и открывается голосовая щель. Длительность первых двух фаз акта глотания - примерно одна секунда. Глоточную фазу рефлекторного акта глотания человек не может остановить произвольно.

Следующая стадия глотания называется *пищеводной*. В эту стадию пищевой комок продвигается сокращением гладких мышц пищевода в желудок. Пищеводная фаза - непроизвольная и, по сравнению с предыдущей, медленная и длительная. Ее продолжительность при проглатывании пищевого комка составляет 8-9 секунд, а жидкости - 1-2 секунды. В стенке верхней трети пищевода находятся поперечнополосатые мышцы, которые образуют *верхний пищеводный сфинктер*. Далее нижние две трети стенки пищевода представлены гладкими мышцами, которые образуют в месте перехода пищевода в желудок *нижний пищеводный сфинктер*. Оба сфинктера вне приема пищи находятся в тоническом сокращении. Пищеводная фаза глотания начинается с рецептивного расслабления верхнего пищеводного сфинктера. Центр глотания активируется афферентными сигналами от рецепторов слизистой глотки, которые раздражаются при давлении на слизистую оболочку пищевым комком. Верхний пищеводный сфинктер рефлекторно закрывается после прохождения через него пищевого комка, поскольку последний стимулирует рецепторы слизистой пищевода, расположенные тотчас ниже области сфинктера. По пищеводу пища продвигается благодаря перистальтическим волнам в среднем за 8-9 секунд. Раздражение рецепторов

слизистой оболочки пищевода пищевым комком в области нижнего пищеводного сфинктера вызывает его *рецептивное расслабление*, и пищевой комок проходит в желудок. Нижний пищеводный сфинктер расслабляется также под влиянием импульсов волокон *n. vagus* и медиатора вазоактивного интестинального пептида. Сфинктер остается открытым весь период глотания и далее закрывается, как только пищевой комок поступает в желудок. Как правило, вне приема пищи желудочно-пищеводный сфинктер находится в тоническом сокращении, препятствуя рефлюксу (обратное забрасывание) кислого содержимого желудка в пищевод.

Регуляция глотания - это пример рефлекса, который осуществляется благодаря координированному синаптическому взаимодействию между нейронами глотательного центра. Центр регулирует координированное сокращение как поперечнополосатых мышечных волокон верхнего отдела пищеварительного тракта, так и гладкомышечных волокон, которые иннервируются вегетативными нервами. Одновременно во время глотания афферентные нервные волокна от механорецепторов стенки пищевода посылают сигналы в центр глотания, который регулирует сокращение мышц в зависимости от объема и консистенции пищевого комка. Например, если большой пищевой комок не может продвигаться по пищеводу с помощью первичной перистальтической волны, то раздражение механорецепторов его стенки вызывает более сильные сокращения гладких мышц в результате возникновения повторной рефлекторной перистальтической активности (вторичные перистальтические волны).

Секреция слизи в пищеводе

Секреция слизи в пищеводе выполняет защитную функцию, покрывая тонким слоем мукополисахаридов его слизистую оболочку. Наиболее выражена секреция слизи в пищеводе вблизи желудочно-пищеводного сфинктера. Мукополисахариды слизи не подвергаются действию пищеварительных соков желудка и имеют амфотерные свойства. Нейтрализации кислого содержимого желудка при обратном забрасывании в пищевод способствует щелочная реакция проглатываемой слюны.

Секреция слизи осуществляется клетками слизистой оболочки всех последующих отделов пищеварительного тракта. Основная функция слизи - защита слизистых оболочек пищеварительного тракта от механических и химических факторов пищи, а также от соляной кислоты и протеолитических ферментов пищеварительных соков.

13.3. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ЖЕЛУДКЕ

Желудок обладает секреторной, моторной и в меньшей степени всасывательной функциями. В желудке депонируется пища, которую человек принимает за относительно короткое время. При этом дно желудка служит для нее основным резервуаром. Пища поступает в желудок, смешанная со слюной, под действием ферментов которой происходит переваривание углеводов. Активность ферментов слюны сохраняется некоторое время в желудке, пока кислотность желудочного сока не останавливает их ферментативную активность.

В желудке пища подвергается физическому и химическому измельчению в результате действия соляной кислоты и ферментов желудочного сока. Образующийся химус выводится в виде мелких частиц пищи в двенадцатиперстную кишку.

Функции секреции желудочных желез

Пищеварительная функция желудка реализуется соляной кислотой желудочного сока, которая гидролизует жир и крахмал. Белки более устойчивы к действию кислотного гидролиза, поэтому они расщепляются протеолитическими ферментами до полипептидов. Кислая среда желудочного содержимого способствует обеззараживанию пищи от содержащихся в ней микроорганизмов (*защитная функция*). Секретируемая в желудке слизь защищает его слизистую оболочку от действия собственного

пищеварительного сока, а также от механического и химического действия компонентов пищи.

Экзокринная и эндокринная секреция в желудке. Многочисленные трубчатые железы слизистой верхнего отдела желудка - тела и дна - секретируют слизь, соляную кислоту и энзимный предшественник пепсиноген. Нижний отдел желудка - привратник - представлен толстым слоем гладкомышечных волокон. Железы этого отдела желудка секретируют незначительное количество соляной кислоты, но содержат эндокринные клетки, которые секретируют гормон *гастрин*. Parietalные клетки желез желудка секретируют соляную кислоту и внутренний фактор, а главные клетки секретируют пепсиноген. Многочисленные энтерохромаффинные клетки трубчатых желез желудка секретируют паракринный агент *гистамин* и пептидный месенджер - *соматостатин*.

Состав желудочного сока. Важнейшим компонентом желудочного сока является соляная кислота (HCl), которая секретируется в концентрации 150 ммоль/л. Кислотность желудочного сока колеблется по величине в зависимости от состава пищи, нейтрализации соляной кислоты щелочными компонентами желудочного сока. Минимальные значения pH желудочного сока достигают 1-2 единиц. Концентрация ионов водорода в просвете желудка примерно в 3 млн раз выше, чем в плазме крови.

Пепсины желудочного сока - это протеолитические ферменты, которые относятся к эндопептидазам. Ферменты секретируются в неактивной форме в виде пепсиногенов и активируются при pH ниже 5,0. Содержащиеся в желудочном соке слизь и бикарбонат (HCO₃) защищают слизистую оболочку от механических компонентов пищи и пищеварительного действия собственных секретов. Слизь содержит воду и гликопротеин муцин (50 г/л). Внутренний фактор, секретируемый в желудке, необходим для абсорбции витамина B₁₂ в тонкой кишке. В составе желудочного сока содержатся неорганические компоненты: вода, катионы H, Na, K, Mg, анионы Cl, HPO₄, SO₄.

Механизм секреции соляной кислоты. В желудок секретируется примерно 2 л желудочного сока в сутки. Внутриклеточная концентрация ионов водорода поддерживается за счет реакции CO₂ и H₂O, а затем H ионы транспортируются против концентрационного градиента через люминальную мембрану АТФ зависимым H, K-насосом в просвет канальца желудочной железы, а затем в полость желудка (рис. 13.5). Реакция CO₂ и H₂O катализируется ферментом *карбоангидразой*. HCO₃ выводится через базолатеральную мембрану обкладочных клеток в обмен на ионы Cl, которые затем пассивно диффундируют через хлорные каналы люминальной мембраны в просвет канальца. Ионы K диффундируют также по концентрационному градиенту через эту мембрану в каналец обкладочной клетки. Высокое содержание [K⁺] и [Na⁺] в цитоплазме обкладочных клеток поддерживается Na-, K-АТФазой базолатеральной мембраны. Конечный результат этих процессов - высокая концентрация H-ионов и Cl в просвете канальца и образование HCl.

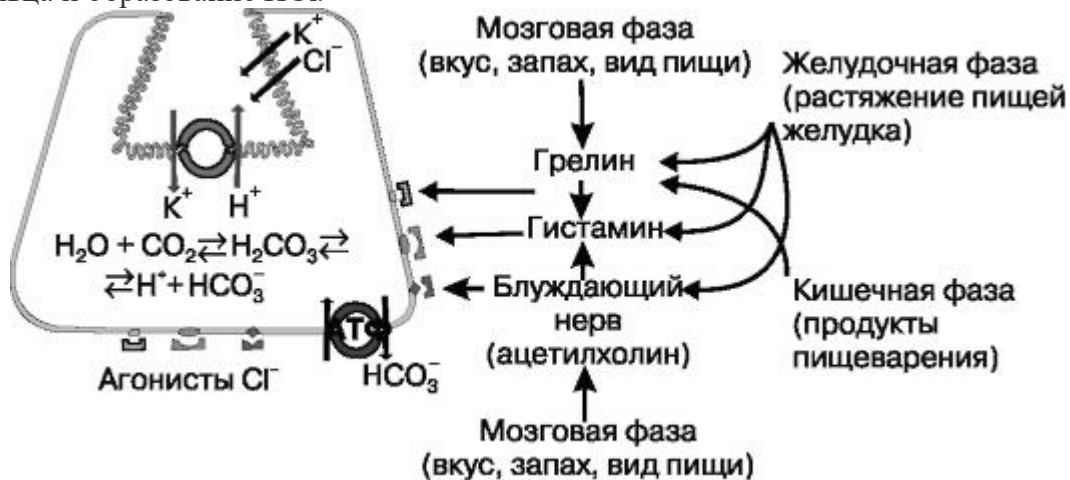


Рис. 13.5. Продукция париетальными клетками желудка соляной кислоты и гуморальный контроль ее секреции.

Активность механизма секреции соляной кислоты в париетальных клетках обусловлена участием вторичных посредников, высвобождающихся после связывания агонистов с поверхностными рецепторами на базолатеральной мембране клеток. Основной внутриклеточный посредник - ионы кальция. Увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция увеличивает активность H^+/K^+ обменной помпы и стимулирует секрецию соляной кислоты. Увеличение концентрации ионов кальция вызывается инозитол3-фосфатом, который высвобождается из мембраны париетальной клетки после связывания агониста с мембранными рецепторами к грелину, гистамину или ацетилхолину. Гистамин оказывает стимулирующий эффект на секрецию соляной кислоты через внутриклеточный посредник, циклический АМФ. Одновременная активация агонистами двух или трех типов мембранных рецепторов производит наибольший эффект на секрецию соляной кислоты в париетальных клетках

Нейрогуморальная регуляция функции обкладочных клеток желудка. Четыре химических посредника регулируют встраивание H^+ , K^+ -АТФазы в мембрану клеток, секретирующих соляную кислоту: гастрин, ацетилхолин, гистамин и соматостатин. Мембраны париетальных клеток содержат рецепторы ко всем этим четырем агентам. Соматостатин тормозит в клетках солянокислотную секрецию, а три других агента - ее стимулируют. Наиболее сильный стимулятор секреции соляной кислоты - гистамин, который усиливает эффекты солянокислотной секреции гастрина и ацетилхолина. Стимуляция секреции соляной кислоты осуществляется через три типа рецепторов на мембране обкладочных клеток: это рецепторы к полипептидному гормону гастрину, H_2 подтип рецепторов для местного медиатора гистамина и М-тип рецепторов для нейротрансмиттера ацетилхолина. Связывание агониста с каким-либо из этих рецепторов на мембране обкладочных клеток увеличивает внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} , которые вызывают секрецию соляной кислоты. *Гистамин* оказывает эффект на клетки через внутриклеточный посредник - цАМФ и последующее увеличение концентрации фермента аденилатциклазы. Гистамин секретируется энтерохромаффинными клетками слизистой желудка, расположенными вблизи париетальных клеток, и действует на них паракринно, т. е. через внеклеточную жидкость.

Главным стимулятором функции энтерохромаффинных клеток является медиатор ацетилхолин. При этом каждый агонист стимулирует париетальные клетки двумя путями: прямым действием на париетальные клетки и непрямым - через стимуляцию секреции гистамина. Гистамин вызывает сильный эффект вазодилатации в слизистой оболочке желудка, а интенсивный кровоток в них способствует процессу секреции соляной кислоты. Гормон *гастрин* секретируется G-клетками слизистой привратника и G-клетками двенадцатиперстной кишки. Эти разные по молекулярной структуре гормоны достигают париетальных клеток желудочных желез с кровью и стимулируют в них секрецию гастрина. Аналогично действуют на секрецию гастрина аминокислоты и пептиды желудочного содержимого. *Ацетилхолин* выделяется из парасимпатических нервных окончаний в теле желудка и в непосредственной близости от париетальных клеток. Он стимулирует эти клетки через M_2 -подтип рецепторов прямо, вызывая открытие Ca^{2+} -каналов и движение ионов Ca^{2+} внутрь клеток. Из нервных окончаний блуждающего нерва в области привратника выделяется гастрин-освобождающий пептид, который связывается с мембранными рецепторами G-клеток и вызывает высвобождение из них гастрина в кровь. Гормон через кровь достигает париетальных клеток желудочных желез, связывается с мембранными рецепторами этих клеток и стимулирует в них секрецию ферментов желудочного сока.

Регуляция секреции соляной кислоты во время приема пищи осуществляется в течение мозговой, желудочной и кишечной фаз. *Мозговая фаза* регуляции секреции соляной кислоты активируется посредством сенсорных систем зрения, обоняния, когда

вид, запах и другие сигналы, связанные с приемом пищи, по типу условного рефлекса вызывают активацию нейронов ядер блуждающего нерва продолговатого мозга. Нервные импульсы по волокнам блуждающего нерва достигают его терминалей, вызывая экзоцитоз медиаторов, ацетилхолина и гастрин-освобождающего пептида, которые стимулируют в обкладочных клетках желудочных желез солянокислую секрецию. После поступления пищи в желудок начинается *желудочная фаза* регуляции солянокислой секреции. Секреция активируется в результате стимуляции рецепторов растяжения стенки желудка, и увеличение активности энтеральной нервной системы, которая прямо или через гастрин и гистамин стимулирует париетальные клетки. Этот физиологический механизм активируется во время желудочной фазы регуляции солянокислой секреции. По мере нахождения пищи в желудке происходит адаптация рецепторов растяжения к действующему стимулу, что ведет к снижению активности механизма регуляции солянокислой секреции. Однако секреция гастрина дополнительно возрастает по мере переваривания и всасывания в кровь аминокислот и пептидов в тонком кишечнике. *Кишечная фаза* начинается с момента поступления химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. Первоначально это обусловлено стимуляцией дуоденальных G-клеток, секретирующих гастрин. По мере высвобождения под действием кислого химуса в двенадцатиперстной кишке так называемых энтерогастронов тормозится секреция HCl. Секретин, вызывающий секрецию поджелудочного сока, тормозит секрецию HCl либо путем торможения высвобождения гастрина из G-клеток, либо уменьшает действие гастрина на париетальные клетки. Жирные кислоты в содержимом двенадцатиперстной кишки вызывают секрецию желудочного тормозного пептида и холецистокинина, которые тормозят секрецию гастрина G-клетками, и, как следствие, уменьшается активность механизма регуляции солянокислой секреции.

Регуляция секреции пепсиногенов. Пепсин желудочного сока секретируется главными клетками желудочных желез в форме неактивного предшественника пепсиногена. Низкие величины pH желудочного сока изменяют форму молекулы пепсиногена, при которой ее активное место может действовать на другие молекулы пепсиногена, отщепляя небольшую аминокислотную цепочку от их конца. Это расщепление превращает пепсиноген в активную форму - пепсин. Поэтому активация пепсина - это аутокаталитический процесс по типу положительной обратной связи.

Пепсин активен при высокой концентрации H-ионов в желудочном соке. Фермент становится неактивным при переходе с химусом в тонкую кишку, где ионы водорода нейтрализуются ионами бикарбоната, секретируемыми в поджелудочной железе.

Во время мозговой, желудочной и кишечной фаз регуляции желудочной секреции большинство факторов, которые стимулируют или тормозят солянокислую секрецию, оказывают такой же регулирующий эффект на секрецию пепсиногена. Функция главных клеток желудочных желез регулируется нейронами ядер блуждающего нерва продолговатого мозга, а также гормонами секретин и холецистокинин. Нейрогуморальные механизмы регуляции секреции пепсиногенов активируют их высвобождение из зимогенных гранул в главных клетках слизистой желудка.

Роль секреции слизи в желудке. Слизь секретируется в желудке добавочными клетками и клетками поверхностного эпителия. Наряду с муцином эти клетки продуцируют ионы бикарбоната. Слизь как смесь мукопротеинов и мукополисахаридов покрывает слоем порядка 200 мкм слизистую оболочку желудка, препятствуя ее механическому и химическому повреждению. Ионы водорода диффундируют внутрь слоя молекул муцина, в результате повышается pH у поверхности клеток слизистой оболочки. Щелочная среда вблизи клеток слизистой оболочки желудка возрастает за счет секреции HCO_3^- из поверхностных эпителиальных клеток желудка. Ионы водорода реагируют с HCO_3^- , образуя CO_2 и H_2O . В результате вблизи мембраны клеток поверхностного эпителия слизистой желудка поддерживается величина pH на уровне 7,0. Растяжение стенки желудка объемом пищи и раздражение механорецепторов слизистой оболочки

желудка стимулирует образование в добавочных клетках и клетках поверхностного эпителия простагландинов, роль которых заключается в стимуляции продукции слизи и HCO_3^- .

Моторная функция мускулатуры желудка

Пустой желудок имеет объем порядка 50 мл, а диаметр его просвета лишь несколько больше, чем таковой у тонкого кишечника. Во время глотания гладкие мышцы дна и тела расслабляются до начала наполнения желудка пищей, а его объем может достигать 1,5 л, что называется рецептивным расслаблением. *Рецептивное расслабление* гладких мышц желудка, таким образом, является компонентом глотательного рефлекса и регулируется активностью парасимпатических нервов, идущих к желудку от энтеральных нервных сплетений, и координируется центром глотания продолговатого мозга. Оксид азота и серотонин, высвобождаемые из энтеральной нервной системы, обуславливают эту релаксацию.

Механизм рецептивного расслабления гладких мышц приспособливает мускулатуру дна желудка к объему принимаемой пищи. Нейротрансмиттерами рецептивного расслабления являются АТФ и вазоактивный интестинальный пептид, выделяющиеся из окончаний *n. vagus*.

Роль моторики желудка в пищеварении. Сокращение гладких мышц стенки желудка перемешивает пищу с желудочным соком и способствует порционному выведению химуса в двенадцатиперстную кишку.

Гладкие мышцы желудка генерируют перистальтические волны в ответ на поступление в него пищи. Волна перистальтики начинается в теле желудка и достигает привратника. При этом происходит перемешивание содержимого с соляной кислотой и пепсином. Волна перистальтики, достигая привратника, вызывает более сильное сокращение, которое закрывает пилорический сфинктер. В результате этого при каждой перистальтической волне небольшое количество химуса поступает в двенадцатиперстную кишку. Под действием сильного сокращения гладких мышц пилорического сфинктера содержимое антрального отдела возвращается назад в тело желудка. Ритм (три в минуту) генерируется пейсмекерными клетками продольного гладкомышечного слоя желудка. Эти гладкомышечные клетки имеют спонтанные циклы деполяризации-реполяризации (медленные волны), называемые *базальным электрическим ритмом* желудка. Медленные волны распространяются электротонически через плотные контакты вдоль продольного мышечного слоя желудка и вызывают аналогичные волны в циркулярном мышечном слое. Возбуждающие нейротрансмиттеры и гормоны действуют на гладкие мышцы желудка, усиливая деполяризацию мембраны гладкомышечных клеток. На пике медленных волн деполяризации заряда мембраны клетки могут генерировать потенциалы действия, что вызывает более сильное мышечное сокращение, чем таковое при медленных волнах деполяризации. Количество потенциалов действия, генерируемых в гладкомышечных волокнах стенки желудка, обуславливает силу сокращения гладких мышц желудка. Поэтому частота сокращений гладких мышц желудка генерируется базальным электрическим ритмом, а сила сокращения и количество химуса, эвакуируемого из желудка, обусловлены действием нервных и гуморальных стимулов на гладкомышечные клетки антрального отдела желудка. Нервные и гуморальные регуляторы солянокислой секреции в желудке в равной степени участвуют в регуляции моторики желудка. Например, гастрин в высокой концентрации увеличивает силу антральных гладкомышечных сокращений. Растяжение стенки желудка также увеличивает силу антральных сокращений через коротко- и длинноаксонные рефлексы, активируемые раздражением механорецепторов стенки желудка. При этом чем больше пищи поступает в желудок, тем быстрее он опорожняется, и наоборот.

Чем меньше объем желудка, тем меньше сила желудочной моторики и частота эвакуации химуса в двенадцатиперстную кишку. Скорость опорожнения желудка возрастает при увеличении объема и уменьшении рН содержимого желудка. Напротив,

наполнение двенадцатиперстной кишки, увеличение рН и осмолярности ее содержимого уменьшают этот процесс. Состав пищи, в частности жиры, уменьшает частоту опорожнения желудка. Аналогичный эффект вызывает секретин, высвобождаемый в верхнем отделе тонкой кишки при поступлении в нее кислого химуса, и холецистокинин, секретируемый при высоком содержании аминокислот и жира в химусе тонкой кишки.

Вегетативные нервные волокна, иннервирующие гладкие мышцы желудка, регулируют моторику желудка, независимо от раздражения механорецепторов стенки желудка или тонкого кишечника. Например, уменьшение парасимпатической и увеличение симпатической активности тормозит моторику желудка.

Регуляция моторной функции желудка. Сокращения желудка с частотой три в минуту во время перемешивания и опорожнения пищи из него являются результатом координированного электромеханического сопряжения циркулярных слоев гладкомышечных клеток. Медленные волны сокращений желудка являются функцией его пейсмекерных гладкомышечных волокон. Они возникают в результате спонтанной деполяризации входящим током ионов кальция мембраны продольных гладкомышечных клеток в области перехода дна в тело желудка и сопровождаются низкоамплитудной сократительной активностью. Медленные волны деполяризации распространяются в сторону тела и антрального отдела со скоростью 0,8-4,0 см/с (рис. 13.6). Мышцы дна желудка электрически не активны. Электрическими проявлениями, лежащими в основе сокращений циркулярных гладких мышц желудка (перистальтики), является периодическая деполяризация их мембранного потенциала по типу плато или генерации потенциалов действия.

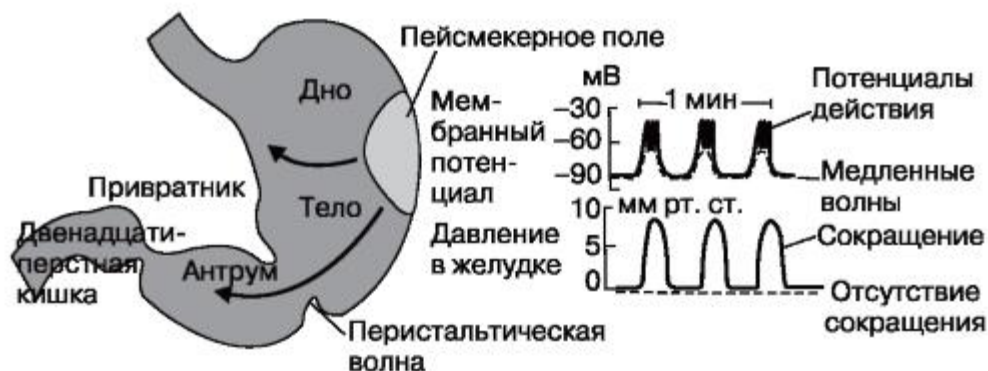


Рис. 13.6. Миоэлектрическая активность желудка. В проксимальном отделе тела желудка на большой кривизне расположено пейсмекерное поле желудка. В покое в гладкомышечных клетках пейсмекерного поля возникают медленные волны колебания мембранного потенциала с частотой 3 колебания в минуту, которые распространяются поперечно и дистально, мигрируя по гладкомышечным клеткам через преддверие до привратника без периодической сократительной деятельности желудка (пунктирная линия). После наполнения желудка пищей клетки пейсмекерного поля начинают генерировать серии потенциалов действия с частотой 3 колебания в минуту, которые вызывают перистальтические волны сокращения с той же частотой (сплошная линия). Стрелками показано направление распространения потенциалов действия по гладкомышечным волокнам стенки желудка и волн перистальтики. Клетки дна желудка не имеют пейсмекерной активности

Деполяризация продольных гладких мышечных волокон пейсмекерного поля желудка и генерация потенциалов действия - это быстрый процесс, обусловленный входящим Ca-током. При этом возникают сокращения циркулярных мышц желудка, которые периодически увеличивают тонус и/или внутрижелудочное давление. Эти факторы вызывают наиболее интенсивное перемешивание и продвижение химуса к антральному отделу желудка. Моторика желудка координируется *интестинальными рефлексам*и, функция которых заключается в координации сократительной активности

гладких мышц разных отделов пищеварительного тракта. Например, растяжение химусом подвздошной кишки рефлекторно тормозит моторику желудка и уменьшает частоту эвакуации химуса в двенадцатиперстную кишку.

13.4. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ

Функции двенадцатиперстной кишки связаны с процессами секреции желчи и сока поджелудочной железы, которые необходимы для процессов пищеварения в тонком кишечнике. В двенадцатиперстной кишке происходит снижение концентрации ионов водорода в поступающей из желудка пищевой кашицы, что повышает pH и способствует проявлению активности ферментов сока поджелудочной железы и исключает раздражение соляной кислотой дистальных отделов тонкой кишки. Раздражение рецепторов слизистой двенадцатиперстной кишки компонентами химуса активирует секрецию панкреатических ферментов и желчи в зависимости от кислотности и химического состава поступающей в нее пищевой кашицы. Местные рефлекторные механизмы двенадцатиперстной кишки и желудка обеспечивают рефлекторную эвакуацию химуса из желудка в начальный отдел тонкой кишки путем регуляции закрывания-открывания привратника желудка. В кишечную фазу желудочной секреции нейрогуморальный механизм регуляции кислотности и пептической активности желудочного сока функционирует на уровне двенадцатиперстной кишки и желудка через секрецию интестинальных гормонов, влияющих на секреторную функцию желудка.

Пищеварительная функция поджелудочной железы

Поджелудочная железа выполняет эндокринную и экзокринную функции. Экзокринная функция железы обеспечивает процесс пищеварения питательных веществ химуса после его эвакуации из желудка в двенадцатиперстную кишку. Экзокринная часть поджелудочной железы секретирует ионы бикарбоната и большое число пищеварительных ферментов в протоки, которые открываются в общий проток, соединяющийся с желчным протоком тотчас до впадения этих протоков в двенадцатиперстную кишку. Ферменты секретируются клетками хвостовой части железы, в то время как ионы бикарбоната секретируются эпителиальными клетками протоков.

Механизм секреции ионов бикарбоната эпителиальными клетками протоков железы аналогичен таковому при секреции соляной кислоты в желудке. Однако движение ионов водорода и ионов бикарбоната через мембрану клеток происходит в противоположном направлении. Например, ионы водорода, которые образуются в результате реакции углекислого газа и воды в присутствии фермента карбоангидразы, активно транспортируются из клеток протоков с помощью Н-АТФазы в плазму крови, тогда как ионы бикарбоната секретируются в просвет протоков, а далее выводятся в двенадцатиперстную кишку, где они нейтрализуют кислую среду желудочного химуса при его поступлении в двенадцатиперстную кишку. Ферменты, которые секретируются поджелудочной железой, переваривают жир, углеводы, белки и нуклеиновые кислоты в жирные кислоты, сахара, аминокислоты и нуклеотиды соответственно (табл. 13.2).

Таблица 13.2. Основные ферменты поджелудочного сока и их пищеварительная активность

Фермент	Субстрат переваривания	Действие
Трипсин, химотрипсин	Белки	Разрушают пептидные связи в белках, образуют пептидные фрагменты
Карбоксипептидазы	Белки	Отделяют концевые аминокислоты от карбоксильного конца белка
Липаза	Жиры	Отделяет две жирные кислоты от

		триглицеролов, формируя свободные жирные кислоты и моноглицериды
Амилаза	Углеводы	Отделяет полисахариды до глюкозы и мальтозы
Рибонуклеазы	Нуклеиновые кислоты	Отделяют нуклеиновые кислоты для свободных дезоксирибонуклеаз, мононуклеотидов

Состав и свойства панкреатического сока. В состав сока входят H_2O , катионы (Na, K, Ca, Mg) и анионы (HCO_3 , Cl, HPO_4 , SO_4). Пищеварительными компонентами сока поджелудочной железы являются ферменты и ионы HCO_3 . Сок по составу изотоничен внеклеточной жидкости. В сутки панкреатического сока образуется 1,2-2,0 л, его pH - 8,0-8,3. Ионы бикарбоната секретируются клетками протоков поджелудочной железы. Концентрация этих ионов в соке варьирует от 30 ммоль/л в покое до 140-150 ммоль/л на максимуме секреции. Основная функция ионов бикарбоната - это нейтрализация кислого химуса, поступающего в двенадцатиперстную кишку из желудка.

Протеолитические ферменты, содержащиеся в соке поджелудочной железы, секретируются в неактивной форме (зимогены) и затем активируются в двенадцатиперстной кишке энтерокиназой, которая локализована на мембране эпителиальных клеток двенадцатиперстной кишки. Этот протеолитический фермент способствует образованию в двенадцатиперстной кишке из трипсиногена трипсина. *Трипсин* также является протеолитическим ферментом и способен активировать другие панкреатические зимогены, отделяя от их молекулы пептидные фрагменты. Это дополнительная роль трипсина к его пищеварительной функции.

Химотрипсин - протеолитический фермент, секретируемый в неактивной форме химотрипсиногена. Химотрипсин - это эндопептидаза, которая отличается от трипсина селективностью к аминокислотам. *Карбоксипептидаза* - протеолитический фермент, относится к эктопептидазам и отщепляет отдельные аминокислоты от терминального конца полипептидов, образованных в процессе воздействия на белки пепсина, трипсина и химотрипсина.

Непротеолитические ферменты, например амилаза, липаза и кофермент колипаза, секретируются в активной форме. Колипаза способствует абсорбции липазы на клетки слизистой оболочки тонкой кишки, повышая ее липолитическую активность.

Панкреатическая амилаза - гидролизует α -1,4-гликозидные связи полисахаридных цепей. *Липазы* - несколько ферментов, расщепляющих жир на жирные кислоты и моноглицериды. Другие ферменты - *рибонуклеазы* и *дезоксирибонуклеазы*, воздействуют на РНК и ДНК, *изластазы*, которые расщепляют соединительную ткань.

Регуляция секреторной функции поджелудочной железы включает три фазы: мозговую, желудочную и кишечную. *Мозговая фаза* обусловлена вкусовыми стимулами, активацией волокон *n. vagus*, секрецией из его окончаний ацетилхолина и вызванной этим медиатором секреции ферментов сока поджелудочной железы. *N. vagus* активируется при восприятии человеком вкуса и запаха пищи, под действием других стимулов, связанных с приемом пищи (вагусный рефлекс), а также в результате раздражения рецепторов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Желудочная фаза* начинается после поступления пищи в желудок и обусловлена активацией *n. vagus*, а также высвобождением гастринина и холецистокинина, стимулирующих секрецию ферментов клетками ацинусов поджелудочной железы. *Кишечная фаза* - это основная фаза секреции сока поджелудочной железы (рис. 13.7). Она начинается с момента поступления кислого химуса в двенадцатиперстную кишку, который стимулирует секрецию энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки кишки холецистокинина и секретина. Стимулами для энтерохромаффинных клеток, секретирующих холецистокинин, являются гипертоничность химуса, поступающего из желудка, а также содержание жиров, особенно жирных кислот с длинной цепью (пальмитиновая и стеариновая кислоты), а также аминокислот фенилаланина и метионина. Холецистокинин

и секретин связываются с рецепторами мембраны клеток ацинусов с образованием внутриклеточных вторичных посредников инозитол-3-фосфата и диацилглицерола. Инозитол-3-фосфат вызывает диффузию ионов Ca из внутриклеточных депо, а те, в свою очередь, активируют слияние зимогенных гранул с мембраной клеток ацинусов и последующий экзоцитоз ферментов.

В зависимости от состава принимаемой человеком пищи в соке поджелудочной железы изменяется соотношение секретируемых в ней ферментов. Бикарбонат образуется клетками протоков под действием гормона секретина, который секретируется S-клетками тощей кишки под влиянием низкого pH интестинальной жидкости. Затем гормон достигает с кровью клеток протоков поджелудочной железы и стимулирует секрецию бикарбоната. Чувствительность клеток протоков к секретину усиливают холецистокинин и ацетилхолин.

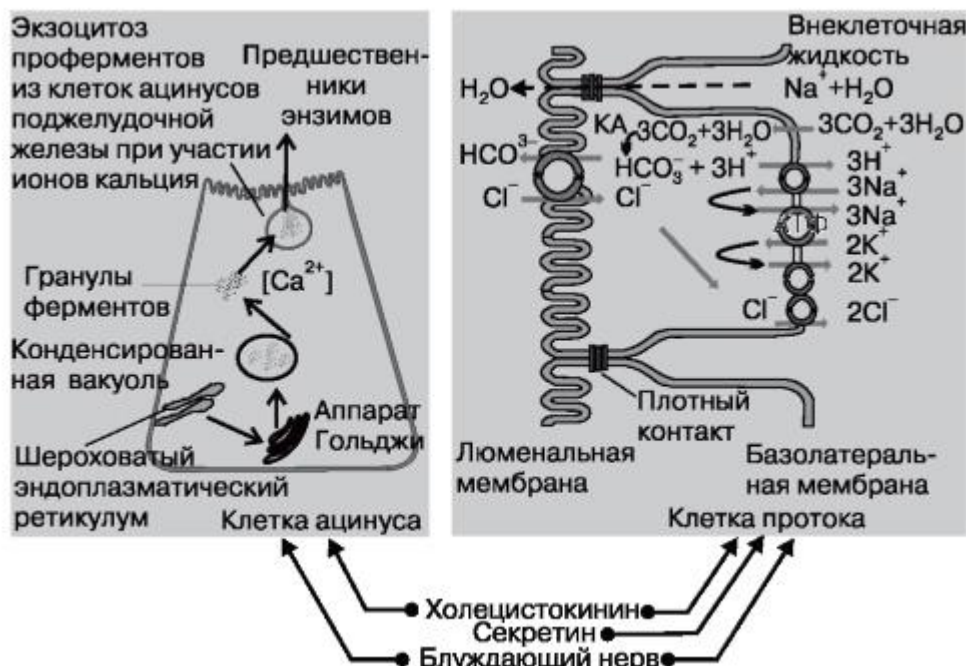


Рис. 13.7. Секреция в поджелудочной железе предшественников энзимов и бикарбоната поджелудочного сока и контроль поджелудочной секреции. Контроль экзокринной секреции в поджелудочной железе осуществляется на клеточном уровне при участии интестинальных гормонов. Контроль секреции на органном уровне осуществляется во время мозговой, желудочной и кишечной фаз секреции сока поджелудочной железы

Секреция ферментов и ионов бикарбоната в клетках поджелудочной железы регулируется разными механизмами. Панкреатическая секреция во время приема пищи увеличивается в основном под влиянием гормонов секретина и холецистокинина на клетки ацинусов и протоков поджелудочной железы. Секреция секретина возрастает при увеличении кислой среды в двенадцатиперстной кишке вследствие эвакуации химуса из желудка. Функцией секретина является регуляция секреции ионов бикарбоната клетками протоков поджелудочной железы. Секреция холецистокинина возрастает под действием концентрации жирных кислот и аминокислот, содержащихся в химусе двенадцатиперстной кишки. Холецистокинин в основном регулирует секрецию ферментов в ацинарных клетках поджелудочной железы. Оба гормона потенцируют действие друг друга на клетки поджелудочной железы.

Концентрация ионов водорода в химусе двенадцатиперстной кишки и жирные кислоты действуют на афферентные нервные окончания слизистой оболочки и рефлекторно увеличивают в ацинарных клетках и клетках протоков поджелудочной железы секрецию пищеварительных ферментов и ионов бикарбоната.

Большая часть секреторных процессов в поджелудочной железе регулируется во время кишечной фазы, но, тем не менее, секреторный процесс активируется во время мозговой, а также желудочной фазы регуляции секреции поджелудочной железы посредством парасимпатических влияний на клетки экзокринной части железы.

Пищеварительная функция печени

Пищеварительная функция печени подразделяется на секреторную, или желчеотделение, которое происходит непрерывно, и экскреторную, или желчевыделение, которое происходит во время поступления пищи в двенадцатиперстную кишку. Желчь постоянно через желчные каналы выводится из печени и накапливается в желчном пузыре. Желчевыделение из желчного пузыря (пузырная желчь) в двенадцатиперстную кишку начинается только после приема пищи. Во время пищеварения в двенадцатиперстную кишку начинает поступать желчь из печени (печеночная желчь). В сутки образуется 0,7-1,2 л желчи.

Пищеварительная роль желчи. Желчь секретируется клетками печени постоянно в огромное число небольших протоков или желчных канальцев, которые сливаются в общий желчный проток, впадающий в желчный пузырь. Желчь содержит желчные кислоты, лецитин, ионы бикарбоната и других солей, холестерол, желчные пигменты и незначительное количество метаболитов, а также следы металлов. Желчные кислоты и лецитин синтезируются в печени и, попадая в тонкий кишечник, способствуют растворению жира. Ионы бикарбоната нейтрализуют соляную кислоту в двенадцатиперстной кишке. Последние три ингредиента желчи: холестерол, желчные пигменты и незначительное количество конечных продуктов метаболизма и следы металлов - экстрагируются из крови клетками печени и через желчь и пищеварительный тракт выводятся из организма. Основным пищеварительным компонентом желчи являются желчные кислоты. Во время переваривания жирной пищи большинство желчных кислот, поступающих в тонкий кишечник с желчью, далее транспортируются мембранными натрий-связанными белками - транспортерами энтероцитов слизистой оболочки подвздошной кишки - в кровь. С кровью желчные кислоты возвращаются через портальную вену в печень, где они снова секретируются гепатоцитами в желчь. Этот путь рециркуляции желчных кислот из тонкой кишки в печень и обратно повторяется до 4-5 раз и называется *энтерогепатической циркуляцией*. Примерно 5 % желчных кислот постоянно удаляется из энтерогепатической циркуляции и выводится из организма с каловыми массами, но печень, синтезируя их, восполняет общее количество желчных кислот. Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерола, но печень также секретирует его из крови в желчь. Секреция желчи и последующая экскреция холестерола с каловыми массами является механизмом гомеостаза этого вещества в плазме крови. Холестерол нерастворим в воде, а его растворимость в желчи происходит за счет включения в мицеллы, с помощью которых осуществляется всасывание жиров из просвета тонкой кишки в энтероциты. В плазме крови холестерол находится в составе липопротеинов.

Механизм образования желчи. Компоненты желчи в печени секретируются гепатоцитами и эпителиальными клетками желчных протоков. Желчные кислоты, холестерол, лецитин и желчные пигменты секретируются гепатоцитами, а ионы бикарбоната секретируются преимущественно эпителиальными клетками желчных протоков. Секреция бикарбоната клетками желчных протоков стимулируется гормоном секретинном, который высвобождается в плазму крови энтерохромаффинными клетками при поступлении в двенадцатиперстную кишку кислого желудочного химуса. Процесс секреции желчных кислот клетками печеночных канальцев регулируется в зависимости от их концентрации в плазме крови. В частности абсорбция желчных кислот в тонком кишечнике во время переваривания пищи увеличивает их концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, увеличивает секрецию желчных солей в печени. Максимальное

количество желчи секретируется гепатоцитами после приема пищи. При этом в печени происходит незначительная по количеству постоянная секреция желчи.

Желчные пигменты образуются из гемма гемоглобина, когда старые и поврежденные эритроциты разрушаются в макрофагах селезенки, в печени (примерно 80 %) и костном мозге. Основной пигмент желчи - билирубин, который транспортируется из плазмы крови клетками печени и далее секретируется в желчь. Концентрация билирубина у здорового человека в плазме крови составляет 8,5-20,5 мкмоль/л. Присутствие билирубина в желчи придает ей желтоватый цвет. После поступления в тонкую кишку с желчью билирубин превращается бактериальными энзимами и образует коричневый пигмент, который придает соответствующий цвет фекалиям. При прохождении через кишечник некоторая часть пигментов всасывается в кровь и экскретируется с мочой, придавая ей желтоватый цвет.

Циркулирующий в крови билирубин из плазмы крови транспортируется через мембрану внутрь гепатоцитов и связывается с внутриклеточными цитоплазматическими белками. После внутриклеточной конъюгации в форму полярной водорастворимой молекулы билирубин с помощью активного мембранного транспорта выводится из гепатоцитов в желчь. Независимая от кислот фракция желчи образуется клетками внутрипеченочных желчных протоков, продуцируя щелочной сок, который изотоничен плазме крови. Эти клетки функционируют аналогично клеткам протоков поджелудочной железы. Основным компонентом этой фракции являются ионы бикарбоната (HCO_3^-). Гормоны секретин и холецистокинин стимулируют продукцию большого количества ионов бикарбоната в составе желчи. Эта фракция желчи образуется в период кишечной фазы регуляции секреторных процессов в желудке и поджелудочной железе, когда в плазме крови увеличивается содержание секретина и холецистокинина.

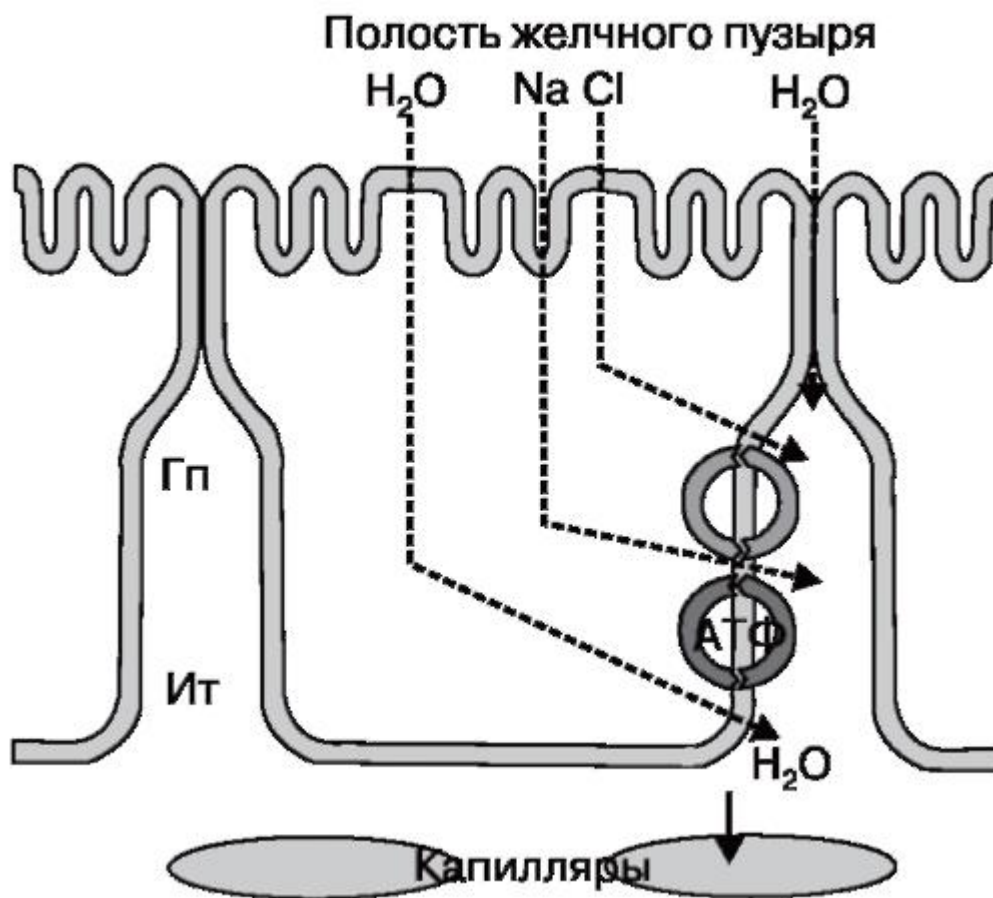


Рис. 13.8. Механизм концентрации желчи в желчном пузыре. Активный транспорт ионов натрия в межклеточные пространства создает высокое осмотическое давление в

интерстициальной среде. Вода по осмотическому градиенту выводится из желчи в межклеточные пространства и поступает в окружающие капилляры. Гп - гипертоническая межклеточная среда; Иг - изотоническая межклеточная среда

Функция желчного пузыря. Желчный пузырь выполняет моторную функцию и функцию концентрации состава желчи. Моторная функция гладких мышц стенки желчного пузыря обеспечивает процесс желчевыведения в двенадцатиперстную кишку. Концентрация желчи в желчном пузыре происходит за счет всасывания воды его слизистой оболочкой (рис. 13.8). При этом плотность пузырной желчи возрастает с 1,010 до 1,026. При концентрации желчи в желчном пузыре в плазму крови реабсорбируются соли и вода, но не желчные кислоты и желчные пигменты. Механизм концентрации желчи обусловлен активным (Na-, K-АТФаза) и пассивным транспортами веществ (Cl, H₂O) в широкие межклеточные пространства. Причем H₂O не может свободно проходить через плотные контакты между клетками, которые расположены в области люминальной мембраны. В результате транспорта ионов Na и диффузии ионов Cl в межклеточные пространства осмотическое давление в них становится выше, чем в пузырной желчи. Поэтому вода с низкой скоростью путем осмоса поступает в гипертоническую среду интерстициальных межклеточных пространств, а затем через стенку капилляров в плазму крови. При этом сохраняется градиент осмотического давления между пузырной желчью и интерстицием.

Состав желчи, секретируемой в печени и поступающей в двенадцатиперстную кишку из желчного пузыря, отличается по параметрам компонентов (табл. 13.3).

Таблица 13.3. Состав печеночной и пузырной желчи
Содержание веществ и ионов

Компоненты желчи	печеночная желчь	пузырная желчь	соотношение компонентов в желчи, поступающей в двенадцатиперстную кишку, %
Вода	97,5 г/дл	92 г/дл	97,0
Желчные соли	1,1 г/дл	6 г/дл	0,7
Желчные кислоты	0,12 г/дл	0,3-1,2 г/дл	0,15
Билирубин	0,04 г/дл	0,3 г/дл	0,2
Холестерин	0,1 г/дл	0,3-0,9 г/дл	0,06
Лецитин	0,04 г/дл	0,3 г/дл	0,1
[Na ⁺]	145 ммоль/л	130 ммоль/л	0,7
[K ⁺]	5 ммоль/л	12 ммоль/л	
[Ca ²⁺]	5 ммоль/л	23 ммоль/л	
[Cl ⁻]	100 ммоль/л	25 ммоль/л	
[HCO ₃ ⁻]	28 ммоль/л	10 ммоль/л	
Щелочная фосфатаза	-	-	Следы

В сутки секретруется порядка 600-700 мл желчи, которая имеет рН 7,8.

Желчевыделение. Опорожнение желчного пузыря представляет собой процесс чередования фаз сокращения и расслабления гладкой мышцы его стенки и одновременного сокращения гладких мышц желчного протока. При этом в полости желчного пузыря повышается давление до 20-30 см вод. ст., а в желчном протоке достигает не более 10-15 см вод. ст. В период сокращения желчного пузыря сфинктер Одди под действием гормона холецистокинина и под давлением поступающей желчи функционирует как насос, перекачивает желчь в двенадцатиперстную кишку. Сигналом для сокращения мышцы стенки желчного пузыря и ритмических сокращений сфинктера Одди является гормон *холецистокинин*.

13.5. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ

В тонкой кишке осуществляются все три процесса пищеварения, направленные на переваривание пищевых веществ под действием пищеварительного сока (секреторная функция), перемешивание и перемещение содержимого в каудальном направлении (моторная функция) и всасывание продуктов пищеварения из просвета кишки в кровь и в лимфу (всасывательная функция).

Секреторная функция тонкой кишки

Под действием ферментов кишечного сока осуществляется расщепление пищевых веществ кишечного содержимого, представленных в виде поли- и олигомеров, до мономеров, которые всасываются клетками слизистой оболочки тонкой кишки. Поли- и олигомеры молекул пищевых веществ образуются под действием ферментов слюны, желудочного и поджелудочного соков в процессе полостного пищеварения. Ферменты кишечного сока участвуют в завершающей стадии пищеварения в виде пристеночного или мембранного пищеварения.

Пищеварительная секреция. Кишечный сок в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки вырабатывается бруннеровыми железами, в секрете которых содержится большое количество слизи, защищающей слизистую оболочку от механического и химического раздражения со стороны компонентов химуса, поступающего из желудка. Основная часть кишечного сока или энтерального сока секретруется эпителиальными клетками либеркюновых желез. В сутки образуется 2-3 л кишечного сока, его рН равен 7,8-8,0. Протеолитическими ферментами кишечного сока являются энтерокиназа, активирующая трипсиноген, и пептидазы (лейцинаминопептидаза, нуклеаза, нуклетидаза и др.), переваривающие полипептиды до аминокислот. Фермент амилаза расщепляет полисахариды до дисахаридов, а последние, в свою очередь, гидролизуются до моносахаридов под действием ферментов кишечного сока лактазы, сахаразы, мальтазы, изомальтазы. Интестинальная липаза расщепляет жир до жирных кислот и глицерола. В состав кишечного сока входят катионы (Na, K, Ca) и анионы (HCO₃, Cl).

Секреция воды. Примерно 1500 мл воды секретруется стенкой тонкой кишки в ее просвет из плазмы крови в сутки. Вода поступает в просвет тонкой кишки путем осмоса, поскольку интестинальный эпителий в основании ворсин секретует большое количество минеральных ионов, особенно натрия, хлорида и иона бикарбоната. Эта секреция совместно с секретцией слизи увлажняет поверхность пищеварительного тракта и защищает эпителиальные клетки от повреждения ферментами кишечного сока. Тем не менее при повреждении эпителиальных клеток они регенерируют быстрее, чем в других тканях организма человека.

Хлорид - это основной ион, обуславливающий секрецию воды в тонком кишечнике. Этот ион преодолевает люминальную мембрану клеток через хлорный канал. Интестинальные гормоны или паракринные агенты, в частности, такие как бактериальные токсины, могут увеличить частоту открывания хлорных ионных каналов и, таким образом,

увеличивать секрецию воды внутри тонкой кишки. В тонкий кишечник из желудка поступает гипертоничный химус изза высокой концентрации солей в пище и поскольку в процессе пищеварения из крупных молекул белков, жиров и углеводов образуются более мелкие молекулы. Гипертоничность среды внутри тонкого кишечника вызывает осмотическое движение воды из изотоничной плазмы крови в просвет тонкого кишечника.

Секреция гастроинтестинальных гормонов осуществляется эндокринными клетками, которые локализованы на протяжении слизистой желудочно-кишечного тракта. Клетки, продуцирующие гормоны (табл. 13.4), составляют только часть распространенной в организме человека диффузной эндокринной системы.

Таблица 13.4. Функции гормонов, секретируемых эндокринными клетками желудка, тонкой и толстой кишки

Название гормонов	Место секреции	Клетки	Функция
Гастрин	Максимальная секреция в антральной области желудка, менее интенсивная - в двенадцатиперстной кишке, и минимальная - в тощей	G	Стимуляция секреции пепсина, активация моторики желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря
Холецистокинин	Во всех отделах тонкой кишки максимальная секреция, но более выражена в двенадцатиперстной кишке и менее - в подвздошной	I	Стимулирует выброс ферментов и незначительно HCO_3^- в поджелудочной железе, тормозит секрецию HCl в желудке, усиливает сокращение желчного пузыря и желчевыделение, усиливает моторику тонкой кишки
Секретин	Во всех отделах тонкой кишки: максимальная секреция в двенадцатиперстной кишке, менее интенсивная в тощей и минимальная - в подвздошной	S	Стимулирует секрецию воды и HCO_3^- поджелудочной железой, печенью и бруннеровыми железами, в желудке стимулирует секрецию пепсинов и тормозит секрецию HCl

Окончание табл. 13.4

Название гормонов	Место секреции	Клетки	Функция
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)	Во всех отделах желудочнокишечного тракта: максимальная - в желудке и двенадцатиперстной кишке, и постепенно снижается интенсивность секреции до толстой включительно	I	Тормозит действие холецистокинина, секрецию HCl и пепсинов в желудке, стимулированных гистамином, расслабляет гладкие мышцы кровеносных сосудов и желчного пузыря
Желудочный тормозный пептид	Интенсивная секреция в двенадцатиперстной и тощей кишке	K	Тормозит выделение HCl , пепсинов, гастрина, стимулирует секрецию в тонкой кишке и тормозит моторику желудка
Мотилин	Двенадцатиперстная и тощая кишка	2	Стимулирует секрецию пепсинов в желудке и ферментов в поджелудочной железе, ускоряет эвакуацию химуса из желудка
Вилликинин	Двенадцатиперстная кишка	C	Стимулирует

		1	ритмические сокращения ворсинок тонкой кишки
Гистамин	Желудочно-кишечный тракт	2	Сtimулирует секрецию желудка и поджелудочной железы, расширяет кровеносные капилляры, активирует моторику желудка и кишечника

Гастроинтестинальные гормоны оказывают регулирующее влияние на все основные процессы пищеварения (моторика, секреция, всасывание), достигая клеток эндокринным и паракринным путями. Они участвуют также в регуляции трофики клеток пищеварительного тракта, секреции регуляторных пептидов и изменяют скорость метаболизма в тканях, стимулируют деятельность сердечно-сосудистой и эндокринной систем при пищеварении.

Регуляция секреторной функции тонкой кишки осуществляется местными рефлексамипосредством нервных сплетений и гастроинтестинальных гормонов (см. табл. 13.4). Функция секреции слизи бруннеровыми железами регулируется под влиянием кислого химуса, поступающего в двенадцатиперстную кишку из желудка. Объем и химический состав химуса являются основными стимулами для активации кишечной секреции, поскольку его физико-химические раздражители воздействуют на механо- и хеморецепторы, расположенные в субмукозном слое тонкой кишки. Растяжение кишечной стенки также стимулирует секреторную функцию либеркюновых желез.

Секреция и функции слизи. В двенадцатиперстной кишке секреция слизи осуществляется бруннеровыми железами слизистой оболочки, которые продуцируют вязкую, богатую щелочью слизь. Функция слизи - защита от кислого химуса желудка, несмотря на то, что оно нейтрализуется соком поджелудочной железы и желчью. Слизь секретруется на протяжении всей тонкой кишки, выполняя защитную функцию от протеолитических ферментов кишечного сока.

Двигательная функция тонкой кишки и ее регуляция

Двигательная функция тонкой кишки обеспечивает перемешивание химуса с пищеварительными соками, поступающими в тонкий кишечник из пищеварительных желез (поджелудочная железа, бруннеровы и либеркюновы железы), печени, продвигает химус вдоль кишечной трубки в каудальном направлении и способствует всасыванию молекул питательных веществ, витаминов и минеральных веществ из полости тонкой кишки в кровь и лимфу. Основными типами моторики тонкой кишки являются перистальтика и ритмическая сегментация (рис. 13.9). Перистальтические сокращения продвигают содержимое тонкой кишки в дистальном направлении, а при ритмической сегментации происходит перемешивание химуса с пищеварительными соками.

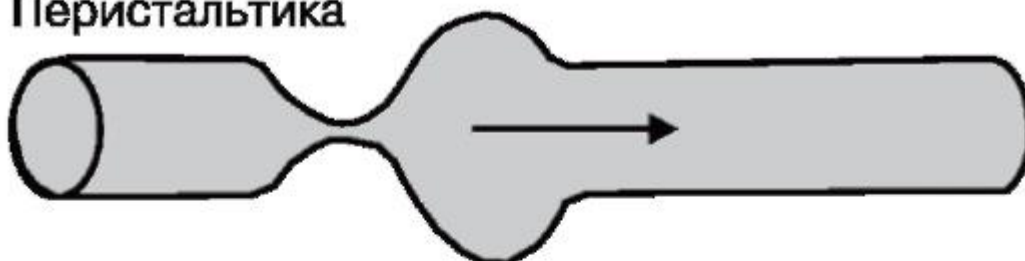
Перистальтика регулируется двумя рефлекторными механизмами при участии энтеральной нервной системы. Механическое растяжение стенки тонкой кишки стимулирует сенсорные нейроны, которые синаптически взаимодействуют с холинергическими интернейронами, вызывая два физиологических эффекта. Одна группа интернейронов активирует мотонейроны выше зоны расширения. Эти нейроны через нейротрансмиттеры ацетилхолин и субстанция Р вызывают сокращение этих гладких мышц. Другая группа интернейронов активирует тормозные двигательные нейроны ниже области расширения тонкой кишки, вызывая расслабление гладких мышц стенки кишечника при участии нейротрансмиттеров оксида азота, вазоактивного интестинального пептида и АТФ.

Во время переваривания пищи в тонкой кишке локальное перемешивание химуса осуществляется с помощью *ритмической сегментации*.

Ритмическая сегментация тонкой кишки инициируется электрической активностью, которую генерируют пейсмекерные гладкомышечные клетки, как правило, циркулярного

мышечного слоя. Этот интестинальный базальный электрический ритм вызывает осцилляции мембранного потенциала гладкомышечных клеток, который, если он достигает пороговой величины, приводит к генерации потенциалов действия. В результате происходит резкое усиление сокращения гладких мышц тонкой кишки. На уровне двенадцатиперстной кишки частота ритмической сегментации составляет в среднем 12 в минуту и наполовину меньше - к концу подвздошной. Уменьшение частоты генерации базального электрического ритма в гладкомышечных волокнах тонкой кишки по ее ходу называется *интерстициальным градиентом автоматии*.

Перистальтика



Ритмическая сегментация

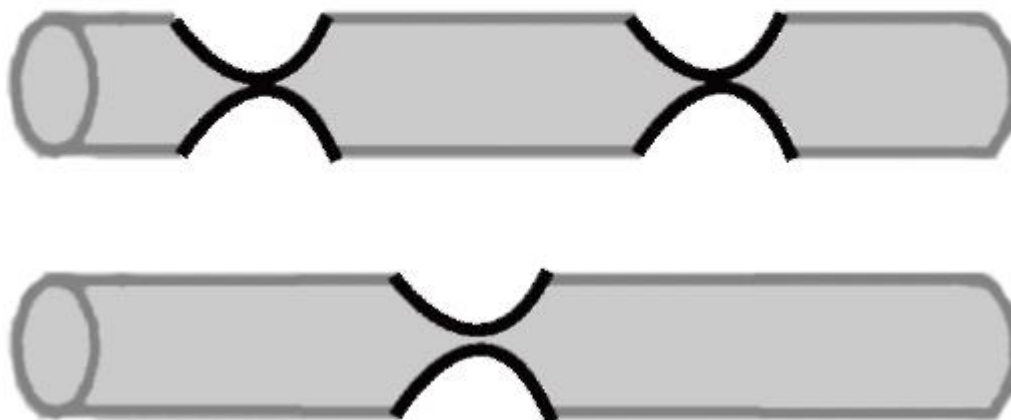


Рис. 13.9. Виды двигательной активности тонкой кишки. Перистальтика способствует продвижению химуса вдоль пищеварительного тракта в дистальном направлении. Ритмическая сегментация способствует перемешиванию химуса с пищеварительными соками и обновлению химуса вблизи слизистой оболочки тонкой кишки, что обеспечивает доставку питательных веществ к гликокаликсу энтероцитов, на мембране которых осуществляется процесс пристеночного пищеварения

Частота ритмической сегментации, функция которой заключается в перемешивании химуса с пищеварительными соками, как в процессе полостного, так и пристеночного пищеварения, изменяется под влиянием гастроинтестинальных гормонов, энтеральной нервной системы и вегетативных нервов. В частности, блуждающий нерв увеличивает силу сокращения гладких мышц тонкой кишки, а симпатические нервы, напротив, оказывают тормозное влияние на двигательную активность тонкой кишки.

После того как большая часть принятой пищи переваривается в тонкой кишке пищеварительными ферментами, а продукты гидролиза (глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты, глицерол) всасываются через эпителий кишечника в кровь и лимфу, прекращается ритмическая сегментация. В желудочно-кишечном тракте возникает другой тип двигательной активности, которая называется *мигрирующим миоэлектрическим* (син. *двигательным*) *комплексом*. Мигрирующий миоэлектрический комплекс выполняет функцию перемещения содержимого вдоль по тонкой кишке в толстый кишечник и препятствует длительному сохранению микрофлоры в тонкой кишке и ее размножению. Этот тип моторики кишечника начинается в гладкомышечных клетках

нижних отделов желудка и далее распространяется в дистальном направлении. Примерно 10 раз в сутки между приемами пищи в желудочно-кишечном тракте человека возникает этот тип моторики. Мигрирующий двигательный комплекс состоит из четырех периодов:

- период покоя гладких мышц продолжается примерно 45-60 минут;
- период перистальтических сокращений продолжительностью примерно 30 минут с постепенным увеличением в это время частоты сокращений кишечника, который начинается на уровне желудка и распространяется по всему тонкому кишечнику;
- период быстрых перистальтических сокращений длительностью 5-15 минут, при которых пилорический сфинктер находится в открытом состоянии;
- короткий переходный период между быстрой перистальтикой и состоянием относительного покоя в моторике кишечника.

Мигрирующий миоэлектрический комплекс вызывает сегментарную волну перистальтической активности, которая медленно мигрирует вдоль тонкой кишки, достигая примерно через 1,5-2 часа толстого кишечника. Когда мигрирующий двигательный комплекс достигает конца подвздошной кишки, в продольных гладкомышечных волокнах нижнего отдела желудка активируется очередной мигрирующий миоэлектрический комплекс, и процесс повторяется вновь. Мигрирующий миоэлектрический комплекс возникает под влиянием интерстициального гормона *мотилина*.

Асинхронные сокращения гладких мышц *ворсинок тонкой кишки* способствуют локальному перемешиванию химуса и вызывают интенсивный лимфоток в лимфатических сосудах тонкого кишечника. Это поддерживает высокий градиент концентрации жирных кислот и глицерола между интерстициальной средой кишечного эпителия и лимфой, что обеспечивает транспорт жирных кислот и глицерола. Интестинальный гормон *вилликинин* стимулирует сокращение гладких мышц *ворсин тонкой кишки*.

Регуляция моторики тонкой кишки осуществляется *интестинальными* или *миоэнтеральными рефлексам*. Функцией этих рефлексов является регуляция координированной двигательной активности между разными отделами желудочно-кишечного тракта. Например, интенсивность ритмической сегментации в подвздошной кишке увеличивается в периоды эвакуации пищи из желудка (*желудочно-подвздошный рефлекс*). При чрезмерном растяжении химусом тонкой кишки, повреждении стенки тонкой кишки или при интестинальной бактериальной инфекции двигательная активность кишечника полностью прекращается (*интестинально-интестинальный рефлекс*). Функция рефлексов - это пропульсия химуса в каудальном направлении при локальном растяжении стенки тонкой кишки ее содержимым. Так, наполнение желудка пищей и раздражение растяжением механорецепторов его стенки активирует двигательную активность тонкого кишечника (*гастроинтестинальный рефлекс*). Гуморальная регуляция моторики тонкой кишки осуществляется гастроинтестинальными гормонами (см. табл. 13.4). Факторы регуляции действуют как на мембрану миоцитов, так и на нейроны энтеральных нервных сплетений.

13.6. ВСАСЫВАНИЕ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

Всасывание - это совокупность физиологических и физико-химических процессов транспорта молекул питательных веществ через кишечный эпителий минеральных соединений и витаминов из полости пищеварительного тракта в кровь или лимфу. Процессы пищеварения в пищеварительном тракте сопровождаются образованием из сложных белковых, жировых и углеводных соединений простых молекул нутриентов,

которые могут всасываться вместе с большим количеством воды и электролитов, поступающих в кишечник в процессе пищеварительной секреции. Большая часть субстанций всасывается в тонкой кишке, а часть - в толстой кишке.

Всасывание продуктов расщепления углеводов

В сутки человек потребляет углеводов в количестве 250-800 г, 2/3 из них - это растительный полисахарид крахмал, а остальное представляют собой дисахариды сахароза (столовый сахар) и лактоза (молочный сахар). В ежедневной диете содержится лишь незначительное количество моносахаридов. Целлюлоза и некоторые другие сложные полисахариды (или волокна), содержащиеся в растительных продуктах, не подвергаются энзимному расщеплению в пищеварительном тракте и поступают в толстый кишечник, где они частично метаболизируются бактериями. Крахмал начинает перевариваться амилазой слюны в ротовой полости, и этот процесс продолжается в верхней части желудка до разрушения амилазы желудочным соком. Полностью крахмал переваривается в тонком кишечнике под действием панкреатической амилазы.

Продукты расщепления под действием амилазы - это дисахарид мальтоза и смесь коротких и разветвленных цепей молекул глюкозы. Сахароза и лактоза разрушаются до моносахаридов - глюкозы, галактозы и фруктозы энзимами, локализованными на люминальной мембране эпителиальных клеток тонкой кишки. Моносахариды далее транспортируются через интестинальный эпителий в плазму крови. Фруктоза всасывается медленнее, чем глюкоза или галактоза. Фруктоза поступает внутрь эпителиальных клеток путем облегченной диффузии, тогда как глюкоза - с помощью вторично активного транспорта. Перенос глюкозы происходит против концентрационного градиента, а ионов Na - по концентрационному градиенту. Эти моносахариды далее поступают в плазму крови при участии транспортеров облегченной диффузии через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток. Большинство углеводов переваривается и всасывается в пределах 1/5 начального отдела тонкой кишки.

Энергетическая роль углеводов в организме человека. Углеводы составляют в среднем 40 % потребляемых человеком макронутриентов от их общего суточного количества. *Макронутриенты* - это питательные вещества, суточная потребность которых измеряется в граммах. Основная функция углеводов - *источник энергии* (3,75 ккал/г), а основным источником энергии среди углеводов является глюкоза. Глюкоза обеспечивает энергией все клетки организма, а клетки мозга в норме утилизируют только глюкозу. Запасы гликогена в организме человека ограничены (примерно 200-500 г), и некоторая часть глюкозы поступает за счет метаболизируемого жира. Дело в том, что жирные кислоты превращаются в ацетил-КоА, который используется как источник энергии в форме АТФ в цикле лимонной кислоты. Ацетил-КоА может использоваться как источник энергии через цикл лимонной кислоты после связывания с оксалоацетатом.

Всасывание продуктов расщепления белков

Взрослому человеку достаточно 40-50 г белка в сутки, чтобы получать основные аминокислоты и поддерживать азотистый баланс. Однако реально взрослый человек употребляет 100-120 г белка в сутки. Одновременно значительное количество белка поступает в пищеварительный тракт в виде ферментов и слизи, а затем подвергается расщеплению эпителиальными клетками.

Независимо от источников белка большинство белков расщепляется до аминокислот в просвете тонкой кишки (*полостное пищеварение*) и всасывается в тонком кишечнике. Так, в желудке белки расщепляются до пептидных фрагментов пепсином, а в тонкой кишке - трипсином и химотрипсином панкреатического сока. Пептидные фрагменты затем расщепляются до свободных аминокислот карбоксипептидазами панкреатического сока и аминопептидазами, локализованными на люминальной мембране эпителиальных клеток тонкой кишки (*пристеночное пищеварение*). На люминальной мембране эпителиальных клеток локализовано до 20 различных пептидаз, которые воздействуют на строго специфические пептидные связи.

Свободные аминокислоты переносятся внутрь эпителиальных клеток путем вторичного активного транспорта, связанного с переносом ионов Na. В мембране эпителиальных клеток локализовано множество транспортеров с различной специфичностью для 20 разных аминокислот. Всасываться могут также короткие цепи из двух или трех аминокислот с помощью вторичного активного транспорта, который связан с трансмембранным градиентом H-ионов. Внутри эпителиальных клеток эти ди- и трипептиды гидролизуются до аминокислот, которые затем поступают в плазму крови через базолатеральную мембрану энтероцитов с помощью облегченной диффузии. По аналогии с углеводами большинство белка расщепляется и всасывается в кровь в верхнем отделе тонкой кишки. Незначительное количество интактных белков может преодолевать интестинальный эпителий и поступать в интестинальную жидкость с помощью эндоцитоза и экзоцитоза. Абсорбция интактных белков выше у детей, чем у взрослых людей. В частности антитела, секретлируемые в молоко матери, могут абсорбироваться таким образом в пищеварительном тракте новорожденных детей, обеспечивая иммунный ответ до начала продукции собственных антител.

Пластическая и энергетическая роль белков в организме человека. Белки чрезвычайно важны в физиологии и питании. Они являются основными структурами и функциональными элементами каждой клетки. После воды белки являются вторым по значимости для здоровья человека компонентом питания. Примерно 16 % массы тела человека составляют белки, при этом 50 % приходится на актин, миозин, гемоглобин и коллаген. Белки - это исходный материал в организме для синтеза всех типов белков, которые необходимы телу человека для выполнения соответствующих *структурных* и *регуляторных функций*. Белки являются также *источником энергии* (4 ккал/г) и незаменимых аминокислот (лейцин, изолейцин, валин, метионин, фенилаланин, триптофан, тионин, лизин) и должны составлять основу питания. Белки являются источником для синтеза многочисленных ферментов, например желудочно-кишечного тракта. Клетки тканей организма постоянно заменяются новыми, что также обеспечивается функцией белков. Обмен белков оценивают по *азотистому балансу*, т. е. количеству азота, поступающего и выделяющегося из организма за сутки либо с помощью радиоактивного лейцина (¹³C-лейцин). Суточная потребность белков для взрослого не тренированного человека - 1 г/кг массы тела.

Всасывание продуктов расщепления жиров

Жир в ежедневной диете человека составляет 60-120 г и в основном представлен триглицеридами. Переваривание жира начинается в тонкой кишке основным энзимом - липазой, которая катализирует связи между жирными кислотами первого и третьего атома углерода глицерола, что образует две свободные жирные кислоты и моноглицерид.

Жиры являются нерастворимыми в воде соединениями и агрегируют в большие жировые капли в верхнем отделе желудка. Поскольку панкреатическая липаза относится к водорастворимым энзимам, ее переваривающая активность проявляется только на поверхности жировых капель. Однако это очень медленный процесс пищеварения жира, и для увеличения его скорости жировые капли должны иметь размер не более 1 мм в диаметре. Процесс образования мелких жировых капель в тонкой кишке называется *эмульгированием*, и происходит он путем механического разрушения крупных жировых капель в мелкие и под действием эмульгирующих агентов, которые препятствуют слиянию мелких жировых капель в крупные. Механическое разрушение крупных жировых капель происходит в результате перемешивания химуса под влиянием моторики нижнего отдела желудка и в тонком кишечнике. Эмульгирующими агентами являются фосфолипиды пищи, фосфолипиды и соли желчи. Фосфолипиды и желчные соли - это амфотерные молекулы. Неполлярные части фосфолипидов и желчных солей связаны с неполярной внутренней стороной жировых капель, полярные части обращены в сторону водной поверхности. Это ведет к отталкиванию жировых капель друг от друга и препятствует их агрегации. Покрытие жировых капель эмульгирующими агентами

снижает способность липазы взаимодействовать с жировым субстратом. Поэтому сок поджелудочной железы содержит *ко-липазу*, которая амфотерна и фиксируется на поверхности жировой капли. Роль ко-липазы - это связывание фермента липазы с поверхностью жировой капли.

Продукты липазной активности в пищеварительном тракте - это водонерастворимые субстанции, которые всасываются довольно медленно. Поэтому второй функцией желчных кислот является образование мицелл диаметром меньше 4-7 нм. Мицеллы состоят из желчных кислот, жирных кислот, моноглицеридов и фосфолипидов, полярные концы молекул которых ориентированы наружу, а неполярные - образуют ядро мицеллы. В ядро мицеллы включается также незначительное количество жирорастворимых витаминов и холестерол.

Мицеллы постоянно образуются и разрушаются. Когда мицелла разрушается, то ее содержимое высвобождается во внеклеточную среду эпителия кишечника и может диффундировать через интестинальное пространство. Поэтому абсорбируются не мицеллы, а отдельные липидные молекулы, высвобождаемые из мицелл.

В интерстициальный эпителий поступают моноглицериды и жирные кислоты, но через базолатеральную мембрану в интерстициальную среду проходят триглицериды, которые в эпителиоцитах образуются в гладком эндоплазматическом ретикулуме.

Этот процесс понижает цитозольную концентрацию свободных жирных кислот и моноглицеридов и таким образом поддерживает диффузионный градиент для этих молекул в клетку.

В органеллах интерстициальных клеток вновь синтезированные жиры агрегируют в небольшие капли, покрываются амфотерными белками, которые выполняют функцию эмульгаторов наподобие желчных кислот. Везикулы, содержащие жировые капли из гладкого эндоплазматического ретикулума, проходят аппарат Гольджи и затем сливаются с плазматической мембраной, высвобождая жировые капли в интестинальную жидкость. Эти внеклеточные капли жира диаметром в один микрон называются *хиломикронами*. Хиломикроны содержат не только триглицериды, но и другие липиды (фосфолипиды, холестерол) и жирорастворимые витамины, которые абсорбируются тем же процессом, что обеспечивает движение жирных кислот и моноглицеридов в эпителиальные клетки тонкой кишки. Хиломикроны, высвобождаемые из эпителиальных клеток, проходят в лимфатические капилляры интестинальных ворсин.

Хиломикроны не могут проникать в кровеносные капилляры, т. к. базальная мембрана на внешней поверхности капилляров представляет собой барьер для диффузии больших хиломикронов. Напротив, лимфатические капилляры не имеют базальной мембраны и обладают большими порами между эндотелиальными клетками, через которые хиломикроны могут поступать в лимфу, а затем транспортироваться в системные вены.

Энергетическая и пластическая роль жиров в организме человека. Липиды являются *источником энергии* в организме человека (9 ккал/г). Жирные кислоты могут использоваться непосредственно для образования энергии как Ацетил-КоА в цикле лимонной кислоты или представляют собой запасы в виде триглицеридов в жировой ткани. Жиры выполняют *структурную функцию*, т. к. входят в состав мембран всех клеток.

Всасывание воды и минеральных веществ

Вода является основной субстанцией химуса. Примерно 8000 мл потребляемой и секретлируемой воды поступает в тонкий кишечник в сутки. Однако только 1500 мл проходит в толстый кишечник, т. е. до 80 % воды всасывается в тонком кишечнике. Незначительное количество воды всасывается в желудке, но его площадь мала для диффузии и отсутствует механизм формирования осмотического градиента для интенсивной абсорбции воды.

Эпителиальная мембрана тонкого кишечника имеет высокую проницаемость для воды, поскольку с помощью эпителия формируется концентрационное различие солей между просветом и интерстициальным пространством.

Химус в тонкой кишке изотоничный и изоионичный по составу плазмы крови, поэтому механизмы всасывания являются активными процессами. Основным механизмом всасывания воды связан с функцией Na⁺, K-АТФазы, расположенной на базолатеральной мембране энтероцитов. Ионы Na⁺ поступают внутрь энтероцитов по концентрационному градиенту через Na-каналы и с помощью транспортных белков. Всасывание ионов K⁺ происходит по концентрационному градиенту путем диффузии. Поскольку из клетки выходят через каналы утечки по концентрационному градиенту ионы K⁺ и одновременно ионы Cl⁻, то внутри энтероцитов поддерживается ионный дисбаланс (3Na⁺ на 2Cl⁻ на каждый цикл работы натриевой помпы). Это создает незначительную разность потенциалов между просветом кишки и внеклеточным пространством, который поддерживает поток ионов Cl⁻ через эпителий, а следовательно, поток 3NaCl. Движение соли через эпителий создает осмотический градиент, благодаря которому за солью всасывается вода. Ионы бикарбоната абсорбируются с ионами натрия и представляют собой еще одну большую фракцию абсорбируемых солей.

Другие минеральные вещества представлены в незначительной концентрации, такие как калий, магний, кальций, а также железо, цинк и йод. Функции минеральных веществ представлены в табл. 13.5.

Ионы Ca²⁺ проходят внутрь эпителиоцитов через Ca-каналы или с помощью белков-переносчиков люминальной мембраны. Внутри клеток Ca²⁺ связывается с белком, который перемещает эти ионы к базолатеральной мембране, через которую ионы Ca²⁺ проходят против концентрационного градиента. Транспорт ионов Ca²⁺ через базолатеральную мембрану осуществляется двумя способами:

1) Ca-АТФаза транспортирует ионы первичным активным транспортом;

2) Na⁺-, Ca²⁺-обменник транспортирует ионы Na⁺ по градиенту концентрации, а ионы Ca²⁺ выводятся из эпителиоцитов в интерстициальную среду, а далее поступают в плазму крови.

Все этапы всасывания ионов Ca²⁺ в тонком кишечнике стимулируются кальцитриолом (витамин D). Ионы железа в тонком кишечнике могут связываться с разными субстанциями, что ограничивает их всасывание. Абсорбируемые формы железа образуются под действием желудочных секретов: это растворимые комплексы с аскорбиновой кислотой и другими субстанциями. Соли железа являются высоко растворимыми при pH интестинального содержимого и легко всасываются через клетки эпителия. Люминальную мембрану комплексы и соли железа проходят с помощью белка-переносчика. Внутри энтероцитов железо связывается с ферритином и другими белками. Через базолатеральную мембрану железо транспортируется также с помощью белка-переносчика. Путем диффузии через эпителий тонкой кишки всасываются ионы цинка, магния.

Минеральные вещества и их роль в организме. Минеральные вещества являются кофакторами ферментативных реакций, компонентами внутренних сред организма, обуславливая в значительной степени их физиологические функции (осмотическое давление, возникновение биопотенциалов и др.). Мышечное сокращение, секреция медиаторов и гормонов, перенос O₂ и CO₂ эритроцитами, свертывание крови, транспорт веществ через мембраны клеток, передача возбуждения в центральной и периферической нервной системе - это наиболее общая часть физиологической роли минеральных веществ в организме человека (табл. 13.5).

Ве щество	Физиологическая роль
Нат рий	Содержится преимущественно во внеклеточной среде. Генерация потенциалов действия в возбудимых тканях. Осмотическое давление и

	распределение воды между внутренними средами организма. В составе бикарбонатной буферной системы обуславливает сохранение рН внутренней среды организма
Кальций	Содержится преимущественно в составе зубов и костей. Свертывание крови. Мышечное сокращение. Возбуждение клеток. Синаптическая передача возбуждения. Вторичный внутриклеточный посредник нейротрансмиттеров и гормонов
Калий	Внутри клеток. Мембранный потенциал покоя. Реполаризация потенциала на мембране возбудимых клеток
Хлор	Содержится во вне- и внутриклеточной жидкостях. Процессы торможения и возбуждения в центральной нервной системе

Окончание табл. 13.5

Вещество	Физиологическая роль
Железо	Примерно 65 % содержится в гемоглобине. Основная функция: связывание и транспорт O ₂ , находится в мышцах, печени, селезенке, костном мозге, в составе ферментов
Фосфор	80 % содержится в составе костей и зубов. Содержится в фосфолипидах и липопротеидах. Участие в метаболизме - находится в составе АТФ и ее производных
Йод	Входит в состав молекул гормонов и предшественников гормонов щитовидной железы
Медь	Участвует в процессах всасывания железа в кишечнике, образовании гемоглобина, пигментация
Фтор	Необходимый компонент в составе твердых тканей зубов
Магний	Синтез ферментов. Образование костей. Физиологические функции возбудимых тканей - нервная и мышечная
Сера	В составе аминокислот, белков и витаминов (B ₁ , H)
Цинк	Входит в состав ферментов. Рост и развитие тела

Всасывание витаминов в кишечнике

Жирорастворимые витамины - А, D, Е и К всасываются через эпителий тонкого кишечника по механизму, которым происходит всасывание жирных кислот и моноглицеридов. Водорастворимые витамины абсорбируются путем диффузии или опосредованным транспортом за исключением витамина B₁₂, который представлен довольно большой молекулой.

Витамин B₁₂ (кобаламин) высвобождается из пищи под действием пепсинов и соляной кислоты, а затем связывается с R-белком слюны и желудочного сока. Комплекс витамин B₁₂-R-белок поступает в двенадцатиперстную кишку вместе с внутренним фактором, секретлируемым в желудке. В двенадцатиперстной кишке и тощей под действием панкреатических ферментов витамин B₁₂ высвобождается от R-белка и связывается с внутренним фактором, который необходим для их всасывания. Комплекс внутренний фактор - витамин B₁₂ достигает конечного отдела подвздошной кишки, где он всасывается с помощью рецептор-зависимого *эндоцитоза*. Внутри эпителиальной клетки витамин B₁₂ высвобождается и диффундирует через базолатеральную мембрану и далее в плазму крови.

Витамины и их роль в организме. Витамины входят в состав ферментных систем и выполняют функцию катализаторов в обменных процессах организма. Витамины либо не синтезируются в организме человека, либо синтезируются в недостаточном количестве.

Источниками водорастворимых витаминов являются продукты преимущественно растительного происхождения, а жирорастворимых - животного происхождения. Общая характеристика физиологической роли витаминов приведена в табл. 13.6.

Таблица 13.6. Физиологическая роль витаминов

Витамин	Суточная потребность	Физиологическая роль
А (ретинол)	A ₁ - 0,9 мг, β-каротин - 1,8 мг	Синтез зрительного пигмента родопсина, процессы роста организма, репродукция, пролиферация и ороговение эпителия
D (кальциферол)	2,5 мг	Всасывание в кишечнике ионов Ca ²⁺ , обмен фосфора и кальция в организме
PP (ниацин, никотиновая кислота)	20 мг	Клеточное дыхание (в переносе электронов и водорода), процессы регуляции секреторной и моторной функции желудочно-кишечного тракта
K (филлохиноны)	70 мкг	Синтез факторов свертывания крови
E (токоферол)	10-12 мг	Антиоксидант
C (аскорбиновая кислота)	50-100 мг	Образование коллагена, включение железа в ферритин. Повышает устойчивость организма к инфекциям
B ₁ (тиамин)	1,4-2,4 мг	Процесс декарбоксилирования, кофермент пируваткарбоксилазы
B ₂ (рибофлавин)	2-3 мг	В составе флавиновых ферментов, перенос водорода и электронов
B ₃ (пантотеновая кислота)	5 мг	Перенос ацетильной группы КоА при синтезе жирных кислот, стероидов
B ₆ (пиридоксин)	2 мг	Кофермент трансаминазы, декарбоксилазы, дегидрататазы, десульфогидратазы
B ₁₂ (цианокобаламин)	2 мкг	Компонент ферментов метаболизма нуклеиновых кислот и метилирования. Гемопоз
Фолиевая кислота	400 мкг	Синтез пуринов и метионина, метаболизм одноуглеродных фрагментов молекул. Процесс кроветворения
H (биотин)	100-150 мкг	Кофермент дезаминаз, карбоксилаз, трансфераз, осуществляет перенос CO ₂

Процессы секреции веществ в тонком кишечнике

Наряду с функцией всасывания в тонком кишечнике осуществляется секреция ионов из внутренней среды организма в просвет тонкой и толстой кишки при участии незрелых клеток крипт либеркюновых желез. С помощью Na, K, Cl-белка путем котранспорта значительное количество ионов Cl транспортируется в просвет тонкой кишки. В итоге происходит движение NaCl в направлении «кровь - просвет кишки» и формируется осмотический градиент, вызывающий движение воды внутрь тонкого кишечника.

13.7. ФУНКЦИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА В ПИЩЕВАРЕНИИ

Секреторная активность в толстом кишечнике

Секреторная активность в толстом кишечнике представлена скудно, отсутствуют пищеварительные ферменты, и в основном секреторируются слизь и вода, содержащие ионы бикарбоната и калия. Слизь секреторируется в количестве 60 мл/сутки и защищает

слизистую оболочку толстой кишки от химических и механических раздражителей ее содержимого. рН слизи в толстой кишке равен 7,5-8,0.

Функция толстого кишечника состоит в задержке и накоплении каловых масс до акта дефекации. Химус проходит из тонкой кишки в толстую кишку через илиоцекальный сфинктер, который в норме находится в закрытом состоянии. Переход химуса из тощей кишки в слепую происходит в результате открытия илиоцекального сфинктера под влиянием перистальтических сокращений, достигающих дистального отдела подвздошной кишки. Растяжение толстой кишки поступившим в нее химусом вызывает рефлекторное сокращение сфинктера. Это предотвращает продвижение как химуса, так и формирующихся каловых масс в обратном направлении, т. е. в тонкую кишку.

Гастроинтестинальный гормон гастрин, секретируемый клетками желудка в желудочную фазу регуляции секреции желудочного сока, стимулирует ритмическую сегментацию в тонкой кишке и вызывает расслабление илиоцекального сфинктера. Из подвздошной кишки в толстую кишку в сутки поступает примерно 1500 мл химуса. Содержимое восходящей и поперечной ободочной кишки жидкое, а по мере продвижения химуса по нисходящей кишке состав уплотняется, превращаясь в фецес.

Роль моторики толстого кишечника

Для отделов толстой кишки характерна двигательная активность, которая аналогична таковой в тонком кишечнике. Однако двигательная активность толстого кишечника более сильная и продолжительная. Двигательный пейсмейкер в толстой кишке представлен клетками продольных гладких мышечных волокон и генерирует медленные залпы потенциалов действия с частотой одна волна за 30 минут. Из-за медленной двигательной активности толстой кишки содержимое тонкой кишки после его поступления в толстый кишечник задерживается примерно на 18-24 часов. Это способствует тому, что в толстой кишке обильно представлена бактериальная флора.

Три или четыре раза в сутки, особенно после приема пищи, возникают волны интенсивного сокращения гладких мышц толстой кишки по типу перистальтики, которые проталкивают содержимое кишки к анальному отверстию со скоростью 5 см/мин. Этот тип моторики толстой кишки называется *масс-движение*. Масс-движение обычно совпадает с желудочно-подвздошным рефлексом. В отличие от перистальтической волны, при которой гладкие мышцы в каждой точке тонкого кишечника расслабляются после волны сокращения, мышцы толстой кишки сохраняют сокращение некоторое время после масс-движения. Продвижение фецеса в прямую кишку вызывает дефекацию.

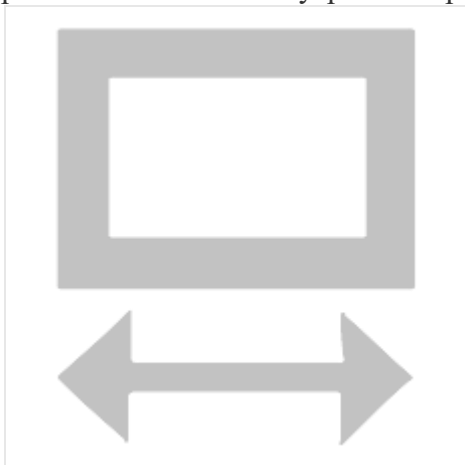
Регуляция моторики толстого кишечника осуществляется нервным сплетением, а также влиянием внешней иннервации. Так, появление масс-движений совпадает с приемом пищи и вызывается интестинальным *желудочно-толстокишечным рефлексом*. Этот рефлекс стимулирует продвижение содержимого толстой кишки к анальному отверстию и опорожнение толстой кишки при поступлении пищи в желудок.

Всасывание веществ в толстом кишечнике

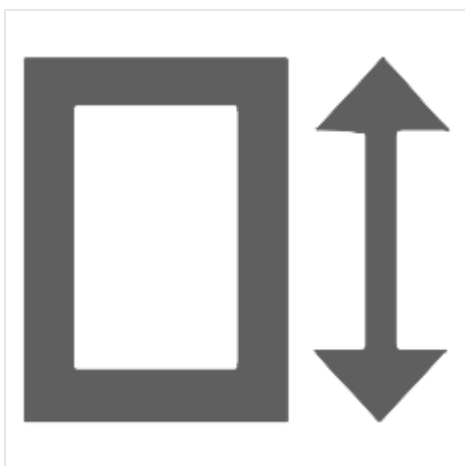
Главным абсорбционным процессом в толстом кишечнике является активный транспорт ионов натрия из просвета в плазму крови с одновременной осмотической абсорбцией воды.

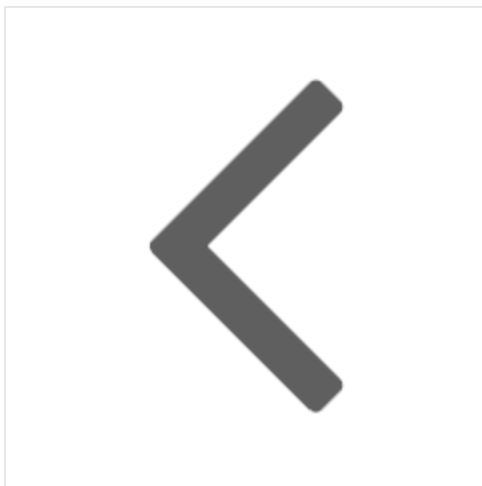
Из поступающего в толстую кишку химуса всасываются 5-6 л воды и 800-1000 ммоль натрия и хлора в сутки. Механизмы всасывания несколько отличаются от таковых в тонком кишечнике. Все процессы всасывания обусловлены функцией Na⁺, K-АТФазы, расположенной в базолатеральной и латеральной мембране клеток эпителия. Активность натриевых помп латеральной мембраны выводит ионы Na⁺ в пространства между клетками, которые изолированы от просвета кишки плотными контактами. Это препятствует диффузии NaCl назад в просвет толстой кишки. Поэтому в межклеточных пространствах поддерживается устойчивый градиент концентрации ионов Na⁺, а межклеточная среда гипертонична относительно просвета кишки. Этот осмотический градиент обуславливает поступление воды из толстой кишки в межклеточные

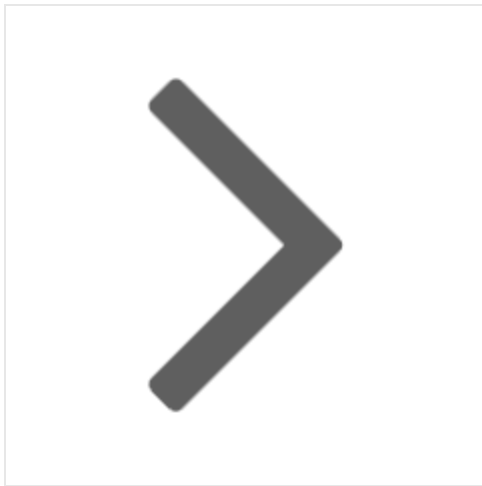
пространства. Электролиты преодолевают люменальную мембрану разными механизмами. Ионы Na диффундируют через Na-каналы. Входящий Na-ток взаимосвязан с переносом H-ионов с помощью Na-, H-котранспорта. Поступающие в клетки протоны обуславливают в них высокую концентрацию HCO_3^- , который может выходить из клеток с помощью транспортера в обмен на входящие ионы Cl^- . Ионы Cl^- диффундируют из клетки через базолатеральную мембрану котранспортом с ионами K, которые, в свою очередь, поступают внутрь клеток с помощью Na-, K-АТФазы. Следовательно, во всасывании ионов Na и Cl^- есть асимметрия, т. к. Na-, K-АТФаза выводит из клетки 3Na и только 2K и, соответственно, 2 Cl^- . В результате люменальная мембрана имеет положительный заряд относительно жидких сред организма. Этот потенциал вызывает движение ионов Cl^- через клетки в направлении «просвет кишки - интерстиций - кровь» и движение ионов K в обратном направлении. Движение ионов K из плазмы крови в просвет толстой кишки - это нормальный физиологический процесс. Однако при диарее организм человека может потерять значительное количество ионов K, что является причиной нарушения электролитного баланса внутренней среды организма.



/







/



Нормальным физиологическим процессом в толстом кишечнике является движение ионов бикарбоната из плазмы крови в просвет кишки, и возможна потеря значительного количества этих ионов при длительной диарее. В таких случаях повышается кислотность плазмы крови и нарушается кислотно-основное равновесие.

Роль микрофлоры толстого кишечника

В толстой кишке всасываются продукты жизнедеятельности микрофлоры этого отдела пищеварительного тракта. Так, непереваренные полисахариды (волокна) метаболизируются в жирные кислоты с короткой цепью бактериями, которые затем всасываются в плазму крови с помощью механизма простой диффузии. Секретируемые в просвет толстой кишки ионы бикарбоната нейтрализуют повышенную кислотность, которую создают эти жирные кислоты.

Бактерии продуцируют некоторое количество витаминов (В₁₂, К, фолиевая кислота) и особенно витамин К, который всасывается через эпителий в плазму крови. Это незначительный источник витаминов относительно ежедневной нормы поступления в организм человека с продуктами питания, но при недостаточном поступлении витамина с пищей в случае неполноценного питания он может быть значимым. При участии микрофлоры толстой кишки осуществляется гидролиз продуктов метаболизма белков, жиров и углеводов. Некоторые бактерии в толстой кишке продуцируют газ, который представляет собой смесь азота, углекислого газа и некоторого количества водорода, метана и сероводорода. Эти газы образуются в результате ферментации бактериями полисахаридов в количестве порядка 400-700 мл в сутки.

Органические кислоты, образующиеся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов в толстой кишке, снижают величину рН ее содержимого, что препятствует развитию патогенных микроорганизмов. Эту защитную функцию выполняет микрофлора толстой кишки, активируя синтез иммуноглобулинов, интерферона и цитокинов, в результате стимуляции ее лимфоидного аппарата.

Дефекационный рефлекс

Опорожнение нижних отделов толстой кишки от экскрементов осуществляется с помощью акта дефекации. Анус образует выход из прямой кишки и в норме закрыт сокращением гладкой мышцы внутреннего анального сфинктера, а также наружным анальным сфинктером, который представлен скелетной мышцей. Сокращение и расслабление наружного анального сфинктера человек может выполнять произвольно. Мышцы внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки вне акта дефекации находятся в состоянии тонического сокращения, что препятствует выпадению каловых масс. Резкое растяжение стенки прямой кишки, вызываемое фекал при масс-движении, стимулирует механорецепторы ее стенки и вызывает *дефекационный рефлекс*. Регуляция дефекационного рефлекса осуществляется интрамуральной нервной системой, парасимпатическими и соматическими нервными центрами крестцовых сегментов спинного мозга, образующими центр дефекации (SI-SIV). Аfferентные импульсы от механорецепторов слизистой оболочки прямой кишки по срамным и тазовым нервам

поступают в спинальный центр регуляции дефекации откуда по эфферентным парасимпатическим волокнам этих же нервов передаются к гладким мышцам прямой кишки и ее внутреннего сфинктера.

Рефлекторный ответ состоит из сокращения гладких мышц прямой кишки, релаксации внутреннего анального сфинктера, сокращения гладкой мышцы наружного анального сфинктера и возросшей перистальтической активности сигмовидной кишки. Как только давление возрастает в прямой кишке, включается рефлекторное расслабление наружного анального сфинктера, способствуя дефекации.

Дефекации в норме предшествует глубокий вдох. При этом закрывается голосовая щель и возникает сокращение мышц живота, что повышает внутрибрюшное давление. Повышенное внутрибрюшное давление и давление, оказываемое на каловые массы в прямой кишке со стороны сокращающихся гладких мышц, обуславливают ее опорожнение от фекал через анус при расслаблении наружного анального сфинктера.

13.8. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Тошнота - ощущение, возникающее перед рвотой в результате раздражения болевых, механо- и хеморецепторов желудочно-кишечного тракта токсинами или метаболитами внутренней среды. Тошнота может быть результатом возбуждения отделов переднего мозга (гипоталамус, таламус, кора больших полушарий) при восприятии вестибулярных, вкусовых, зрительных или обонятельных стимулов. Во время тошноты в тонком кишечнике может возникать антиперистальтика, и сокращения гладких мышц тонкой кишки распространяются в оральном направлении. Антиперистальтика позволяет во время рвоты удалять из тонкой кишки ее содержимое (феномен рвоты желчью). Ощущение тошноты возникает при возбуждении рвотного центра продолговатого мозга и предшествует рвоте.

Рвота - защитный рефлекс, направленный на освобождение содержимого желудка и тонкой кишки через рот. Основные афферентные звенья рефлекса - блуждающий нерв и симпатические нервы, иннервирующие желудок. Раздражение хемо- и механорецепторов стенки желудка компонентами пищи через афферентные волокна блуждающего и симпатических нервов активизирует нейроны рвотного центра продолговатого мозга, а также нейроны дорсального двигательного ядра блуждающего нерва и ядер V, VII, X, XI черепно-мозговых нервов. Эфферентные импульсы от нейронов рвотного центра продолговатого мозга передаются на мотонейроны сегментов спинного мозга, иннервирующих мышцы живота. При этом возникает глубокая инспирация, и затем закрывается голосовая щель, что вызывает уменьшение давления в грудной полости. Поднимается гортань и подъязычная кость, в результате открывается верхний пищеводный сфинктер и закрывается надгортанником вход в гортань, поднимается также мягкое нёбо (исключается попадание рвотных масс в носовую полость). Далее следует рефлекторное сокращение мышц живота, что вызывает резкое увеличение давления внутри желудка. Одновременно открывается нижний пищеводный сфинктер, и рвотные массы выбрасываются из желудка через пищевод и рот.

Контрольные вопросы

1. Какие основные процессы обеспечивают выполнение функции пищеварения в организме человека?
2. Каков механизм регуляции объема и состава слюны?
3. В чем состоит роль гастрина, гистамина и ацетилхолина в регуляции секреции соляной кислоты желудочного сока?
4. Каков механизм регуляции желчевыделения?
5. Охарактеризуйте фазы секреции желудочного и поджелудочного соков.

6. Что такое моторика желудочно-кишечного тракта, и как происходит ее регуляция?
7. Каковы механизмы всасывания аминокислот, глюкозы и жирных кислот?

ГЛАВА 14. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. ПИТАНИЕ

Под обменом веществ и энергии понимают совокупность процессов превращения веществ и энергии, происходящих в живом организме и обеспечивающих его жизнедеятельность, а также обмен веществами и энергии между организмом и окружающей средой. В ходе обмена веществ и энергии реализуются следующие жизненно важные функции организма:

- извлечение энергии, заключенной в химических связях углеводов, жиров и белков, поступающих в организм человека из окружающей среды, и преобразование ее в энергию высокоэнергетических соединений (прежде всего - молекул АТФ) для обеспечения энергией всех видов функций клетки;

- образование из поступивших в организм с пищей веществ, промежуточных соединений, необходимых для синтеза компонентов собственных клеток организма человека, продукции ими различных биомолекул (например, белков плазмы крови клетками печени);

- синтез из этих промежуточных соединений клеточных компонентов (нуклеиновых кислот, молекул ферментов и структурных белков, фосфолипидов, углеводов и др.) в ходе непрерывно протекающего в организме обновления клеток, вызванного столь же непрерывным разрушением (катаболизмом) всех клеточных структур и продуцированных ими биомолекул - белков плазмы крови, внеклеточного матрикса и т. д.; частичное использование продуктов расщепления собственных биомолекул (аминокислот, нуклеозидов и др.) в процессах ресинтеза новых молекул;

- образование и выведение из организма конечных продуктов метаболизма (например, конечных продуктов азотистого обмена - креатина, креатинина, мочевины) и тепловой энергии, в которую переходит энергия макроэргов после выполнения всех видов функций клетки.

Таким образом, обмен веществ в организме характеризуется двумя непрерывно и взаимосвязанно протекающими процессами: *анаболизма*, т. е. химических процессов в живом организме, направленных на образование и обновление структур клеток и тканей в ходе синтеза сложных молекул (нуклеиновых кислот, белков) из более простых (нуклеозидов, аминокислот), и *катаболизма* - ферментативного расщепления сложных органических молекул с высвобождением заключенной в их химических связях энергии и аккумуляции ее в богатых энергией фосфатных связях АТФ, образования конечных продуктов метаболизма - H_2O , CO_2 , молочной кислоты и т. д.

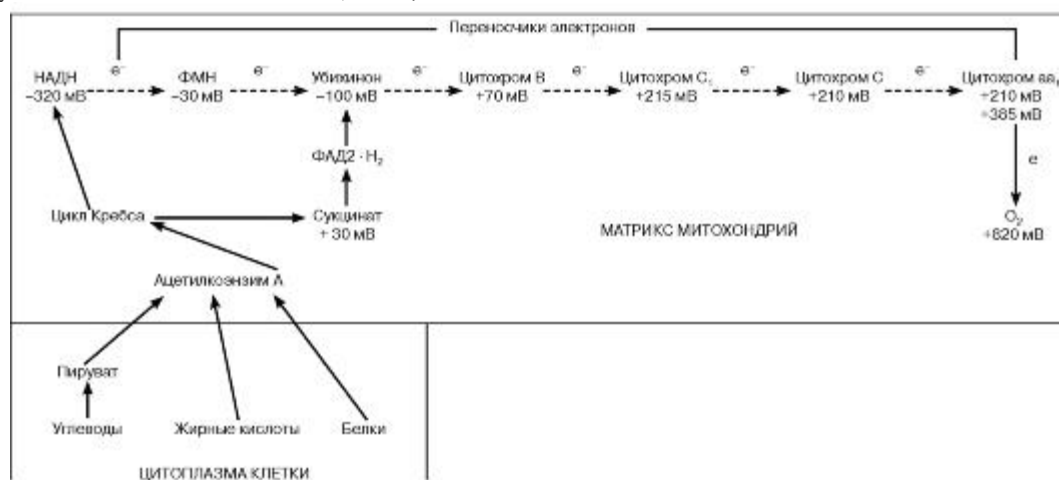


Рис. 14.1. Взаимоотношения расщепления пищевых веществ и электрон-транспортной системы в клетке. В *цитоплазме клетки* пируват, жирные кислоты и большинство аминокислот превращаются в ацетилкоэнзим (АцКоА) и поступают в *матрикс митохондрий*. В матриксе митохондрий АцКоА расщепляется в цикле Кребса до атома водорода и CO_2 . CO_2 диффундирует из митохондрий и далее из клетки в кровь.

Атомы водорода соединяются с окисленным НАД⁺, формируя восстановленный НАДН, и с окисленным НАДФ⁺, формируя восстановленный НАДФ-Н, и с окисленным ФАД, формируя восстановленный ФАДН₂. Энергия НАДН, заключенная в высокоэнергетических электронах, создает его окислительно-восстановительный потенциал, равный -320 мВ. Высокоэнергетические электроны переносят заключенную в них энергию на дыхательную цепь, представленную переносчиками электронов, с конечной акцепцией электронов молекулой кислорода, имеющей восстановительный потенциал, равный +820 мВ. Чем выше отрицательное значение редокс-потенциала, тем выше способность соединения отдавать электроны; положительные значения окислительно-восстановительного потенциала, наоборот, увеличивают способность к принятию электронов

14.1. ОБРАЗОВАНИЕ ЭНЕРГИИ В КЛЕТКАХ ТКАНЕЙ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА

Образование энергии в клетке происходит главным образом в митохондриях по ходу окислительного метаболизма из поступающих в клетку или депонированных в ней жирных кислот и пирувата, образующегося в ходе гликолиза (рис. 14.1). В результате гликолиза (последовательных реакций, приводящих к расщеплению глюкозы) одна молекула глюкозы под влиянием энзимов цитоплазмы клетки превращается в две молекулы пирувата, которые переносятся из цитоплазмы в матрикс митохондрий, где под влиянием пируватдегидрогеназного комплекса пируват превращается в 2 молекулы ацетилкоэнзима А (АцКоА), который далее окисляется в цикле Кребса с образованием СО₂ и Н₂О. Но не только пировиноградная кислота, но и жирные кислоты служат источником АцКоА, также окисляющегося в цикле Кребса в матриксе митохондрий.

В цикле Кребса при окислении двух углеродных атомов в молекуле АцКоА извлекаются высокоэнергетические электроны, переводящие окисленный никотинамидадениндинуклеотид - НАД⁺ в восстановленный - НАДН и окисленный флавинадениндинуклеотид - ФАД - в восстановленный - ФАДН₂. В результате почти вся энергия, ранее заключенная в химических связях углеводов и жиров, оказывается аккумулированной вначале в молекулах АцКоА, а затем - в форме высокоэнергетических электронов в НАДН и ФАДН₂.

Каждая молекула НАДН несет *гидрид-ион*, состоящий из водородного атома и добавочного электрона. Поэтому при отнятии гидрид-иона от НАДН он превращается в протон и два высокоэнергетических электрона. Эти высокоэнергетические электроны затем переносят заключенную в них энергию от НАДН и ФАДН₂ на дыхательную цепь внутренней митохондриальной мембраны (рис. 14.2), представленную тремя большими комплексами переносчиков электронов, а протон - в пространство между внутренней и внешней мембранами митохондрий. Сродство данных комплексов к передаваемым электронам неодинаково. Оно последовательно возрастает от первого комплекса к последующим. Благодаря этому электроны переходят с одного комплекса на другой. Заканчивается перенос электронов на молекуле кислорода, имеющей наибольшее сродство к электронам, и синтезом молекулы воды. Высвобождающаяся при переносе электронов свободная энергия используется для создания мембранного потенциала и синтеза АТФ.

Описанный перенос электронов и протонов от НАДН и ФАДН₂ по цепи транспорта электронов, приводящий к синтезу АТФ, называется *окислительным фосфорилированием*. Согласно хемиосмотической теории, объясняющей механизм образования энергии при окислительном фосфорилировании, в ходе передачи электронов по электронно-транспортной цепи пары электронов пересекают внутреннюю мембрану

митохондрий, каждый раз перенося протоны в пространство между внутренней и внешней мембранами митохондрий.

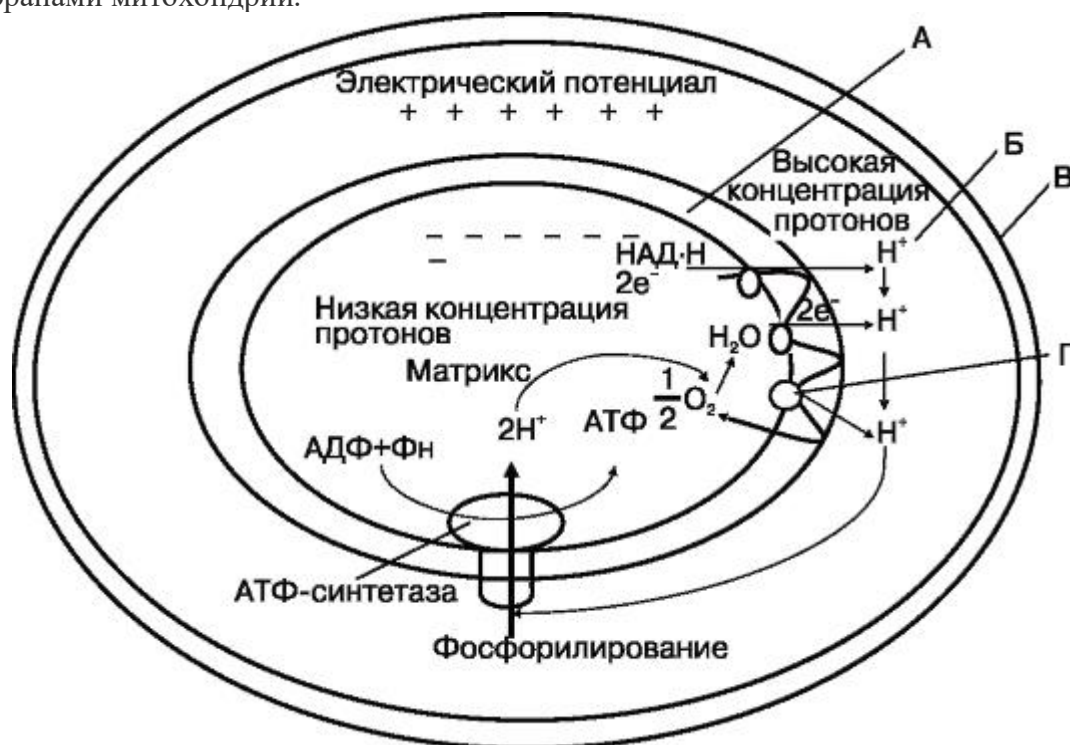
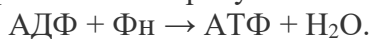


Рис. 14.2. Хемосмотический механизм окислительного фосфорилирования во внутренней мембране митохондрий: А - внутренняя мембрана митохондрий; Б - межмембранное пространство; В - наружная мембрана митохондрий; Г - комплексы переносчиков электронов (пояснения в тексте)

В результате возникает высокая концентрация протонов в межмембранном пространстве митохондрий, а низкая - в матриксе митохондрий и, как следствие, разница в электрическом потенциале между наружной (имеющей положительный заряд) и внутренней (накапливающей отрицательный заряд) сторонами внутренней мембраны митохондрий. Оба этих фактора (электрическое поле и разность концентраций H^+) формируют *электрохимический трансмембранный протонный градиент*, благодаря которому протоны, имеющие положительный заряд, начинают возвращаться назад через внутреннюю мембрану в матрикс. Это обратное движение протонов осуществляется через мембранный белок, к которому присоединена АТФ-синтетаза, расположенная на внутренней (матричной) стороне мембраны. Взаимодействие мембранного белка с АТФ-синтетазой активирует ее и сопровождается синтезом АТФ из аденозиндифосфорной (АДФ) и фосфорной кислот (Фн). Следовательно, поток протонов в матрикс через внутреннюю мембрану митохондрий активирует реакцию:



Таким образом, энергетические ресурсы НАДН вначале используются для образования трансмембранного протонного градиента, который затем расходуется на синтез АТФ. Энергия протонного градиента обеспечивает также транспорт ионов кальция и натрия через мембрану митохондрий, восстановление в них НАДФ-Н с помощью НАДН, электрическое поле поддерживает образование тепла. Молекулы АТФ, образовавшиеся в ходе окислительного фосфорилирования, поступают из митохондрий в цитоплазму и используются клеткой для обеспечения энергией почти всех внутриклеточных метаболических реакций и форм работы клетки: транспорт веществ через мембраны клетки (например, Na^+ , Ca^{2+} , K^+); синтез веществ - молекул белков, фосфолипидов, холестерина, пуринов и т. д.; механическая работа - сокращение мышечных клеток.

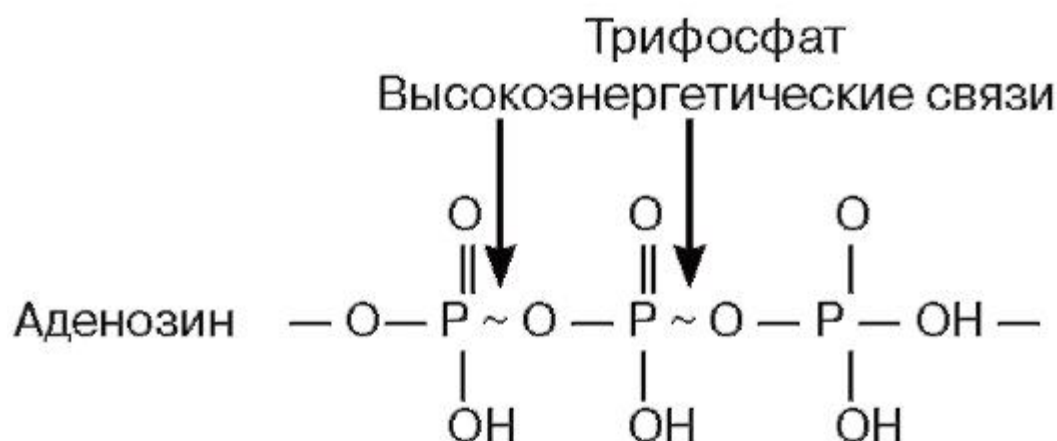


Рис. 14.3. Схема молекулы АТФ

Макроэнергетические фосфатные связи молекулы АТФ очень нестойки, и концевые фосфатные группы легко отщепляются от АТФ, освобождая энергию (710 ккал/моль АТФ) (рис. 14.3). Энергия передается переносом отщепившихся, богатых энергией фосфатных групп на различные молекулы - белки-переносчики (Na^+/K^+ , Ca^{2+} -насосы), ферменты, головки поперечных мостиков скелетных мышц и активирует их функцию. «Продолжительность жизни» молекулы АТФ не более 1 секунды, в течение этого времени она расходуется на обеспечение какой-то из функций клетки. Из одной молекулы глюкозы при аэробном окислении образуется 36 молекул АТФ, из одной молекулы жирной кислоты (например, пальмитиновой) - 463 молекулы АТФ.

Образование энергии в клетках печени, надпочечников, молочных желез, эмбриональной ткани, эритроцитов имеет место и при превращениях глюкозы по пентозофосфатному пути, который берет начало от продукта первой стадии гликолиза - глюкозо-6-фосфата (например, в печени до 30 % глюкозы расщепляется с помощью пентозофосфатного цикла). Водород, выделяющийся во время пентозофосфатного цикла, восстанавливает НАДФ⁺ до НАДФ-Н. Энергия НАДФ-Н поддерживает активность ферментов, обеспечивающих процессы биосинтеза (холестерола - молекулы плазматической мембраны клеток, биосинтез стероидных гормонов, жирных кислот, пуринов, пентозофосфатов, входящих в состав нуклеиновых кислот, аминокислот), а также реакции восстановления (например, реакцию восстановления молекулы глутатиона в эритроците, защищающей белки эритроцита от окислительной денатурации). НАДФ-Н может также подвергаться окислению в дыхательной цепи митохондрий, поддерживая синтез АТФ.

Весь «энергетический ресурс», заключенный в углеводах организма взрослого человека, равен 2000-2500 ккал, в жирах - 90-110 тыс. ккал, в белках - 14 тыс. ккал. Запасов гликогена в организме человека для обеспечения энергией интенсивной физической работы хватает на 1,6 часа, а жиров - на 119 часов аналогичной работы. Для обеспечения непрерывного образования АТФ в ходе окислительного метаболизма в клетках организма запасаются гликоген и жиры. Запасы гликогена наиболее велики в клетках печени (до 8 % от ее массы) и скелетных мышц (до 3 % от их массы). Углеводы в организме человека выполняют важнейшую физиологическую функцию - они служат главным источником энергии для ЦНС, обеспечивают силу мышечных сокращений, сберегают белки организма от вовлечения в энергообмен - лишь при истощении углеводных запасов организма активируется глюконеогенез (например, при тяжелой физической работе). Основные запасы жиров в организме человека находятся в жировой ткани, откуда с током крови они переносятся к другим клеткам организма, обеспечивая их энергетическим ресурсом. Потребность в жирах увеличивается по мере расходования запасов гликогена. Это происходит, например, в утренние часы, когда большая часть

энергии в клетках организма человека образуется из АцКоА жиров, т. е. наиболее значительный объем углеводов оказывается использованным организмом в ночное время.

Энергия макроэргических связей молекулы АТФ является универсальной формой запаса свободной энергии в организме. Вместе с тем количество АТФ, хранимое внутри клетки, невелико. Оно обеспечивает ее работу лишь в течение нескольких секунд. Это обстоятельство привело к формированию в скелетной, сердечной и нервных клетках механизмов, поддерживающих их обеспечение энергией при недостаточном снабжении данных тканей кислородом. В этих тканях присутствуют органические фосфатные соединения, накапливающие энергию в форме фосфатных связей и представляющие собой источник этих богатых энергией фосфатных групп для синтеза АТФ. Органические фосфатные соединения получили название *фосфогенов*. Наиболее важным из них у человека является креатинфосфат (КФ). При его расщеплении высвобождается энергия до 10 ккал/моль, используемая для ресинтеза АТФ. Снижение содержания АТФ в этих тканях ведет к распаду КФ, а увеличение концентрации АТФ в этих тканях - к его ресинтезу. Так, в скелетной мышце концентрация КФ в 3-5 раз больше, чем АТФ. Гидролиз КФ (на креатин и фосфат) под влиянием фермента креатинкиназы обеспечивает ресинтез АТФ, являющейся источником энергии для мышечного сокращения:



Освободившийся креатин вновь используется клеткой для аккумуляции энергии в креатинфосфате. Этот эффект сохраняет концентрацию АТФ в клетке на относительно постоянном уровне. Поэтому фосфокреатин клеток скелетной мышцы и ее АТФ составляют так называемую *энергетическую фосфогенную систему*. Энергия этой фосфогенной системы используется для обеспечения «рывковой» мышечной активности продолжительностью до 10-15 секунд (например, бег на 100-метровую дистанцию).

Продолжающаяся более 10-15 секунд мышечная работа на максимально высоком уровне, в ходе которой была использована энергия креатинфосфата, в следующие 30-40 секунд обеспечивается энергией анаэробного гликолиза, т. е. превращением молекулы глюкозы из расщепляющегося углеводного депо - гликогена печени и мышц до молочной кислоты. При анаэробном гликолизе молекулы АТФ образуются почти в 2,5 раза быстрее, чем при аэробном окислении в митохондриях. Однако при аэробном окислении 1 моля глюкозы до CO_2 и H_2O образуется 25,5 моля АТФ, а при анаэробном окислении - лишь 2 моля АТФ. Тем не менее фосфогенная система и анаэробное расщепление гликогена до молочной кислоты (система гликоген - молочная кислота) обеспечивают человеку возможность мышечной «рывковой» работы значительного объема (в спорте - бег на короткие дистанции, ныряние и т. д.). Более продолжительная мышечная работа человека требует усиления окислительного фосфорилирования в митохондриях, обеспечивающего, как было показано выше, основную часть ресинтеза АТФ.

14.2. ОСНОВНОЙ ОБМЕН

Основной обмен - это обмен веществ и энергии, определяемый у человека в стандартных условиях: при полном физическом и психическом (эмоциональном) покое организма, минимизированном процессе пищеварения (благодаря исследованию испытуемого в утренние часы, натощак), при температуре внешней среды, равной 20-22 °С. Поскольку вся энергия, заключенная в химических связях веществ энергоносителей, после ее использования на разные виды работы в клетке переходит в тепло, то

энергетические траты организма человека оценивают в ккал или джоулях. Энергетические траты в условиях основного обмена у взрослого мужчины составляют 1800 ккал, у женщины - 1700 ккал в сутки. Величина основного обмена тесно связана с размерами поверхности тела, что объясняется прямой зависимостью величины отдачи тепла от площади поверхности тела. Поэтому у теплокровных организмов с 1 м² поверхности тела в окружающую среду рассеивается одинаковое количество тепла. На этом основании сформулирован *закон поверхности тела*: энергетические затраты теплокровного организма пропорциональны величине поверхности тела.

Энергетические траты в условиях основного обмена в организме человека, расходуемые на синтез молекул АТФ в митохондриях, составляют около 900 ккал. Энергия, затраченная на синтез молекул АТФ, превращается затем в тепловую энергию, выделяемую в виде первичного тепла (рис. 14.4).

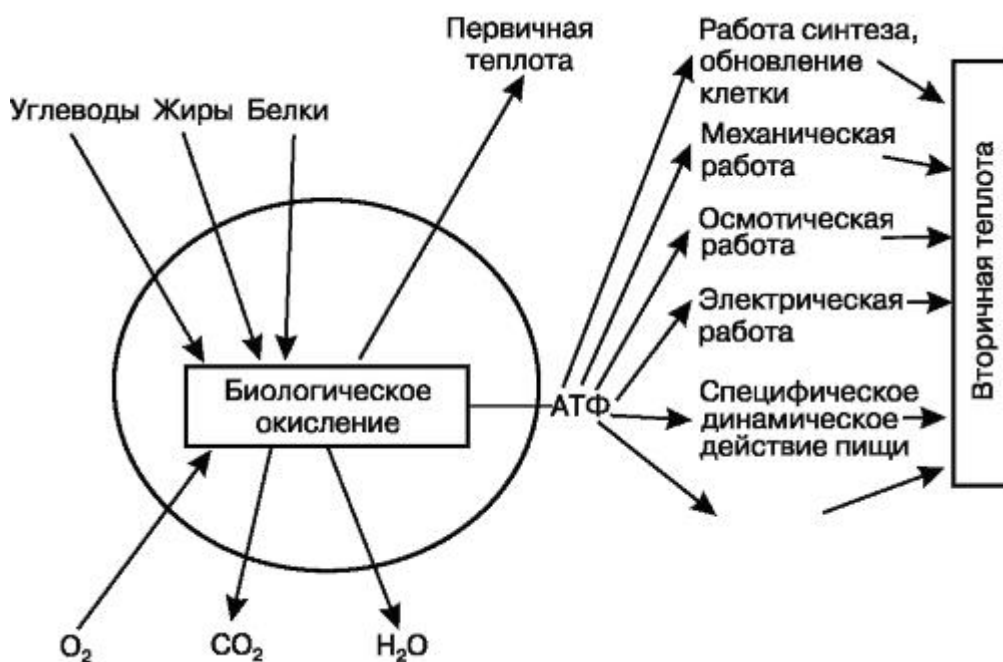


Рис. 14.4. Схематическое изображение взаимосвязи превращений веществ и энергии в организме. В клетку поступают энергоносители - углеводы, жиры, белки и O₂. Из клетки выходят потоки - CO₂ (результат декарбоксилирования углеводов, жиров, белков), H₂O, первичное тепло и энергия, заключенная в молекулах АТФ. После гидролиза АТФ, обеспечивающего разные виды работы, энергия рассеивается в виде вторичного тепла

Энергия, аккумулированная в макроэнергетических связях АТФ, далее расходуется клетками организма на обеспечение процессов синтеза различных биомолекул, осмотическую, механическую и электрическую работу. На процессы синтеза молекул белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов мембран, на обновление клеточного состава организма используется до 415 ккал. «Сборка» одной молекулы белка массой 60000 требует энергии 1500 молекул АТФ, одной молекулы РНК - 6000 молекул АТФ, а ДНК - 120 млн молекул АТФ. Столь большие траты энергии в процессе синтеза биоструктур связаны с тем, что продолжительность жизни клеток внутренних органов в организме человека колеблется от 1,3 до 20 суток (в тонкой кишке - от 1,3 до 1,6, в кардиальном отделе желудка - 9,1, в альвеолах легких - 8,1, в печени - 10-20 суток), и это требует непрерывного формирования новых клеток. За сутки у человека обновляется 3 % всех белков тела, при этом белки-ферменты обновляются в 10 раз быстрее, чем белки стромы и цитозоля. Белки печени, например, обновляются на 50 % за 5-9 дней.

Причина непрерывно протекающего разрушения всех белковых структур в организме человека состоит в следующем. Молекулы воды, благодаря их тепловым колебаниям в живой клетке, разрывают слабые связи (силы Ван-дер-Ваальса, водородные

связи, диполь-дипольные связи, гидрофобные взаимодействия), обеспечивающие молекулярные взаимодействия в структурах белка, комплексах ферментов с лигандами, взаимодействие между липидами и цепями нуклеиновых кислот и т. д. В результате возникает дезагрегация данных биоструктур. При этом кинетическая энергия молекул воды, т. е. их тепловые колебания в живой клетке, возрастает при росте энергозатрат, при увеличении, например, физической нагрузки на организм, что усиливает как разрушение, так и обновление различных биомолекул в организме человека.

Осмотическая работа в клетках организма требует до 215 ккал в условиях основного обмена. Энергия на выполнение данной работы расходуется на поддержание ионного неравновесия между цитоплазмой клеток и жидкими средами организма, ионными насосами и обменниками, с использованием энергии Na^+ , K^+ -АТФазы (при реабсорбции, например, ионов натрия в нефронах почек), Ca^{2+} -АТФазы (поддерживает физиологическую концентрацию Ca^{2+} в различных клетках организма). На механическую работу (работу сердца, скелетных мышц, обеспечивающих экскурсию грудной клетки при дыхании), электрическую работу (сигнализация в нервной системе) в условиях основного обмена затрачивается еще до 260 ккал. Энергия, затраченная на выполнение синтеза, осмотической, механической, электрической работы переходит в тепловую энергию или вторичное тепло. Сумма первичного и вторичного тепла характеризует *общие энергозатраты организма*.

На величину основного обмена влияют пол, возраст человека. У женщин детородного возраста величина основного обмена в среднем на 6-10 % ниже, чем у мужчин, что объясняется большей мышечной массой тела у последних, влиянием мужских половых гормонов на обменные процессы. У детей значения основного обмена выше, чем у стариков. Так, у 5-летнего мальчика энергозатраты составляют 52,7 ккал/час/м² поверхности тела, а у 75-79-летнего мужчины - 34,2 ккал/час/м², что объясняется интенсивным ростом тканей, большей метаболической и мышечной активностью у детей по сравнению со стариками. Уровень обмена зависит от калорийности пищи, содержания в ней белков.

У людей с ограниченным в рационе содержанием белков имеет место снижение основного обмена на 27-32 % по сравнению с нормой. Величина обмена веществ увеличивается у человека на 30 % в течение часа после приема пищи и удерживается на более высоком уровне еще в течение 3-12 часов. Указанное влияние пищи на основной обмен называется *специфическим динамическим действием пищи* и связано с затратой энергии АТФ на обеспечение активного переноса аминокислот из межклеточной среды в клетки, превращением азота аминокислот аммиака в глутамин, пуриновые и другие соединения.

Увеличение температуры ядра тела у человека на 1 °С увеличивает основной обмен на 12-13 %. Поэтому у лихорадящих больных резко увеличивается расход эндогенных энергоресурсов (гликогена и жира, а также белков). Увеличение температуры окружающей среды (воздуха) на 10 °С снижает основной обмен на 2,5 % и, наоборот, понижение температуры воздуха на 10 °С увеличивает основной обмен на 2,5 %, что объясняется большей активностью сократительного и несократительного термогенеза в холодное время года по сравнению с теплым периодом. По этой же причине у жителей экваториальной зоны Земли величина основного обмена на 10-20 % ниже, чем у жителей Заполярья. Энергозатраты спящего человека снижаются на 10-15 %. Это связано с уменьшением во время сна тонуса скелетной мускулатуры и активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Гипокинезия, вызванная длительным постельным режимом, значительно снижает энергозатраты в условиях основного обмена (в среднем на 10 % к 20-м суткам постельного режима). Объясняется это снижением тонуса антигравитационных мышц. Стресс, вызванный хирургической операцией, переломом крупных костей, ожоговой травмой, резко увеличивает интенсивность обменных процессов, что связано с активацией симпатoadреналовой системы и повышенной

концентрацией адреналина в крови, возросшей продукцией глюкокортикоидов, инициирующих процессы катаболизма углеводов, жиров и белков (процессы гликогенолиза, гликолиза, липолиза и глюконеогенеза). Например, травма, вызванная переломом крупных костей нижних конечностей, увеличивает величину основного обмена до 4000-6000 ккал. Эти особенности энерготрат организмом больного должны учитываться при его лечении, т. к. источниками энергии в организме больного оказываются не только углеводы и жиры, но и белки, пластический ресурс которых необходим для восстановления поврежденных участков ткани и использование которых в качестве энергетического ресурса замедляет процессы восстановления поврежденных тканей. В клинической практике определение основного обмена у пациентов используют, например, для суждения о функциональном состоянии щитовидной железы: при гипертиреозе (повышенная секреция гормонов щитовидной железы) уровень основного обмена увеличивается в 1,5-2 раза, и наоборот, при гипотиреозе (понижение секреции гормонов щитовидной железы) величина основного обмена оказывается сниженной.

Прибавляющийся к величине основного обмена расход энергии, необходимый для выполнения человеком любой формы физической работы, расход энергии на процессы пищеварения в желудочно-кишечном тракте, специфическое динамическое действие пищи, обеспечение процессов роста - так называемая *рабочая прибавка* характеризует *общий обмен веществ всего организма*.

При спортивных играх средней подвижности затраты энергии организмом человека превышают основной обмен на 75-125 %, энергичная ходьба - на 125-175 %. При тяжелых формах работы, например лесорубов, косцов, общий обмен веществ может достигать 5000 ккал. (Следовательно, рабочая прибавка расхода энергии в данном случае превышает 3200 ккал/сутки.) Предельно допустимая рабочая прибавка даже при тяжелых формах постоянно производимого труда не должна превышать уровень основного обмена более чем в 3 раза.

Использование энергии неодинаково в разных тканях организма. Об интенсивности обмена веществ в этих тканях можно судить по объему потребляемого кислорода. Например, в условиях основного обмена на нервную ткань приходится до 20-25 % потребляемого кислорода. Такое же количество O_2 потребляется всей массой скелетных мышц в организме человека - 20-25 %. На работу кишечника расходуется до 20-25 % O_2 . Таким образом, нервная ткань, имея меньшую массу по сравнению с мышечной тканью и кишечником, тем не менее для поддержания своей жизнедеятельности использует значительное количество кислорода, т. е. энерготрат. Поэтому прекращение кровоснабжения головного мозга (например, при остановке сердца) быстрее всего приводит к гибели нейронов коры головного мозга, чем клеток других тканей организма. Временное сохранение жизни организмом человека при понижении энерготрат ниже величин основного обмена возможно лишь при понижении температуры его тканей. Так, при снижении температуры ядра тела от 37 до 27 °С (т. е. в условиях *искусственной гипотермии*) потребление энергии организмом снижается с 1800 до 900-600 ккал/сутки, и в этих условиях возможна структурная и функциональная сохранность тканей головного мозга в течение десятков минут при остановленном кровообращении с последующим восстановлением всех функций организма после прекращения действия гипотермии.

14.3. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС ОРГАНИЗМА

Сопоставление прихода (т. е. количества энергии, получаемой человеком с пищей за определенный отрезок времени) и расхода энергии за этот же период времени у человека позволяет определить *энергетический баланс организма*. Количество энергии, содержащейся в различных пищевых веществах рациона человека, характеризуется количеством энергии, содержащейся в углеводах, жирах и белках данного рациона в ккал. Калорическая ценность 1 г углеводов при их сжигании в калорической бомбе составляет

4,1 ккал, 1 г жира - 9,3 ккал, 1 г белка - 5,7 ккал (при окислении 1 г белка в организме выделяется только 4,1 ккал, т. к. часть конечных продуктов азотистого обмена - мочевины и другие - выводится из организма, сохраняя некоторый запас энергии).

Количество энергии, расходуемой человеком, можно определить с помощью *прямой и непрямой калориметрии*. При прямой калориметрии определяется выделяемое человеком тепло во внешнюю среду, замеряемое в специальной камере - калориметре - в ккал.

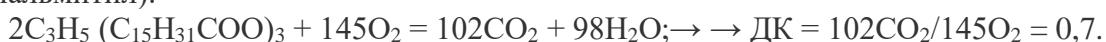
Непрямая калориметрия основана на оценке определения величин поглощенного человеком O_2 и выделенного им CO_2 . Данная оценка энерготрат возможна потому, что окисление 1 г белков, углеводов или жиров требует неодинакового количества кислорода. Так, при окислении 1 г углеводов используется 0,84 л O_2 , жира - 2,0 л O_2 , белков - 0,96 л O_2 . Количество тепла, высвобождаемое человеком при окислении углеводов, жиров и белков, также неодинаково. Так, на 1 л потребленного O_2 при окислении углеводов высвобождается 5,05 ккал тепла, жиров - 4,69 ккал, белков - 4,6 ккал. Эти значения получили название *калорического эквивалента O_2* . Поэтому, зная количество потребленного кислорода, тип используемого в организме энергоресурса - углеводов, жиров или белков и их калорический эквивалент O_2 , можно определить энергетические затраты организмом человека.

О типе преимущественно используемых энергоресурсов организмом человека - углеводов, жиров или белков - судят, определяя *дыхательный коэффициент (ДК)*. Дыхательный коэффициент выражает отношение объема выделенной углекислоты к объему поглощенного кислорода, т. е. $ДК = CO_2/O_2$. Пример:

а) в организме в качестве источника энергии используется глюкоза:



б) в организме в качестве источника используется жирная кислота (трипальмитил):



ДК при окислении белков равен 0,8, ДК смешанной пищи, когда в качестве источника энергии используются разные энергоносители, равен 0,85-0,89. Итак, рассчитав ДК (т. е. тип окисляемого вещества) и зная количество поглощенного кислорода испытуемым с помощью непрямой калориметрии, можно определить величину энерготрат организма как в условиях основного обмена, так и при разных видах трудовой деятельности человека.

14.4. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ В ОРГАНИЗМЕ

Количество и состав потребляемых питательных веществ в рационе человека регулируются чувствами голода и насыщения, формируемыми состоянием центров голода и насыщения, расположенных в латеральных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса. Нейроны этих центров реагируют изменением активности на сдвиги концентрации в крови глюкозы, водородных ионов, температуры тела, воздействия на данные нейроны гормонов - адипокинов, грелина, нейропептидов - нейропептида γ и *белка, родственного белку Агути*. Так, жировой тканью (наиболее интенсивно - жировой и подкожной клетчаткой) секретируются в кровь гормоны (адипокины) - лептин и адипонектин, регулирующие обмен веществ и энергии в организме. Лептин активно секретируется при избыточном поступлении пищи и регулирует пищевое поведение, снижая аппетит. Лептин стимулирует сгорание жира в организме и увеличивает энергетический обмен.

При прекращении секреции лептина у человека увеличивается аппетит, возрастает потребление пищи, снижается энергетический обмен и развивается ожирение. Молекулы лептина легко проникают в ткани головного мозга из крови через гематоэнцефалический

барьер с помощью специализированной системы транспорта. Кроме того, лептин синтезируется и в структурах головного мозга - в аркуатном, вентромедиальном, паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, в гиппокампе и других структурах. Главным органом-мишенью лептина является гипоталамус. Молекулы лептина связываются с рецепторами гипоталамуса и активируют секрецию его нейронами кортиколиберина и проопиомеланокортина. Из проопиомеланокортина далее образуются меланоцитостимулирующие гормоны. Меланоцитостимулирующие гормоны, действуя на *намеланокортиновые рецепторы 4-го типа*, расположенные в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (центр регуляции пищевого поведения), подавляют аппетит, повышают расход энергии у человека. Повышение расхода энергии организмом человека, вызванное влиянием меланоцитостимулирующих гормонов, связано с тем, что их воздействие на центр регуляции пищевого поведения приводит к активации симпатической нервной системы, подавлению синтеза инсулина и повышению чувствительности к нему тканей - т. е. к усилению процессов катаболизма. Стимуляторами аппетита и активаторами потребления пищи, т. е. антагонистами меланоцитостимулирующих гормонов, являются нейропептид γ и нейропептид, обозначаемый как белок, родственному белку Агути. Оба они интенсивно синтезируются в аркуатном ядре гипоталамуса. Белок, родственному белку Агути, поступая в паравентрикулярное ядро, блокирует действие меланоцитостимулирующих гормонов на центр регуляции пищевого поведения, тем самым активируя его, повышая аппетит, снижая расход энергии организмом человека.

Лептин подавляет экспрессию и секрецию обоих нейропептидов, снижая аппетит. Чувство голода вызывает увеличение секреции в кровь слизистой оболочкой желудка гормона грелина, усиливающего синтез нейропептида γ и его повышающее аппетит действие на центр пищевого поведения. Лептин подавляет этот эффект грелина.

На основании вышеизложенных свойств лептина считается, что причинами ожирения у человека являются:

- 1) снижение синтеза и секреции лептина жировой тканью;
- 2) уменьшение синтеза рецепторов лептина в органах-мишенях;
- 3) нарушенная способность молекул лептина проникать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер.

Адипонектин активирует в мышечной ткани биосинтез ферментов, катализирующих сгорание жирных кислот (оксидаза АцКоА и др.), белков, участвующих в переносе жирных кислот (CD36), «белка 2», индуцирующего разобщение окислительного фосфорилирования и усиливающего рассеивание энергии в виде первичного тепла. Под влиянием адипонектина снижается содержание триглицеридов в мышцах, повышается их окисление. С уменьшением концентрации адипонектина у человека в крови связывают возможность развития ожирения.

В результате указанных выше изменений в организме в центрах голода и насыщения гипоталамуса (центр пищевого поведения) осуществляется анализ внутренней среды организма, в соответствии с которым меняется характер пищевого поведения, продиктованный чувством голода или насыщения, в организме изменяется направленность обмена веществ и энергии - в сторону катаболизма накопленных энергетических ресурсов, усиления энергетических трат, либо в сторону анаболических изменений - накопление запасов гликогена, жиров в тканях.

В реализации задач центра пищевого поведения участвуют симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, эндокринная система. Поглощение глюкозы нервными клетками, эритроцитами, кровяными клетками поддерживается благодаря большому содержанию глюкозы в плазме крови и межклеточной жидкости, чем в цитозоле клетки. Гипергликемия активирует формирование в мембране клеток дополнительного количества переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-1 и др.), синтез ферментов (гексогеназы и др.), образование глюкозо-6-фосфата, используемого в клетке как для синтеза гликогена, так и для окисления (гликолиза) с

образованием АТФ. При гипергликемии все клетки депонируют глюкозу в цитозоле в форме гликогена. Увеличенное содержание D-глюкозы в крови, притекающей к β -клеткам островков Лангенгарса поджелудочной железы, активирует в них синтез инсулина. Повышение в крови уровня глюкозы выше 1,2 г/л активирует также глюкорцепторы переднего гипоталамуса, который через парасимпатический отдел вегетативной нервной системы усиливает секрецию инсулина β -клетками.

Считается, что инсулин является единственным гормоном, под влиянием которого в организме человека формируется эндогенный запас энергоресурсов, представленных депонируемыми гликогеном в гепатоцитах, скелетных мышцах и жирами (триглицеридами) в адипоцитах и миоцитах. Инсулин стимулирует транспорт глюкозы в адипоциты, активируя транслокацию глюкозного транспортера GLUT4 из цитоплазмы в мембрану клетки, активирует синтез ферментов биосинтеза жирных кислот (*адипогенез*). Продукты метаболизма поступившей в адипоцит глюкозы являются исходными соединениями для синтеза жирных кислот. Инсулин ингибирует липолиз, гликогенолиз, глюконеогенез в клетках, тормозит эффекты «контринсулярных» гормонов - глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов, соматотропина, активирующих данные процессы катаболизма, способствуя накоплению гликогена в печени и скелетных мышцах и жира в жировой ткани.

При снижении содержания глюкозы в крови, например, при длительном интервале между приемами пищи, содержание инсулина в крови снижается, но возрастает секреция в кровь глюкагона - гормона α -клеток поджелудочной железы. В гепатоцитах под влиянием глюкагона активируется гидролиз гликогена - гликогенолиз, синтез глюкозы из аминокислот в процессе глюконеогенеза. Оба процесса увеличивают выход глюкозы в кровь, восстанавливая нормальное (и создавая даже повышенное) содержание в ней глюкозы и поглощение ее клетками организма.

Интенсивная мобилизация энергоресурсов в организме человека (усиление поступления в кровь жиров, депонированных в адипоцитах; глюкозы - из «углеводного депо» печени) происходит под воздействием катехоламинов и глюкокортикоидов (например, в условиях стресса, интенсивной динамической физической работы). В результате увеличение в крови триглицеридов позволяет клеткам миокарда или скелетных мышц резко активировать использование жиров в качестве основного источника энергии. Одновременно углеводзависимые ткани - клетки головного мозга, сетчатка, эритроциты, кроветворная ткань - получают глюкозу в количестве, достаточном для обеспечения энергией этих тканей.

Активация симпатoadреналовой системы и выброс катехоламинов в кровь не только обеспечивает мобилизацию энергоресурсов, но и увеличивает образование энергии в клетках, активируя также окисление субстратов в цикле Кребса и работу дыхательной цепи митохондрий. Катехоламины резко активируют образование из коэнзима А НАД-зависимых субстратов цикла Кребса (лимонной, изолимонной, альфакетоглютаровой кислот и др.), передающих энергию своих высокоэнергетических электронов и атом водорода окисленному НАД (НАД⁺) (см. рис. 14.1). Молекулы восстановленного НАД (НАД x H₂) передают богатые энергией электроны в дыхательную цепь митохондрий, увеличивая образование в них АТФ. Однако, образование большого количества НАД x H₂ создает дефицит НАД⁺, что замедляет окисление субстратов в цикле Кребса. Но катехоламины активируют и образование в цикле Кребса НАД-независимой янтарной кислоты из щавелевоуксусной, а также яблочной и фумаровой кислот (вследствие обращения малатдегидрогеназной и сукцинатдегидрогеназной реакций в цикле Кребса). Яблочная кислота окисляется, отдавая, минуя НАД⁺, свои высокоэнергетические электроны и водород окисленному флавинадениндинуклеотиду (ФАД⁺), формируя ФАД x H₂, два электрона которого, а также водород переносятся на убихинон во внутренней мембране митохондрий (см. рис. 14.1), обеспечивая образование АТФ и при этом способствуя регенерации НАД⁺ из НАД x H₂. Благодаря увеличению содержания НАД⁺ в

матрикса митохондрий возникшая блокада НАД-зависимых ферментов снимается, процесс превращения субстратов в цикле Кребса восстанавливается и интенсивность образования энергии в митохондриях возрастает. Таким образом, увеличенное использование янтарной кислоты (усиление сукцинатного тканевого дыхания) способствует регенерации НАД⁺ из НАД + Н₂, что увеличивает интенсивность превращения богатых энергией субстратов в цикле Кребса и образование энергии в митохондриях клеток. 14.5. ПИТАНИЕ

Питание - это процесс поступления в организм и усвоение им пищевых веществ, необходимых для покрытия его энергетических трат, обновления клеточных и тканевых структур, обеспечения приспособления организма к изменениям окружающей среды, различным формам трудовой деятельности, сохранения работоспособности и здоровья человека.

Под «нормой» физиологической потребности организма человека в пище (пищевом рационе) понимают поступление в организм питательных веществ в количестве, обеспечивающем энергетические и пластические нужды, соответствующие жизнедеятельности в конкретных условиях внешней среды, трудовой, физической и социальной активности, возрасту, половым особенностям организма. Физиологические потребности в энергии, покрываемые суточным рационом, для взрослых мужчин составляют от 2100 до 4200 ккал/сутки, для женщин - от 1800 до 3050 ккал/сутки, для детей до 1 года - 110-115 ккал/кг массы тела, для детей старше года - от 1200 до 2900 ккал/сутки. При этом нормальный рацион человека должен не только обеспечивать энергетические траты организма, но и содержать белки, жиры и углеводы в физиологически необходимом «сбалансированном» количественном соотношении - 1 : 1,2 : 4,6, позволяющем обеспечить организм сбалансированным представителем как энергетических, так и пластических ресурсов, покрывающих процессы катаболизма, непрерывно протекающие в организме. Белки суточного рациона должны содержать необходимое количество *незаменимых аминокислот* (не синтезирующихся в организме человека или синтезирующихся в недостаточном количестве) - лейцин, изолейцин, валин, метионин, лизин, треонин, фенилаланин, триптофан. Рацион должен обеспечивать пропорциональное поступление в организм *ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот* (не более 10 % каждой от общей калорической ценности рациона), включать научно обоснованное количество *витаминов* (табл. 14.1), *минеральных веществ, микроэлементов* (табл. 14.2), *витаминоподобных* биологически активных соединений, не являющихся источниками энергии, но необходимых: для роста и развития организма, регуляции его функций; усвоения пищи; обеспечения адаптивных реакций организма человека на изменяющиеся условия внешней среды, особенности географической среды обитания, виды трудовой деятельности; обеспечения определенных физиологических состояний организма (беременность, период кормления грудью младенца и др.). Соблюдение данных правил при составлении рациона позволяет обеспечить человеку *сбалансированное рациональное питание*, обеспечивающее ему хорошее самочувствие, здоровье и работоспособность. Нарушение данных соотношений в рационе массы белков, жиров и углеводов, сниженное поступление витаминов, витаминоподобных и минеральных веществ, микроэлементов нарушает здоровье человека, повышает риск различных заболеваний. Ряд веществ (помимо незаменимых аминокислот) - витамины, полиненасыщенные жирные кислоты - не синтезируются в организме человека, поэтому их содержание в рационе является также жизненно необходимым. Почти для всех водорастворимых витаминов (за исключением ниацина, витамина В₆) не установлены признаки их токсического действия на организм при содержании их в пище в количествах, значительно превышающих верхнюю границу рекомендуемой «нормы» в рационе (см. табл. 14.1). Это связано с достаточно легким выведением неиспользуемых водорастворимых витаминов с мочой, потом из организма. Напротив, передозировка жирорастворимых витаминов А, Е, D вызывает их токсическое действие на организм.

Величины физиологической потребности в белке, определенные у взрослого населения России, колеблются от 65 до 117 г/сутки для мужчин и от 58 до 87 г/сутки для женщин. При этом доля белков животного происхождения должна составлять 50 % общего количества белков в рационе. Это обстоятельство связано с тем, что в белках растительного происхождения имеет место дефицит незаменимых аминокислот. Кроме того, белки животного происхождения усваиваются организмом человека на 93-96 %, а растительного - лишь на 62-80 %. Для поддержания нормального белкового обмена взрослый человек должен получать белка не менее 0,75 г/кг в сутки, т. е. не менее 52,5 г белка в сутки. При меньшем содержании белка в суточном рационе у человека снижается устойчивость к инфекции, укорачивается продолжительность жизни, снижается работоспособность, у детей - замедляются процессы роста и массы тела.

Таблица 14.1. Физиологическая роль, суточная потребность витаминов (нормы, рекомендуемые для населения РФ, 2008 г.)

Витамин	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
Водорастворимые витамины			
С (аскорбиновая кислота)	90 (45-110) мг. Свежие овощи и фрукты (черная смородина, апельсины, клубника, мандарины, дыня)	Участвует в окислительно-восстановительных процессах, синтезе коллагена и глюкозаминогликанов стенок кровеносных сосудов, стимулирует деятельность надпочечников, нервной и иммунной систем, способствует усвоению железа	Повышена проницаемость и ломкость кровеносных капилляров, рыхлость и кровотоочивость десен, носовые кровотечения
В ₁ (тиамин)	1,5 (0,9-2,0) мг. Отруби семян хлебных злаков, дрожжи, рис, горох, яйцо, печень, почки, говядина, баранина	В форме тиаминдифосфата входит в состав важнейших ферментов, участвующих в углеводном и энергетическом обмене, необходим для обмена ацетилхолина, для нормальной функции центральной и периферической нервной системы, сердечнососудистой и эндокринной систем	Нарушения со стороны функции нервной (полиневрит, снижение памяти, раздражительность), сердечно-сосудистой (тахикардия, артериальная гипотония), пищеварительной (снижение аппетита) систем
В ₂ (рибофлавин)	1,8 (1,1-2,8) мг. Молочные продукты (сыр, творог, молоко), печень, зеленые овощи, пшеница, рожь	В форме кофермента участвует в окислении органических веществ, обеспечивая энергией рост и развитие организма, участвует в построении зрительного пурпура. Защищает сетчатку от избыточного действия ультрафиолетовых лучей, повышает остроту восприятия света и цвета, темновую адаптацию	Нарушение светового и сумеречного зрения, слизистых оболочек полости рта, языка, кожных покровов

Пролужение табл. 14.1

Витамин	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
В ₆ (пиридоксин)	2,0 (1,1-2,6) мг. Хлеб из муки грубого помола, гречневая и овсяная крупы, капуста, картофель, молочные продукты, рыба	Производные витамина В ₆ в виде коферментов участвуют в трансаминировании и декарбоксилировании аминокислот, превращении триптофана и серосодержащих аминокислот, улучшают использование ненасыщенных жирных кислот, необходим для нормальной функции нервной системы, печени, кроветворения	Раздражительность, заторможенность, снижение аппетита, гипохромная анемия, нарушение кожных покровов (дерматиты на лице), глоссит, стоматит
Ниацин (витамин РР, никотиновая кислота)	20 (11-25) мг. Хлеб из муки грубого помола, гречневая крупа, мясо, печень убойного скота, рыба, сыр	Необходим для образования коферментов - НАД и НАДФ, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, в регуляции клеточного дыхания и образования энергии, метаболизма в коже и миокарде, сократительной способности последнего, секреторной и моторной функции желудочно-кишечного тракта	Нарушение нормального состояния кожных покровов (воспаление кожи), желудочно-кишечного тракта («блестящий», «лакированный» язык с чувством жжения во рту, трещины на губах, понос), нервной системы (потеря памяти, галлюцинации, боли в конечностях, шаткая походка)
В ₁₂	3 (1,4-3,0) мкг. Мясо, печень, почки убойного скота, молоко, творог, сыр	Кoferментные формы В ₁₂ осуществляют перенос метильных групп и ионов водорода, поддерживая нормальный метаболизм нуклеиновых кислот, обновления кроветворных и эпителиальных клеток, образование миелина	Злокачественная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, полиневриты

Продолжение табл 14.1

Витамин	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
Фолаты (фолиевая кислота)	400 (150-400) мкг. Свежие овощи (салат, шпинат, помидоры,	В качестве кофермента участвуют в метаболизме нуклеиновых кислот и аминокислот, в т. ч. в быстром обновляющихся тканях	Анемия при беременности, гипотрофия плода, врожденные уродства, нарушения развития

	капуста), мясо, молоко, дрожжи, печень, яйца	костном мозге, эпителии кишечника и др.	ребенка
Пантотеновая кислота	5 (4-12) мг. Зерновые культуры, дрожжи, печень, яйца, картофель	Участвует в формировании кофермента А, принимающего участие в биосинтезе жирных кислот, кортикоидов, ацетилхолина, гемоглобина, поддерживает белковый и углеводный обмен, всасывание аминокислот и сахаров в кишечнике	Повышенная утомляемость, расстройства сна, головные и мышечные боли, понижена устойчивость организма к инфекциям
Биотин	50 (15-100) мкг. Яичный желток, печень, молочные продукты	Кофермент дезаминаз, карбокиназ, трансфераз, участвующих в синтезе жиров, гликогена, обмена аминокислот	Нарушение нормального состояния кожных покровов (дерматит - воспаление кожи), гиперфункция сальных желез
Жирорастворимые витамины			
А	900 (600-1500) мкг. Животные жиры, мясо, молоко	Необходим для роста и пролиферации клеток эпителия кожи и слизистых, костной ткани, для синтеза зрительного пигмента родопсина	Нарушение темновой адаптации (куриная слепота), эпителия кожи и слизистых оболочек (ороговение эпителия, кожа в виде «терки»), сухость роговицы, замедляется заживление ран
Е (токоферол, токотриен)	15 (7-25) мг. Растительные масла, овощи, фрукты, печень, мясо убойного скота, сливочное масло, молоко	Благодаря выраженным антиоксидантным свойствам - стабилизатор клеточных мембран, препятствует чрезмерному окислению гормонов половых и эндокринных желез	Гемолиз эритроцитов, нарушение половой функции, непроизвольные аборт

Окончание табл 14.1

Витамин	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
Д	10 (2,5-11,2) мкг. Печень трески, тунца, палтуса, сельдь, сардины, желтки яиц, сливочное масло	Поддержание обмена кальция и фосфора, минерализации костной ткани, всасывания ионов Ca^{2+} из кишечника	Нарушение обмена кальция и фосфора, ведущее к остеопорозу. Дефицит в детском возрасте приводит к развитию рахита (нарушение минерализации и роста костей, их размягчение и деформация)
К	120 (55-120) мкг. Зеленые листья салата, крапивы, люцерны, капусты,	Стимулирует в печени синтез факторов свертывания крови (см. главу 9)	Замедление свертывания крови, кровотечения (носовые, маточные)

	морковь, томаты, ягоды рябины		
--	----------------------------------	--	--

Таблица 14.2. Физиологическая роль, суточная потребность (для взрослых) минеральных веществ (нормы, рекомендуемые для населения РФ, 2008 г.)

Вещества	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
Макроэлементы			
Кальций	1000 (500-1200) мг. Молочные продукты, молоко, овощи	Необходим для формирования минерального матрикса костей, дентина и эмали зубов, участвует в процессах синаптической передачи, сокращения мышц, свертывания крови, поддержания КЩС	Деминерализация позвоночника, костей таза и нижних конечностей, повышает риск развития остеопороза
Фосфор	800 (550-1400) мг. Молоко, творог, мясо, рис, пшеничный хлеб	Необходим для минерализации костей и зубов; в виде АТФ участвует в энергообмене, входит в состав фосфолипидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот, фосфорилирует ферменты, регулирует функции клеток	Рахит, анемия (вследствие нарушения мембран эритроцитов), анорексия (снижение аппетита)

Продолжение табл. 14.2

Вещества	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
Магний	400 (200-500) мг. Крупы, горох, фасоль	Кофактор свыше 200 ферментов, участвует в энергообмене, синтезе белков, нуклеиновых кислот, необходим для нормальной функции нервной и мышечной ткани, роста организма	Раздражительность, нервозность, беспричинное беспокойство, мышечная слабость, тремор рук, выпадение волос, повышение риска гипертонии, болезней сердца
Калий	2500 (1000-4000) мг. Картофель, яблоки, сухофрукты, мясо	Основной внутриклеточный катион, регулирует внутриклеточный обмен, участвует в обеспечении функций возбудимых тканей (процессах реполяризации мембран, проведении нервных импульсов, сокращении мышц)	Запоры, адинамия, парезы, сухость кожи, обморочные состояния, нарушение сердечной деятельности (удлинение интервала Q-T, уплощение и инверсия зубца T на ЭКГ)
Натрий	1300 (1300-1600) мг (3,6 г поваренной соли). Поваренная соль, злаковые овощи, фрукты	Основной катион внеклеточной жидкости, участвует в поддержании водного обмена, осмотического давления, кислотно-щелочного	Общая слабость, апатия, головные боли, гипотония, мышечное подергивание

		состояния внеклеточной жидкости, функции возбудимых тканей - генерализацию и передачу нервных сигналов, мышечные сокращения	
р	Хло 2300 (2000-5000) мг. Поваренная соль, растительная и животная пища	Образование соляной кислоты в желудке, участвует в синаптической передаче	
Микроэлементы			
лезо	Же 10 (8-10) мг - для мужчин, 18 (15-20) мг - для женщин. Сушеные белые грибы, печень убойного скота, персики, абрикосы, яйца, орехи	(См. главу 9)	Повышенная утомляемость, миоглобиндефицитная атония скелетных мышц, снижение работоспособности, гипохромная анемия

Продолжение табл. 14.2

Вещества	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
к	Цин 12 (9,5-15,0) мг. Мясо, рыба, яйца	Входит в состав более 300 ферментов, участвующих в процессах обмена углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот, в регуляции экспрессии ряда генов, роста и деления клеток, необходим для нормального развития головного мозга плода	Анемия, вторичный иммунодефицит с повышением риска развития злокачественных опухолей, порока развития плода
	Йод 50 (130-200) мкг. Морская рыба, рыбий жир, морская капуста, гречневая крупа, картофель, свежие овощи и фрукты	Необходим для образования гормонов щитовидной железы, роста и дифференциации клеток всех тканей организма	Гипотериоз, эндемический зоб, снижение основного обмена, отставание в росте и умственном развитии детей
ь	Мед 1,0 (0,9-3,0) мг. Питьевая вода, яйца, печень, рыба, виноград	Участвует в метаболизме Fe, образовании гемоглобина и эритроцитов, входит в состав циркулоплазмينا, кофактор ферментов, обладающих окислительно-восстановительной активностью	Нарушение формирования сердечно-сосудистой системы, скелета, коллагена и эластина
ганец	Мар 2 (2-5) мг. Печень, гречка, мука пшеничная и рисовая, чай, овощи	Необходим для образования костной и соединительной ткани, синтеза холестерина и нуклеотидов,	Замедление роста, повышенная хрупкость костной ткани, нарушение углеводного

		деления клеток, нормального метаболизма жира	и липидного обмена
н	50 мкг - для женщин, 70 мкг - для мужчин. Селе Морепродукты (сельдь, крабы), свиные и говяжьи почки и печень, пивные дрожжи	Антиоксидантная защита клеток, регуляция тканевого действия тиреоидных гормонов, активация окислительно-восстановительных ферментов митохондрий и микросом	Остеопороз множественной деформацией суставов и позвоночника, миокардиопатия, нарушение формирования тромбоцитарного тромба
м	50 (30-100) мкг. Пивные дрожжи, печень, сыр, бобы, горох, черный перец	Регулирует уровень глюкозы в крови, усиливает действие инсулина	Снижение толерантности к глюкозе, развитие диабетоподобного состояния
ибден	70 (45-100) мкг. Печень, почки, фасоль, горох	Кофактор многих ферментов, обеспечивающих обмен пуринов, пиримидинов и серосодержащих белков	Нарушение обмена пуринов, ксантинурия

Окончание табл. 14.2

Вещества	Суточная потребность, основные источники	Физиологическая роль	Нарушения при недостаточном поступлении в организм
р	4 (1,5-4) мг. Фторированная поваренная соль, фторированное молоко, зубная паста	Образование центров кристаллизации апатита в ткани зубов, необходим для сохранения их целостности	Кариес, преждевременное стирание эмали зубов
альт	10 мкг. Печень	Стимулирует метаболизм фолиевой кислоты, входит в состав витамина В ₁₂ , поддерживает нормальный эритропоэз	Анемия
мний	30 (20-50) мг. Чеснок, лук, кожура фруктов и овощей	Стимулирует синтез коллагена, входит в состав гликозаминогликанов, участвует в формировании костной ткани и кожи	Задержка роста, снижение массы хрящевой ткани, повышенная ломкость ногтей и волос

Величины физиологической потребности в жирах у мужчин составляет от 75 до 154 г/сутки, у женщин - от 60 до 102 г/сутки. Жиры обеспечивают около 50 % всех энергетических трат организма. Жиры служат также своеобразной «подушкой» для жизненно важных органов, повышают тепловую изоляцию тканей организма в холодной среде обитания, используются для синтеза липопротеинов, фосфолипидов мембран клеток. Однако физиологическое значение входящих в состав жиров жирных кислот - насыщенных и ненасыщенных (мононенасыщенных и полиненасыщенных) - различно. Из каждой нейтральной молекулы жира, содержащей 3 молекулы жирной кислоты (триглицерид) и молекулу глицерола, в ходе β-окисления и метаболизма в цикле Кребса образуется 463 молекулы АТФ. Из них на «долю» глицерола приходится только 22 молекулы АТФ. Поэтому молекулы триглицеридов являются основным источником энергии в организме человека. Их количество в крови увеличивается при активации липолиза. Насыщенные жирные кислоты содержатся в говяжьем, свином и бараньем жире. Их содержание не должно превышать 10 % калорийности суточного рациона, так

как большее их потребление человеком увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, ожирения. Полиненасыщенные жирные кислоты - семейства *омега-6* и *омега-3 жирных кислот* - обеспечивают синтез структурных фосфолипидов различных мембран клеток организма человека.

Из линолевой кислоты, входящей в состав омега-6, образуется арахидоновая кислота, предшественник эйкозаноидов (различных серий простагландинов, являющихся важнейшими регуляторами биохимических и физиологических процессов в организме человека). Омега-6 содержатся в растительных маслах (подсолнечном, соевом). Жирные кислоты группы омега-3 обладают антиагрегационным действием в отношении тромбоцитов, усиливают эффекты антисвертывающей системы крови. В сердце они поддерживают сократительную функцию кардиомиоцитов, деятельность синоатриального и атриовентрикулярного пейсмекеров, снижают их чувствительность к аритмогенным влияниям. Омега-3 рассматриваются как важные для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у человека компоненты питания. Омега-3 содержатся в жирных сортах рыб и морепродуктах. Потребность взрослых в омега-6 - 8-10 г/сутки, или 6-10 % калорийности суточного рациона, в омега-3 - 0,8-1,6 г/сутки. Мононенасыщенные жирные кислоты (миристолеиновая, пальмитолеиновая кислоты, содержащиеся в жире рыб и морских млекопитающих), олеиновая, содержащаяся в оливковом масле, также должны составлять в рационе 10 % его калорийности. Эти кислоты воздействуют на липидный обмен, поддерживая физиологические соотношения липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности (глава 9), триглицеридов в крови, что является важным фактором профилактики ишемической болезни сердца.

Физиологическая потребность у взрослого человека в углеводах составляет 257-586 г/сутки (50-60 % энергетической суточной потребности) и удовлетворяется в основном за счет полисахаридов (крахмала) пищи. Моносахара (глюкоза, фруктоза, галактоза) и олигосахара (сахароза и лактоза) не должны в суточном рационе превышать 10 % его калорийности. Полисахариды пищевых волокон (клетчатка, гемицеллюлоза, пектины) лишь в слабой степени перевариваются в толстом кишечнике, но они важны для процессов переваривания, усвоения пищи и эвакуаторной функции кишечника, нейтрализации и устранения из организма токсических соединений, поступивших с пищей. Снижение пищевых волокон в рационе повышает риск развития ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, что объясняется способностью пищевых волокон снижать всасывание холестерина и желчных кислот в тонком кишечнике, а продуктов ферментизации (расщепления) пищевых волокон - снижать синтез холестерина в печени. Потребность в пищевых волокнах для взрослого человека составляет 20 г/сутки. Ими богаты овсяная и перловая крупы, овощи и фрукты. Углеводы поддерживают физическую работоспособность человека, обеспечивая энергией мышцы (увеличивая силу мышечных сокращений), являются основным источником энергии для тканей центральной нервной системы, сберегают белки организма от вовлечения в глюконеогенез, что позволяет реализоваться функциям белков в репаративных процессах, постоянном обновлении структур, содержащих белки, белковых молекул, росте тела ребенка.

Рацион человека должен включать также биологически активные вещества (так называемые *витаминоподобные вещества*) - *инозит* (500 мг/сутки), *L-карнитин* (300 мг/сутки), *коэнзим Q₁₀* (300 мг/сутки), *липоевую кислоту* (30 мг/сутки) и др., активирующие обмен веществ и энергии в организме человека, оказывающие липотропный эффект (инозит, липоевая кислота), снижающие накопление жира в тканях (L-карнитин), усиливающие сократительную функцию сердца (коэнзим Q₁₀).

Физиологическая потребность человека в белках, жирах и углеводах зависит от величины затрат энергии в условиях общего обмена веществ, связанных с особенностями трудовой и физической активности человека. Так, например, у 30-35-летних мужчин, имеющих одинаковую массу тела (около 70-75 кг), занимающихся преимущественно

умственным трудом (служащие, учителя, врачи), суточная потребность в белке составляет 72 г, в жирах - 81 г, в углеводах - 358 г. У работников среднего по тяжести физического труда (слесари, наладчики, водители тяжелой техники) - потребность в белке 89 г, жирах - 105 г, в углеводах - 462 г. У лиц особо тяжелого физического труда (грузчики механизированного труда, горнорабочие, вальщики леса): в белках - 111 г, жирах - 144 г, углеводах - 550 г. Поэтому весовые соотношения белков, жиров и углеводов в пищевом рационе человека должны соответствовать его физической нагрузке и интенсивности труда: при легком труде - 1 : 1,2 : 4,9, при средней тяжести труда - 1:1,2:5,2, при тяжелой работе - 1 : 1,3 : 5,1, что обеспечивает полноценное сбалансированное питание группам населения, имеющим различия в трудовой и физической активности.

Важнейшим фактором, обеспечивающим полноценное питание даже при правильно составленных рационах, является его *режим*, т. е. периодичность, частота, калорийность и состав принимаемой пищи, взаимосвязанные с ритмом труда и отдыха, закономерностями функционирования желудочно-кишечного тракта человека. Интервал между приемами пищи должен составлять 4-5 часов, что создает условия для полноценного переваривания и усвоения пищи в желудочно-кишечном тракте. Распределение суточного рациона в течение дня считается оптимальным при завтраке, обеспечивающем 30 % суточного рациона, обеде - 45 % и ужине - 25 % суточного рациона. Изложенные выше физиологически обоснованные подходы к созданию «норм» суточного рациона, сбалансированного питания, режима питания человека позволили сформулировать положение о *рациональном питании человека* как важнейшем факторе сохранения и укрепления его здоровья.

Контрольные вопросы

1. Каковы источники и пути (этапы) превращения энергии в организме? Как образуется энергия в клетке? Что такое первичное и вторичное тепло, и как происходит регуляция обмена веществ и энергии в организме человека?

2. Раскройте понятие основного обмена (ОО). Перечислите физиологические нормы и условия измерения расхода энергии в организме для определения ОО. Что такое прямая и косвенная калориметрия? Каков уровень основного обмена у детей, взрослых и пожилых людей при разных функциональных состояниях организма (сон, гипокинезия, лихорадка, психоэмоциональное напряжение), температурных воздействиях внешней среды? Что такое энергетический баланс организма?

3. Охарактеризуйте общий обмен веществ. Каково влияние на уровень расхода энергии: мышечной работы, психоэмоционального напряжения, специфико-динамического действия пищи, температуры внешней среды? Каковы энергетические затраты организма при разных видах труда у человека, затраты энергии на рост, что такое рабочая прибавка?

4. Каково значение пищи для жизнедеятельности организма? Каковы нормы, соотношение основных питательных веществ в рационе в зависимости от возраста, пола, характера труда и состояния организма (болезнь, беременность и др.). Охарактеризуйте роль в рационе белков, незаменимых аминокислот, жиров (насыщенных и ненасыщенных - мононенасыщенных, полиненасыщенных жирных кислот), углеводов (моносахаров, полисахаридов, пищевых волокон), витаминов, витаминоподобных и минеральных веществ для жизнедеятельности организма.

5. Раскройте понятие режима питания. В чем состоят основные принципы сбалансированного рационального питания? Что такое нормы суточного рациона?

Жизнедеятельность организма человека обусловлена обменом веществ и энергии с внешней средой. В процессе биологического окисления белков, жиров и углеводов образуется тепло. Поскольку люди - гомойотермные организмы, регуляция температуры их тела важна для функционирования клеток органов и тканей. В связи с этим глубокая температура тела человека или температура гомойотермного «ядра» поддерживается на относительно постоянной величине. В гомойотермное «ядро» тела человека включаются

ткани, лежащие на глубине более 1 см от поверхности кожи. Метаболическая активность мозга, печени и почек, расположенных в пределах гомойотермного «ядра», выше, чем других внутренних органов, поэтому путем конвекционного переноса тепла кровью между органами и тканями температура в области «ядра» поддерживается на одном уровне. Температура поверхностных тканей организма человека или «оболочки» ниже, чем «ядра» (рис. 15.1). Ее величина зависит от температуры внешней среды и от переноса тепла к коже человека из гомойотермного «ядра» прежде всего кровью. При изменении температуры гомойотермного «ядра» ее величина всегда возвращается к «установочной точке». Для человека в норме «установочная точка» равна $\sim 37^\circ\text{C}$. Регулируемый уровень ядерной температуры тела в норме варьирует не более $\sim 1^\circ\text{C}$ ($36,4-37,1^\circ\text{C}$). В течение суток температура тела человека колеблется. Днем в связи с мышечной активностью она повышается и понижается ночью в состоянии покоя. Наиболее низкая температура тела между 4-8 часами утра, и наиболее высокая - примерно в 20 часов вечера. Температура тела отличается в различных его отделах. Температура во рту у человека, которая традиционно измеряется в зарубежной медицинской практике и ее величина принята за норму, равна $37,0^\circ\text{C}$. Эта величина соответствует температуре гомойотермного «ядра». Температура в подмышечной впадине, стандартно измеряемая в практике отечественной медицины, равна $36,6^\circ\text{C}$. Диапазон ее нормального варьирования $36,0-36,9^\circ\text{C}$. Постоянство температуры тела человека сохраняется при условии баланса между продукцией тепла в организме и его отдачей из организма во внешнюю среду.

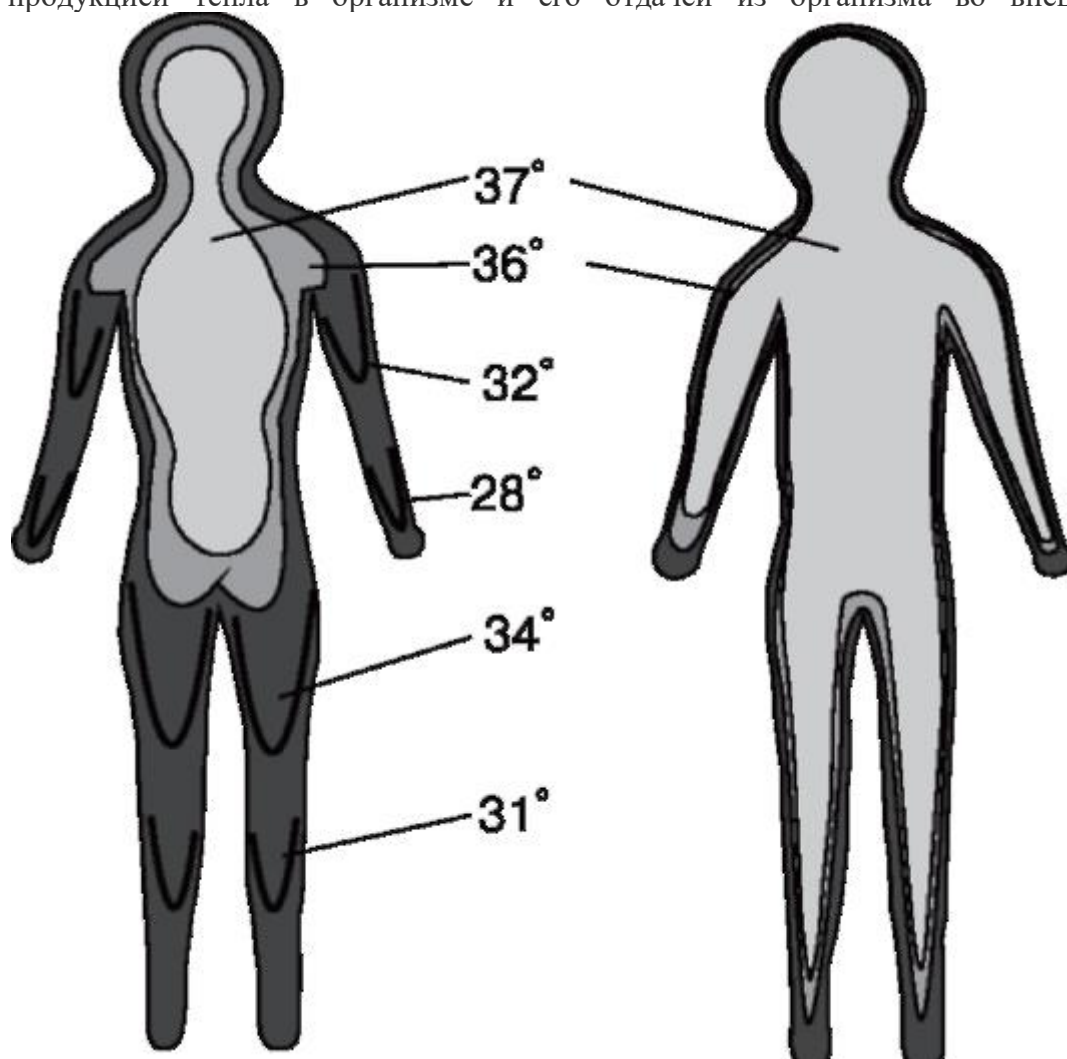


Рис. 15.1. Температура «ядра» и «оболочки» тела человека. Температура «ядра» тела человека равна 37°C . Температура «оболочки» тела человека ниже, чем температура «ядра». Однако в условиях жары (справа) и, особенно, в сочетании с высокой физической активностью человека температура «ядра» практически совпадает с температурой

«оболочки». В условиях холода возрастает величина тканевой изоляции, и температура «ядра» может превышать значение температуры «оболочки» на несколько градусов

ГЛАВА 15. ТЕПЛОПРОДУКЦИЯ И ТЕПЛООТДАЧА, ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

15.1. ТЕПЛОПРОДУКЦИЯ И ТЕПЛООТДАЧА

Теплопродукция

Теплопродукция в организме человека в течение суток зависит от многих факторов, например от скорости метаболизма, мышечной активности, продукции катехоламинов, приема пищи, а также от активности экзокринных желез пищеварительного тракта. В покое организма в результате процессов клеточного метаболизма, особенно в метаболически активных тканях, таких как мышцы, печень и мозг, образуется *первичная теплота*. *Вторичная теплота* образуется во время физической работы, когда начинает дополнительно активно расходоваться энергия макроэргических соединений при мышечном сокращении. Механизм теплообразования при сокращении скелетных мышц называется *сократительным термогенезом*. В покое мышцы образуют порядка 30 % общего количества тепла в организме. Во время интенсивной мышечной активности продукция тепла в мышцах в 40 раз выше, чем в других тканях. Теплообразование, происходящее за счет активации клеточного метаболизма, называется *несократительным термогенезом*. Механизм несократительного термогенеза путем активации *липолиза*, особенно в клетках бурой жировой ткани, может увеличить без синтеза значительного количества макроэргических соединений интенсивность теплообразования примерно в три раза по сравнению с состоянием покоя. Гормональная активация теплопродукции осуществляется гормонами мозгового вещества надпочечников - катехоламинами (кратковременный эффект) и гормонами щитовидной железы (долговременный эффект).

Теплоотдача

Теплоотдача осуществляется с поверхности кожи несколькими процессами: теплоизлучением, конвекцией, испарением воды и теплопроводением. *Теплоизлучение* (син. теплорадиация) - это отдача тепла из организма человека во внешнюю среду в виде инфракрасных лучей (длина волны $\lambda=5-20$ мкм). В покое у человека 60 % тепла теряется из организма путем излучения тепла. Одежда снижает скорость теплоизлучения. Теплоотдача путем радиации прекращается, если выравнивается температурный градиент между кожей и окружающей средой. *Конвекция* - это движение воздуха (воды) вблизи тела, при котором теплоотдача осуществляется путем переноса тепла движущимися частицами воздуха или воды. Количество тепла, выделяемого во внешнюю среду с поверхности тела при конвекции, пропорционально площади открытых участков тела. Различают натуральную и усиленную конвекцию. *Натуральная, или свободная конвекция* происходит благодаря температурному градиенту между поверхностью тела и внешней средой (воздух или вода). *Усиленная конвекция* возникает, когда окружающая среда (воздух, жидкость) принудительно движется вблизи тела с помощью, например, вентилятора или веера. *Теплоотдача путем испарения воды*: при испарении воды через кожу (нечувствительная перспирация) или с поверхности кожи (потоотделение) теряется 15 % тепла. Испарение воды с поверхности кожи осуществляется при влажности воздуха окружающей среды меньше 100 %. *Теплоотдача путем теплопроводения* (примерно 3 %) осуществляется при контакте поверхности кожи человека с другими физическими телами.

Кроме того, через легкие, с мочой и каловыми массами выводится из организма порядка 3 % тепла. При высокой физической нагрузке в условиях жары у человека изменяется соотношение путей теплоотдачи. Испарением теряется 80 % тепла, конвекцией и теплопроводением - порядка 15 %, а теплоизлучением - 5 %. Если температура внешней среды выше, чем температура кожи тела человека, то организм не выделяет, а, наоборот, поглощает тепло извне.

Обмен тепла между гомойотермным «ядром» и «оболочкой»

Обмен тепла между гомойотермным «ядром» и «оболочкой» осуществляется, в основном, путем конвекционного переноса тепла кровью. Вазодилатация или вазоконстрикция кожных сосудов изменяет так называемую тканевую изоляцию, т. е. толщину слоя ткани, которая отделяет поверхность кожи от подкожных тканей организма. Увеличение или уменьшение скорости кровотока в сосудах кожи соответственно повышает или понижает процесс конвекционной передачи тепла от «ядра» к «оболочке», что отражается на процессах теплоотдачи. Тепло может также передаваться к «оболочке» от работающих мышц с помощью теплопроводения по температурному градиенту.

15.2. РЕГУЛЯЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА (ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ)

Терморегуляцией называется способность организма поддерживать глубокую температуру тела (гомойотермного «ядра») в пределах оптимальных для него величин в условиях, когда температура внешней среды отличается от температуры организма человека (рис. 15.2).

Восприятие и анализ температуры

Восприятие и анализ температуры в организме человека осуществляется с помощью терморепторов. Изменение глубокой температуры тела, или «ядра», воспринимается *центральными терморепторами*, которые представлены в основном теплочувствительными нейронами и незначительным количеством холодо-чувствительных нейронов преоптического поля переднего гипоталамуса.

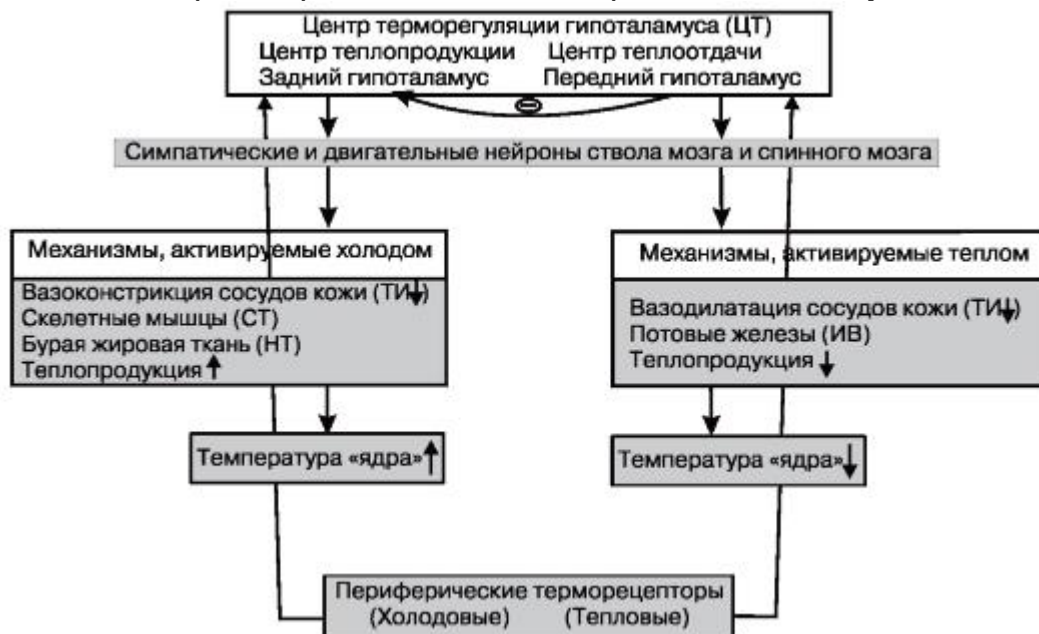


Рис. 15.2. Схема механизмов терморегуляции организма человека. «Установочную точку» температуры тела (37 °С) задают нейроны преоптического поля переднего гипоталамуса. Активация этих нейронов вызывает торможение нейронов центра теплопродукции заднего гипоталамуса. Центр теплопродукции активируется «холодовыми сигналами» от холодových терморепторов кожи только при уменьшении

тормозного влияния со стороны центра теплоотдачи. Центр терморегуляции гипоталамуса регулирует температуру «ядра» с помощью периферических механизмов, активируемых теплом и холодом. ЦТ - центральные терморецепторы; ТИ - тканевая изоляция; СТ - сократительный термогенез; НТ - несократительный термогенез; ИВ - испарение воды. Стрелками обозначено увеличение (вверх) или уменьшение (вниз) соответствующего параметра

Теплочувствительные нейроны играют доминирующую роль в терморегуляции организма: их активация «тепловыми сигналами» вызывает теплоотдачу и одновременно угнетает теплопродукцию в организме. Порог чувствительности центральных терморецепторов равен порядка 0,011 °С. Изменение поверхностной температуры или «оболочки» воспринимается *периферическими терморецепторами*, среди которых имеются холодовые и тепловые рецепторы. Периферические терморецепторы представляют собой окончания тонких чувствительных нервных волокон типа С и А (5), которые расположены в коже, слизистых оболочках, мышцах, сосудах, во внутренних органах. В коже и слизистых оболочках человека находится больше холодовых (около 250000) и меньше тепловых (около 30000) рецепторов, которые распределены в организме человека неравномерно. Так, тепловые рецепторы концентрируются в коже кончиков пальцев, носа и локтей. Холодовые рецепторы концентрируются на верхней губе, коже носа, подбородка, грудной клетки и пальцев. В целом плотность терморецепторов выше на коже лица и на губах. В результате эти участки тела человека имеют наибольшую температурную чувствительность, а наименьшая температурная чувствительность - у кожи нижних конечностей. Причем холодовые рецепторы расположены в коже более поверхностно (на глубине 0,17 мм), чем тепловые, - на глубине порядка 0,3 мм. Поэтому у человека чувство холода возникает раньше, чем чувство тепла.

Импульсы от периферических терморецепторов достигают по спиноталамическому тракту передних ядер таламуса, а затем передаются в соматосенсорную кору больших полушарий головного мозга. Активация соматосенсорной коры сигналами от терморецепторов лежит в основе возникновения субъективных температурных ощущений, что влияет на поведенческие терморегуляторные реакции человека. Значительная часть афферентных сигналов от периферических терморецепторов достигает центра терморегуляции гипоталамуса.

Центральные механизмы регуляции теплообмена

Центральные механизмы регуляции теплообмена осуществляются центром терморегуляции гипоталамуса, который состоит из двух частей: центра теплоотдачи и центра теплопродукции. Центр теплоотдачи локализован в области преоптического поля переднего гипоталамуса, а центр теплопродукции - в заднем гипоталамусе.

Функция центра теплоотдачи переднего гипоталамуса. Преоптическое поле переднего гипоталамуса играет роль высшего координирующего центра терморегуляции, поскольку в нем осуществляется процесс интеграции информации от всех типов терморецепторов организма (центральных и периферических). Интегративными свойствами обладают теплочувствительные нейроны. Благодаря этой функции нейронов - центральных терморецепторов центр теплоотдачи задает «установочную точку» терморегуляции температуры тела в гомеотермном «ядре». Для «установочной точки» регуляции температуры тела характерно оптимальное взаимодействие сигналов от холодовых и тепловых рецепторов на нейронах преоптического поля гипоталамуса. Кроме этого, преоптическое поле гипоталамуса на основе интеграции афферентных сигналов от тепловых центральных и периферических терморецепторов выполняет функцию регуляции теплоотдачи в организме.

Функция центра теплопродукции заднего гипоталамуса. Терморегулирующая функция ядер заднего гипоталамуса связана с теплопродукцией в организме. Регуляция процессов теплопродукции в организме активируется под влиянием афферентных сигналов, поступающих к нейронам паравентрикулярных ядер заднего гипоталамуса и

дорсомедиальной гипоталамической области, прежде всего, от периферических холодовых терморепцепторов.

Взаимодействие между центрами теплоотдачи и теплопродукции основано на механизме торможения нейронов центра теплопродукции нейронами центра теплоотдачи при их активации «тепловыми сигналами» от терморепцепторов. Торможение осуществляется тормозными интернейронами через подтип ГАМК_Aрецепторов. Напротив, если снижается активность нейронов преоптического поля, то под влиянием центра теплопродукции в организме активируется образование тепла. Степень теплопродукции прямо зависит от количества «холодовых сигналов», поступающих в задний гипоталамус от терморепцепторов. Таким образом, поддерживается баланс между процессами образования и выведения тепла из организма, что обуславливает постоянство нормальной температуры гомойотермного «ядра» организма человека.

Поведенческие и физиологические реакции теплообмена в организме человека

Основным ответом организма на изменение окружающей температуры и температуры «ядра» является теплоотдача либо сохранение и образование в организме тепла. Переход человека в теплое или холодное помещение, одевание или снятие одежды и изменение позы тела, способствующие оптимальному обмену тепла с внешней средой, - все это примеры *поведенческой терморегуляции*. Наряду с этим в организме человека возникают физиологические реакции, способствующие теплообмену.

Защитные реакции организма, понижающие температуру тела человека, и их регуляция. При повышении температуры тела выше нормальных величин теплоотдаче способствуют следующие физиологические реакции организма человека: снижение теплопродукции, вазодилатация сосудов кожи, потоотделение и увеличение частоты дыхания. Вазодилатация сосудов кожи - это основная физиологическая реакция, способствующая теплоотдаче. Расширение кожных капилляров усиливает кровоток в коже, что повышает перенос тепла кровью из «ядра» к «оболочке» и его выведение с помощью процессов физической терморегуляции (радиация, испарение, теплопроводение и конвекция). Максимальная степень вазодилатации сосудов кожи увеличивает кожный кровоток до 3000 мл/мин (средний кровоток - 300-500 мл/мин). В результате снижения температуры крови при ее движении через капилляры «оболочки» тела происходит понижение температуры гомойотермного «ядра». Потоотделение в этих условиях способствует наибольшему выведению тепла из организма благодаря испарению воды с поверхности кожи.

Указанные процессы теплоотдачи регулируются нейронами преоптического поля гипоталамуса. В регуляции участвуют также нейроны центрального серого вещества вокруг силвиевого водопровода, нейроны ядер шва продолговатого мозга и преганглионарные симпатические нейроны (реакция вазодилатации и стимуляция секреции пота потовыми железами). Стимуляция дыхательного центра со стороны нейронов центрального серого вещества усиливает дыхание и дополнительно способствует выведению тепла с выдыхаемым воздухом. Центр теплоотдачи активирует секрецию в супраоптическом ядре гипоталамуса гормона вазопрессина. Гормон увеличивает реабсорбцию воды в почках, которая начинает выводиться из организма преимущественно через потовые железы. В результате торможения гипоталамического центра теплопродукции нейронами преоптического поля в организме снижается теплопродукция. Таким образом, гипоталамическая регуляция нормализует температуру «ядра», т. е. поддерживает температурный гомеостазис организма.

Защитные реакции организма, повышающие температуру тела человека, и их регуляция. Если температура «ядра» уменьшается ниже нормальных величин, то гипоталамусом активируются следующие реакции: кожная вазоконстрикция, секреция норадреналина, мышечная дрожь, секреция гормонов щитовидной железы, пиломоторный эффект.

Вазоконстрикция сосудов кожи - это основная физиологическая реакция, способствующая сохранению тепла в организме. Этот процесс снижает кровоток в капиллярах кожи, направляя кровь через артериовенозные анастомозы, расположенные в подкожных тканях, что увеличивает тканевую изоляцию между «ядром» и «оболочкой», а также снижает конвекционную передачу тепла от глубоких тканей к «оболочке». В результате растет температура «ядра». Секретция норадреналина из мозгового вещества надпочечников в кровь увеличивает клеточный метаболизм (кратковременный эффект), что также увеличивает температуру тела. Поток афферентных сигналов от холодových терморцепторов активируют нейроны паравентрикулярных ядер и дорсомедиальной области гипоталамуса, которые вызывают теплопродукцию путем сократительного термогенеза и активируют несократительный термогенез.

Центр теплопродукции активирует «центральный дрожательный путь» в составе нейронов серого вещества вокруг сильвиевого водопровода, двигательных ядер продолговатого мозга и мотонейронов спинного мозга. *Сократительный термогенез* проявляется либо в виде повышения тонуса скелетной мускулатуры, либо в виде *холодовой дрожи*, особенно при длительном воздействии на организм человека холода. Эти процессы сопровождаются образованием значительного количества тепла в мышцах. *Несократительный термогенез* осуществляется частично в специализированных жировых депо, называемых бурой жировой тканью. Эти жировые прослойки у новорожденных и у взрослых находятся, в основном, в межлопаточной области и вокруг почек. Жировые клетки бурой жировой ткани имеют меньшие размеры по сравнению с клетками белой жировой ткани, в них более высокая концентрация митохондрий. Клетки имеют интенсивную симпатическую иннервацию. Активация симпатической нервной системы со стороны центра теплопродукции гипоталамуса вызывает липолиз жировой ткани и окисление поступающих в кровь свободных жирных кислот. Во время длительных периодов холода увеличение основного обмена и повышение температуры тела происходит под влиянием гормонов щитовидной железы. Пиломоторная реакция является защитной реакцией кожи против холода при раздражении холодových рецепторов кожи низкой температурой внешней среды. Это физиологически важная реакция у животных. Вегетативные реакции теплопродукции активируются нейронами паравентрикулярных ядер и дорсомедиальной области гипоталамуса через нейроны центрального серого вещества вокруг сильвиевого водопровода, нейроны медиального поля покрышки, ядра шва продолговатого мозга и преганглионарные симпатические нейроны. Нормализация температуры тела механизмами теплопродукции активирует через центральные и периферические тепловые рецепторы нейроны преоптического поля, которые затормаживают центр теплопродукции заднего гипоталамуса, стабилизируя, таким образом, температуру тела в «установленной точке».

15.3. ПОНЯТИЕ О ГИПОТЕРМИИ И ГИПЕРТЕРМИИ

Если величина теплопродукции становится меньше величины теплоотдачи и температура «ядра» снижается до 35 °С, в организме человека возникает состояние, обозначаемое как *гипотермия*. Наиболее быстро понижается температура тела человека при его погружении в холодную воду. *Гипертермия* - состояние организма, при котором температура «ядра» становится выше 37 °С. Гипертермия возникает во время физической нагрузки, на жаре, в сауне, в металлоплавильных цехах, особенно если у человека снижены механизмы потоотделения. При состояниях гипотермии и гипертермии терморегуляция в организме человека направлена на возвращение ее величины к «заданной точке» нормальной температуры тела. *Лихорадка* - состояние организма, при котором центр терморегуляции стимулирует повышение температуры тела, при которой терморегуляция направлена на поддержание более высокой «установочной точки» температуры «ядра». Переход механизма регуляции «установочной точки» температуры

ядра на более высокий уровень происходит в результате действия на нейроны преоптической области переднего гипоталамуса «эндогенных» пирогенов - веществ, вызывающих подъем температуры тела. Эндогенными пирогенами являются пептиды: интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей- α и другие цитокины, активирующие синтез в гипоталамусе простагландина E₂, который, действуя на нейроны преоптической области, повышает «установочную точку» температуры тела человека. Лихорадка, вызываемая «эндогенными» пирогенами, например при инфекционных заболеваниях, представляет собой начальную стадию реакции организма на инфекцию, которая включает последующую мобилизацию иммунной системы.

Контрольные вопросы

1. Раскройте понятие теплопродукции и теплоотдачи.
2. Какова функция терморецепторов в регуляции температуры тела?
3. Охарактеризуйте роль центра терморегуляции гипоталамуса в регуляции температуры тела.
4. Каковы физиологические механизмы понижения и повышения температуры тела?

16.1. ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Функции почек многообразны, при этом часть из них связана с процессами выделения, в которых почки играют ведущую роль, другая же часть подразумевает невыделительные функции почек. Почки участвуют в регуляции:

1) водного баланса организма и, соответственно, объемов вне- и внутриклеточных водных пространств, поскольку меняют количество выводимой с мочой воды;

2) ионного баланса и состава жидкостей внутренней среды путем избирательного изменения экскреции ионов с мочой;

3) постоянства осмотического давления жидкостей внутренней среды за счет изменения количества выводимых осмотически активных веществ (солей, мочевины, глюкозы и др.);

4) кислотно-основного баланса путем изменения экскреции водородных ионов, нелетучих кислот и оснований;

5) метаболизма белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот и других органических соединений, во-первых, за счет изменений экскреции продуктов метаболизма и избытка соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в организме, во-вторых, благодаря собственной метаболической функции (синтез аммиака и мочевины, новообразование глюкозы, гидролиз белков и липидов, синтез ферментов, простаноидов и т. п.);

6) циркуляторного гомеостаза путем регуляции обмена электролитов, объема циркулирующей крови, внутренней секреции гормонов, регулирующих функции сердечно-сосудистой системы - ренина, кальцитриола и др., а также экскреции катехоламинов и других гормональных регуляторов системы кровообращения;

7) эритропоэза - за счет внутренней секреции эритропоэтина - гуморального регулятора эритрона;

8) гемостаза - путем образования гуморальных регуляторов свертывания крови и фибринолиза (урокиназы, тромбопластина, тромбосана и простациклина) и участия в обмене физиологических антикоагулянтов (гепарина).

Экскретируя из внутренней среды организма чужеродные и вредные вещества, почки выполняют защитную функцию. Таким образом, выделяют следующие функции почек: *экскреторную*, *гомеостатическую*, *метаболическую*, *инкреторную* и *защитную*. Основной функцией почек, обеспечивающей ведущую роль в выделительной системе организма, является образование и выделение мочи.

Механизмы мочеобразования

Моча образуется в почках из плазмы крови, причем почка относится к наиболее интенсивно кровоснабжаемым органам - ежеминутно через почку проходит 1/4 всего объема крови, выбрасываемой сердцем, при этом объем кровотока в коре почки, где происходит фильтрация плазмы крови и образование первичной мочи, составляет свыше 90 % общего почечного кровотока.

Основной структурно-функциональной единицей почки, обеспечивающей образование мочи, является *нефрон*. Нефрон состоит из нескольких последовательно соединенных отделов:

1) сосудистого клубочка, или мальпигиевого тельца, имеющего около 50 капиллярных петель и покрытого двухслойной капсулой Боумена-Шумлянского;

2) главного или проксимального отдела канальцев, начинающегося от полости капсулы извитой частью, которая затем переходит в прямую часть канальца;

3) тонкого нисходящего отдела петли Генле, который переходит в ее тонкую восходящую часть;

4) дистального отдела канальцев, состоящего из толстой восходящей части петли Генле или прямого отдела и извитой части;

5) собирательных трубок, которые сливаются в выводные протоки, открывающиеся в полость лоханки.

В почке человека находится около 1,2 млн нефронов. Однако не все они функционируют в почке одновременно, имеется определенная периодичность активности отдельных нефронов, когда часть из них функционирует, а другие нет. Эта периодичность обеспечивает надежность деятельности почки за счет функционального дублирования. В связи с этим важным показателем функциональной активности почки является масса действующих нефронов в конкретный момент времени.

По особенностям локализации клубочков в коре почек, строения канальцев и особенностям кровоснабжения различают три типа нефронов: *суперфициальные*, *интракортикальные* и *юкстамедуллярные* (рис. 16.1).

Суперфициальные, или поверхностные нефроны имеют клубочки, расположенные в наружной части коры, наиболее короткую петлю Генле, их 20-30 %. Интракортикальные нефроны, клубочки которых расположены в средней части коры почки, наиболее многочисленны (60-70 %) и выполняют основную роль в процессах ультрафильтрации мочи. Диаметр их приносящей артериолы больше, чем у выносящей, ветви последней дают густую сеть капилляров в корковом и мозговом веществе. Юкстамедуллярных (т. е. находящихся около мозгового вещества) нефронов значительно меньше (10-15 %), клубочки их расположены у границы коркового и мозгового вещества почки, выносящие артериолы шире приносящих, петли Генле самые длинные и спускаются почти до вершины сосочка пирамид. Выносящие артериолы образуют прямые капиллярные нисходящие и восходящие сосуды, идущие в глубину мозгового вещества параллельно петлям Генле. Юкстамедуллярные нефроны играют ведущую роль в процессах концентрирования и разведения мочи в почках.

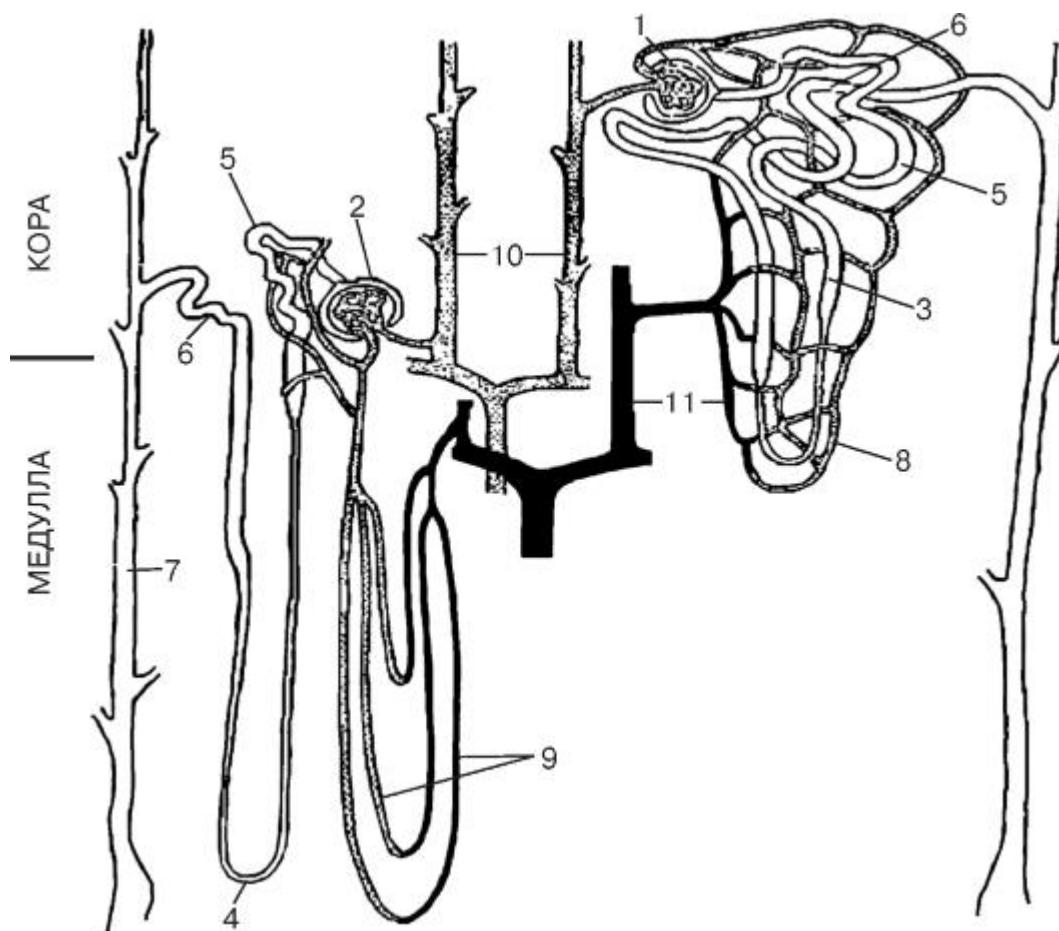


Рис. 16.1. Типы и структура нефронов:

I - клубочек интракортикального нефрона; 2 - клубочек юкстамедуллярного нефрона; 3 - петля Генле интракортикального нефрона; 4 - петля Генле юкстамедуллярного нефрона; 5 - проксимальные извитые канальцы; 6 - дистальные извитые канальцы; 7 - собирательные трубочки; 8 - капиллярная сеть интракортикального нефрона; 9 - прямые капиллярные сосуды юкстамедуллярного нефрона; 10 - артерии и артериолы;

II - венулы и вены. Интракортикальные нефроны имеют короткие петли Генле, выносящая артериола клубочка образует густую капиллярную сеть вокруг канальцев. Юкстамедуллярные нефроны имеют длинные петли Генле, спускающиеся в глубь мозгового вещества к почечному сосочку и образующие канальцевую противоточную систему почки, а выносящие артериолы клубочка формируют в мозговом веществе почки прямые нисходящие и восходящие капиллярные сосуды, образующие сосудистую противоточную систему

Механизм мочеобразования складывается из трех основных процессов:

- клубочковой ультрафильтрации из плазмы крови воды и низкомолекулярных компонентов с образованием *первичной мочи*;
- канальцевой реабсорбции (обратного всасывания в кровь) воды и необходимых для организма веществ из первичной мочи;
- канальцевой секреции ионов, органических веществ эндогенной и экзогенной природы.

Клубочковая ультрафильтрация и ее регуляция. Процесс клубочковой ультрафильтрации (далее просто фильтрация) осуществляется под влиянием физикохимических и биологических факторов через структуры гломерулярного фильтра, находящегося на пути выхода жидкости из просвета капилляров клубочка в полость капсулы Боумена-Шумлянскогo. *Гломерулярный фильтр* состоит из 3 слоев: эндотелия капилляров, базальной мембраны и эпителия висцерального листка капсулы или

подоцитов (рис. 16.2). *Эндотелий капилляров* пронизан отверстиями диаметром до 100 нм. На поверхности эндотелия находится особая выстилка отрицательно заряженными молекулами гликопротеинов, мешающая доступу форменных элементов и крупных молекул, в том числе и белков, к лежащей под эндотелием базальной мембране. *Базальная мембрана* структурно состоит из сети молекул коллагена, ламинина, отрицательно заряженных протеогликанов, является основной частью фильтра, препятствующей проникновению из плазмы крови крупномолекулярных соединений (белков). При этом не только размер пор мембраны (около 2,9 нм), но и их отрицательный заряд противодействуют прохождению молекул с отрицательным зарядом, например альбуминов. Базальная мембрана довольно быстро «изнашивается» за счет непрерывного процесса фильтрации, и ее элементы постоянно восстанавливаются с помощью лежащих между капиллярами клубочка мезангиальных клеток, при этом в течение года происходит полная замена ее основного вещества. Третий слой фильтра образован *отростками*, или *ножками подоцитов*, образующими подвижную сеть. Между ножками соседних подоцитов остаются щелевые диафрагмы - изменяющиеся в пространстве межклеточное соединение, способное к адгезии и формирующее поры до 3 нм. Щелевые диафрагмы образованы сетью нитевидных белков: нефрином, подоцином, денсином, кадгеринами, синаптоподином, фильтрином, α -актинином-4, CD2-ассоциированным белком, ZO-1 и др. Эта часть фильтра также несет отрицательный заряд, что препятствует фильтрации из плазмы крови отрицательно заряженных молекул, например белков.

Поскольку подоциты содержат внутри отростков - педикул актомиозиновые миофибриллы, они могут сокращаться и расслабляться, действуя как микронасосы, откачивающие фильтрат в полость капсулы. Эта активность подоцитов составляет один из *биологических факторов* обеспечения процесса фильтрации, к числу которых относится также сокращение и расслабление мезангиальных клеток, изменяющих тем самым площадь поверхности клубочкового фильтра.

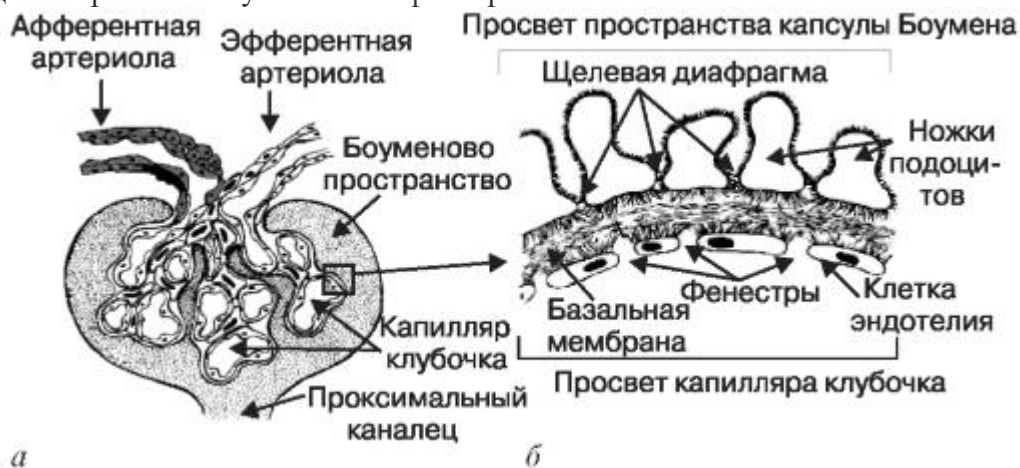


Рис. 16.2. Схема строения клубочка: *а* - схематическое изображение клубочка в целом; *б* - фрагмент трехслойного фильтрационного барьера. Отчетливо выявляются три слоя барьера: эндотелий капилляра клубочка, базальная мембрана и клетки висцерального листка капсулы Боумена-Шумлянско-го (подоциты). Фильтрация воды с растворенными в ней веществами происходит из плазмы крови капилляра клубочка через фенестры эндотелия, поры базальной мембраны и щелевые диафрагмы между ножками подоцитов. Все эти структуры фильтрационного барьера имеют отрицательный заряд

Физико-химические факторы обеспечения фильтрации представлены отрицательным зарядом структур фильтра и фильтрационным давлением, являющимся основной причиной фильтрационного процесса.

Фильтрационное давление - это сила, обеспечивающая движение жидкости с растворенными в ней веществами из плазмы крови капилляров клубочка в просвет капсулы. Эта сила создается гидростатическим давлением крови в капилляре клубочка.

Препятствующими фильтрации силами являются онкотическое давление белков плазмы крови (так как белки почти не проходят через фильтр) и давление жидкости (первичной мочи) в полости капсулы клубочка. Таким образом, фильтрационное давление (ФД) представляет собой разность между гидростатическим давлением крови в капиллярах (P_c) и суммой онкотического давления плазмы крови (P_o) и давления первичной мочи (P_m) в капсуле: $ФД = P_c - (P_o + P_m)$. По ходу капилляров клубочка от приносящего к выносящему отделам гидростатическое давление снижается за счет сосудистого сопротивления, а онкотическое давление плазмы, благодаря потере фильтрующейся воды и сгущению, возрастает. Гидростатическое давление крови в приносящей части капилляров клубочка высокое, примерно 50-60 мм рт. ст., т. е. выше, чем в капиллярах других тканей. Это связано, во-первых, с тем, что капилляры клубочка находятся близко к аорте (короткие почечные и внутривисцеральные артерии), и во-вторых, - диаметр приносящих артериол клубочка больше, чем у выносящих. Гидростатическое давление в выносящей части капилляров ниже на 2-5 мм рт. ст. Гидростатическое давление увеличивается или снижается при изменении соотношения диаметров приносящей и выносящей артериол, что является ведущим механизмом регуляции процесса фильтрации. Онкотическое давление белков плазмы крови в приносящей части капилляров клубочка около 25 мм рт. ст., а в выносящей части капилляров, благодаря фильтрации из плазмы воды, оно возрастает до 35-40 мм рт. ст. Давление первичной мочи в капсуле Боумена-Шумлянского примерно равно 15-20 мм рт. ст. Таким образом, ФД в приносящей части капилляров клубочка составляет в среднем: $60 - (25 + 15) = 20$ мм рт. ст. В выносящей части капилляров фильтрация крайне мала, так как ФД равно: $58 - (40 + 15) = 3$ мм рт. ст.

Основной количественной характеристикой процесса фильтрации является *скорость клубочковой фильтрации* (СКФ). СКФ - это объем ультрафильтрата, или первичной мочи, образующийся в почках за единицу времени. Эта величина зависит от нескольких факторов:

1) от объема крови, точнее плазмы, проходящей через корковое вещество почек в единицу времени, т. е. почечного плазмотока, составляющего в среднем у здорового человека массой 70 кг около 600 мл в минуту;

2) фильтрационного давления, обеспечивающего сам процесс фильтрации;

3) фильтрационной поверхности, которая равна примерно 2-3 % общей поверхности капилляров клубочка (1,6 м) и может изменяться при сокращении подоцитов и мезангиальных клеток;

4) массы действующих нефронов, т. е. числа клубочков, осуществляющих процесс фильтрации в определенный промежуток времени.

В физиологических условиях СКФ поддерживается на довольно постоянном уровне (несмотря на изменения системного артериального давления) за счет механизмов ауторегуляции. К их числу относятся:

1) миогенная ауторегуляция тонуса приносящих артериол по принципу феномена Остроумова-Бейлиса;

2) канальцево-клубочковая обратная связь, приводящая к изменению соотношения тонуса приносящих и выносящих артериол клубочка. Вовлечение в регуляцию механизма обратной связи обусловлено изменением доставки с фильтратом в область плотного пятна (*macula densa*) ионов натрия и хлора, что ведет к изменению продукции в ЮГА гуморальных регуляторов: аденозина (суживающий афферентные артериолы фактор), NO (дилатирующий артериолы фактор), ренина и ангиотензина-II, кининов и простагландинов;

3) изменения числа функционирующих нефронов.

Первые два механизма поддерживают постоянство кровотока в капиллярах клубочков и фильтрационное давление в них, гуморальные регуляторы могут менять площадь фильтрационной поверхности и функции подоцитов, третий механизм

определяет конечный эффект ауторегуляции СКФ в органе, что в итоге обеспечивает постоянство объема образуемой первичной мочи.

СКФ определяют в результате сопоставления концентрации определенного вещества в плазме крови и в моче. При этом используемое вещество должно выделяться вместе с водой только путем фильтрации и не всасываться в нефроне обратно в кровь. Таким условиям больше всего соответствует полисахарид фруктозы инулин. Исходя из концентрации инулина в плазме $[П_{ин}]$ и определив его концентрацию в определенном объеме (V) конечной мочи $[M_{ин}]$, рассчитывают, какой объем первичной мочи соответствует найденной концентрации инулина. Насколько выросла концентрация инулина в конечной моче по сравнению с его концентрацией в плазме, во столько раз больше объем профильтровавшейся плазмы (т. е. первичной мочи) объема конечной мочи. Этот показатель получил название «клиренса» инулина или коэффициента очищения и рассчитывается по формуле:

$$C_{ин} = \frac{M_{ин} \times M_{мочи}}{П_{ин}} = \text{СКФ (мл/мин)},$$

показывающей, в каком объеме плазмы крови в единицу времени выделилось в мочу найденное количество инулина, или какой объем плазмы «очистился» от инулина. По мере прохождения мочи по канальцам вода всасывается обратно в кровь и концентрация инулина растет, что и находят в конечной моче.

Поскольку инулин в организме отсутствует, для определения СКФ его необходимо капельно вводить в кровоток, создавая постоянную концентрацию. Это затрудняет исследование, поэтому в клинике обычно используют эндогенное вещество креатинин, концентрация которого в крови довольно стабильна.

Сравнивая клиренс инулина с клиренсом других веществ, определяют процессы, участвующие в выделении этих веществ с мочой. Если клиренс определенного вещества равен клиренсу инулина, значит, вещество выделяется почками только путем фильтрации в клубочках. Если клиренс вещества больше клиренса инулина, вещество выделяется не только за счет фильтрации, но и секрецией эпителием канальцев. Если клиренс вещества меньше, чем у инулина, вещество после фильтрации абсорбируется в канальцах.

В норме СКФ составляет у мужчин около 125 мл/мин, а у женщин - 110 мл/мин. В сутки образуется около 180 л первичной мочи, а за 25 минут фильтруется примерно 3 л плазмы крови, т. е. весь циркулирующий ее объем. За сутки этот объем плазмы крови фильтруется, т. е. очищается, примерно 60 раз. Так как объем конечной мочи составляет около 1,5 л в сутки, очевидно, что из объема первичной мочи за это время всасывается в канальцах обратно в кровь примерно 178,5 л жидкости.

Поскольку первичная моча (клубочковый ультрафильтрат) образуется из плазмы крови, по своему составу она близка плазме, почти полностью лишенной белков. Так, в ультрафильтрате такое же, как в плазме крови, количество аминокислот, глюкозы, мочевины, креатинина, свободных ионов и низкомолекулярных комплексов. В связи с тем, что белки-анионы не проникают через клубочковый фильтр, для сохранения мембранного равновесия Доннана (равенства произведений концентрации противоположно заряженных ионов электролитов, находящихся по обе стороны мембраны) в первичной моче оказывается на 5 % больше концентрация анионов хлора и бикарбоната и пропорционально меньше концентрация катионов натрия и калия, а также одновалентных катионов (натрия и калия). В первичную мочу проходит небольшое количество наиболее мелких молекул белка - менее 3 % гемоглобина и 0,01 % альбуминов.

Регуляция СКФ осуществляется за счет нервных и гуморальных механизмов. Нервные влияния реализуются вазомоторными ветвями почечных нервов, преимущественно симпатической природы, обеспечивающими изменение соотношения

тонуса приносящих и выносящих артериол клубочков. Кроме того, симпатические влияния на юкстагломерулярные клетки через β -адренорецепторы стимулируют секрецию ренина и тем самым реализуют ангиотензинный механизм регуляции фильтрации (спазм выносящих и (или) приносящих артериол). Гуморальные факторы могут как увеличивать, так и уменьшать клубочковую фильтрацию, причем эффекты вазопрессина реализуются через V_1 рецепторы. Важнейшую роль в обеспечении постоянства СКФ играет местная ауторегуляция коркового кровотока в почке.

Канальцевая реабсорбция и ее регуляция. При сопоставлении состава и количества первичной и конечной мочи выявляется, что в канальцах нефрона происходит процесс обратного всасывания воды и веществ, профильтровавшихся в клубочках. Этот процесс называется *канальцевой реабсорбцией*. В зависимости от отдела канальцев, где он происходит, различают реабсорбцию *проксимальную* и *дистальную*. Стенка всех канальцев нефрона, где по мере продвижения мочи происходит обратное всасывание в кровь воды и различных веществ, состоит из эпителиальных клеток, расположенных на базальной мембране (рис. 16.3). По строению и функции у этих клеток выделяют апикальную или люминальную мембрану, обращенную в просвет канальца, и базолатеральную мембрану.

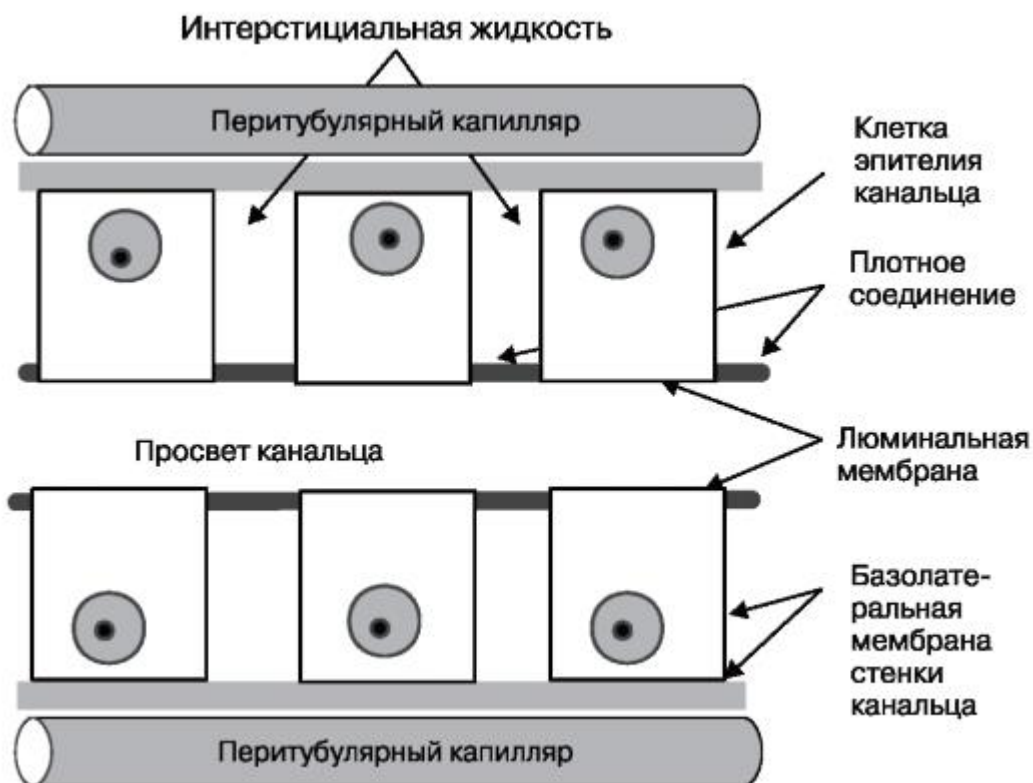


Рис. 16.3. Схема строения почечного канальца. Из просвета канальца через люминальную мембрану клеток эпителия канальца происходит процесс реабсорбции воды и веществ, содержащихся в первичной моче. Поступившие в клетки вещества далее транспортируются через базолатеральные мембраны. Выведение через базолатеральные мембраны натрия в интерстициальную жидкость способствует повышению ее осмотического давления и обеспечивает осмотический транспорт воды. Из интерстициальной жидкости вода и вещества всасываются в кровь перитубулярных капилляров. Клетки эпителия канальцев обладают также способностью захватывать вещества из кровеносных перитубулярных капилляров и затем секретировать их в просвет канальца через люминальные мембраны

В процессе реабсорбции вода и вещества из просвета канальцев через люминальную мембрану поступают в цитоплазму клеток эпителия, затем через базолатеральную мембрану выносятся из клеток эпителия в интерстициальное пространство, после чего

поступают в перитубулярные (околоканальцевые) капилляры. Такой путь реабсорбции носит название *трансцеллюлярного*, в его основе лежат общие механизмы транспорта веществ через плазматические мембраны. Кроме того, возможна реабсорбция через плотные соединения между клетками эпителия посредством простой диффузии или переносом вещества вместе с растворителем, что носит название *парацеллюлярного* пути реабсорбции. *Проксимальная реабсорбция* обеспечивает полное всасывание ряда веществ первичной мочи - глюкозы, белка, аминокислот и витаминов. В проксимальном отделе канальцев всасывается 2/3 профильтровавшихся воды и ионов натрия, большие количества ионов калия, двухвалентных катионов, анионов хлора, бикарбоната, фосфата, а также мочева кислота и мочевины. К концу проксимального отдела в его просвете остается только 1/3 объема ультрафильтрата. Эпителий проксимального канальца хорошо проницаем для воды благодаря наличию в апикальной мембране водных каналов, образованных особыми белковыми молекулами *аквапорины*. В структурах нефрона описано 6 типов аквапоринов, первый из них (AQP-1) имеется в мембранах клеток проксимальных канальцев (рис. 16.4). Всасывание *воды* происходит пассивно путем простой диффузии по осмотическому градиенту и прямо зависит от реабсорбции ионов натрия хлорида, других осмотически активных веществ. Благодаря этому содержимое проксимального отдела остается *изоосмотичным* плазме крови.

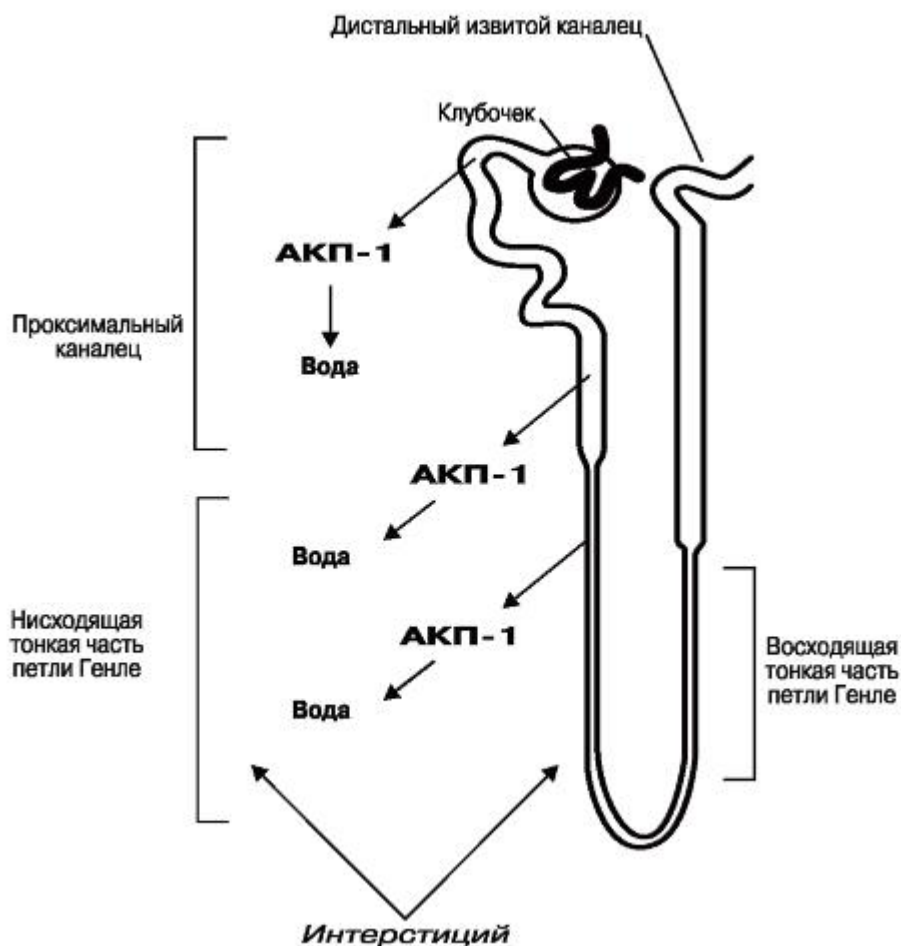


Рис. 16.4. Наличие в апикальной мембране проксимальных канальцев аквапоринов первого типа (АКП-1), обеспечивающих реабсорбцию воды

Реабсорбция ионов *натрия* в проксимальном отделе осуществляется несколькими механизмами активного и пассивного транспорта (рис. 16.5).

Во-первых, реабсорбция натрия осуществляется первично активным транспортом. Ионы натрия входят в клетки эпителия через апикальную мембрану пассивно через натриевые каналы по концентрационному градиенту, его выведение через базолатеральные мембраны эпителиальных клеток происходит активно с помощью

натрий-калиевых насосов, использующих энергию АТФ. Именно деятельность этих насосов обеспечивает градиент концентрации ионов натрия между внутриканальцевой и внутриклеточной средами.

Во-вторых, на апикальной мембране имеется электронейтральный переносчик, обеспечивающий активный обмен Na^+ и H^+ , при этом ион натрия поступает в клетку в обмен на удаляемый из клетки H^+ -ион. Такой механизм транспорта носит название *антипорта*. Этот переносчик обеспечивает и всасывание бикарбонатного аниона.

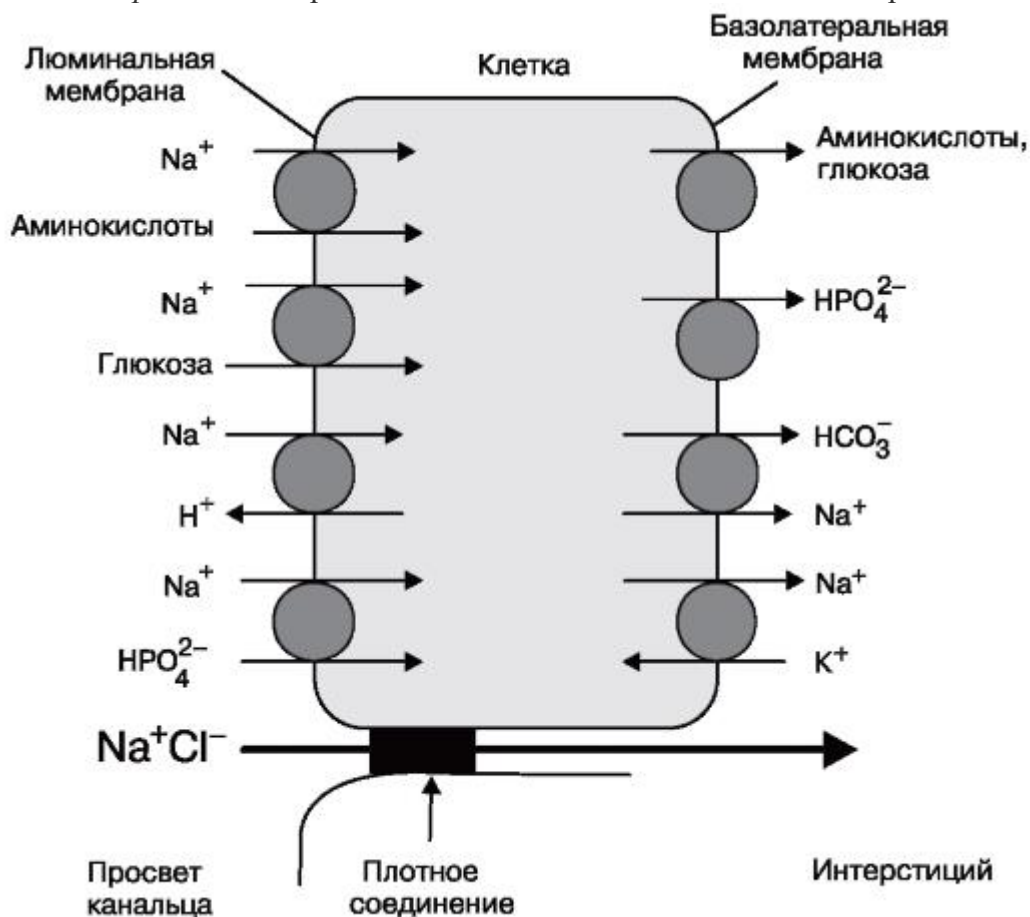


Рис. 16.5. Механизмы транспорта натрия в проксимальном канальце нефрона. Крупным шрифтом и жирной стрелкой выделено поступление натрия в клетку через натриевый канал по концентрационному градиенту (пассивный транспорт путем простой диффузии). На люминальной мембране серыми кружками обозначены переносчики, осуществляющие вторично активный котранспорт путем облегченной диффузии (Na^+ и глюкоза, Na^+ и аминокислоты), либо пассивный котранспорт (Na^+ и фосфат), либо антипорт (Na^+ и H^+). На базолатеральной мембране расположены насосы, обеспечивающие активный транспорт натрия из клетки (Na^+ - K^+ -насос). Черный прямоугольник - основное вещество плотного межклеточного соединения, при деполимеризации которого возможен пассивный межклеточный транспорт Na

Профильтрованный бикарбонатный анион вместе с H^+ -ионом образуют угольную кислоту: $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ = \text{H}_2\text{CO}_3$. Располагающаяся на щеточной каемке эпителия канальца карбангидраза катализирует разложение в канальцевой жидкости угольной кислоты: $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$, после чего CO_2 диффундирует в клетку по градиенту концентрации. В клетке под влиянием цитоплазматической карбангидразы протекает обратная реакция $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$, угольная кислота диссоциирует: $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Бикарбонатный анион (HCO_3^-) пассивно переносится в перитубулярную жидкость по электрохимическому градиенту, создаваемому активным переносом натрия через базолатеральную мембрану, а H^+ -ион через апикальную мембрану с помощью антипорта Na^+ - H^+ выводится в просвет канальца. Таким образом, сопровождающим всасывающийся ион натрия в начальных

отделах проксимального канальца анионом является *бикарбонат*. Анионы *хлоридов* всасываются в начальных отделах плохо из-за низкой проницаемости стенки. Объем мочи в канальце уменьшается из-за пассивной реабсорбции воды, и концентрация хлоридов в его содержимом растет. В конечных участках проксимальных канальцев межклеточные контакты уже проницаемы для хлоридов (концентрация которых повысилась), и они пассивно по градиенту концентрации всасываются из мочи путем парацеллюлярной диффузии, создавая электрохимический градиент для натрия.

В-третьих, ион натрия реабсорбируется пассивно, по электрохимическому градиенту, вслед за анионом хлора. Такой пассивный транспорт одного иона (натрия) вместе с пассивным транспортом другого (хлорида) носит название *котранспорта*.

В-четвертых, на апикальной мембране расположены переносчики-котранспортеры натрия и органических веществ (глюкозы, аминокислот), натрия и фосфата или сульфата.

Проксимальная реабсорбция *глюкозы* и *аминокислот* осуществляется с помощью специальных переносчиков щеточной каемки апикальной мембраны эпителиальных клеток. Эти переносчики транспортируют глюкозу или аминокислоту, только если одновременно связывают и переносят натрий. Пассивное перемещение натрия по градиенту концентрации внутрь клеток ведет к транспорту через мембрану и переносчика с глюкозой или аминокислотой. Для реализации этого процесса необходима низкая концентрация натрия в эпителиальной клетке, создающая градиент концентрации между внешней и внутриклеточной средой, что обеспечивается энергозависимой работой натрий-калиевого насоса базальной мембраны. Поскольку перенос глюкозы или аминокислоты связан с натрием, а его транспорт определяется активным удалением натрия из клетки, такой вид транспорта называют *вторично активным*, или *симпортом*.

Ввиду того что для реабсорбции глюкозы необходимо связывание каждой ее молекулы с молекулой переносчика, при избытке глюкозы в первичной моче может произойти полная загрузка всех молекул переносчиков, и глюкоза уже не сможет всасываться в кровь. Эта ситуация характеризуется понятием *максимального канальцевого транспорта вещества* (T_m глюкозы), которое отражает максимальную загрузку канальцевых переносчиков при определенной концентрации вещества в первичной моче и, соответственно, в крови. Эта величина составляет от 303 мг/мин у женщин и до 375 мг/мин у мужчин. Величине максимального канальцевого транспорта соответствует понятие *почечного порога выведения*.

Почечным порогом выведения называют ту концентрацию вещества в крови и, соответственно, в первичной моче, при которой оно уже не может быть полностью реабсорбировано в канальцах и появляется в конечной моче. Такие вещества, для которых может быть найден порог выведения, т. е. реабсорбирующиеся при низких концентрациях в крови полностью, а при повышенных концентрациях - не полностью, носят название *пороговых*. Примером является глюкоза, которая полностью всасывается из первичной мочи при концентрациях в плазме крови ниже 10 ммоль/л, но появляется в конечной моче, т. е. полностью не реабсорбируется, при содержании ее в плазме крови выше 10 ммоль/л. Следовательно, для глюкозы порог выведения составляет 10 ммоль/л.

Вещества, которые вообще не реабсорбируются в канальцах (инулин, маннитол) или мало реабсорбируются и выделяются пропорционально накоплению в крови (мочевина, сульфаты и др.), называются *непороговыми*, так как для них порога выведения не существует.

Переносчики апикальной мембраны для симпорта натрия и *аминокислот* лишь относительно специфичны, каждый из них способен транспортировать несколько видов аминокислот. Так, для глутамата и аспартата существует один вид переносчика, для аргинина, лизина - другой.

Реабсорбция пептидов и белков осуществляется практически полностью в проксимальных канальцах. Количество профильтровавшегося белка относительно

невелико и составляет около 1,8 г в сутки. Некоторую его часть составляют альбумины, но фильтрационный барьер клубочков проходят и полипептиды малого размера, и в первичную мочу фильтруются, например, соматотропин, а также лизоцим и др. В конечную мочу поступает не более 0,15 г белка в сутки. Молекулы альбуминов после связывания с рецепторами на люминальной мембране клеток эпителия канальцев подвергаются эндоцитозу, внутриклеточные пузырьки поглощенного белка сливаются с лизосомами и белковые молекулы гидролизуются пептидазами (аналог внутриклеточного пищеварения). Продукты гидролиза, в основном аминокислоты, выводятся в интерстициальную жидкость и поступают в перитубулярные капилляры. Пептиды, особенно с короткой цепью, подвергаются гидролизу ферментами щеточной каемки (аналог мембранного пищеварения), образующиеся аминокислоты реабсорбируются из просвета канальцев.

Дистальная реабсорбция ионов и воды по объему значительно меньше проксимальной. Однако, существенно меняясь под влиянием регулирующих ее, преимущественно гормональных воздействий, она определяет состав конечной мочи и способность почки выделять либо концентрированную, либо разведенную мочу (в зависимости от водного баланса организма). В дистальном отделе нефрона происходит активная реабсорбция ионов *натрия*. Хотя здесь всасывается всего 10 % профильтрованного количества катиона, этот процесс обеспечивает выраженное уменьшение его концентрации в моче и, напротив, повышение концентрации в интерстициальной жидкости, что создает значительный градиент осмотического давления между мочой и интерстицием, необходимый для всасывания из мочи воды. Анион *хлора* всасывается в толстой восходящей части петли Генле благодаря наличию в апикальной мембране клеток эпителия переносчика-котранспортера ионов хлора, натрия и калия, а в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках анион хлора реабсорбируется пассивно по электрохимическому градиенту вслед за активным транспортом натрия. Способность эпителия дистальных канальцев секретировать в мочу *нионы* связана с реабсорбцией ионов натрия, этот вид транспорта в виде обмена натрия на протон получил название *антипорта*. Активно всасываются в дистальном отделе канальцев ионы *калия, кальция и фосфатов*. Стенка дистального извитого канальца из-за отсутствия аквапоринов имеет низкую проницаемость для воды, и, несмотря на реабсорбцию здесь ионов натрия и хлорида, вода почти не всасывается и в собирательные трубки поступает гипотоническая моча.

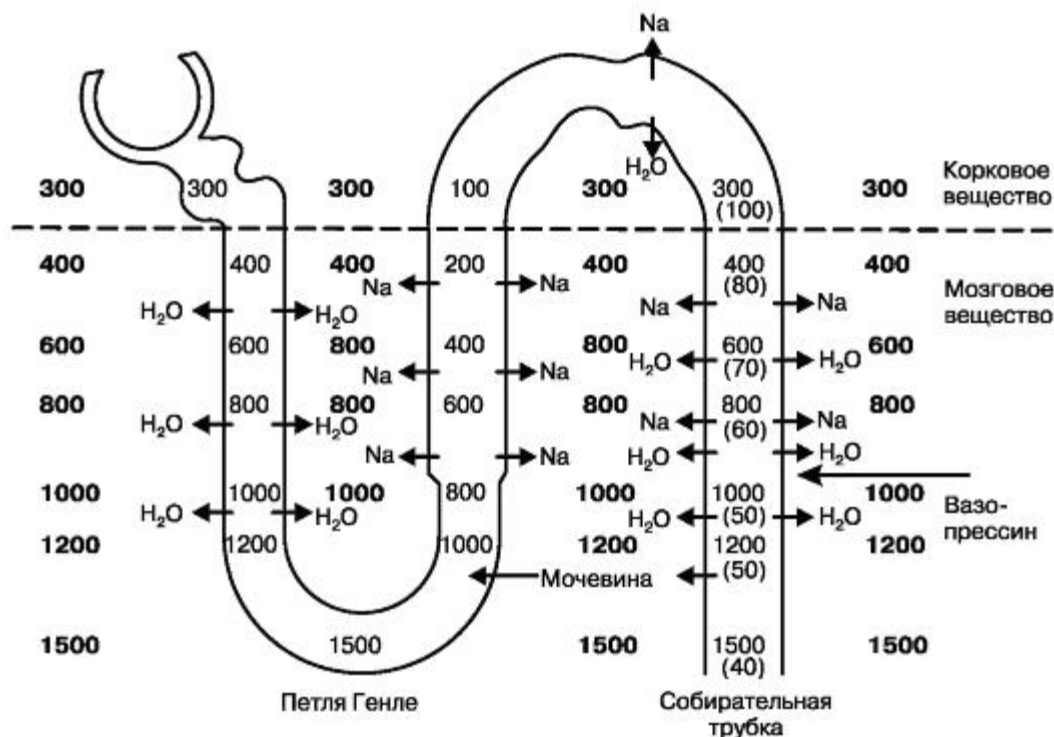


Рис. 16.6. Противоточно-множительная канальцевая система мозгового вещества почки. Цифрами обозначены величины осмотического давления интерстициальной жидкости и мочи. В собирательных трубочках цифрами в скобках обозначено осмотическое давление мочи в отсутствие вазопрессина (разведение мочи), а цифрами без скобок - осмотическое давление мочи в условиях действия вазопрессина (концентрирование мочи). Первичная моча, образовавшаяся путем фильтрации плазмы крови в клубочке, поступает в проксимальный извитой каналец с осмотическим давлением, изотоничным плазме крови. Здесь реабсорбируются вода и соли, и осмотическое давление остается без изменений. В нисходящем колене петли Генле вода реабсорбируется в гиперосмотический интерстиций и по мере продвижения к вершине моча становится все более гипертоничной. Восходящее колено петли Генле реабсорбирует в интерстиций ионы натрия, тем самым создавая в нем высокое осмотическое давление, а в моче, теряющей натрий, осмотическое давление снижается. Гипотоничная моча поступает в извитые дистальные отделы и собирательные трубочки, где реабсорбируются натрий и, в присутствии вазопрессина, вода. Если действует вазопрессин и реабсорбируется вода, осмотическое давление мочи растет, она концентрируется, и ее выделяется мало. Если вазопрессина нет, вода не всасывается, а за счет реабсорбции натрия осмотическое давление становится все ниже и ниже, происходит разведение мочи, ее выделяется много с низким удельным весом

Способность почки образовывать концентрированную или разведенную мочу обеспечивается деятельностью *противоточно-множительной канальцевой системы* почки, которая представлена параллельно расположенными коленами петли Генле и собирательными трубочками (рис. 16.6).

Моча двигается в этих канальцах в противоположных направлениях (почему система и названа противоточной), а процессы транспорта веществ в одном колене системы усиливаются («умножаются») за счет деятельности другого колена. Определяющую роль в работе противоточного механизма играет восходящее колено петли Генле. Его эпителий активно реабсорбирует в окружающее интерстициальное пространство ионы натрия, поддерживая гиперосмолярность интерстициальной жидкости. Транспорт натрия сопряжен с транспортом калия и хлора (Na^- , K^- , 2Cl^- -котранспорт) и антипортом с ионами водорода, осуществляется посредством соответствующих переносчиков. Проницаемость для воды здесь очень низкая из-за отсутствия аквапоринов. В результате

интерстициальная жидкость становится гиперосмотичной по отношению к содержимому нисходящего колена петли, и по направлению к вершине петли осмотическое давление в окружающей ткани растет. Клетки эпителия нисходящего колена, содержащие в апикальной мембране аквапорины 1-го типа (см. рис. 16.4), проницаемы для воды, которая пассивно уходит из просвета в гиперосмотический интерстиций. Таким образом, в нисходящем колене моча из-за всасывания воды становится все более и более гиперосмотичной, т. е. устанавливается осмотическое равновесие с интерстициальной жидкостью. В восходящем колене из-за всасывания натрия моча становится все менее осмотичной, и в корковый отдел дистального канальца восходит уже гипотоничная моча. Однако ее количество из-за всасывания воды и солей в петле Генле существенно уменьшилось.

Собирательная трубочка, в которую затем поступает моча, тоже образует с восходящим коленом петли Генле противоточную систему. Если в собирательных трубочках воды всасывается мало, а натрий, хлориды, мочевины продолжают реабсорбироваться, то нефрон выделяет большие количества гипотоничной слабо концентрированной мочи. Этот процесс носит название разведения мочи. Он реализуется при необходимости выделения избытка воды из внутренней среды.

Стенка собирательной трубочки становится проницаемой для воды только в присутствии вазопрессина. Этот эффект вазопрессина обусловлен тем, что гормон вазопрессин обеспечивает встраивание в апикальную мембрану эпителия собирательных клеток молекул аквапорина 2-го типа (рис. 16.7), образующих водные каналы, а в отсутствие вазопрессина аквапорины-2 путем эндоцитоза поглощаются внутрь клеток, что носит название интернализация водного канала. На базолатеральных мембранах клеток собирательных трубочек постоянно встроены независимые от вазопрессина аквапорины 3-го и 4-го типов, свободно пропускающие воду в интерстициальное пространство. По мере продвижения мочи по собирательным трубочкам в глубь мозгового вещества вода пассивно уходит в гиперосмотичный интерстиций, и моча становится все более концентрированной.

Под влиянием вазопрессина реализуется еще один важный для концентрирования мочи механизм: активация переносчика, усиливающая выход мочевины из собирательных трубочек, расположенных в глубине мозгового вещества, в окружающий интерстиций. Всасывание воды в верхних отделах собирательных трубочек ведет к нарастанию концентрации мочевины в моче, а в самых нижних их отделах, расположенных в глубине мозгового вещества, вазопрессин повышает проницаемость для мочевины и она пассивно диффундирует в интерстиций, резко повышая его осмотическое давление. Таким образом, интерстиций мозгового вещества становится наиболее высоко осмотичным в области вершины почечных пирамид, где и происходит увеличение всасывания воды из просвета канальцев в интерстиций и концентрирование мочи.

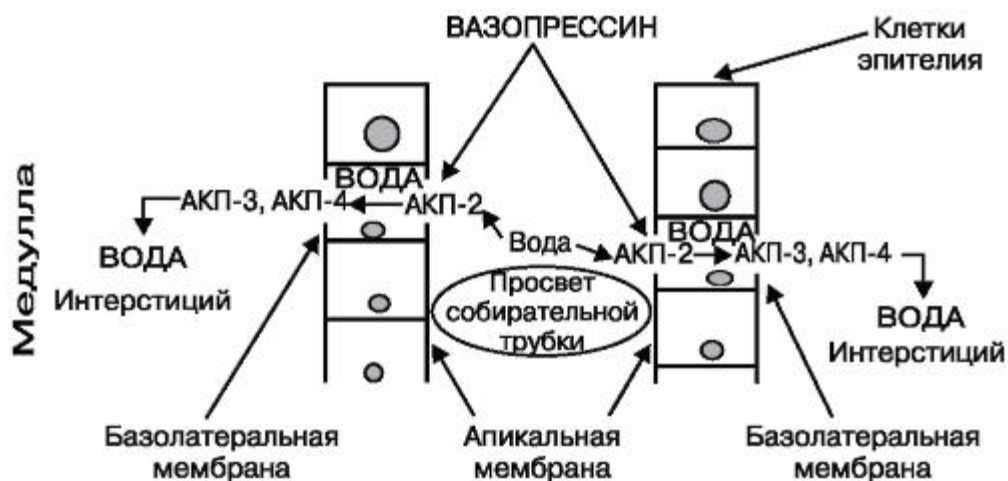


Рис. 16.7. Эффект вазопрессина на клетки эпителия собирательных трубок. Встраивание аквапоринов 2-го типа (АКП-2) в апикальную мембрану обеспечивает реабсорбцию воды из просвета собирательной трубки в клетку. Аквапорины 3-го и 4-го типов (АКП-3, АКП-4), постоянно существующие в базолатеральных мембранах клеток эпителия, обеспечивают выход воды из клеток в интерстиций

Мочевина интерстициальной жидкости по концентрационному градиенту диффундирует в просвет тонкой восходящей части петли Генле и вновь поступает с током мочи в дистальные каналцы и собирательные трубочки. Так осуществляется кругооборот мочевины в каналцах, сохраняющий высокий уровень ее концентрации в мозговом веществе. Описанные процессы транспорта мочевины осуществляются, в основном, в юкстамедуллярных нефронах, имеющих наиболее длинные петли Генле, спускающиеся глубоко внутрь мозгового вещества почки.

В мозговом веществе почки имеется и другая - *сосудистая противоточная система*, образованная кровеносными капиллярами. Кровеносная сеть юкстамедуллярных нефронов образует длинные параллельные прямые нисходящие и восходящие капиллярные сосуды (см. рис. 16.1), спускающиеся в глубь мозгового вещества. Двигающаяся по нисходящему прямому капилляру кровь постепенно отдает воду в окружающее интерстициальное пространство в силу нарастающего осмотического давления в ткани и, напротив, обогащается натрием и мочевиной, сгущается и замедляет свое движение. В восходящем капиллярном отделе сосуда по мере движения крови в ткани с постепенно снижающимся осмотическим давлением происходят обратные процессы: натрий и мочевина по концентрационному градиенту диффундируют обратно в ткань, а вода всасывается в кровь (рис. 16.8). Таким образом, сосудистая противоточная система не создает, а лишь способствует поддержанию высокого осмотического давления в глубоких слоях ткани мозгового вещества почек, обеспечивая удаление воды и удержание натрия и мочевины в интерстиции.

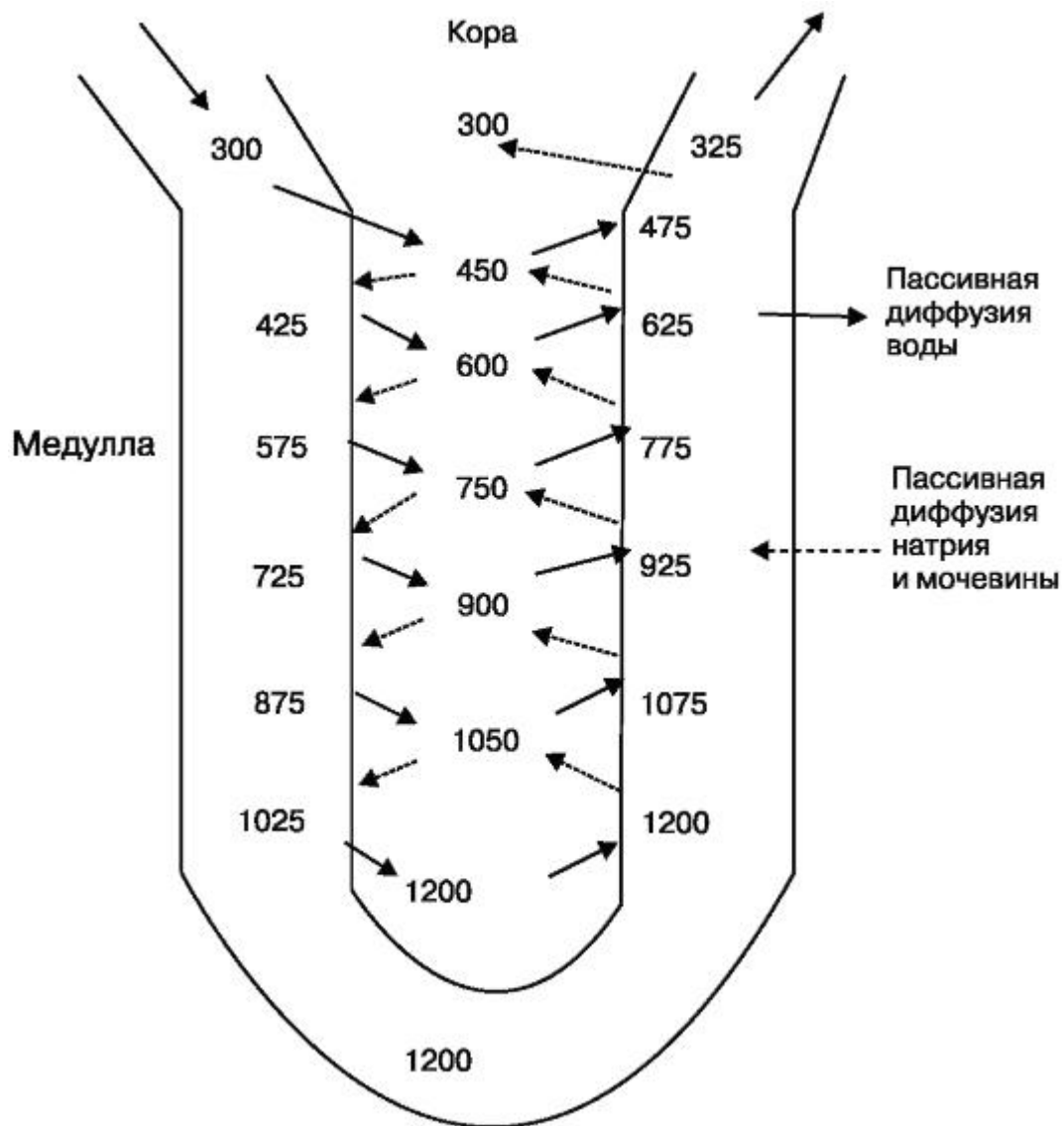


Рис. 16.8. Противоточная сосудистая система мозгового вещества почки. Цифрами обозначены величины осмотического давления плазмы крови (в просвете капилляров) и интерстициальной жидкости. Пассивная диффузия воды (сплошные стрелки) происходит по градиенту осмотического давления, в результате кровь в нисходящем колене капилляра теряет воду, натрий и мочевины пассивно по градиенту концентрации диффундируют из интерстиция в кровь, и она становится более высокоосмотической, а в восходящем колене капилляра из крови в интерстиций происходит диффузия натрия и мочевины, а из интерстиция в кровь - диффузия воды. В результате к концу восходящего колена капилляра осмотическое давление крови восстанавливается. Таким образом, сосудистая противоточная система сохраняет высокие концентрации натрия и мочевины в интерстиции и его высокое осмотическое давление

Деятельность описанных противоточных систем зависит от скорости движения находящихся в них жидкостей (мочи или крови). Чем быстрее будет двигаться моча по трубкам противоточной системы канальцев, тем меньшие количества натрия, мочевины и воды успеют реабсорбироваться в интерстиций и большие количества менее концентрированной мочи будут выделяться почкой. Чем выше будет скорость кровотока по прямым капиллярным сосудам мозгового вещества почки, тем больше натрия и мочевины унесет кровь из почечного интерстиция, так как они не успеют диффундировать из крови обратно в ткань. Этот эффект называют «*вымыванием*» осмотически активных веществ из интерстиция, в результате его осмолярность падает, концентрирование мочи уменьшается, и почкой выделяется больше мочи низкого удельного веса (разведение

мочи). Чем медленнее происходит движение мочи или крови в мозговом веществе почек, тем больше осмотически активных веществ накапливается в интерстиции и выше способность почки концентрировать мочу.

Регуляция канальцевой реабсорбции осуществляется как нервным, так и, в большей мере, гуморальным путем.

Нервные влияния реализуются преимущественно симпатическим отделом вегетативной нервной системы через β -адренорецепторы мембран клеток проксимальных и дистальных канальцев. Эффекты симпатической регуляции проявляются в виде активации процессов реабсорбции глюкозы, ионов натрия, воды и анионов фосфатов и осуществляются через систему вторичных посредников (аденилатциклаза - цАМФ). Нервная регуляция кровообращения в мозговом веществе почки изменяет эффективность сосудистой противоточной системы и концентрирование мочи. Сосудистые эффекты нервной регуляции также опосредуются через внутрипочечные системы гуморальных регуляторов - ренин-ангиотензинную, кининовую, простагландины и др.

Основным фактором регуляции реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона является гормон вазопрессин, называемый также антидиуретическим гормоном. Влияние вазопрессина на проницаемость эпителия канальцев обусловлено наличием рецепторов (V_2 -типа) к гормону на поверхности базолатеральной мембраны клеток эпителия. Образование гормон-рецепторного комплекса влечет за собой через посредство GS-белка и гуанилового нуклеотида активацию аденилатциклазы и образование цАМФ, активацию синтеза и встраивания аквапоринов 2-го типа («водных каналов») в апикальную мембрану клеток эпителия собирательных трубочек. Перестройка ультраструктур мембраны и цитоплазмы клетки ведет к образованию внутриклеточных специализированных структур, переносящих большие потоки воды по осмотическому градиенту от апикальной к базолатеральной мембране, не позволяя транспортируемой воде смешиваться с цитоплазмой и препятствуя набуханию клетки. Такой трансцеллюлярный транспорт воды через клетки эпителия реализуется вазопрессином в собирательных трубочках. Кроме того, в дистальных канальцах вазопрессин обуславливает активацию и выход из клеток гиалуронидаз, вызывающих расщепление гликозаминогликанов основного межклеточного вещества, тем самым способствуя межклеточному пассивному транспорту воды по осмотическому градиенту.

Канальцевая реабсорбция воды регулируется и другими гормонами. По механизму действия все гормоны, регулирующие реабсорбцию воды, делятся на шесть групп:

1) повышающие проницаемость мембран дистальных отделов нефрона для воды (вазопрессин, пролактин, хорионический гонадотропин);

2) меняющие чувствительность клеточных рецепторов к вазопрессино (паратирин, кальцитонин, кальцитриол, простагландины, альдостерон);

3) меняющие осмотический градиент интерстиция мозгового слоя почки и, соответственно, пассивный осмотический транспорт воды (паратирин, кальцитриол, тиреоидные гормоны, инсулин, вазопрессин);

4) меняющие активный транспорт натрия и хлорида, а за счет этого и пассивный транспорт воды (альдостерон, вазопрессин, атриопептид, прогестерон, глюкагон, кальцитонин, простагландины);

5) повышающие осмотическое давление канальцевой мочи за счет нереабсорбированных осмотически активных веществ, например глюкозы (контринсулярные гормоны);

6) меняющие кровяное давление по прямым сосудам мозгового вещества и, тем самым, накопление или «вымывание» осмотически активных веществ из интерстиция (ангиотензин-II, кинины, простагландины, паратирин, вазопрессин, атриопептид).

Канальцевая реабсорбция электролитов, так же как и воды, регулируется преимущественно гормональными, а не нервными влияниями; симпатические влияния лишь несколько усиливают, например, реабсорбцию натрия.

Реабсорбция ионов *натрия* в проксимальных канальцах активируется альдостероном и угнетается паратирином, в толстой части восходящего колена петли Генле реабсорбция натрия активируется вазопрессином, глюкагоном, кальцитонином, а угнетается - простагландинами Е. В дистальном отделе канальцев главными регуляторами транспорта натрия являются альдостерон (активация), простагландины и атриопептид (угнетение). Альдостерон стимулирует также секрецию ионов калия в мочу.

Регуляция канальцевого транспорта ионов *кальция*, *фосфата* и частично *магния* обеспечивается, в основном, кальцийрегулирующими гормонами. Влияния паратиринина отличаются в разных отделах канальцевого аппарата почки. В проксимальных канальцах (прямой отдел) всасывание кальция происходит параллельно с транспортом натрия и воды. Угнетение реабсорбции ионов натрия в этом отделе под влиянием паратиринина сопровождается параллельным снижением реабсорбции ионов кальция. За пределами проксимального канальца паратирин избирательно усиливает реабсорбцию кальция, особенно в дистальном извитом канальце и корковой части собирательных трубочек. Реабсорбция ионов кальция активируется также кальцитриолом, а подавляется кальцитонином. Всасывание анионов фосфата в канальцах почки угнетается и паратирином (проксимальная реабсорбция), и кальцитонином (дистальная реабсорбция), а усиливается кальцитриолом и соматотропином. Паратирин активирует реабсорбцию ионов магния в корковой части восходящего колена петли Генле и тормозит проксимальную реабсорбцию аниона *бикарбоната*.

Канальцевая секреция и ее регуляция. Канальцевой секрецией называют активный транспорт в мочу веществ, содержащихся в крови или образуемых в самих клетках канальцевого эпителия, например аммиака. Секреция осуществляется, как правило, против концентрационного или электрохимического градиента с затратами энергии. Путем канальцевой секреции из крови выделяются как ионы (K^+ , H^+), органические кислоты и основания эндогенного происхождения, так и поступившие в организм чужеродные вещества, в том числе органического происхождения. Для ряда чужеродных организму веществ органической природы (антибиотиков, красителей и рентгеноконтрастных препаратов) скорость и интенсивность выделения из крови путем канальцевой секреции значительно превышает их выведение путем клубочковой фильтрации. Таким образом, канальцевая секреция является одним из механизмов обеспечения гомеостаза в организме.

Способностью к секреции обладают клетки эпителия проксимального и дистального отделов канальцев. При этом клетки проксимальных канальцев секретируют органические соединения с помощью специальных переносчиков, один из которых обеспечивает секрецию органических кислот (парааминогиппуровой кислоты, диодраста, фенолрота, пенициллина и др.), а другой - секрецию органических оснований (гуанидина, пиперидина, тиамин, холина, серотонина, хинина, морфина и т. п.). Молекулы переносчиков, расположенные в базолатеральной мембране эпителиальных клеток канальцев, обеспечивают поступление органических веществ из околоканальцевой жидкости и крови в цитоплазму клеток. Перемещаясь внутри клеток к апикальной мембране, секретлируемые вещества затем проходят через нее в просвет канальца с помощью облегченной диффузии. В базальной мембране клеток имеются переносчики-котранспортеры, использующие энергию движения натрия по градиенту концентрации.

Секреция водородных ионов происходит в проксимальных канальцах в большей мере, чем в дистальных. Однако дистальная секреция водородных ионов играет основную роль в регуляции кислотно-основного состояния внутренней среды.

Секреция ионов калия происходит в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Поскольку почти весь профильтрованный калий реабсорбируется в канальцах до дистальной извитой их части, то выделяемый с мочой калий является результатом его секреции в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. Регуляция выделения ионов калия осуществляется альдостероном, усиливающим

секрецию K^+ и подавляющим его реабсорбцию. Секреция аммиака, образующегося в самих клетках эпителия, происходит в проксимальном и в дистальном отделах.

Регуляция канальцевой секреции осуществляется с помощью гормонов и симпатической нервной системы. Эффекты нервной регуляции реализуются за счет изменений кровотока в постгломерулярных капиллярах почки, т. е. путем изменения транспорта веществ кровью к секреторирующим клеткам, и влиянием на энергетический обмен в клетках эпителия канальцев. Гормонами, усиливающими проксимальную канальцевую секрецию органических веществ за счет метаболических эффектов, являются соматотропин аденогипофиза, йодсодержащие гормоны щитовидной железы и андрогены.

Процесс секреции некоторых веществ в проксимальных канальцах идет настолько интенсивно, что за одно прохождение крови через корковое вещество почек из нее удаляются полностью путем секреции такие вещества, как, например, парааминогиппуровая кислота или рентгеноконтрастные препараты. Следовательно, определяя клиренс этих веществ, можно рассчитать объем плазмы крови, проходящей в единицу времени через кору почек, или величину *эффективного* (т. е. участвующего в мочеобразовании) *почечного плазмотока*.

Состав и свойства конечной мочи. В сутки у человека образуется и выделяется от 0,7 до 2 л мочи. Эта величина носит название *суточного диуреза* и зависит от количества выпитой жидкости, так как здоровым человеком выделяется 65-80 % ее объема с мочой. Основное количество мочи образуется днем, тогда как ночью оно составляет не более половины дневного объема. Удельный вес мочи колеблется в широком диапазоне - от 1005 до 1025, обратно пропорционально объему принятой жидкости и образовавшейся мочи. Реакция суточной мочи обычно слегка кислая, однако рН колеблется в зависимости от характера питания. При растительной пище моча приобретает щелочную реакцию, а при белковой - становится более кислой. Моча обычно прозрачна, но имеет небольшой осадок, получаемый при центрифугировании и состоящий из малого количества эритроцитов, лейкоцитов и эпителиальных клеток. В осадке мочи, собранной за 12 ночных часов, содержится от 0 до 400000 эритроцитов, от 300000 до 1,8 млн лейкоцитов. Здесь также могут присутствовать кристаллы мочевой кислоты, уратов и оксалата кальция (в кислой моче) или кристаллы мочекислового аммония, фосфорнокислого и углекислого кальция (в щелочной моче). Белок и глюкоза в конечной моче практически отсутствуют, содержание аминокислот не превышает 0,5 г за сутки. Поскольку в канальцах нефрона происходит обратное всасывание основной части профильтровавшейся воды, солей и других веществ, то выделяется их с мочой от 45 (мочевина) до 0,04 % (бикарбонат) профильтровавшегося количества. Однако за счет всасывания воды и процессов концентрирования мочи, а также секреции в канальцах содержание в конечной моче ряда веществ превышает их концентрацию в плазме крови: мочевины - в 67 раз, калия - в 7, сульфатов - в 90, фосфатов - в 16 раз, тем самым обеспечивается эффективность их экскреции из организма. В небольших количествах в мочу поступают производные продуктов гниения белков в кишечнике - индола, скатола, фенола. В моче содержится широкий спектр органических кислот, небольшие концентрации витаминов (кроме жирорастворимых), биогенные амины и их метаболиты, стероидные гормоны и их метаболиты, ферменты и пигменты, определяющие цвет мочи. С мочой в разных концентрациях, зависящих от ее количества, выделяются практически все неорганические катионы и анионы, в том числе и широкий спектр микроэлементов.

Механизмы выведения мочи и мочеиспускания. Образовавшаяся в структурах нефрона моча поступает в почечные лоханки. По мере их заполнения и растяжения достигается порог раздражения механорецепторов, приводящий к рефлекторному сокращению мускулатуры лоханки и раскрытию мочеточника. За счет перистальтических сокращений их гладкой мускулатуры моча поступает в мочевой пузырь. Гладкие мышцы

лоханки и мочеточников обладают значительной степенью автоматии, в связи с чем их перистальтика вызывается растяжением объемом поступающей мочи.

Заполняющая мочевой пузырь моча по мере накопления начинает растягивать его стенки, но при этом напряжение стенок пузыря не повышается до определенной величины растяжения, обычно соответствующей объему мочи в пузыре около 400 мл. Появление напряжения стенки мочевого пузыря вызывает позывы к мочеиспусканию, так как раздражение механорецепторов ведет к поступлению афферентной информации в крестцовые отделы спинного мозга и формированию сложного рефлекторного акта. В этом акте участвуют не только спинальные, но и расположенные в головном мозге центральные структуры, позволяющие осуществлять произвольную задержку мочеиспускания или его начало, а также обеспечивающие сенсорно-эмоциональную реакцию. Акт мочеиспускания реализуется благодаря тому, что эфферентные импульсы из спинального центра по парасимпатическим нервным волокнам достигают мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, одновременно обеспечивая сокращение гладкой мышцы стенки мочевого пузыря и расслабление двух сфинктеров - шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.

Метаболическая функция почек

Метаболическая функция почек состоит в обеспечении гомеостаза обменных процессов в организме, поддержании во внутренней среде определенного уровня и состава компонентов метаболизма. При этом участие почки в процессах обмена веществ в организме обеспечивается не только экскрецией субстратов и метаболитов, но и протекающими в ней биохимическими процессами. Почка метаболизирует фильтрующиеся с мочой пептиды малой молекулярной массы и денатурированные белки, возвращая в кровь аминокислоты и поддерживая в крови уровень этих пептидов, в том числе и гормонов. Ткань коры почки обладает способностью к новообразованию глюкозы - глюконеогенезу, причем в расчете на единицу массы органа эта способность у почки выше, чем в печени. При длительном голодании примерно половина поступающей в кровь глюкозы образуется почками. Почка является основным органом окислительного катаболизма инозитола, здесь синтезируются важный компонент клеточных мембран фосфатидилинозитол, глюкуроновая кислота, триацилглицерины и фосфолипиды, поступающие в кровоток, а также простагландины и кинины.

Роль почек в регуляции артериального давления

Почки участвуют в регуляции артериального давления благодаря нескольким механизмам.

1. В почках образуется ренин, являющийся частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая обеспечивает регуляцию тонуса кровеносных сосудов, поддержание баланса натрия в организме и объема циркулирующей крови, активацию адренергических механизмов регуляции насосной функции сердца и сосудистого тонуса.

2. В почке образуются вещества депрессорного действия, т. е. снижающие тонус сосудов и артериальное давление (простагландины, алкиловые эфиры фосфатидилхолина, нейтральный липид мозгового вещества, кинины). Их образование получило название *антигипертензивной* функции почек, поскольку ее нарушение может приводить к артериальной гипертензии.

3. Почка экскретирует воду и электролиты, а их содержание в крови, вне- и внутриклеточной среде является важным для поддержания уровня артериального давления. Задержка ионов натрия и воды во внутренней среде обеспечивает прирост объема циркулирующей крови. Однако большую роль играет содержание ионов натрия, калия и кальция во вне- и внутриклеточной среде, поскольку оно определяет сократимость миокарда и сосудистый тонус, а также реактивность сердца и сосудов к регуляторным нейрогуморальным влияниям.

4. Почки участвуют в регуляции артериального давления с помощью феномена «давление - натриурез - диурез», суть которого заключается в том, что повышение артериального давления вызывает увеличение экскреции с мочой ионов натрия, возрастание объема диуреза и, в итоге, восстановление уровня артериального давления.

16.2. ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН

Водно-солевым обменом называют совокупность процессов поступления воды и электролитов в организм, распределения их во внутренней среде и выделения из организма. Жизнедеятельность биологических систем, являющихся с позиций термодинамики открытыми, требует равновесия или *баланса* общего поступления веществ и энергии (как экзо-, так и эндогенных) с общим их выведением из системы. Наличие у большинства живых систем основного циркадианного (суточного) ритма обуславливает баланс основных веществ и энергии во временном промежутке, равном 24 часам. Отсутствие в системе равенства суточного поступления и выведения веществ позволяет говорить о нарушении баланса или дисбалансе - основном признаке нарушения гомеостаза. При этом обычно выделяют два полярных состояния обмена - положительный баланс (когда поступление вещества вместе с его эндогенным образованием превышает выведение из системы) и отрицательный баланс (выведение превышает сумму поступления и образования).

Баланс между поступлением веществ из внешней среды и их выделением из внутренней среды носит название *внешнего баланса*. У здорового человека поддерживается равенство объемов выделяющейся из организма и поступившей в него за сутки воды, что называют внешним водным балансом организма. Соотношение содержания воды и веществ в разных секторах внутренней среды получило название *внутреннего баланса*.

Водный баланс организма

Основные характеристики водного баланса организма приведены в главе 1 «Жидкие среды организма». Система регуляции водного баланса обеспечивает два основных гомеостатических процесса: во-первых, поддержание постоянства общего объема жидкости в организме и, во-вторых, оптимальное распределение воды между водными пространствами и секторами организма. К числу факторов, обеспечивающих поддержание водного гомеостаза, относятся осмотическое и онкотическое давление жидкостей водных пространств, гидростатическое и гидродинамическое давление крови, проницаемость гистогематических барьеров и других клеточных мембран, активный транспорт электролитов и неэлектролитов, нейроэндокринные механизмы регуляции деятельности почек и других органов выделения, а также питьевое поведение человека и жажда.

Электролитный, или солевой баланс организма

Водный баланс организма тесно связан с обменом электролитов. Суммарная концентрация минеральных и других ионов создает величину осмотического давления в водных пространствах организма. Концентрация отдельных минеральных ионов в жидкостях внутренней среды определяет функциональное состояние возбудимых и невозбудимых тканей, а также состояние проницаемости биологических мембран, - поэтому принято говорить о *водно-электролитном* (или солевом) *обмене*. Поскольку синтез минеральных ионов в организме человека отсутствует, они должны поступать в организм с пищей и питьем. Для поддержания электролитного баланса и, соответственно, жизнедеятельности организм человека в сутки должен получать примерно 155 ммоль натрия и хлора, 75 ммоль калия, 26 ммоль фосфора, 20 ммоль кальция и других элементов (табл. 16.1)

Таблица 16.1. Среднесуточный баланс обмена некоторых веществ у человека

Вещества	Поступление		Выделение		
	пища	метаболизм	оча	фекалии	пот и воздух
Натрий (ммоль)	55	-	50	5	2, 2,5
Калий (ммоль)	5	-	0	0	5, -
Хлориды (ммоль)	55	-	50	5	2, 2,5
Азот (г)	0	-		1	-
Кислоты (мэкв)					
нелетучие		50	0	-	-
летучие		14 000		-	14 000

Основным катионом внеклеточного водного пространства является натрий, а анионом - хлор. Во внутриклеточном пространстве основной катион - калий, а анионами являются фосфат и белки. Эти различия концентрации ионов по обе стороны клеточной мембраны, возникающие за счет мембранных ионных насосов и разной селективной проницаемости, создают ее поляризацию и определяют возбудимость клетки.

Для обеспечения физиологических процессов важна не столько общая концентрация каждого электролита в водных пространствах, сколько их активность или эффективная концентрация свободных ионов, поскольку часть ионов находится в связанном состоянии (Ca^{2+} и Mg^{2+} с протеинами, Na^+ в ячейках клеточных органелл и т. п.). Роль электролитов в жизнедеятельности организма многообразна и неоднозначна.

Натрий поддерживает осмотическое давление внеклеточной жидкости, причем его дефицит не может быть восполнен другими катионами. Изменение уровня натрия в жидкостях организма неизбежно влечет за собой сдвиг осмотического давления и в результате - объема жидкостей. Уменьшение концентрации натрия во внеклеточной жидкости способствует перемещению воды в клетки, а увеличение его содержания - способствует выходу воды из клеток. Количество натрия в клеточной среде определяет величину мембранного потенциала и, соответственно, - возбудимость клеток.

Основное количество *калия* (98 %) находится внутри клеток в виде прочных соединений с белками, углеводами и фосфором. Часть калия содержится в клетках в ионизированном виде и обеспечивает их мембранный потенциал. Во внеклеточной среде небольшое количество калия находится преимущественно в ионизированном виде. Обычно выход калия из клеток зависит от увеличения их биологической активности, распада белка и гликогена, недостатка кислорода. Концентрация калия увеличивается при ацидозе и снижается при алкалозе. Уровень калия в клетках и внеклеточной среде определяет клеточную возбудимость и проводимость, поэтому играет важнейшую роль в деятельности сердечно-сосудистой, мышечной и нервной систем, в секреторной и моторной функциях пищеварительного тракта, экскреторной функции почек.

Кальций участвует в физиологических процессах только в ионизированном виде. Этот катион необходим для обеспечения возбудимости нервно-мышечной системы, проницаемости мембран, процесса свертывания крови. Ионизация кальция в крови зависит от ее pH. При ацидозе содержание ионизированного кальция повышается, а при алкалозе - падает. Алкалоз и снижение уровня кальция во внеклеточной среде ведут к

резкому снижению порога возбуждения, повышению нейромышечной возбудимости и тетаническим судорогам. Уровень свободного ионизированного кальция зависит и от концентрации белков в плазме крови, связывающих часть ионов кальция. Содержание кальция в крови поддерживается в норме в диапазоне 2,3-2,6 ммоль/л. Внутриклеточный ионизированный кальций является важнейшим вторичным посредником нейрогуморальных регуляторных влияний на клетки, обеспечивает процессы освобождения медиаторов в синапсах и секрецию гормонов, энергетику клетки. Основное депо кальция - костная ткань, в которой содержится 90 % катиона в связанном виде.

Магний, как и калий, является основным внутриклеточным катионом, его концентрация в клетках значительно выше, чем во внеклеточной среде. Половина всего количества магния находится в костях, 49 % - в клетках мягких тканей и лишь 1 % - во внеклеточном водном пространстве. Уровень магния в крови составляет 0,7-1,0 ммоль/л, при этом более 60 % катиона находится в ионизированном виде. Магний находится в составе более 300 разных ферментных комплексов, обеспечивая их активность. Он способствует синтезу белков, необходим для поддержания оптимального состояния возбудимости и проницаемости клеточных мембран. Увеличивая потенциал покоя и порог возбуждения клеток, катион уменьшает возбудимость нервно-мышечной системы, сократительную способность миокарда и гладких мышц сосудов, оказывает депрессивное действие на высшие психические. Главным анионом внеклеточной жидкости является *хлор*. Его концентрация в плазме крови в норме колеблется от 90 до 105 ммоль/л. Поступая в клетку через хлорные каналы, анион участвует в формировании потенциала покоя возбудимых клеток, а способствуя гиперполяризации мембран, определяет формирование процессов синаптического и пресинаптического торможения. Избыток хлора ведет к ацидозу. Анион необходим для образования соляной кислоты в желудке.

Фосфаты являются основными внутриклеточными анионами, концентрация их в клетках выше, чем во внеклеточной среде, в 40 раз. Содержание неорганического фосфата в крови составляет 0,94-1,44 ммоль/л, но 50 % неорганического фосфата находится в костях, где он вместе с кальцием образует основное минеральное вещество костной ткани. Фосфаты - необходимый компонент клеточных мембран, играет ключевую роль в метаболических процессах, входя в состав многих коферментов, нуклеиновых кислот и фосфопротеинов, вторичных посредников и макроэргических соединений.

Сульфаты в большем количестве содержатся во внутриклеточном пространстве, входят в состав многих биологически активных веществ. В плазме крови неорганических сульфатов содержится 0,3-1,5 ммоль/л. Они участвуют в связывании и обезвреживании токсических соединений в печени.

Для гомеостаза электролитов необходимо взаимодействие нескольких процессов: поступление электролита в организм, перераспределение и депонирование в клетках и их микроокружении, выделение из организма. Количество поступающих в организм электролитов зависит от состава и свойств пищевых продуктов и воды, особенностей их всасывания в желудочно-кишечном тракте и состояния энтерального барьера. Однако, несмотря на широкие колебания количества и состава пищевых веществ и воды, внешний водно-солевой баланс в здоровом организме неуклонно поддерживается за счет изменений экскреции с помощью органов выделения. Основную роль в этом гомеостатическом регулировании выполняют почки.

Общие принципы регуляции водно-солевого обмена

Регуляция водно-солевого обмена включает афферентное, центральное и эфферентное звенья. Афферентное звено представлено массой рецепторных аппаратов сосудистого русла, тканей и органов, воспринимающих сдвиги осмотического давления, объема жидкостей и их ионного состава. В результате в нервных центрах промежуточного мозга (гипоталамус, эпифиз), лимбической системы и коры больших полушарий создается интегрированная картина состояния водно-солевого баланса в организме. Следствием центрального анализа является изменение питьевого и пищевого поведения,

перестройка функций желудочно-кишечного тракта и функции почек, реализуемая через эфферентные звенья регуляции. Последние представлены вегетативной нервной системой и, в большей мере, гормонами нейрогипофиза (вазопрессин, окситоцин), миокарда (атриопептид), коры надпочечников (альдостерон), других эндокринных желез.

Важнейший элемент регуляции водно-солевого обмена - осуществляемое осморегулирующими системами организма поддержание осмотического гомеостаза. Его основными показателями являются осмотические давления крови, интерстициальной жидкости, внутриклеточной среды. Осмотическое давление любой жидкости внутренней среды, являющейся сложным раствором, равно сумме парциальных осмотических давлений содержащихся в ней ингредиентов. Осмотическое давление, создаваемое каждым из ингредиентов, зависит от его концентрации. Осмотическое давление плазмы крови у здорового человека относится к числу жестких гомеостатических констант и находится в пределах 275-305 мосм/кг, при этом электролиты создают осмотическое давление порядка 270-300 мосм/кг, а остальная, незначительная часть общего осмотического давления приходится на неэлектролиты - сахар, мочевины, липиды и т. д. В условиях патологии осмотическое давление плазмы крови может выходить за пределы нормального диапазона колебаний. Границы осмотического давления, совместимого с жизнью человека, находятся в пределах 203-375 мОсм/кг.

16.3. ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Водно-солевой гомеостазис является одной из важнейших констант внутренней среды организма. От состояния водно-солевого обмена зависят фундаментальные свойства клеток и тканей (энергетический и пластический метаболизм, возбудимость, проводимость и сократимость, секреторная способность и т. п.) и, соответственно, функции практически всех физиологических систем. Основные характеристики водно-солевого обмена: количество поступающих в организм жидкости и солей, объемы внеклеточных и внутриклеточных водных пространств, содержание в них отдельных электролитов и осмотическое давление, наконец, выделение воды и солей почками - имеют взаимосвязанные комплексные механизмы регуляции. Эти механизмы легко проследить на примерах изменения приема жидкости или ее потерь, сдвигов баланса ионов натрия и калия, изменения объема крови.

Нарушения баланса веществ могут проявляться в виде положительного или отрицательного дисбаланса. Положительный водный дисбаланс получил название гипергидратации, а отрицательный - дегидратации. Изменения водного баланса могут сопровождаться или не сопровождаться изменениями электролитного баланса и, соответственно, осмотического давления. В зависимости от осмолярности виды водного дисбаланса подразделяют на изоосмотические, гиперосмотические и гипоосмотические. Эти понятия водного дисбаланса относят к внеклеточной среде организма, но благодаря механизмам саморегуляции поддерживается осмотическое равновесие между вне- и внутриклеточной средой, поэтому изменения осмолярности внеклеточной среды неизбежно сопровождаются аналогичными сдвигами осмотического давления и внутри клеток. Водный дисбаланс может быть и следствием изменения коллоидно-осмотического (онкотического) давления в плазме крови.

Гомеостатические механизмы при гиперосмотической дегидратации

Такой вид водного дисбаланса возникает при дефиците поступления воды в организм, а также в случаях, когда потери воды превышают потери солей, или при потерях свободной от электролитов воды. Примером этого типа дисбаланса является пребывание человека в пустыне, когда недостаток воды для питья сочетается с

повышенными перспирационными (через кожу и дыхательные пути) потерями воды. Недостаточное поступление воды в организм может быть следствием отсутствия чувства жажды, нарушений режима кормления и ухода за детьми грудного возраста, потери сознания, нарушений глотания.

Ограничение приема воды приводит к дегидратации внутренней среды организма, при этом имеет место повышение осмотического давления плазмы крови и внеклеточной жидкости, что дало основание именовать этот вид дегидратации *гиперосмотической*, или истинной. Повышение осмотического давления плазмы крови вызывает перераспределение жидкости и электролитов между кровью, внеклеточной жидкостью и лимфой, а также между внеклеточной и внутриклеточной средой, направленное на нормализацию сдвига осмотического давления. Начальные механизмы регуляции водно-солевого гомеостаза при этом типе дегидратации заключаются в:

- 1) буферировании белками и эритроцитами катионов;
- 2) образовании с ними сложных химических соединений с измененными осмотическими свойствами и гидрофильностью;
- 3) диффузии осмотически активных веществ из крови в тканевую жидкость и лимфу, осмотическом токе воды в противоположном направлении;
- 4) усилении всасывания воды в кишечнике.

При небольших физиологических уровнях дегидратации этих механизмов может быть достаточно для обеспечения водно-солевого гомеостаза.

Повышенное осмотическое давление жидкостей внутренней среды раздражает осморорецепторы, вызывая формирование осморегулирующих рефлексов и жажды.

Осморегулирующие рефлексы начинаются от периферических и центральных осморорецепторов (рис. 16.9). Периферические осморорецепторы расположены в интерстициальном пространстве тканей и в кровеносных сосудах печени (система воротной вены), сердца, пищеварительного тракта, почек, селезенки, а также в рефлексогенной зоне каротидного синуса. Часть осморорецепторов является специализированными натриорецепторами. Наиболее мощными рецептивными полями для натрия являются интерстициальные пространства печени и предсердий. Имеются также тканевые рецепторы, воспринимающие концентрацию ионов калия, кальция и магния. Центральные осморорецепторы - клетки супраоптического ядра гипоталамуса, непосредственно воспринимающие сдвиги осмотического давления притекающей в межзачаточный мозг крови и концентрацию в ней натрия (натриорецепторы).

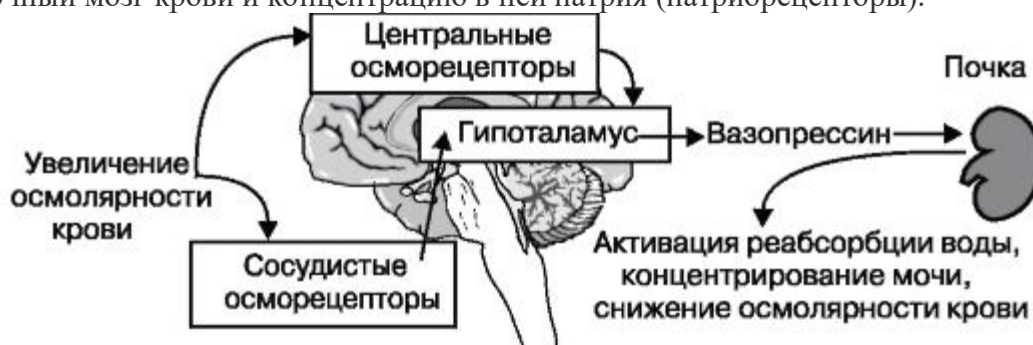


Рис. 16.9. Осморегулирующий рефлекс. Повышение осмотического давления крови при ограниченном поступлении воды в организм или ее чрезмерных потерях вызывает раздражение сосудистых и центральных (гипоталамических) осморорецепторов, следствием чего является увеличение секреции в кровь вазопрессина, активация обратного всасывания воды в канальцах почек и ее поступление в кровь, что ведет к нормализации осмотического давления крови

Афферентная информация от тканевых осмо- и натриорецепторов поступает по волокнам блуждающего нерва и задних корешков спинного мозга в центральную нервную систему, где направляется в центр осморегуляции, локализованный в ядрах переднего гипоталамуса - супраоптическом и паравентрикулярном. Эфферентное звено

осморегулирующих и натрийрегулирующих рефлексов включает как вегетативные нервы, так и гормональные сигналы. Осмо- и натрийрегулирующие рефлексы увеличивают нейросекрецию и содержание в крови вазопрессина. Избыток ионов натрия в крови стимулирует секрецию натриуретического атриопептида. Вазопрессин повышает в почках проницаемость дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды, и она пассивно реабсорбируется по осмотическому градиенту, т. е. реализуется механизм концентрирования мочи. Вазопрессин повышает всасывание воды и в других органах: кишечнике, желчном пузыре, слюнных и пищеварительных железах. Натриуретический атриопептид, как и в меньшей степени вазопрессин, вызывает повышение выведения натрия из крови, что устраняет рост осмотического давления.

Продукция вазопрессина возрастает и при значительном снижении объема циркулирующей крови и артериального давления. Это происходит благодаря механорецептивному рефлексу, берущему начало от рефлексогенных зон сосудов и сердца.

Важнейшей приспособительной реакцией организма при дегидратации организма является жажда. Жажда - это субъективное ощущение человека, возникающее при абсолютном или относительном (к содержанию натрия) дефиците воды в организме и приводящее к поведенческой реакции по приему воды. Таким образом, жажда является одной из основных биологических мотиваций (т. е. побуждений к деятельности), обеспечивающих поддержание жизнедеятельности человека. Формирование чувства жажды связано с возбуждением питьевого центра, локализованного в структурах гипоталамуса и лимбика (рис. 16.10). Возбуждение этого центра обусловлено несколькими причинами. Во-первых, при повышении осмотического давления крови и внеклеточной жидкости, уровня натрия в них происходит раздражение центральных и периферических осморепторов и рефлекторное возбуждение центра. Во-вторых, возбуждение центра и возникновение жажды имеет место и при уменьшении объема циркулирующей крови без сдвига осмотического давления.

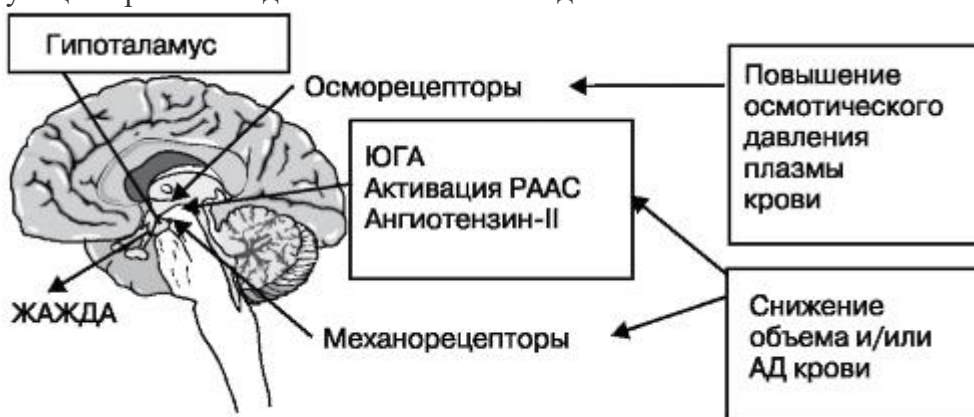


Рис. 16.10. Механизм развития жажды. Стимуляция гипоталамического питьевого центра и возникновение чувства жажды происходят под влиянием повышенного осмотического давления крови, образования в крови и ткани мозга ангиотензина-II, снижения объема крови и артериального давления

В этом случае ее формирование обусловлено двумя механизмами:

- 1) волюморексфом от волюморепторов правого предсердия и полых вен, возникающим в ответ на уменьшение растяжения этих областей низкого давления сниженным объемом крови;
- 2) активацией юкстагломерулярного аппарата почек и секреции ренина, вызванной уменьшением объема крови, что увеличивает в крови уровень ангиотензина-II.

Ангиотензин-II - один из мощных дипсогенных (от греческого *dipsa* - жажда) факторов, стимулирующий структуры субфорникального органа (СФО) межоточного мозга, который является частью питьевого центра. В-третьих, возбуждение питьевого центра и жажду вызывают нейропептиды, образуемые в самой мозговой ткани. Так,

повышение концентрации натрия в крови при дегидратации вызывает образование в мозговой ткани натриуретического пептида, подобного

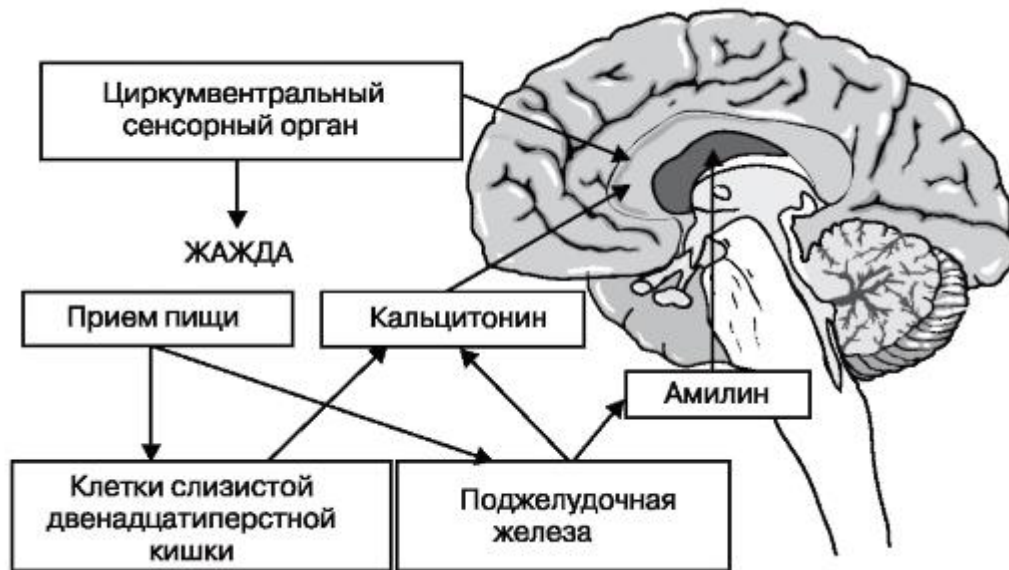


Рис. 16.11. Механизм жажды после приема пищи. При поступлении пищи в кишечник двенадцатиперстная кишка и поджелудочная железа секретируют во внутреннюю среду гормон кальцитонин. β -клетки поджелудочной железы, особенно после сладкой пищи, секретируют гормон амилин. Под влиянием этих гормонов активируются расположенные в межучном мозге вокруг третьего мозгового желудочка структуры, получившие название циркумвентрикулярного органа, входящего в питьевой центр



Рис. 16.12. Пороги стимуляции секреции вазопрессина и жажды как факторы регуляции осмотического гомеостаза.

При повышении осмотического давления плазмы крови первой регуляторной приспособительной реакцией является увеличение секреции вазопрессина, а жажда появляется при более выраженном повышении осмолярности атриопептиду, также относящегося к дипсогенным факторам. Дипсогенными являются и образуемые в мозговой ткани ангиотензин-II, окситоцин и вазопрессин.

Питьевой центр может возбуждаться и после еды. Механизм жажды в этих случаях обусловлен гормональными эффектами (рис. 16.11).

Выраженное и продолжительное ограничение приема воды - *водное голодание* - ведет к выходу жидкости из клеток во внеклеточную среду и формированию состояния дегидратации клеток, что вызывает тяжелые расстройства, особенно со стороны центральной нервной системы, клетки которой чувствительны к сдвигам водно-солевого гомеостаза. Как правило, вместе с водой клетки теряют и K^+ , что вызывает сдвиги мембранного потенциала и еще более усугубляет расстройства деятельности нервной системы и других возбудимых тканей.

Избыточные потери воды (при гипервентиляции легких, обильном потоотделении при тяжелой физической работе и высокой температуре среды) также ведут к гипертонической дегидратации, поскольку при этом потери воды намного превышают потерю электролитов (главным образом, натрия). Формирующиеся при этом интегративные механизмы регуляции водно-солевого гомеостаза аналогичны описанным выше при дефиците приема жидкости.

Таким образом, основными физиологическими механизмами, препятствующими повышению осмотического давления жидкостей внутренней среды, являются повышение секреции вазопрессина и жажда (рис. 16.12). При этом порог увеличения секреции вазопрессина находится на уровне более низких значений осмотического давления, чем порог жажды, следовательно, в процесс нормализации повышенного осмотического давления первым вовлекается рост секреции вазопрессина, а затем уже возникает жажда.

Гомеостатические механизмы при изоосмотической дегидратации

При рвоте и поносах у человека происходит потеря жидкости, изотоничной плазме крови, т. е. теряется не только вода, но и содержащиеся в ней электролиты, преимущественно ионы натрия и хлорида. Такая дегидратация носит название изоосмотической, и для нее характерен истинный дефицит натрия в организме. Изотоническая дегидратация сопровождается уменьшением объема циркулирующей плазмы и крови, что определяет формирование в организме приспособительных реакций: повышается нейросекреция вазопрессина за счет рефлекса с волюморецепторов предсердий и полых вен (что активизирует реабсорбцию воды в почках), усиливается секреция ренина и повышается в крови содержание ангиотензина и альдостерона (что поддерживает сосудистый тонус и вызывает активацию реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек). Поскольку при изоосмотической дегидратации осмотическое давление внеклеточной и внутриклеточной жидкости не меняется, жажда может быть мало выраженной.

При этом типе дегидратации происходит потеря и Na^+ , и воды, а белки крови и эритроциты сохраняются, поэтому в крови увеличивается концентрация белка и гематокрит. При выраженной степени дегидратации и недостаточности компенсаторных механизмов из-за начального уменьшения объема плазмы крови быстро наступают циркуляторные нарушения как системной гемодинамики, так и микроциркуляции.

Гомеостатические механизмы при гипоосмотической дегидратации

При этом виде водно-солевого дисбаланса в организме возникает истинный дефицит Na^+ , как правило, связанный с избыточной потерей хлорида натрия при чрезмерном потоотделении без восполнения соли, осмотическом диурезе. Классическим клиническим примером гипоосмотической дегидратации является потеря натрия организмом при надпочечниковой недостаточности (дефицит альдостерона).

Поскольку NaCl содержится, в основном, во внеклеточном пространстве, именно здесь прежде всего и снижается осмотическое давление, и вода начинает перемещаться во внутриклеточное пространство с относительно более высоким осмотическим давлением. Следствием компенсаторного перераспределения воды является одновременное уменьшение объема внеклеточного пространства (дегидратация) и увеличение объема внутриклеточного пространства (гипергидратация), а осмолярность в обоих пространствах оказывается сниженной.

Компенсаторные механизмы при гипоосмотической дегидратации не всегда эффективны, так как из-за клеточной гипергидратации и уменьшения осмолярности плазмы крови чувство жажды отсутствует. Если причиной этого вида дегидратации является не патология надпочечников, а избыточное потоотделение или осмотический диурез, ведущей компенсаторной реакцией является повышение секреции альдостерона, вызванное как снижением $[\text{Na}^+]$ в плазме крови, так и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при уменьшении артериального давления.

Гомеостатические механизмы при гипоосмотической гипергидратации

Гипоосмотическая дегидратация возникает при значительном поступлении воды в кровь в результате ее всасывания в желудочно-кишечном тракте или введении в сосудистое русло бессолевых растворов (например, 5% раствора глюкозы). Возникает этот тип дисбаланса и при почечной недостаточности, и при циррозе печени. При умеренных физиологических объемах выпиваемой воды приспособительные реакции начинаются еще до всасывания воды из желудочно-кишечного тракта в кровь системной циркуляции, так как снижение осмотического давления слюны и химуса воспринимается рецепторами ротовой полости и пищеварительного тракта. Позднее всасывающаяся в кровь воротной вены вода уменьшает концентрацию ионов натрия и осмотическое давление крови, поступающей в печень, где этот сдвиг воспринимается соответствующими осмо- и натриорецепторами. Возникающее при их раздражении рефлекторное (в том числе и условно-рефлекторное) подавление нейросекреции вазопрессина и нарастание мочеобразования происходят вскоре после приема жидкости. Таким образом, вовлечение систем интегративного контроля водно-солевого баланса начинается еще до сдвигов уровня натрия и осмотического давления в крови системной циркуляции, поэтому в физиологических условиях рефлекторная стимуляция почечной экскреции воды и натрия ограничивает увеличение объема крови при всасывании выпитой воды.

Чрезмерный прием воды или введение гипотонических растворов в сосудистую систему вызывают выраженную гипоосмотическую гипергидратацию, ведут к уменьшению осмотического давления и концентрации ионов натрия в плазме. Следствием этого является подавление нейросекреции вазопрессина (рис. 16.13), стенки дистальных канальцев и собирательных трубочек в почках остаются непроницаемыми для воды. Поскольку реабсорбция ионов натрия сохраняется, почки выделяют большие количества гипотоничной мочи, и избыток воды удаляется из крови. В отсутствие вазопрессина мочевина не реабсорбируется в собирательных трубочках, что снижает осмолярность интерстиция мозгового вещества почек и тем самым также ослабляет реабсорбцию воды. Если описанные механизмы регуляции не обеспечивают выведение объемов воды, адекватных ее поступившему количеству, устанавливается положительный водный баланс, вода задерживается в организме. Задержка воды в крови (гидремия) снижает ее осмотическое давление, и вода выходит в ткани - формируются отеки.

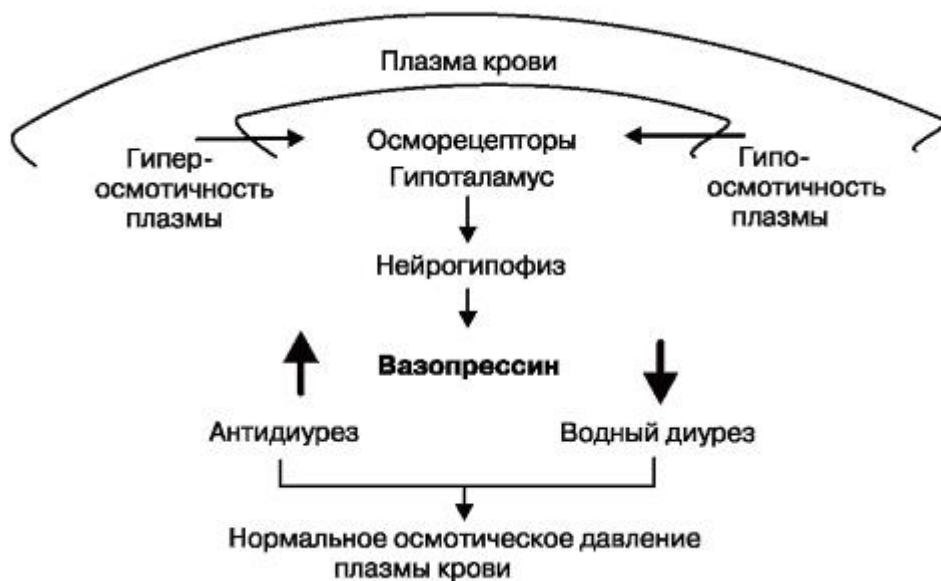


Рис. 16.13. Роль вазопрессина в регуляции осмотического и водно-солевого гомеостаза

Гомеостатические механизмы при изоосмотической гипергидратации

Это состояние является наиболее частым проявлением у человека положительного водного баланса с одновременной задержкой NaCl (недостаточность кровообращения, токсикозы беременности, болезнь Кушинга). При этом, поскольку ионы Na^+ и Cl^- являются почти исключительно внеклеточными, имеет место увеличение лишь объема изотонической жидкости во внеклеточной среде, и перемещений воды между вне- и внутриклеточным пространствами не отмечается. Существенно увеличивается объем интерстициального сектора, где депонируется изотоническая жидкость и формируются отеки, увеличивается масса тела. Внутриклеточное пространство остается без изменений. Общее количество воды и натрия в организме возрастает, но концентрация ионов Na^+ остается в пределах нормы. Несмотря на гипергидратацию, возникает потребность в осмотически свободной воде и нередко появляется жажда. Избыток изотонической жидкости в системе гемодинамики может вести к острой сердечно-сосудистой недостаточности, острой почечной недостаточности при наличии патологии почек. Наиболее простым примером этого типа гипергидратации является внутривенное вливание больших количеств изотонического раствора NaCl. Следствием гипергидратации внутрисосудистого сектора является уменьшение гематокрита и концентрации плазменных белков. Избыток изоосмотической жидкости выводится почками путем увеличения диуреза. Несоответствие скорости мочеобразования степени гипергидратации ведет к отекам. В условиях патологии компенсация гипергидратации этого типа отличается малой эффективностью.

Гомеостатические механизмы при гиперосмотической гипергидратации

Этот вид водного дисбаланса возникает при первичном альдостеронизме (синдром Кона), остром гломерулонефрите, введении в организм больших количеств гипертонических растворов хлорида натрия, гидрокарбоната в послеоперационный период, особенно при почечной недостаточности. Объем и осмолярность внеклеточного пространства увеличиваются из-за прироста концентрации Na^+ и Cl^- , вода перемещается из внутриклеточного пространства во внеклеточное до равенства в них осмотического давления. Вследствие этого объем внутриклеточного пространства уменьшается, а осмолярность становится повышенной в обоих пространствах. Если не происходит потерь белка и эритроцитов из плазмы крови, как это бывает при гломерулонефрите, в крови повышаются гематокрит и концентрация белка. Компенсация нарушений водно-солевого гомеостаза при этом типе дисбаланса осуществляется путем почечного выведения избытка жидкости и натрия и требует значительного времени. Без устранения причины, вызвавшей гиперосмотическую гипергидратацию, компенсация нарушенного гомеостаза в большинстве случаев неэффективна.

Нарушения баланса электролитов

Нарушения баланса электролитов в организме являются, как правило, следствием водного дисбаланса. Это прежде всего относится к дисбалансу ионов натрия, поскольку гиперосмотическая дегидратация и гипоосмотическая гипергидратация, являясь следствием водного дисбаланса, неизбежно сопровождаются гиперили гипонатриемией. Гиперили дегидратация внутриклеточного пространства ведут, соответственно, к уменьшению или повышению содержания внутриклеточных ионов, прежде всего, калия. Как правило, сдвиги содержания электролитов в плазме крови являются следствием трех основных механизмов:

- 1) изменения всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- 2) перераспределения между вне- и внутриклеточной средами, в том числе и депонирования;
- 3) изменения экскреции из организма, прежде всего через почки.

Электролитный гомеостазис необходим для обеспечения фундаментальных свойств клеток (метаболизм, регенерация, возбудимость, специфические функции), а также их регуляции и саморегуляции, поэтому его нарушения ведут к тяжелейшим расстройствам жизнедеятельности.

16.4. ВЫДЕЛЕНИЕ

Выделение - часть обмена веществ, осуществляемая путем выведения из внутренней среды организма во внешнюю среду конечных и промежуточных продуктов метаболизма, чужеродных и излишних веществ для обеспечения оптимального состава внутренней среды и нормальной жизнедеятельности организма. Процессы выделения являются неотъемлемым признаком жизни, поэтому их нарушение неизбежно приводит к нарушениям гомеостаза, обмена веществ и функций организма. Выделение неразрывно связано с обменом воды, поскольку основная часть предназначенных для выведения из организма веществ выделяется в растворенном виде.

Функция выделения веществ из внутренней среды организма осуществляется почками, желудочно-кишечным трактом, легкими, кожей и слизистыми оболочками, слюнными железами (рис. 16.14). Реализуемые ими процессы выделения находятся в координированной взаимосвязи и поэтому функционально эти органы объединяют понятием *выделительная система организма*. Между органами выделения существуют функциональные и регуляторные взаимосвязи, в результате чего сдвиг функционального состояния одного из органов выделения меняет активность другого в пределах единой выделительной системы. Так, например, при избыточном выведении жидкости через кожу путем потоотделения при высокой температуре снижается объем мочеобразования, при уменьшении экскреции азотистых соединений с мочой - увеличивается их выведение через желудочно-кишечный тракт, легкие и кожу.

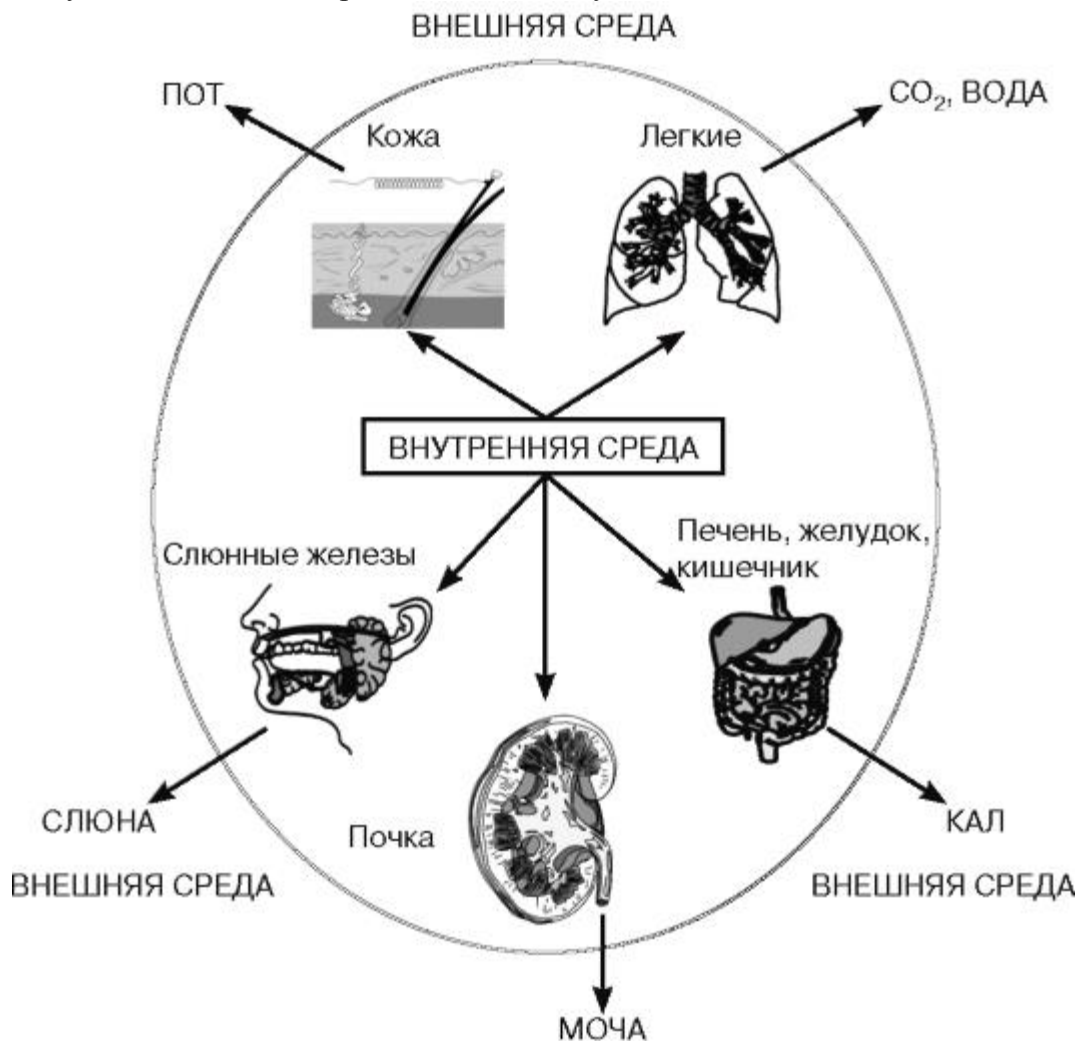


Рис. 16.14. Выделительная система организма

Органы выделения (почки, слюнные железы, кожа, легкие, желудочно-кишечный тракт) выводят из внутренней среды организма во внешнюю среду метаболиты и ксенобиотики в составе секретов и экскретов

Выделительная, или экскреторная функция почек

Экскреторная функция почек состоит в выделении из внутренней среды организма с помощью процессов мочеобразования конечных и промежуточных продуктов обмена (метаболитов), экзогенных веществ, а также избытка воды и физиологически ценных минеральных и органических соединений. Особое значение для жизнедеятельности организма имеет при этом выделение продуктов азотистого метаболизма (мочевина, мочевая кислота, креатинин и др.), H^+ ионов, индолов, фенолов, гуанидинов, аминов и ацетоновых тел. Их экскреция осуществляется преимущественно почками, а накопление этих веществ в крови при нарушении экскреторной функции почек ведет к развитию токсического состояния, называемого уреемией.

Выделительная функция кожи

Выделительная функция кожи, непосредственно контактирующей с внешней средой большой площадью поверхности, преимущественно обеспечивается деятельностью *потовых* и, в меньшей степени, *сальных желез*. В среднем у человека за сутки выделяется от 300 до 1000 мл пота, что зависит от температуры окружающей среды и интенсивности энергетического метаболизма. Составы пота и плазмы крови отличаются, поскольку пот является не простым фильтратом плазмы, а секретом потовых желез. С потом из организма выводится в покое до 1/3 общего количества экскретируемой воды, 5-7 % всей мочевины, мочевая кислота, креатин, хлориды, натрий, калий, кальций, органические вещества, липиды, микроэлементы. Через кожу может выделяться даже больше кальция, чем выводится с мочой. При недостаточности функции почек или печени возрастает выделение через кожу веществ, обычно экскретируемых с мочой, - мочевины, ацетона, желчных пигментов и др. С потом выделяются пепсиноген, амилаза и щелочная фосфатаза, отражая тем самым функциональное состояние органов пищеварения.

Регуляция потоотделения осуществляется симпатическими холинергическими влияниями, а также гормонами - вазопрессином, альдостероном, гормонами щитовидной железы и половыми стероидами.

Секрет *сальных желез* на 2/3 состоит из воды, а 1/3 составляют неомыляемые соединения - холестерин, сквален (алифатический углеводород), аналоги казеина, продукты обмена половых гормонов, кортикостероидов, витаминов и ферментов. В выделительной системе сальные железы не имеют большой значимости, так как за сутки выделяется всего лишь около 20 г секрета. Регуляция сальных желез осуществляется в основном половыми и надпочечниковыми стероидами.

Выделительная функция печени и пищеварительного тракта

Выделительная функция *печени* реализуется за счет образования и секреции в ней желчи. За сутки печень секретирует от 500 до 2000 мл желчи, но большая часть ее объема затем реабсорбируется в желчном пузыре и кишечнике. С желчью из организма экскретируются конечные продукты обмена гемоглобина и других порфиринов в виде желчных пигментов, конечные продукты обмена холестерина - в виде желчных кислот. Несмотря на всасывание в кишечнике и обратный транспорт в печень с кровью воротной вены, часть этих веществ покидает организм с фекальными массами. В составе желчи из организма выделяются тироксин, мочевина, кальций и фосфор, а также вещества, поступающие в организм: лекарственные препараты, ядохимикаты и др. В желчном пузыре происходит обратное всасывание в кровь воды и растворенных в ней веществ, прежде всего электролитов. Этот процесс приводит к концентрированию желчи и регулируется гормоном вазопрессином, повышающим проницаемость стенки желчного пузыря.

Выделительная функция *желудка* обеспечивает выведение в составе желудочного сока продуктов метаболизма (мочевины, мочевой кислоты), лекарственных и ядовитых веществ (ртуть, йод, салицилаты, хинин).

Выделительная функция *кишечника* состоит, во-первых, в выделении продуктов распада пищевых веществ, не подвергшихся всасыванию в кровь и представляющих излишние или вредные для организма соединения. Во-вторых, кишечник экскретирует вещества, поступившие в его просвет с пищеварительными соками (желудочным, поджелудочным) и желчью. При этом многие из них в кишечнике подвергаются метаболизму, и с калом выделяются не сами вещества, а их метаболиты, например метаболиты билирубина желчи. В-третьих, стенка кишечника способна экскретировать из крови ряд веществ, среди которых особое значение имеет экскреция плазменных белков. При чрезмерности этого процесса возникает избыточная потеря организмом белка, ведущая к патологии. Из крови кишечный эпителий экскретирует соли тяжелых металлов, магний, почти половину всего выделяемого организмом кальция. Вместе с экскрементами кишечником выделяется и некоторое количество воды (в среднем около 100 мл/сут).

Выделительная функция легких и верхних дыхательных путей

Процессы газообмена, происходящие в легких, обеспечивают удаление из внутренней среды организма летучих метаболитов и экзогенных веществ - углекислого газа, аммиака, ацетона, этанола, метилмеркаптана и др. Кроме того, за счет работы мерцательного эпителия с поверхности эпителия воздухоносных путей удаляются продукты обмена веществ самой легочной ткани, например продукты деградации сурфактанта. Легкие выделяют в просвет дыхательных путей небольшие количества белка, в том числе гамма-глобулинов, обладающих сродством к легочной ткани, а также входящих в состав секрета желез бронхиального дерева. Через слизистую оболочку дыхательных путей испаряется значительное количество воды (от 400 мл в покое до 1 л при усиленном дыхании), а при повышении проницаемости аэрогематического барьера из крови могут в избытке выделяться пурины, аденозин- и гуанозинмонофосфаты. Гиперсекреция желез слизистой оболочки верхних дыхательных путей имеет место при нарушениях выделительной функции почек, в этом случае через слизистую оболочку выделяется много мочевины, которая, разлагаясь, образует аммиак, определяющий соответствующий запах изо рта.

Контрольные вопросы

1. Каковы основные функции почек? Как происходят процессы мочеобразования и их регуляции? Охарактеризуйте метаболическую функцию почек и их участие в регуляции артериального давления.

2. Раскройте понятия водно-солевого гомеостаза, внешнего и внутреннего баланса воды и электролитов.

3. Что такое система осморегуляции, каковы ее механизмы и возможные нарушения осмотического гомеостаза?

4. Дайте характеристику выделительной функции почек, кожи, печени и желудочно-кишечного тракта, легких и верхних дыхательных путей.

ГЛАВА 17. КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ

Кисотно-основное состояние (кисотно-основное равновесие; кислотнощелочной баланс) - одно из важнейших гомеостатических свойств внутренней среды организма, характеризующееся относительным постоянством соотношения водородных и гидроксильных ионов и определяющее оптимальный характер обменных процессов и физиологических функций.

Основой внутренней среды является вода, молекулы которой при диссоциации образуют H^+ - и OH^- ионы. Соотношение их концентрации определяет *актуальную реакцию* жидкостей, прежде всего крови.

Актуальной реакцией называют существующую в организме в конкретных условиях кислотность или щелочность внутренней среды. От актуальной реакции среды зависят условия функционирования большинства белков, так как электронейтральность белковой молекулы определяется ее изоэлектрической точкой, что напрямую связано с кислотностью среды. Актуальная реакция среды определяет активность *ферментов*, для большинства из которых свойственны свои оптимальные значения реакции среды. Кислотно-основное состояние внутренней среды определяет в тканях направление и интенсивность процессов окисления и восстановления, расщепления и синтеза белков, углеводов и жиров, нуклеиновых кислот, активность витаминов и микроэлементов. Изменения актуальной реакции среды помимо метаболизма влияют и на функции клеток, органов и систем (сердца и сосудов, нервной системы и мышц, легких и почек), определяют биофизические свойства клеток и молекул, например, проницаемость мембран и возбудимость, степень дисперсности коллоидов и пр.

Кислотно-основное состояние является интегральным параметром внутренней среды организма и зависит от состояния клеточного метаболизма, газотранспортной функции крови, процессов питания и внешнего дыхания, водно-солевого обмена.

Внутриклеточная среда для большинства клеток нейтральна, так как это обеспечивает оптимальную возможность образования субстрат-ферментных комплексов. Внеклеточная жидкость и кровь имеют слабую щелочную реакцию, что способствует нейтрализации и удалению из клеток кислых метаболитов и H^+ -ионов.

Кислотно-основное состояние (кислотно-основное равновесие; кислотнощелочной баланс) - одно из важнейших гомеостатических свойств внутренней среды организма, характеризующееся относительным постоянством соотношения водородных и гидроксильных ионов и определяющее оптимальный характер обменных процессов и физиологических функций.

Основой внутренней среды является вода, молекулы которой при диссоциации образуют H^+ - и OH^- ионы. Соотношение их концентрации определяет *актуальную реакцию* жидкостей, прежде всего крови.

Актуальной реакцией называют существующую в организме в конкретных условиях кислотность или щелочность внутренней среды. От актуальной реакции среды зависят условия функционирования большинства белков, так как электронейтральность белковой молекулы определяется ее изоэлектрической точкой, что напрямую связано с кислотностью среды. Актуальная реакция среды определяет активность *ферментов*, для большинства из которых свойственны свои оптимальные значения реакции среды. Кислотно-основное состояние внутренней среды определяет в тканях направление и интенсивность процессов окисления и восстановления, расщепления и синтеза белков, углеводов и жиров, нуклеиновых кислот, активность витаминов и микроэлементов. Изменения актуальной реакции среды помимо метаболизма влияют и на функции клеток, органов и систем (сердца и сосудов, нервной системы и мышц, легких и почек), определяют биофизические свойства клеток и молекул, например, проницаемость мембран и возбудимость, степень дисперсности коллоидов и пр.

Кисотно-основное состояние является интегральным параметром внутренней среды организма и зависит от состояния клеточного метаболизма, газотранспортной функции крови, процессов питания и внешнего дыхания, водно-солевого обмена.

Внутриклеточная среда для большинства клеток нейтральна, так как это обеспечивает оптимальную возможность образования субстрат-ферментных комплексов. Внеклеточная жидкость и кровь имеют слабую щелочную реакцию, что способствует нейтрализации и удалению из клеток кислых метаболитов и H-ионов.

17.1. КИСЛОТЫ И ОСНОВАНИЯ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ

Кислотами называют вещества, способные при диссоциации в водных растворах выделять ион водорода (донаторы протона), а *основаниями* или щелочами - вещества, способные связывать ион водорода (акцепторы протона).

Вода в слабой степени диссоциирована на H⁺- и OH⁻-ионы. При нейтральной реакции воды в ней имеется одинаковое количество H⁺- и OH⁻-ионов, при 22 °C составляющее 10⁻⁷каждого. Произведение H⁺ и OH⁻ ионов в водном растворе независимо от того, нейтральный, кислый он или щелочной, всегда одинаково и равно: 10⁻⁷ x 10⁻⁷=10⁻¹⁴. Эта величина называется *константой диссоциации воды*. Очевидно, что если концентрация водородных ионов [H⁺] будет расти, то число гидроксильных ионов [OH⁻] будет уменьшаться.

Поскольку актуальная реакция водного раствора зависит от соотношения [H⁺] и [OH⁻], ее оценивать можно по одной из них, т. е., как это принято, по [H⁺]. Таким образом, раствор с нейтральной реакцией имеет [H⁺] = 10⁻⁷, с кислой реакцией - [H⁺] >10⁻⁷, а со щелочной реакцией - [H⁺] < 10⁻⁷. Для оценки [H⁺] используется отрицательный десятичный логарифм концентрации, который обозначается рН и называется *водородным показателем*. Таким образом рН = -log[H⁺]. Следовательно, для нейтрального раствора рН = 7,0; для кислотного <7, а для щелочного - >7. Соотношения величины рН и [H⁺] приведены в табл. 17.1.

Таблица 17.1. Соотношение величины рН и концентрации водородных ионов [H⁺]

рН	[H ⁺] нмоль/литр
7,0	20
6,4	40
5,3	50
4,1	80
3,00	100
2,9	126

В норме величина рН в различных жидких средах организма неодинакова, но ее колебания невелики, рН внутриклеточной, тканевой жидкости и крови относится к числу жестких гомеостатических констант. В табл. 17.2 приведены значения рН различных сред организма.

Таблица 17.2. Актуальная реакция жидкостей организма

Наименование жидкостей	рН
Артериальная кровь	7,3

	6-7,42
Венозная кровь	7,2 6-7,36
Цереброспинальная жидкость	7,2 4-7,5
Межклеточная жидкость тканей	7,2 6-7,38
Тканевая жидкость мышц	6,7 -6,9
Поджелудочный сок	7,8 -8,4
Желчь печеночная	7,3 -8,0
Желчь пузырная	6,0 -7,0
Слюна	5,8 -7,8
Желудочный сок	1,4 -1,8
Сок тонкой кишки	7,5 -8,6
Сок толстой кишки	8,0 -9,0

Кислоты образуются в организме из принятой пищи и в результате межклеточного обмена веществ. Процессы окисления в клетках обуславливают появление в них органических и минеральных кислот. Так, катаболизм серосодержащих аминокислот вызывает образование серной кислоты; фосфопротеины и нуклеопротеины ведут к образованию фосфорной и мочевой кислоты; липиды формируют свободные жирные кислоты; углеводы при окислении и гликолизе поставляют в кровь пировиноградную и молочную кислоты и т. п. Углекислый газ, образуемый как конечный продукт процессов окисления, также является кислотой, так как вместе с другим конечным продуктом окисления - водой, дает реакцию: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$.

Углекислота является слабой кислотой, но служит в свою очередь источником углекислого газа, удаляемого через легкие, поэтому она еще называется *летучей* кислотой. Другие органические и неорганические кислоты называют *нелетучими*. Летучей кислоты образуется в организме намного больше (до 20000 ммоль CO_2), чем нелетучих кислот (около 100 ммоль).

Кислоты, как промежуточный этап метаболизма, являются биохимической необходимостью, характеризующей процессы жизнедеятельности клетки. При этом интенсивность образования кислот при метаболизме является одним из основных факторов, обеспечивающих поступление протонов во внутреннюю среду. Протоны, поступающие с пищей, играют в создании рН внутренней среды существенно меньшую роль, чем образующиеся в организме. Содержание свободных водородных ионов в жидкостях организма также зависит от интенсивности их связывания основаниями и выделения во внешнюю среду.

Основания поступают в организм преимущественно в растительной пище, богатой щелочными и щелочноземельными солями. Образуются щелочи и клетками организма, например, внешнесекреторными клетками поджелудочной железы, секрет которых богат OH^- .

Интенсивность образования кислот прямо связана с интенсивностью окислительно-восстановительных реакций в клетках, обеспечением их кислородом. При ограничении обеспечения клеток кислородом или наличии кислородного долга из-за чрезмерной

потребности в нем усиливаются или активизируются процессы анаэробного гликолиза. Появляющиеся в клетках в избытке пировиноградная и молочная кислоты переходят в тканевую жидкость и кровь. Так происходит, например, при интенсивной мышечной работе за счет отставания возможности кислородного обеспечения от потребности в нем работающей мышцы, в результате, для целей энергообеспечения, скорость гликолиза повышается в сотни раз. Образующаяся при этом в избытке молочная кислота является причиной более низкого рН в тканевой жидкости скелетных мышц, чем в других тканях, что является одним из механизмов развития утомления.

Однако, несмотря на поступление в кровь пировиноградной и молочной кислот, так же как и других нелетучих и летучих кислот, рН крови практически не меняется. Это свидетельствует о наличии в организме мощных *гомеостатических систем*, поддерживающих константу рН. К их числу относят *физико-химические* (буферные системы внутренней среды, тканевые обменные процессы) и *физиологические* гомеостатические системы (дыхание, почки, желудочно-кишечный тракт, костная ткань).

17.2. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

К *физико-химическим механизмам* кислотно-основного гомеостаза относятся буферные системы внутренней среды организма и тканевые гомеостатические обменные процессы.

Буферные системы внутренней среды организма

Основными буферными системами внутриклеточной, межклеточной жидкости и крови, сглаживающими изменения рН при поступлении во внутреннюю среду кислот или оснований, являются бикарбонатная, фосфатная и белковая буферная система, причем из последней для крови большое значение имеет гемоглобиновый буфер.

Основное значение для поддержания рН межклеточной жидкости и плазмы крови имеет *бикарбонатная буферная система*. Углекислая кислота в плазме и межклеточной жидкости присутствует в четырех формах: физически растворенного углекислого газа (CO_2), угольной кислоты (H_2CO_3), аниона карбоната (CO_3^-) и аниона бикарбоната (гидрокарбонатный анион) (HCO_3^-). В условиях физиологического диапазона рН в плазме крови больше всего содержание бикарбоната, примерно в 20 раз меньше содержание растворенного углекислого газа и угольной кислоты, а ион карбоната практически отсутствует. Бикарбонат представлен в виде натриевых и калиевых солей. Константа диссоциации (К) есть отношение:

$$K \text{H}_2\text{CO}_3 = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}; \quad \text{а для бикарбоната } K \text{NaHCO}_3 = \frac{[\text{Na}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{NaHCO}_3]}.$$

Анион HCO_3^- является общим как для кислоты, так и для соли, а соль диссоциирует сильнее, поэтому этот анион, образуясь из бикарбоната, будет подавлять диссоциацию угольной кислоты, т. е. практически все количество аниона HCO_3^- в бикарбонатном буфере происходит из NaHCO_3 . Следовательно:

$$K \text{H}_2\text{CO}_3 = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}, \quad \text{а отсюда: } [\text{H}^+] = \frac{K[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{NaHCO}_3]}$$

(формула Гендерсона, где К - константа диссоциации угольной кислоты). В связи с использованием отрицательного логарифма концентрации, формула, названная *уравнением Гендерсона-Гассельбаха*, для бикарбонатного буфера приняла выражение:

$$pH = pK + \lg \frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]}, \quad \text{где } pK = -\lg K.$$

При физиологических значениях pH отношение концентрации углекислоты к бикарбонату составляет 1/20 (рис. 17.1).

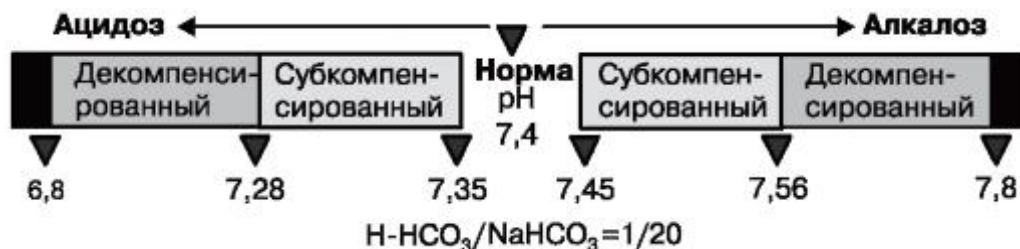


Рис. 17.1. Кислотно-основное равновесие.

Показаны значения pH в норме и при смещениях в сторону ацидоза или алкалоза. Соотношение кислота/основание или дыхательная/недыхательная компоненты уравнения Гендерсона-Гассельбаха в норме составляет 1/20

Взаимодействие бикарбонатного буфера с кислотами вызывает их нейтрализацию с образованием слабой угольной кислоты. Углекислый газ, появляющийся при ее разложении, удаляется через легкие. Избыток оснований, взаимодействуя с бикарбонатным буфером, связывается с угольной кислотой и приводит, в конечном счете, к образованию бикарбоната, излишки которого удаляются, в свою очередь, из крови через почки.

Другой буферной системой плазмы крови, а в большей мере внутриклеточной среды, является *фосфатная буферная система*. Она образована одно- и двузамещенными слоями фосфорной кислоты, где однозамещенные соли являются слабыми кислотами, а двузамещенные - имеют щелочные свойства. Уравнение для фосфатного буфера следующее:

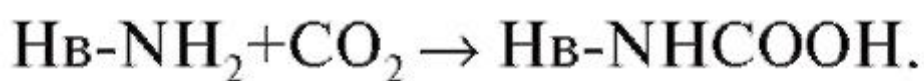
$$pH = pK + \lg \frac{[NaH_2PO_4]}{[Na_2HPO_4]}.$$

Двухосновной фосфатной соли содержится в плазме в 4 раза больше, чем кислой одноосновной. Общим анионом в этой системе является HPO₄⁻. Буферная емкость фосфатной системы меньше, чем бикарбонатной, так как и фосфатов в крови содержится меньше, чем бикарбонатов. Принцип действия фосфатного буфера аналогичен бикарбонатному, хотя роль его в плазме крови мала и, в основном, сводится к поддержанию концентрации бикарбоната при реакции буфера с избытком угольной кислоты. В то же время в клетках значение фосфатного буфера велико.

Третьей буферной системой клеток, плазмы крови и межклеточной жидкости является *белковая*. Белки выполняют буферную роль из-за их амфотерности, а характер их диссоциации зависит от природы белка и актуальной реакции внутренней среды. При этом глобулины обладают более выраженной кислой диссоциацией, т. е. отщепляют больше протонов, чем гидроксильных ионов, и соответственно играют большую роль в нейтрализации оснований. Белки, содержащие много диаминокислот, диссоциируют больше как щелочи, и поэтому в большей мере нейтрализуют кислоты. Буферная емкость

белков плазмы крови сравнительно с бикарбонатной системой невелика, однако в клетках тканей ее роль может быть очень высокой.

Наибольшую буферную емкость крови обеспечивает *гемоглибиновая буферная система*. Содержащаяся в гемоглобине человека аминокислота гистидин (до 8,1 %) имеет в своей структуре как кислые (COOH), так и основные (NH₂) группы. Константа диссоциации у гемоглобина ниже, чем рН крови, поэтому гемоглобин диссоциирует как кислота. Оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем редуцированный гемоглобин. При диссоциации оксигемоглобина в капиллярах тканей с отдачей кислорода появляется большее количество щелочно-реагирующих солей гемоглобина, способных связывать Н-ионы, поступающие из кислот тканевой жидкости, например угольной кислоты. Оксигемоглобин обычно представляет собой калиевую соль. При взаимодействии кислот с калиевой солью оксигемоглобина образуется соответствующая калиевая соль кислоты и свободный гемоглобин со свойствами очень слабой кислоты. Гемоглобин в тканевых капиллярах связывает углекислый газ за счет аминогрупп, образуя карбгемоглобин:



Для кислотно-основного гомеостаза важное значение имеет также обмен анионов Cl⁻ и HCO₃⁻ между плазмой и эритроцитами. Если в плазме крови увеличивается концентрация углекислоты, то образующийся при диссоциации NaCl анион Cl⁻ входит в эритроциты, где образует KCl, а ион Na⁺, для которого мембрана эритроцита непроницаема, соединяется с избытком HCO₃⁻, образуя бикарбонат натрия, восполняя его убыль в бикарбонатном буфере. При снижении концентрации углекислоты в бикарбонатном буфере происходит обратный процесс - анионы Cl⁻ выходят из эритроцитов и соединяются с избытком Na⁺, освободившимся из бикарбоната, этим следовательно предотвращается ощелачивание плазмы.

Буферные системы плазмы крови и эритроцитов имеют разную относительную *эффективность*. Так, эффективность буферных систем эритроцитов выше (за счет гемоглибинового буфера), чем плазмы крови (табл. 17.3).

Концентрация Н-ионов уменьшается в направлении: клетка - межклеточная среда - кровь. Это свидетельствует о том, что наибольшую буферную емкость имеет кровь, а наименьшую - внутриклеточная среда. Образующиеся в клетках при метаболизме кислоты поступают в межклеточную жидкость тем легче, чем больше их образуется в клетках, так как избыток Н-ионов повышает проницаемость клеточной мембраны. В буферных свойствах межклеточной среды играет роль соединительная ткань, особенно коллагеновые волокна, получившие название *ацидофильные*. На минимальное накопление кислот они реагируют набуханием, быстро поглощая кислоту и освобождая от Н-ионов межклеточную жидкость. Эта способность коллагена объясняется его свойством абсорбции.

Таблица 17.3. Относительная эффективность буферных систем крови

Плазма крови		Эритроциты	
Бикарбонатный	5	Гемоглибиновый	5
Белковый		Бикарбонатный	8
Фосфатный		Фосфатный	
Общая	3	Общая	7

Тканевые гомеостатические обменные процессы

Кислотно-основное состояние поддерживается в пределах физиологических значений рН и путем метаболических превращений в тканях. Это достигается за счет биохимических и физико-химических процессов, которые обеспечивают:

1) потерю кислотных и щелочных свойств продуктов обмена веществ;

2) их связывание в средах, препятствующих диссоциации;

3) образование новых, более легко нейтрализуемых и выводимых из организма соединений.

Так, например, органические кислоты могут соединяться с продуктами белкового обмена (бензойная кислота с глицином) и тем самым терять кислые свойства. Избыток молочной кислоты ресинтезируется в гликоген, кетоновых тел - в высшие жирные кислоты и жиры. Неорганические кислоты нейтрализуются солями калия, натрия, освобождающимися при дезаминировании аминокислот аммиаком, образующим аммонийные соли. После внутривенного введения животным кислоты 43 % ее количества нейтрализуются бикарбонатом плазмы крови, 36 нейтрализуются за счет клеточного натрия, а 15 % - за счет выходящего из клеток калия. Основания нейтрализуются преимущественно молочной кислотой, образуемой из гликогена при ощелачивании микроокружения клеток.

В поддержании внутриклеточного рН существенную роль играет обмен производных *имидазола* и его изомера *пиразола*. Особенности пятичленного кольца этих соединений определяют их амфотерные свойства, т. е. способность быть одновременно и донатором, и акцептором протонов. Имизадол способен очень быстро образовывать соли с сильными кислотами и щелочными металлами. Наиболее распространенным соединением имидазола является α -аминокислота гистидин, участвующая в кислотном и основном катализе.

Сильные кислоты и щелочи могут растворяться в липидах, обладающих низкой диэлектрической константой, что препятствует их диссоциации. Наконец, органические кислоты могут подвергаться окислению с образованием летучей слабой угольной кислоты.

17.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Эти механизмы, включающие функции легких, почек, желудочно-кишечного тракта, печени и костной ткани, обеспечивают нейтрализацию, связывание и выведение из организма H^+ и OH^- ионов в составе различных соединений в зависимости от особенностей метаболизма и состояния буферных систем внутренней среды.

Легкие и кислотно-основное состояние

Процессы газообмена между кровью и воздухом, происходящие в легких, обеспечивают регуляцию кислотно-основного состояния, поскольку внешнее дыхание - это основной путь удаления из крови летучей угольной кислоты.

В покое в организме человека вырабатывается 10 ммоль/мин угольной кислоты, а выделяется через легкие 13000-15000 ммольей CO_2 в сутки. Благодаря бикарбонатному буферу образующиеся при метаболизме кислоты не вызывают закисления крови, а приводят к увеличению содержания CO_2 в крови с последующим удалением через легкие.

Удаленный из плазмы углекислый газ немедленно восполняется за счет двух механизмов, происходящих в крови легочных капилляров. Во-первых, образование оксигемоглобина ведет к распаду карбаминовой связи гемоглобина и освобождению CO_2 из эритроцитов; во-вторых, под влиянием карбангидразы, фермента, катализирующего реакцию: $H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$.

Количество выводимого из организма углекислого газа зависит от глубины и частоты дыхания, т. е. от альвеолярной вентиляции. Величина же альвеолярной вентиляции регулируется дыхательным центром, деятельность которого зависит или даже определяется парциальным напряжением CO_2 в крови и рН внеклеточной жидкости мозга. Таким образом, усиление дыхания и альвеолярной вентиляции происходит при увеличении напряжения в крови CO_2 и уменьшении рН. Нарастающее при этом удаление углекислоты через легкие приводит ее содержание в крови в соответствие с концентрацией бикарбоната. Следовательно, легкие выступают в роли физиологической гомеостатической системы, не только выводящей избыток летучей кислоты, но и восстанавливающей емкость буферных систем, прежде всего бикарбонатной и гемоглобиновой.

При быстром поступлении во внутреннюю среду оснований вентиляция легких уменьшается и количество выделяемого CO_2 существенно снижается. Концентрация углекислоты возрастает, и рН поддерживается на исходном уровне.

Почки и кислотно-основное состояние

Почки осуществляют выведение из внутренней среды организма нелетучих органических и неорганических кислот. Избыток кислот при этом может выводиться как в свободном состоянии, так и в виде нейтральных солей. Сильные неорганические кислоты выделяются из внутренней среды только через почки и только в связанной форме.

В физиологических условиях почки выделяют кислую мочу, рН которой колеблется от 5 до 7. Однако, в зависимости от кислотно-основного состояния внутренней среды, моча может быть более кислой (рН=4) или даже щелочной (рН=8).

Участие почек в регуляции кислотно-основного состояния внутренней среды обеспечивается совокупностью взаимосвязанных процессов, происходящих в структурах нефрона. К их числу относятся:

- 1) секреция водородных ионов в мочу клетками канальцевого эпителия;
- 2) реабсорбция (обратное всасывание) профильтровавшихся в мочу оснований, прежде всего бикарбоната, пополняющих резерв в крови;
- 3) образование в клетках эпителия канальцев ионов бикарбоната, больше или меньше всасываемого в кровь;
- 4) образование и диффузия в мочу аммиака, образующего ион аммония, присоединяя Н-ион;
- 5) фильтрация в первичную мочу из плазмы крови соединений, обладающих кислыми или щелочными свойствами;
- 6) обмен ионов Cl^- , Na^+ , K^+ , фосфатов, сульфатов и двухвалентных катионов (Ca^{2+} , Mg^{2+}).

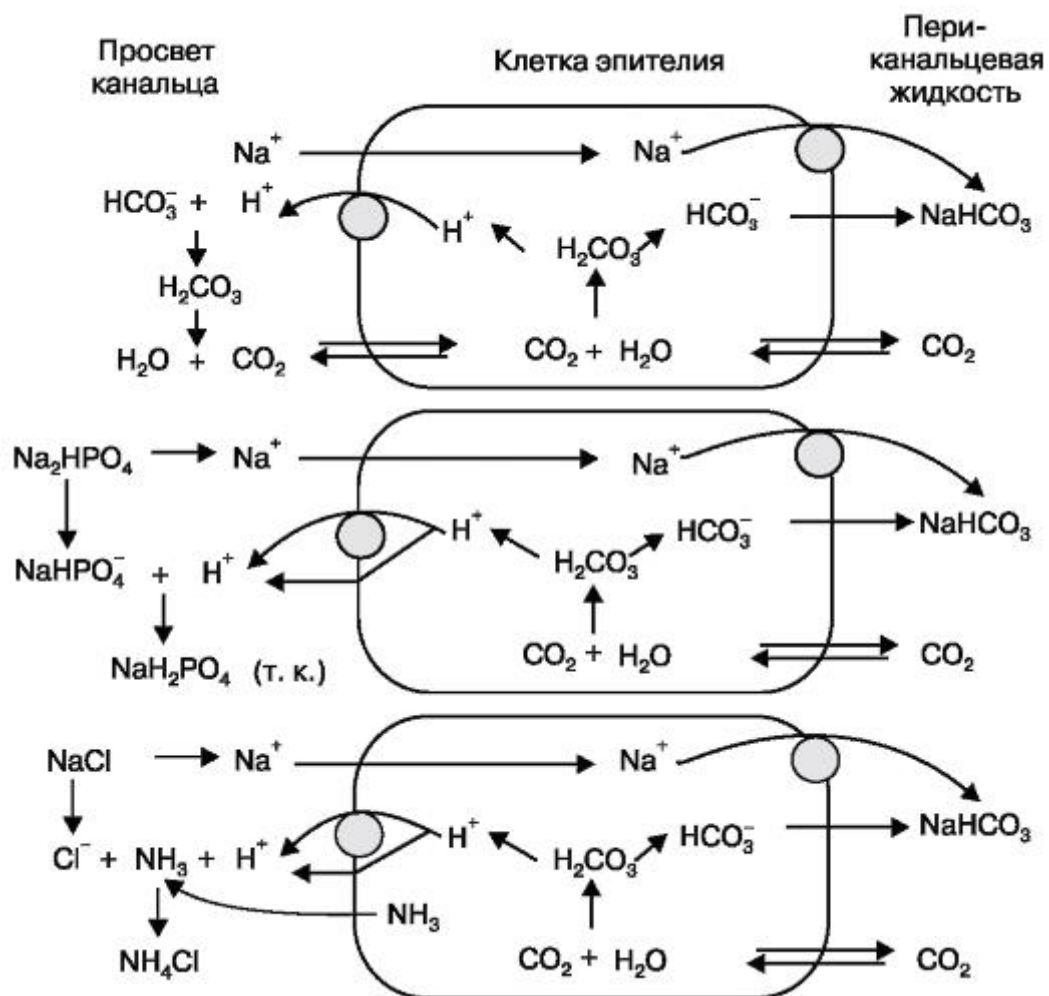


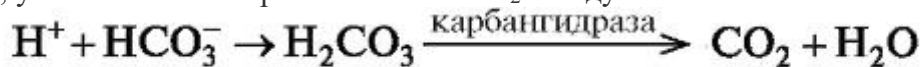
Рис. 17.2. Основные механизмы участия клеток почечных канальцев в поддержании кислотно-основного состояния внутренней среды организма. Кружки обозначают мембранные транспортные системы. Первый фрагмент (сверху) - секреция H^+ -ионов в мочу клетками эпителия проксимальных канальцев обеспечивает реабсорбцию профильтровавшегося в первичную мочу натрия и транспорт во внутреннюю среду бикарбоната натрия, что способствует сохранению нормального значения величины актуального бикарбоната крови. Второй (средний) фрагмент - секреция водородных ионов в мочу ведет к реабсорбции натрия из диссоциирующих солей неорганических кислот и появлению титруемых кислот мочи. Третий фрагмент - аммиогенез как путь выведения избытка H^+ -ионов. Секретируемые эпителием в просвет канальца аммиак и H^+ -ионы взаимодействуют между собой и с ионом хлора, образуя экскретируемый хлорид аммония

Важнейшую роль в способности почек к выделению кислой мочи играет *секреция водородных ионов* клетками эпителия проксимальных и дистальных канальцев (рис. 17.2). Эта способность обусловлена наличием в клетках эпителия фермента *карбангидразы*, обеспечивающего образование из CO_2 и H_2O угольной кислоты, с последующей диссоциацией:



Ион водорода активно секретируется с затратой энергии через апикальную мембрану клетки эпителия в просвет канальца, а из канальцевой мочи в клетку диффундирует ион натрия, обеспечивая равновесие электрических зарядов. Из клетки уже через базальную мембрану Na^+ активно с помощью Na^+ , K^+ -насоса удаляется в интерстиций и кровь, туда же пассивно по градиенту концентрации поступает HCO_3^- , образуя бикарбонат натрия. Следовательно, секреция H^+ -ионов обеспечивает обратное всасывание бикарбоната и

натрия. Причем основная часть секретируемых ионов водорода тратится именно на обеспечение реабсорбции бикарбоната. Так, секретируемый H-ион в просвете проксимального канальца взаимодействует с профильтровавшимся в мочу из плазмы ионом бикарбоната (в сутки около 5000 ммоль), образуя угольную кислоту. Под влиянием фермента карбангидраза, встроенного в мембрану щеточной каемки клеток эпителия канальца, угольная кислота разлагается на CO₂ и воду:

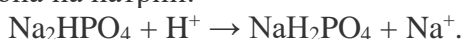


Молекулы углекислого газа легко диффундируют в клетки, где реакция катализируется в обратном направлении. Таким образом, на суточную реабсорбцию до 5000 ммоль бикарбоната расходуется эквивалентное количество секретируемых ионов водорода. Выделяется же с мочой только 60 ммоль/сутки ионов водорода, преимущественно в связанном виде.

Наибольшая часть секретируемых канальцами H-ионов (65-75 %) участвует в процессе *аммониегенеза*, обеспечивающего выведение из плазмы крови анионов сильных неорганических и органических кислот в виде аммонийных солей. Клетки проксимальных и дистальных почечных канальцев, благодаря процессам дезаминирования и дезамидирования аминокислот, образуют аммиак. Основным источником является глутамин, который дезаминируется под влиянием фермента глутаминазы, 40 % аммиака образуется из аминокислот аланина и глицина. Аммиак, благодаря высокой растворимости в липидах, легко диффундирует в просвет канальца, где присоединяет секретируемые H-ионы и образует ион аммония; $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$. Ионы аммония вытесняют натрий из соединений с анионами сильных кислот, натрий реабсорбируется, а анионы кислот в виде аммонийных солей выделяются с мочой.

Содержащиеся в крови кислые и щелочные компоненты буферных систем, например одно- и двухосновной фосфаты, бикарбонат, а также слабые органические кислоты - молочная, лимонная, β-оксимасляная и др., так же как и анионы сильных неорганических кислот (Cl⁻, SO₄⁻), фильтруются из плазмы крови в первичную мочу. Часть из них реабсорбируется в проксимальных канальцах, особенно существенно бикарбонат (до 80-90 %), мочевиная кислота (более 90 %). Но наряду с обратным всасыванием многие из указанных веществ, особенно органические кислоты и основания (холин), активно секретируются клетками канальцевого эпителия. Таким образом, уровень этих веществ в моче определяется соотношением трех основных процессов: клубочковой фильтрации, канальцевых реабсорбции и секреции.

Секретируемые в мочу водородные ионы участвуют в образовании *титруемых кислот мочи*. Основную роль при этом играют фосфаты. Поскольку в плазме крови в 4 раза больше двухосновных фосфатов, поэтому и в первичную мочу их фильтруется соответственно больше. Под воздействием секретируемого эпителием канальца H-иона происходит перевод двухосновного фосфата в одноосновный путем ионного обмена протона на натрий:



Освобожденный ион Na⁺ реабсорбируется в канальцах в кровь. Таким образом, этот процесс способствует сохранению во внутренней среде натрия и удалению из нее избытка H⁺-ионов.

Многие *органические кислоты* содержатся в плазме крови в виде солей и, фильтруясь в клубочках, поступают в первичную мочу. Под воздействием секретируемых канальцами H-ионов в моче происходит образование свободных слабых, т. е. плохо диссоциирующих, кислот, также составляющих титруемую кислотность мочи. *Титруемой кислотностью мочи* называют сумму H-ионов слабых кислот и солей, определяемую путем титрования мочи щелочью до величины рН, равной рН крови. Эта величина показывает, насколько больше водородных ионов содержится в моче по

сравнению с плазмой крови, т. е. насколько эффективно почки поддерживают постоянство рН.

В клетках эпителия дистальных отделов нефрона кроме описанной выше секреции водородных ионов происходит секреция ионов K^+ , при этом ионы H^+ и K^+ конкурируют в обмене на Na^+ . В связи с этим выведение калия и протона может изменяться противоположно друг другу. Так, при избытке водородных ионов секреция калия снижается, а при недостатке - возрастает. Напротив, избыток K снижает секрецию водородных ионов, а недостаток K повышает ее. Недостаток калия стимулирует и синтез аммиака в эпителиальных клетках канальцев для выведения избытка H -ионов в виде аммонийных солей. Однако секреция протонов и калия связана с транспортом натрия и меняется пропорционально сдвигам реабсорбции натрия. При снижении дистальной реабсорбции натрия соответственно снижается секреция H^+ - и K^+ -ионов, напротив, усиление всасывания натрия в дистальных канальцах приводит к повышению секреции калия и водородных ионов.

При поступлении в кровь избытка кислот или оснований компенсация сдвига кислотно-основного состояния осуществляется, прежде всего, буферными системами крови, дыхательная компенсация формируется через 16-18 часов, а почечная компенсация развивается еще медленнее - спустя 2-3 суток. При этом почечные механизмы обладают значительной инерционностью и даже после удаления из организма избытка кислот или оснований возвращение к исходному кислотно-щелочному состоянию продолжается также около 2-3 суток.

Желудочно-кишечный тракт, печень, костная ткань и кислотно-основное состояние

Характер *питания* человека и особенности *пищеварения* в значительной мере сказываются на кислотно-щелочном состоянии его внутренней среды. В пищевых продуктах растительного происхождения содержится большое количество солей органических кислот (щавелевой, яблочной, лимонной, янтарной и др.), после окисления которых и выведения кислотных валентностей с углекислотой через легкие остаются и накапливаются связанные с катионами щелочные валентности. Поэтому растительная пища способствует ощелачиванию внутренней среды, соответственно, основания в большем количестве выводятся с мочой, что увеличивает рН мочи, и она может приобретать щелочную реакцию. Белковая пища животного происхождения способствует закислению внутренней среды, так как в составе животных белков содержатся сера и фосфор, что приводит к образованию сильных неорганических кислот. Повышенное выведение их с мочой приводит к снижению рН мочи, и она приобретает резко кислую реакцию. Всасывание в желудочно-кишечном тракте кислот или щелочей, содержащихся в различных напитках, в том числе алкогольных и минеральных водах, также приводит к изменению кислотно-основного состояния внутренней среды.

Сравнительно небольшую роль в регуляции кислотно-основного состояния играют пищеварительные функции *желудка* и *кишечника*. Parietalные клетки слизистой желудка секретируют соляную кислоту. Водородные ионы образуются в клетках под влиянием карбангидразы, анион хлора поступает в клетки из хлористого натрия крови путем обмена на бикарбонат. Однако при этом ощелачивания крови не происходит, так как Cl^- желудочного сока в кишечнике всасывается обратно в кровь. Значительное количество бикарбонатов поступает в кишечник в составе сока поджелудочной железы и кишечного сока. При этом ионы H^+ всасываются в кровь. Обратное всасывание претерпевают и бикарбонатные ионы, поэтому сдвигов кислотно-основного состояния крови не происходит. При кислой диете увеличивается выделение двухвалентных катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , а при щелочной - и одновалентных катионов. Хотя значение желудочно-кишечного тракта в физиологической регуляции кислотно-основного состояния невелико, тем не менее, при изменениях, а тем более нарушениях функций желудка и кишечника неизбежно происходят сдвиги и кислотно-основного состояния. Стойкое и резкое повышение кислотности желудочного сока может вести к увеличению

щелочного резерва крови из-за потерь H-ионов и избыточного всасывания бикарбоната. Частая рвота, особенно при непроходимости кишечника, вызывая потерю H⁺-ионов и хлоридов, вызывает гипохлоремия и защелачивание внутренней среды, что требует обязательной врачебной коррекции.

В печени происходит утилизация молочной кислоты с образованием гликогена, здесь разрушаются кетоновые тела (ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты), происходят метаболические превращения органических кислот и оснований. Образую желчь с изменяемой степенью щелочной реакции, печень способствует удалению из внутренней среды разных количеств оснований.

В нейтрализации кислот внутренней среды принимает участие *костная ткань*, поскольку в ней связано огромное количество катионов и фосфата. При длительном накоплении в крови кислот и снижении рН внеклеточной жидкости происходит остеолит и вымывание из скелета фосфата кальция. В результате реакции с угольной кислотой образуются бикарбонатный и однозамещенный фосфатный анионы, нейтрализующие избыток H-ионов. Благодаря огромным запасам в скелете фосфата кальция этот механизм обладает высокой эффективностью, выход из скелета 1 М фосфата кальция нейтрализует и способствует в дальнейшем выведению из организма через почки 4 эквивалентов кислоты. Однако потеря костной тканью фосфата кальция вызывает деминерализацию скелета и потерю его прочности. В костной ткани находится до 45 % всего натрия, содержащегося в организме, однако выход натрия из костной ткани возможен только при резорбции кости, например в условиях кислой реакции среды. В таких случаях натрий костей, поступая во внеклеточную среду, способствует нейтрализации кислотного сдвига.

17.4. ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Кислотно-основное состояние внутренней среды характеризуют следующие показатели:

- актуальный рН;
- парциальное напряжение углекислоты;
- актуальный бикарбонат крови;
- стандартный бикарбонат крови;
- буферные основания крови;
- избыток или дефицит буферных оснований крови.

Актуальный рН - фактическая величина отрицательного логарифма концентрации водородных ионов плазмы артериальной крови, измеренная при 38 °С. Физиологические пределы колебаний - от 7,35 до 7,45. Значение рН крови соответствует рН внеклеточной жидкости.

Парциальное напряжение углекислоты (pCO₂) - равно парциальному давлению над кровью углекислого газа, находящегося в равновесии с растворенным CO₂ в артериальной крови при 38 °С. В норме у человека pCO₂ в покое составляет в среднем 40 мм рт. ст., колеблясь от 35 до 45 мм рт. ст. При произвольной задержке дыхания напряжение углекислоты может достигать 90 мм, а при произвольной гипервентиляции - снижаться до 20 мм рт. ст.

Актуальный бикарбонат крови - истинная концентрация бикарбонатного аниона (HCO₃⁻) при фактическом состоянии плазмы артериальной крови. Этот показатель называют также щелочным резервом крови. В физиологических условиях равен 22-25 ммоль/л.

Стандартный бикарбонат крови - содержание бикарбонатного аниона в плазме крови при стандартных условиях, т. е. полном насыщении гемоглобина кислородом, уравнивании с газовой средой, имеющей $p\text{CO}_2 = 40$ мм рт. ст. и 38°C . Этот показатель важен для клинической диагностики, так как отражает только метаболические, не связанные с дыханием сдвиги кислотно-основного состояния крови. У здоровых людей стандартный бикарбонат не отличается от актуального.

Буферные основания (БО) крови - это общая сумма концентрации всех анионов цельной крови, обладающих буферными свойствами при условии полного насыщения крови кислородом, при температуре крови 38°C и $p\text{CO}_2 = 40$ мм рт. ст. У человека величина БО составляет в норме $41,7 + 0,043 \text{ Нв}$ ммоль/л, где Нв - концентрация гемоглобина в г/л. Пределы колебаний показателя в норме - от 46 до 52 ммоль/л.

Дефицит или избыток буферных оснований (ДИБО) является наиболее важным для диагностики метаболическим параметром кислотно-основного состояния крови. Этот показатель характеризует разницу между фактической величиной буферных оснований крови, полученных у исследуемого человека, и значением БО, определенным в стандартных условиях. Установить значение этого параметра можно путем титрования крови. Ввиду технической сложности и трудоемкости такого титрования на практике этот параметр определяют по специальным номограммам. Если число буферных оснований в исследуемой крови выше, чем стандартный показатель БО, параметр ДИБО обозначается со знаком плюс, а если ниже - со знаком минус. Физиологический диапазон колебания ДИБО в артериальной крови составляет от -2 до +2. В условиях патологии пределы сдвига ДИБО значительно шире: от -30 при резких кислотных сдвигах до +30 при сдвигах в щелочную сторону.

17.5. ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ИХ КОМПЕНСАЦИЯ

Кислотно-основное состояние внутренней среды характеризуют по содержанию в ней количества водородных ионов, зависящего от их поступления и выделения, т. е. баланса. В этой связи выделяют две формы сдвига кислотноосновного состояния: *ацидоз* и *алкалоз*. *Ацидоз* - это сдвиг кислотно-основного состояния в связи с положительным балансом водородных ионов, т. е. при накоплении H^+ -ионов в крови. *Алкалоз* - это сдвиг кислотно-основного состояния в связи с отрицательным балансом водородных ионов, т. е. при уменьшении H^+ -ионов в крови.

Концентрация водородных ионов в крови определяется, во-первых, $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ или $p\text{CO}_2$, выводимого в большей или меньшей степени через легкие, - *дыхательная* или *респираторная компонента*. Во-вторых, содержание H^+ -ионов определяется концентрацией бикарбоната (HCO_3^-), не выделяемого через легкие, - *недыхательная* или *нереспираторная компонента*.

Таким образом, как ацидозы, так и алкалозы можно представить в двух видах:

- 1) дыхательные, или респираторные;
- 2) недыхательные, или нереспираторные (см. рис. 17.1).

При дыхательных сдвигах кислотно-основного состояния изменяется концентрация углекислоты (повышается при ацидозе и снижается при алкалозе), а при недыхательных - бикарбоната, т. е. основания (снижается при ацидозе, повышается при алкалозе). Однако нарушения баланса водородных ионов не обязательно приводят к сдвигу уровня свободных H^+ -ионов, т. е. $p\text{H}$, поскольку буферные системы и физиологические гомеостатические системы компенсируют изменения баланса водородных ионов. *Компенсацией* называют процесс выравнивания нарушения путем изменения в той системе, которая не была нарушена. То есть дыхательные нарушения компенсируются

сдвигами в недыхательной компоненте, и, наоборот, сдвиги уровня бикарбоната компенсируются изменениями дыхательной компоненты, т. е. выведения углекислоты.

В зависимости от степени эффективности компенсации возможны три варианта сдвигов кислотно-основного состояния: некомпенсированные (сдвиг pH <7,29 или >7,56), частично компенсированные (pH <7,35 или >7,45, отмечается избыток или дефицит буферных оснований), полностью компенсированные (сдвиг pH отсутствует /7,35-7,45/) (см. рис. 17.1).

Определение характера сдвига кислотно-основного состояния в случаях компенсированных ацидоза или алкалоза требует специального расширенного исследования. Выявление частично компенсированных и некомпенсированных сдвигов может быть осуществлено путем сопоставления трех параметров: pH, дыхательной и недыхательной компонент баланса, как это показано в табл. 17.4.

Таблица 17.4. Сдвиги основных параметров кислотно-основного состояния при ацидозах и алкалозах

Вид нарушения кислотно-основного состояния		Параметры		
		pH	ИБО	СО
Ацидоз недыхательный	Частично компенсированный		↓	↓
	Некомпенсированный	↓	↓	↓
Ацидоз дыхательный	Частично компенсированный			↑↑
	Некомпенсированный	↓		↑
Алкалоз недыхательный	Частично компенсированный		↑	↑
	Некомпенсированный	↑	↑	↑
Алкалоз дыхательный	Частично компенсированный			↓↓
	Некомпенсированный	↑		↓

У здоровых людей дыхательный ацидоз может возникать при длительном пребывании в среде с повышенным содержанием углекислого газа, например, в замкнутых помещениях малого объема, шахтах, подводных лодках. Недыхательный ацидоз у здоровых людей возникает при длительном употреблении кислой пищи, углеводном голодании, усиленной мышечной работе, особенно у нетренированных людей.

Дыхательный алкалоз формируется у здоровых людей при нахождении в условиях сниженного атмосферного давления и, соответственно, парциального давления CO₂, например при пребывании высоко в горах, что создает условия для избыточных потерь CO₂ кровью. Гипервентиляция легких также способствует потере двуокиси углерода и дыхательному алкалозу.

Недыхательный алкалоз может проявиться у здоровых людей при длительном приеме щелочной пищи или минеральной воды типа «Боржоми».

Все случаи возникновения сдвигов кислотно-основного состояния у здоровых людей обычно полностью компенсированы. В условиях патологии ацидозы и алкалозы у человека бывают значительно чаще и, соответственно, чаще являются частично

компенсированными или даже некомпенсированными, что требует искусственной коррекции.

Основные компенсаторные реакции при сдвигах рН у человека:

■ *реакция буферных систем внеклеточной жидкости* и перемещение H^+ ионов через клеточные мембраны в направлении, нормализующем сдвиги рН крови;

■ *дыхательная компенсация*, вызванная изменениями рН крови и влиянием H^+ -ионов на дыхательный центр, что в результате увеличения или уменьшения альвеолярной вентиляции меняет pCO_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови и таким образом противодействует сдвигам рН. При этом повышение P_aCO_2 , является потенциальной причиной роста $[H^+]$, так как реакция с участием карбангидразы: $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ ведет к росту $[H^+]$. Эта дыхательная компенсация первичного накопления или дефицита некарбоновых кислот или оснований, как правило, не восстанавливает рН крови до нормы;

■ *компенсация костной тканью*: бикарбонатный ион при ацидозе освобождается из кости для нейтрализации некарбоновых кислот крови, а H^+ -ион связывается костной тканью;

■ *почечная компенсация* путем увеличения экскреции некарбоновых кислот или оснований при дыхательных ацидозах или алкалозах, ведущих к изменениям pCO_2 в плазме крови, уменьшения или увеличения выведения H^+ ионов и HCO_3^- из организма.

Контрольные вопросы

1. Раскройте понятие кислотно-основного состояния внутренней среды. Каковы его основные характеристики? Каковы физико-химические и физиологические механизмы поддержания кислотно-основного постоянства внутренней среды?

2. Что такое основные сдвиги кислотно-основного состояния и механизмы их компенсации?

ГЛАВА 18. РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

Отличительной особенностью репродуктивной функции человека от других физиологических функций организма является то, что ее нормальное функционирование приводит к слиянию половых клеток мужского и женского организмов в процессе репродукции вида *Homo sapiens*. Основные репродуктивные органы человека - гонады: семенники в мужском организме и яичники в женском организме выполняют две основные функции.

1. *Гаметогенез* - это развитие и созревание половых клеток или *гамет*: гаметы мужского организма - это сперматозоиды, а женского - яйцеклетка.

2. *Секреция* гонадами *стероидных гормонов*, называемых *половыми гормонами*.

Основными половыми гормонами являются тестостерон в мужском организме, эстрадиол и прогестерон - в женском организме. Тестостерон относится к группе стероидных гормонов, которые в целом называются андрогенами. В мужском организме только семенники секретируют значительное количество тестостерона. Андрогены иного происхождения, например адреналовой коры (дигидроэпиандростерон), менее активны физиологически и не способны поддерживать репродуктивную функцию мужского организма на фоне недостаточной секреции тестостерона в семенниках.

Эстрадиол секретируется в значительном количестве только в яичниках и является одним из нескольких стероидных гормонов, которые называются эстрогенами.

В женском организме наряду с эстрогенами образуются андрогены, так же как в мужском организме наряду с андрогенами образуются эстрогены. Так, уровень эстрогенов в плазме крови мужчин поддерживается за счет незначительной секреции в семенниках и превращения андрогенов в эстрогены во многих тканях, особенно в жировой ткани. В женском организме андрогены секретируются в небольшом количестве в яичниках и в значительно большем количестве - в адреналовой коре. Некоторые из этих андрогенов затем превращаются в эстрогены вне гонад, так же как в мужском организме, и поступают в плазму крови.

На протяжении жизни человека происходит уменьшение секреции половых гормонов, что вызывает снижение репродуктивной функции.

18.1. МУЖСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

Репродуктивная функция организма взрослого мужчины подразделяется на генеративную, эндокринную и половую. *Генеративная функция* мужской репродуктивной системы связана с образованием мужских половых клеток (сперматогенез), способных к оплодотворению яйцеклетки в женской репродуктивной системе. Образование и секреция мужских половых гормонов (эндокринная функция) в семенниках обеспечивает гормональную регуляцию деятельности мужской репродуктивной системы. Половая функция обусловлена особенностями полового поведения взрослого мужчины.

У взрослого мужчины регуляция генеративной и эндокринной функции мужских половых желез (семенников) осуществляется нейроэндокринными клетками гипоталамуса, которые секретируют гонадолиберин. Эти клетки разряжаются короткими залпами потенциалов действия примерно каждые 2 часа и секретируют с таким ритмом гонадолиберин в плазму крови капилляров гипоталамуса. Гонадолиберин через систему гипоталамо-гипофизарных сосудов достигает передней доли гипофиза и стимулирует высвобождение в плазму крови лютропина и фоллитропина. Уровни этих двух гормонов в плазме крови также имеют ритмические периодические изменения в виде быстрого подъема и последующего медленного снижения концентрации на протяжении порядка 90

минут. Эффекты фоллитропина и лютропина на генеративную и эндокринную функции семенников имеют следующие физиологические различия.

Функции мужских половых желез

Основными функциями мужских гонад являются сперматогенез и секреция мужских половых гормонов. Активность мужской репродуктивной функции непрерывна и не имеет циклических проявлений, как в женском организме. Семенники развиваются в брюшной полости плода, но примерно за 2-3 месяца до рождения под влиянием нарастающей концентрации тестостерона в его плазме крови опускаются в мошонку. В мошонке температура составляет примерно 34 °С и ниже, что является адекватной температурной средой для нормального течения сперматогенеза. Оптимальная для сперматогенеза температура в яичках регулируется в процессе противоточного температурного обмена между притекающей артериальной кровью и оттекающей от тканей яичек венозной кровью, а также при сокращении или расслаблении гладкой мышцы, поднимающей яичко, что изменяет положение последнего относительно области центральной температуры тела.

Сперматогенез осуществляется в семенных канальцах, стенки которых выстланы сперматогенным эпителием, содержащим сперматозоиды и предшествующие им клетки - сперматогонии, сперматоциты I и II порядка, а также сперматиды, которые расположены между поддерживающими *клетками Сертоли*.

Функция клеток Сертоли

Эти клетки выполняют трофическую функцию для созревающих сперматид. В пространствах между клетками Сертоли происходит процесс созревания сперматозоидов, или сперматогенез. Сперматогенез (генеративная функция семенников) осуществляется в семенных канальцах, стенки которых выстланы сперматогенным эпителием, содержащим сперматозоиды и клетки-предшественники - сперматогонии, сперматоциты I и II порядка, а также сперматиды, которые расположены между поддерживающими *клетками Сертоли*(рис. 18.1).

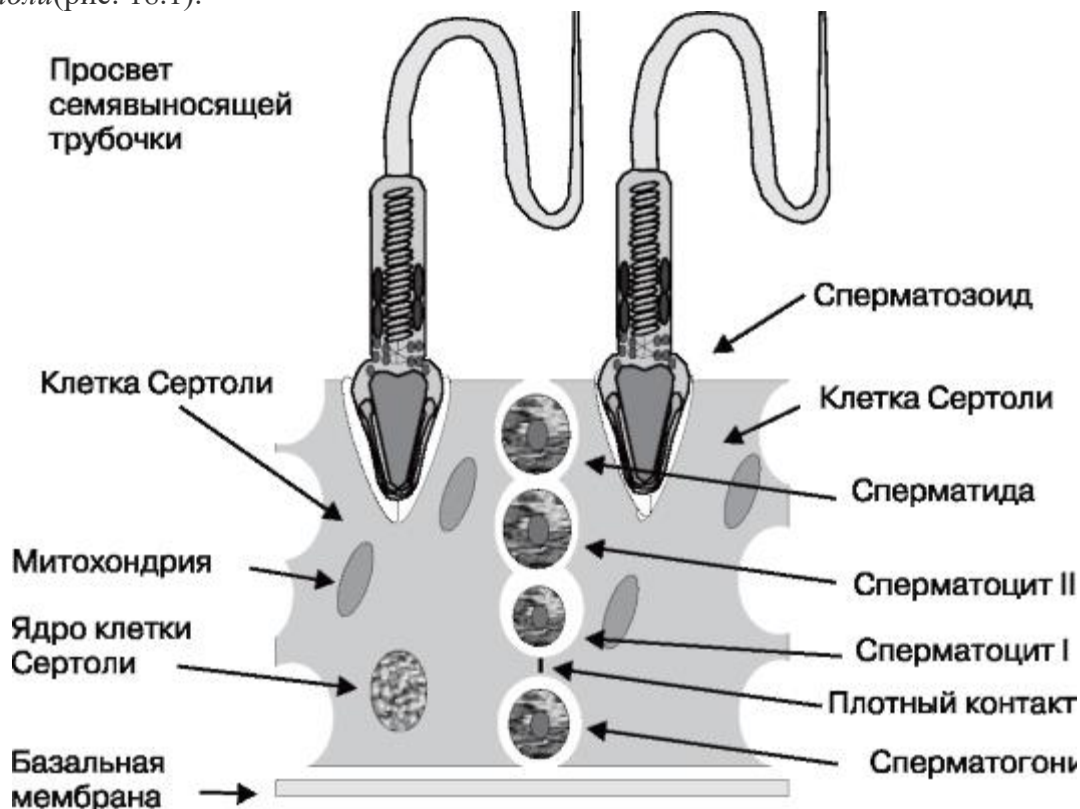


Рис. 18.1. Структурная организация стенки семявыносящей трубочки. Каждая семявыносящая трубочка окружена базальной мембраной, на которой расположены половые клетки и клетки Сертоли. Между клетками Сертоли находятся сперматозоиды на различной стадии развития. Плотные контакты между клетками Сертоли представляют

эффективный барьер между кровью и внутренней средой семявыносящей трубочки, препятствуя попаданию вырабатываемых половых клеток в кровь и развитию иммунной реакции на эти клетки

Фоллитропин гипофиза действует на клетки Сертоли и стимулирует секрецию паракринных агентов, регулирующих сперматогенез. Плотные контакты между клетками Сертоли создают надежный гистогематический *барьер* (гематотестикулярный) между кровью и клетками сперматогенного эпителия. Этот барьер препятствует развитию аутоиммунных реакций организма на антигены, локализованные на мембране развивающихся половых клеток. Гематотестикулярный барьер препятствует также воздействию на сперматогенный эпителий токсических веществ, циркулирующих в крови и попадающих в организм из внешней среды, например, через органы дыхания или пищеварительный тракт. Клетки Сертоли, выполняя трофическую функцию в отношении развивающегося сперматозоида, фагоцитируют половые клетки, утратившие способность к делению, а также остатки цитоплазмы делящихся половых клеток. Клетки Сертоли синтезируют андрогенсвязывающий белок, с помощью которого тестостерон, секретлируемый клетками Лейдига, накапливается в сперматогенном эпителии. Это поддерживает высокую концентрацию этого гормона в сперматогенном эпителии, необходимого для регуляции сперматогенеза.

Клетки Сертоли участвуют в регуляции секреции фоллитропина в аденогипофизе по механизму отрицательной обратной связи при участии гормона ингибина. Гормон *ингибин*, секретлируемый клетками Сертоли, тормозит выброс в плазму крови фоллитропина в переднем гипофизе.

Функция клеток Лейдига

Функция клеток Лейдига заключается в секреции мужского полового гормона тестостерона (эндокринная функция семенников). Тестостерон является паракринным агентом в отношении сперматогенеза, поскольку он диффундирует из интерстициальных пространств, где расположены клетки Лейдига, в сперматогенные трубочки, в которых происходит процесс сперматогенеза. Далее тестостерон проникает в клетки Сертоли и через функцию этих клеток стимулирует сперматогенез. Поэтому, несмотря на отсутствие прямого эффекта лютропина на клетки сперматогенных трубочек, этот гормон оказывает сильный не прямой эффект на сперматогенез посредством стимуляции секреции тестостерона.

Эндокринная функция клеток Лейдига, заключающаяся в секреции тестостерона, формируется в поздний период развития плода, что необходимо для развития у него наружных половых органов. К концу первого года жизни происходят интенсивная регрессия количества клеток Лейдига и снижение секреции в гонадах ребенка тестостерона в связи со снижением секреции лютропина в гипофизе. В результате до начала пубертатного периода в организме ребенка мужского пола не развиваются первичные и вторичные половые признаки, которые характерны нормальному взрослому организму мужчины. Начало пубертатного периода в развитии мужского организма связано с началом секреции гонадолиберина в гипоталамусе и лютропина в аденогипофизе. Под влиянием этих гормонов клетки Лейдига дифференцируются во взрослый тип, и в них начинается секреция тестостерона и дигидротестостерона, обуславливающих половое развитие мужского организма (табл. 18.1).

Таблица 18.1. Роль основных андрогенов в мужской репродуктивной функции

Гормон	Период развития мужского организма		
	внутриутробный	пубертатный	взрослый мужчина
Тестостерон	Стимуляция дифференциации: ■ семявыносящие протоки	Стимуляция пубертатного роста организма Рост пениса, семенных трубочек	Сперматогенез Секреция гонадотропинов Половые стимулы

<ul style="list-style-type: none"> ■ семенные пузырьки ■ придатки яичек 	Сперматогенез Секреция гонадотропинов Регуляция по механизму обратной связи: гипоталамус - гипофиз - половые железы Формирование вторичных половых признаков: развитие голосового аппарата, мышц, распределение жира	Половое поведение Регуляция по механизму обратной связи: гипоталамус - гипофиз - половые железы Ткани пениса, семенных пузырьков Вторичные половые признаки: голос, мышцы, распределение жира Количество эритроцитов крови и содержание в плазме крови липидов
---	---	--

Окончание табл. 18.1

Гормон	Период развития мужского организма		
	внутриутробный	пубертатный	взрослый мужчина
Дигидротестостерон		Рост волос по мужскому типу Развитие сальных желез, простаты	Сперматогенез Секреция гонадотропинов Половые стимулы Половое поведение Наружные половые органы Семенные пузырьки Регуляция по механизму обратной связи: гипоталамус - гипофиз - половые железы

Сперматогенез

В пубертатный период развития мужского организма активизируется продукция сперматозоидов, которая сохраняется на протяжении репродуктивного периода жизни мужчины вплоть до глубокой старости. При этом ежедневно продуцируется 200-400 млн сперматозоидов. Сперматогенез, или образование зрелых сперматозоидов, происходит в семенных канальцах на протяжении стадий размножения, развития и созревания. *Стадия размножения* начинается с митотического деления сперматогоний (рис. 18.2). Несколько митотических делений сменяются двумя мейозами, во время которых диплоидное число хромосом (первичные сперматоциты) уменьшается наполовину, т. е. становится гаплоидным (сперматоциты I и II порядка). В *стадии развития* сперматоциты остаются связанными между собой цитоплазматическими мостиками, которые исчезают только на финальной стадии сперматогенеза. Одна первичная сперматогония образует в результате деления 16 сперматид. В *стадии созревания* (спермиогенез) одна сперматίδα продуцирует один сперматозоид. Зрелый сперматозоид обладает способностью транспортировать хромосомы к ооциту, после того как он окажется в женском репродуктивном тракте. Период превращения сперматогоний в зрелые сперматозоиды продолжается 70-80 суток.

Зрелый сперматозоид состоит из следующих структурных компонентов. *Головка сперматозоида* (2-5 мкм в диаметре) содержит ядро, две центриоли и акросому. Ядро занимает большую часть головки сперматозоида и содержит гаплоидный набор хромосом. Акросома головки содержит ионы Ca^{2+} и ферменты, необходимые для проникновения сперматозоида в ооцит. *Жгутик* (хвост) сперматозоида имеет длину порядка 100 мкм и содержит комплекс микротрубочек, необходимых для движения

сперматозоида. *Митохондрии* продуцируют энергию для сократительных белков, осуществляющих волнообразные движения жгутика сперматозоида.

Гормональная регуляция сперматогенеза

Генеративный процесс сперматогенеза стимулирует *лютропин* аденогипофиза. Под влиянием лютропина интерстициальные клетки Лейдига секретируют мужской половой гормон *тестостерон*, который регулирует сперматогенез.

Роль лютропина в регуляции сперматогенеза. В клетках Лейдига лютропин регулирует их метаболическую активность, связываясь с мембранными рецепторами системы G-белков. В свою очередь G-белки активируют энзимы аденилатциклазу и фосфолипазу C. Вторичным посредником действия лютропина на клетки Лейдига является цАМФ. При этом в клетках под действием лютропина возникают два типа реакций: быстрый *стероидогенный эффект* в первые минуты действия гормона. Эффект проявляется в резком увеличении содержания цАМФ и росте продукции тестостерона за счет активации перемещения холестерина из цитозоля клеток на внутреннюю мембрану митохондрий. Лютропин оказывает метаболитропный (*трофический*) долговременный эффект на структуру и функцию клетки Лейдига. Тестостерон, который синтезируется в клетках Лейдига, под влиянием лютропина диффундирует через базальную мембрану в семенные канатики, где его нормальная концентрация необходима для процесса сперматогенеза.

Гормон аденогипофиза *пролактин* и фактор роста *ингибин*, секретируемые в клетках Сертоли в качестве модуляторов, повышают стимулирующее действие лютропина на функцию клеток Лейдига.

Торможение секреции лютропина в аденогипофизе вызывает гормон тестостерон. Тестостерон действует на гипоталамус, снижая частоту разрядов нейронов, секретирующих гонадолиберин. В результате меньшее количество гонадолиберина достигает передней доли гипофиза, в котором секретируется меньшее количество гонадотропинов. Тестостерон действует непосредственно на переднюю долю гипофиза, вызывая уменьшение секреции лютропина.

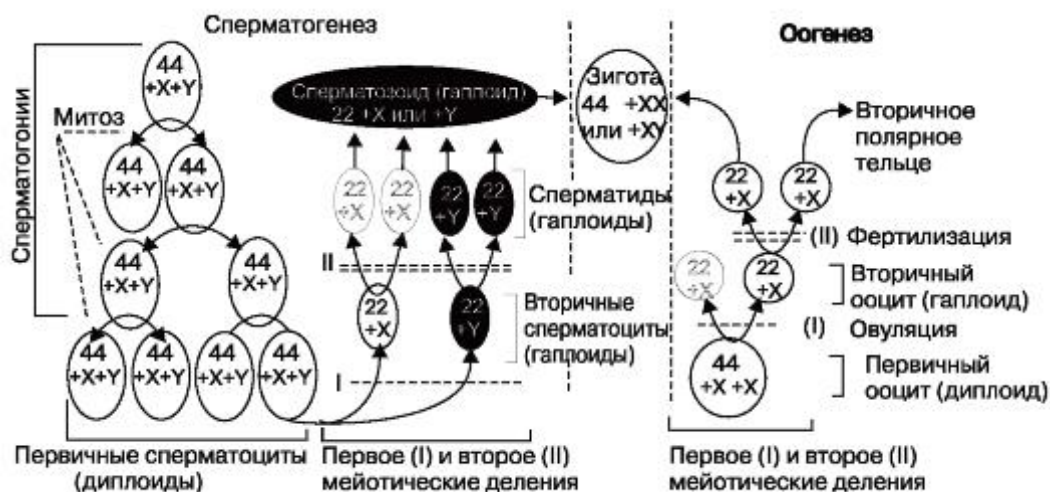


Рис. 18.2. Схема сперматогенеза и оогенеза.

Половые клетки (гаметы) содержат 22 хромосомы и X или Y половые хромосомы, т. е. гаплоидное число. Мужская и женская гаметы при оплодотворении образуют диплоидное число 22 пар хромосом и одну пару половых хромосом в зиготе

Роль тестостерона в регуляции сперматогенеза. Гормон диффундирует через базальную мембрану в семенные каналцы, связывается со специфическим белком, который секретируется клетками Сертоли, и таким образом накапливается в сперматогенном эпителии, стимулируя сперматогенез. Концентрация тестостерона во внутренней среде семенных каналцев в 100 раз выше, чем в плазме крови. Тестостерон, образующийся в клетках Лейдига, поступает в клетки Сертоли и в них превращается в

более активный гормон - *дигидротестостерон*, который транспортируется в жидкость канальцев и в присутствии которого происходит деление сперматогоний.

Тестостерон регулирует количество метаболитных рецепторов к гипоталамическому гормону *фоллитропину* на мембране клеток Сертоли. Гормон фоллитропин, связываясь с этими рецепторами, регулирует метаболические процессы в клетках Сертоли. Клетки Сертоли выполняют под регулирующим влиянием фоллитропина трофическую и барьерную функции, благодаря которым осуществляются процессы митотических и мейотических делений клеток предшественников сперматозоидов, а также спермиогенез мужских половых клеток. Через метаболитные рецепторы мембраны клеток Сертоли гормон роста аденогипофиза также стимулирует их метаболическую активность. В сперматогониях гормон роста активирует их митотическое деление. Под влиянием фоллитропина в клетках Сертоли тестостерон ароматизируется в эстрадиол-17 β . Этот женский половой гормон необходим для поддержания физиологического процесса спермиогенеза мужских половых клеток. Фоллитропин и тестостерон являются синергистами стимуляции в клетках Лейдига синтеза белка, который транспортирует эстрогены и тестостерон от клеток Лейдига в жидкость, заполняющую семенные канатики, в которых эти гормоны активируют сперматогенез. На рис. 18.3 представлена общая схема стероидогенеза, происходящего в клетках Лейдига и Сертоли.

Тестостерон, проникая в клетки предстательной железы, превращается в другой стероид - дигидротестостерон. Последний связывается с андрогенными рецепторами мембраны клеток предстательной железы и активирует их функцию. В нейронах ЦНС тестостерон превращается в эстрадиол, который активирует метаболическую функцию в нейронах мозга.

Роль эстрогенов в регуляции сперматогенеза. Концентрация эстрогенов (эстрон и эстрадиол-17 β) в плазме крови мужского организма поддерживается за счет их поступления в кровь из клеток Сертоли, а также из клеток пучковой и сетчатой зон коры надпочечников.

Эстрогены по механизму отрицательной обратной связи тормозят синтез тестостерона в клетках Лейдига, в результате уменьшается активность всех стадий сперматогенеза, а также количество рецепторов фоллитропина на мембране клеток Лейдига и синтез в них андроген-транспортного белка. Кроме того, эстрогены через мембранные и ядерные эстрогенные рецепторы β -типа стимулируют метаболическую активность зрелых клеток Лейдига семенников взрослых мужчин, а также в сперматогониях, сперматоцитах и развивающихся сперматидях.

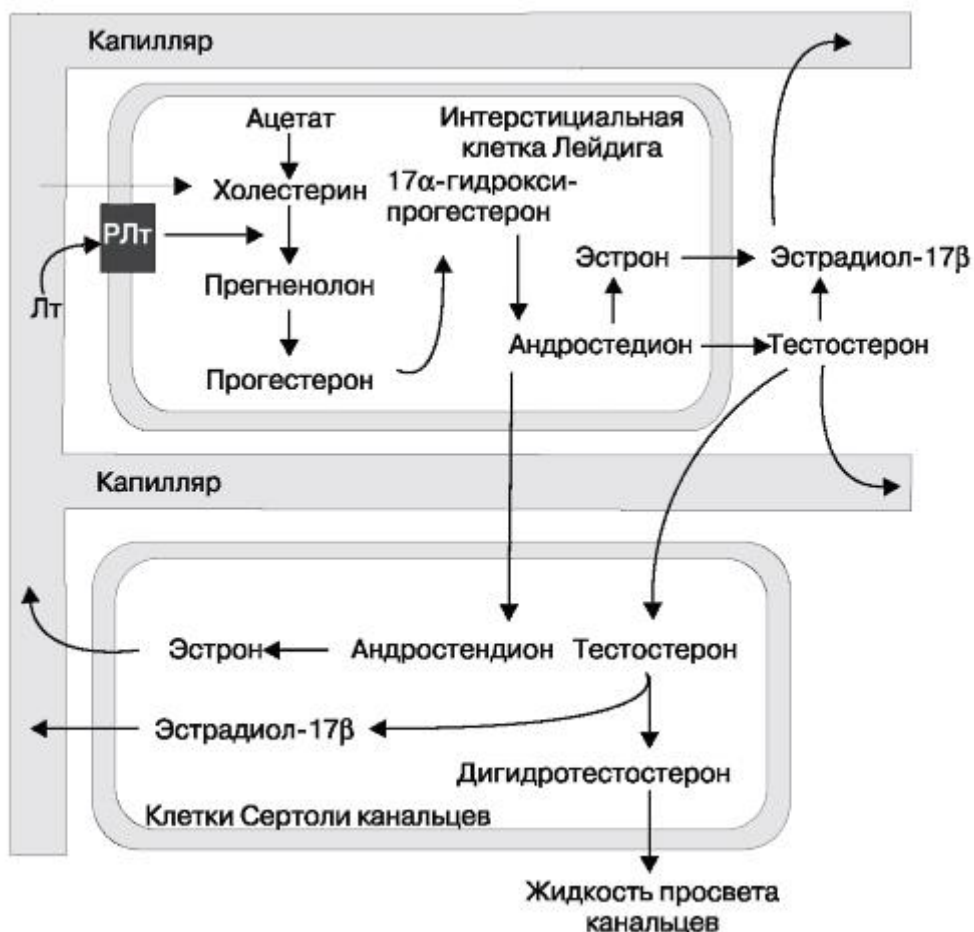


Рис. 18.3. Схема стероидогенеза в клетках мужских половых желез. Биосинтез основного мужского полового гормона тестостерона происходит в клетках Лейдига. Импульсная секреция лютропина (Лт) в аденогипофизе стимулирует в клетках Лейдига импульсную секрецию тестостерона. Лютропин регулирует функцию клеток Лейдига через метаботропные рецепторы на их мембране (РЛт). Превращение тестостерона в эстрадиол-17β и дигидротестостерон происходит в клетках Сертоли. Гормон эстрон синтезируется в клетках Сертоли из андростендиона, образующегося в клетках Лейдига. Тестостерон и другие мужские половые стероиды поступают в кровь и в жидкость семенных канальцев, оказывая физиологические эффекты на ткани мужского организма

Эстрогены не оказывают физиологическое действие на зрелые сперматозоиды, поскольку в ядре последних нет эстрогеновых рецепторов. С β-типом эстрогенных рецепторов на мембране клеток Лейдига связываются такие внеклеточные гуморальные субстанции, как пептидные факторы роста и цитокины, которые стимулируют эндокринную функцию клеток Лейдига. Эстрогены модулируют, т. е. изменяют количество рецепторов аквапорина-1 на мембране клеток проксимальных отделов протоков придатков яичек. Под влиянием аквапорина-1 увеличивается реабсорбция воды из жидкости семенных канальцев и, таким образом, регулируется нормальное осмотическое давление в канальцевой среде, которое необходимо для поддержания нормальных процессов жизнедеятельности зрелых сперматозоидов.

Мужская половая функция. Половое влечение у человека является вторичной мотивацией, которая формируется на основе наследственно обусловленных механизмов гормональной регуляции полового поведения, но обусловлена научением в процессе индивидуального психофизиологического и социального развития человека. Наследственно обусловленные механизмы полового влечения связаны с функцией структур гипоталамуса как первичного центра половой мотивации и лимбической системы. Синхронизация во времени активности ядер лимбической системы (комплекс

ядер: миндалина - гипоталамус - мезенцефальные структуры - миндалина) формирует функциональное состояние, характерное для сексуального поведения. Ассоциативные области коры головного мозга, и прежде всего префронтальный неокортекс, обеспечивают психофизиологическую регуляцию полового поведения (выбор объекта полового влечения, морально-этический опыт общения половых партнеров). В мужском организме физиологические механизмы регуляции репродуктивной функции поддерживают исходный уровень возбудимости физиологических систем, или так называемое состояние предварительной нейрогуморальной готовности, которое обуславливает половое поведение.

Регуляция мужского полового акта. Мужской половой акт подразделяется на стадии возбуждения, оргазма и разрешения. Психические стимулы существенно увеличивают способность субъекта выполнять половой акт. Например, эротические переживания или даже сновидения сексуального характера могут сопровождаться семяизвержением. Основным физиологическим эффектом стадии возбуждения мужчины является эрекция.

Регуляция эрекции

Эрекция представляет собой сосудистый феномен, во время которого все три цилиндрические сосудистые компартменты полового члена наполнены кровью. В покое, т. е. вне полового возбуждения, доминирует активность симпатических нейронов, которые посредством норадреналина вызывают сокращение гладких мышц артериальных сосудов кавернозных тел и пещеристых тел уретры, что делает половой член мягким. Функцией адренергической иннервации тканей пениса является уменьшение его кровенаполнения при отсутствии половой мотивации у мужчины. Высвобождение норадреналина стимулируют преимущественно α_1 -адренорецепторы мембраны гладкомышечных клеток стенки спиральных сосудов пениса, вызывая их сокращение. В кавернозных телах адреналин вызывает сокращение трабекулярных гладкомышечных волокон. В результате активации адренергических нервных волокон повышается тонус гладких мышц тканей пениса и понижается его *кровенаполнение*.

При половом возбуждении у мужчины возникает эрекция - это появление механической твердости пениса в результате увеличения его кровенаполнения, обеспечивающая реализацию мужского полового акта. Степень эрекции прямо зависит от психических и физических сексуальных стимулов, действующих на механизмы ее регуляции. Во время эрекции симпатический вход к гладким мышцам артериальных сосудов тормозится и одновременно активируются неадренергические и нехолинергические нейроны вегетативной нервной системы. Эти нейроны высвобождают оксид азота, который вызывает расслабление гладких мышц артерий кавернозных тел полового члена. В результате кровенаполнения половой член приобретает твердость.



Рис. 18.4. Синтез NO и последующее присоединение оксида азота к растворимой гуанилатциклазе является основным процессом в регуляции эрекции пениса. Растворимая гуанилатциклаза, представленная в связанной (с мембраной) и растворимой изоформах, содержится практически во всех клетках. В гладких мышцах кавернозных тел растворимая гуанилатциклаза является основным рецептором для оксида азота. Активность фермента повышается примерно в 400 раз после присоединения оксида азота. Энзим катализирует превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат. Циклический гуанозинмонофосфат в эукариотических клетках путем регуляции активности ионных каналов, фосфодиэстеразы и протеинкиназы вызывает эрекцию пениса в результате расслабления гладких мышц кавернозных тел

Основная роль оксида азота в регуляции эрекции заключается в расслаблении гладких мышц кавернозных тел и сосудов пениса. Механизм стимуляции эрекции пениса при участии оксида азота заключается в следующем (рис. 18.4). Фермент *гуанилатциклаза* гладких мышечных клеток кавернозных тел является основным рецептором оксида азота, поскольку активность фермента после связывания с оксидом азота возрастает примерно в 400 раз. Энзим катализирует превращение

гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат, который вызывает расслабление гладкомышечных клеток кавернозных тел, открывает в их мембране кальцийзависимые калиевые ионные каналы. Выход ионов калия из гладкомышечных клеток гиперполяризует их мембранный потенциал, что вызывает закрытие L-типа потенциалзависимых кальциевых ионных каналов. В результате прекращается диффузия ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды в саркоплазму гладкомышечных клеток, и происходит их расслабление, вызывающее кровенаполнение кавернозных тел пениса. АТФ в качестве активатора открытия калиевых ионных каналов мембраны гладкомышечных клеток кавернозных тел также регулирует тонус их гладких мышц, увеличивая или уменьшая степень эрекции пениса.

Регуляция эякуляции

Эякуляция (семяизвержение) представляет собой заключительную часть мужского полового акта. Эякуляции предшествует процесс *эмиссии*. Он начинается в результате сокращения гладких мышц семявыносящих протоков. Возбуждение нейронов сегментарных центров эякуляции активирует преганглионарные симпатические волокна нейронов поясничных сегментов, которые прерываются в нижнем брыжеечном узле и подчревном сплетении.

Постганглионарные симпатические волокна оканчиваются на гладких мышцах семенных пузырьков и семявыносящих протоков. Из терминалей симпатических волокон высвобождается медиатор норадреналин, который активирует α -адренорецепторы мембраны гладкомышечных волокон и при участии вторичных посредников открывает кальциевые ионные каналы, что повышает внутриклеточный уровень ионов Ca^{2+} и вызывает сокращение гладких мышц семявыносящих протоков придатков. Сокращение этих мышц выбрасывает сперму из протоков во внутреннюю или предстательную часть уретры. Сокращение гладких мышц этих протоков усиливается окситоцином, концентрация которого во время эякуляции в плазме крови у мужчин повышается примерно в 5 раз. Окситоцин действует на гладкие мышцы семявыносящих протоков через окситоциновые рецепторы на мембране гладкомышечных клеток. Внутренняя часть уретры является *рефлексогенной зоной*. Раздражение этой зоны спермой возбуждает парасимпатические нейроны сегментов S_2-S_4 , иннервирующие гладкие мышцы предстательной железы. В результате секрет предстательной железы начинает также поступать в уретру и смешиваться со спермой, образуя там *семенную жидкость*. Процесс до момента образования семенной жидкости является эмиссией. Раздражение спермой рефлексогенной зоны предстательной части уретры рефлекторно через крестцовые сегменты спинного мозга вызывает сокращения поперечно-полосатой мускулатуры луковично-губчатых и седалищно-пещеристых мышц, а также мышц тазового дна. Ритмическое сокращение этих мышц сдавливает проксимальные отделы кавернозных тел и губчатое тело мочеиспускательного канала, способствуя выбросу семенной жидкости из уретры во влагалище женщины. Этот процесс называется эякуляцией. Во время семяизвержения возникает ощущение полового наслаждения, или *оргазм*. После оргазма возникает период рефрактерности, основным проявлением которой является снижение кровенаполнения кавернозных тел пениса, уменьшение его объема и механической твердости, а также снижение у мужчины сексуального чувства.

18.2. РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА

Репродуктивная функция женского организма является основной функцией женской половой системы (включает физиологические процессы беременности, родов и лактации). Наряду с этим женская половая система включает в себя менструальную функцию

(оогенез и маточный цикл), а также имеет эндокринную функцию и половую. Последняя проявляется в особенностях полового поведения взрослой женщины.

Функция продукции женских половых гамет, яйцеклеток и их высвобождение из яичника - овуляция - является циклическим процессом. Циклический паттерн характерен также функции и структуре всей женской репродуктивной системы.

В женском организме циклические структурно-функциональные изменения репродуктивной системы носят название *менструального цикла*. При этом циклическое созревание яйцеклетки происходит в течение *овариального цикла*.

Длительность циклов варьирует от женщины к женщине в среднем в пределах 28 дней. Проявления менструального цикла обусловлены взаимодействием процессов, происходящих в яичниках, с функциями переднего гипофиза и гипоталамуса. Результатом регулирующих взаимодействий между этими структурами является:

1) созревание половых клеток в течение каждого цикла;

2) секреция гормонов, которые вызывают циклические изменения во всей женской репродуктивной системе, включая матку.

Овариальный цикл и оогенез, их гормональная регуляция

Яичники выполняют две основные функции: оогенез, т. е. продукция гамет, и секреция женских половых стероидных гормонов - эстрогена и прогестерона, а также пептидного гормона ингибина.

Оогенез осуществляется в течение овариального цикла, который состоит из трех физиологических фаз: фолликулярной, овуляторной и лютеальной, или фазы желтого тела.

Основными регулирующими факторами овариального цикла являются гонадолиберин гипоталамуса, гонадотропины передней доли гипофиза - фоллитропин и лютропин, а также половые гормоны - эстрогены и прогестерон.

Фолликулярная фаза варьирует по времени от 9 до 23 дней, но является относительно постоянной у каждой женщины. В течение каждого овариального цикла начинается развитие примерно 20 фолликулов. В течение двух последующих циклов их размер достигает 2-4 мм, благодаря появлению на мембране фолликулярных клеток рецепторов к фоллитропину, который начинает контролировать их развитие. Фолликул, на мембране которого выше, чем у других, плотность рецепторов к фоллитропину, достигает размеров в среднем 11 мм и становится доминантным (вторичный фолликул). Развитие доминантного фолликула контролируется положительной обратной связью. Функция фоллитропина в развитии доминантного фолликула заключается в следующем. Этот гормон связывается с рецепторами мембраны гранулезных клеток и стимулирует в них синтез ароматазы, превращающей тестостерон в эстрадиол-17 β . Тестостерон синтезируется во внутренних клетках наружной оболочки фолликула (*theca*) и диффундирует в гранулезные клетки, где превращается в эстрогены (рис. 18.5).

Гранулезные клетки содержат на мембране эстрогеновые рецепторы, с которыми связывается образующийся в них эстрадиол-17 β и стимулирует пролиферацию этих клеток, увеличивая размер фолликула. Одновременно эстрадиол-17 β через β -тип эстрогенных рецепторов активировать в гранулезных клетках образование новых рецепторов к фоллитропину. Поэтому чем больше образуется гранулезных клеток в фолликуле, тем больше ароматизируется андрогенов в эстрогены, которые стимулируют продукцию гранулезными клетками еще большего количества эстрадиола-17 β (механизм положительной обратной связи).

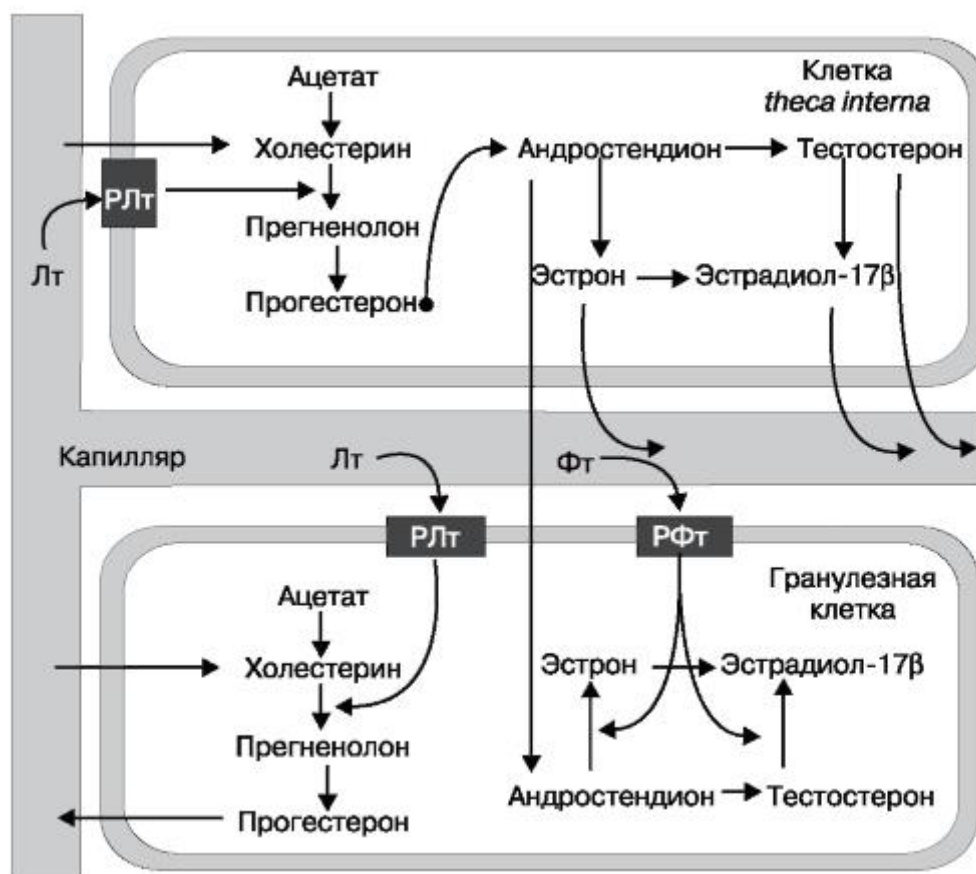


Рис. 18.5. Схема стероидогенеза в клетках женских половых желез. Эффективность развития фолликулов в яичниках зависит от регулирующего влияния на них гонадотропинов аденогипофиза. Рецепторы на мембране клеток внутренней оболочки к лютропину (РЛт) и на мембране гранулезных клеток к фоллитропину (РФт) появляются в преантральной и ранней антральной стадиях развития фолликула. Связывание гормонов с рецепторами к лютропину и фоллитропину стимулирует в клетках синтез стероидных гормонов. Лютропин в текальных клетках стимулирует превращение ацетата и холестерина в андрогены (70 % от циркулирующих в плазме крови). Под влиянием лютропина текальные клетки синтезируют небольшое количество эстрогенов. Эстрогены и андрогены в незначительном количестве диффундируют в гранулезные клетки, и под влиянием фоллитропина эти гормоны ароматизируются в эстрогены. Основными эстрогенами являются эстрадиол-17 β и эстрон. Лт - лютропин; Фт - фоллитропин; РЛт - рецептор лютропина; РФт - рецептор фоллитропина

Уровень фоллитропина слегка повышен в начале фолликулярной фазы, а затем прогрессивно снижается, за исключением подъема в середине цикла. Лютропин сохраняется на одном уровне на протяжении фолликулярной фазы, но в середине цикла примерно за 18 часов до овуляции происходит резкий выброс этого гормона в плазму крови из переднего гипофиза, который быстро возвращается к исходной величине и далее медленно снижается во время фазы желтого тела. Регуляторами выброса лютропина являются эстрогены и гормон ингибин по механизму положительной обратной связи. Количество рецепторов на мембране гранулезных клеток рецепторов к лютропину увеличивается под действием эстрогенов и фоллитропина.

Овуляторная фаза. Овуляторная фаза продолжается примерно 1-3 дня и заканчивается овуляцией. Овуляция происходит примерно через 15 часов после достижения концентрации лютропина в плазме крови максимальных значений (пик концентрации). Лютропин связывается с рецепторами мембраны фолликулярных клеток и активирует завершение первого мейотического деления первичного ооцита. В результате

образуется вторичный ооцит, имеющий гаплоидное число хромосом, которые во время оплодотворения яйцеклетки сливаются с гаплоидным числом хромосом сперматозоида.

Лютропин во время пикового выброса в плазму крови связывается с рецепторами системы G-белков фолликулярных клеток и увеличивает в них содержание вторичного посредника цАМФ. Под влиянием цАМФ в фолликулярных клетках непосредственно перед овуляцией прекращается фолликулогенез. Под влиянием лютропина возрастает кровоток в капиллярах ткани фолликула за счет роста продукции NO-синтазы и образования вазодилататора оксида азота в гладких мышцах сосудов, питающих фолликул. Это стимулирует накопление фолликулярной жидкости, которая своим гидростатическим давлением истончает слой гранулезных клеток и клеток наружной оболочки (*theca*). Наконец, лютропин стимулирует синтез рецепторов прогестерона и преовуляторное увеличение концентрации прогестерона. Прогестерон активирует синтез в фолликуле протеолитических энзимов и простагландинов (E и F), под действием которых, а также тромбоксанов и лейкотриенов, происходит истончение, растяжение и разрушение стенки фолликула. В результате зрелая яйцеклетка выходит через стенку лопнувшего фолликула в жидкость перитонеального пространства. Двигательная активность цилий ампулярного расширения фаллопиевой трубы направляет движение ооцита в просвет фаллопиевой трубы.

Лютеальная фаза. Выброс лютропина стимулирует реакции превращения гранулезных клеток и клеток *theca* на месте лопнувшего фолликула в желтое тело. Функцией желтого тела является секреция эстрадиола-17 β , эстрогена и прогестерона, регулирующих подготовку эндометрия матки к имплантации яйцеклетки. Преовуляторное резкое повышение концентрации лютропина в плазме крови женщины изменяет стероидогенез в гранулезных клетках и клетках *theca*, которые начинают вырабатывать гормон прогестерон. Стероидогенез в клетках желтого тела постепенно увеличивается и достигает пика примерно на 8-9-й день после овуляции. В этот период концентрация прогестерона в плазме крови женщины в 5 раз выше, чем в другие фазы овариального цикла. Повышение в плазме крови эстрогенов и прогестерона в лютеальную фазу по механизму отрицательной обратной связи тормозит секреции гонадотропинов в аденогипофизе, увеличивая с 1 до 2-3 часов интервал времени между периодами импульсного выброса этих гормонов в кровь. В результате тормозится развитие очередного фолликула в яичниках. Секреция прогестерона в лютеальную фазу контролирует подготовку (секреторная фаза маточного цикла) эндометрия матки к имплантации яйцеклетки. В эту фазу происходит функциональное созревание клеток эндометрия, который полностью подготавливается к имплантации яйцеклетки. Если яйцеклетка не оплодотворяется, то желтое тело сохраняется около 14 дней и затем подвергается лютеолизу или структурному разрушению.

Лютеолиз регулируется простагландином PGF $_2\alpha$, который образуется в клетках основной оболочки (*theca*) желтого тела. Взаимодействие простагландина PGF $_2\alpha$ с рецептором мембраны стероидогенных клеток через систему G-белков и вторичные посредники инозитол-3-фосфат и диацилглицерол активирует фосфолипазу C, которая вызывает гидролиз мембранных фосфолипидов с высвобождением арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота, в свою очередь, является источником для синтеза простагландина PGF $_2\alpha$, что приводит к дополнительному росту концентрации простагландина и активации лютеолиза. Последний усиливается под влиянием эндотелина-1, секретируемого эндотелиальными клетками кровеносных сосудов желтого тела. Эндотелин-1 вызывает спазм сосудов желтого тела, прекращение в лютеальной ткани кровотока и, как следствие, разрушение стероидогенных клеток из-за недостатка в них кислорода и питательных веществ. Удаление разрушенных клеток желтого тела осуществляется клетками крови (лейкоцитами, эозинофилами и макрофагами).

Менструальный, или маточный цикл и его гормональная регуляция

Подготовка репродуктивного тракта женщины к гестации характеризуется циклическими изменениями эндометрия матки, которые состоят из менструальной, пролиферативной и секреторной фаз, а в целом называются маточным или менструальным циклом. День 1-й - это первый день менструации, с которого начинается менструальная фаза. После менструации начинается регенерация маточного эпителия, что соответствует пролиферативной фазе маточного цикла. После овуляции эндометрий начинает секретировать различные субстанции, и эта часть маточного цикла называется секреторной фазой, которая продолжается между овуляцией и следующей менструацией.

Менструальная фаза продолжается в среднем 3-5 дней. В эту фазу происходит отторжение слоя эндометрия и возникает кровотечение из полости матки в конце овариального цикла, если не происходит оплодотворения и имплантации яйцеклетки. Менструация возникает из-за снижения секреции клетками желтого тела эстрогенов и прогестерона, что вызывает в слизистой функционального слоя миометрия повышение тонуса гладкомышечных клеток спиральных артерий, их скручивание и уменьшение просвета. В результате ишемии эндометрия возникает его некроз и отторжение с последующим менструальным кровотечением.

Пролиферативная фаза варьирует по продолжительности в среднем 10 дней и совпадает по времени с фолликулярной и овуляторной фазами овариального цикла. Основная функция эстрогенов, в основном эстрадиола-17 β , в пролиферативную фазу менструального цикла - это стимуляция клеточной пролиферации тканей органов репродуктивной системы с восстановлением функционального слоя эндометрия и развитием эпителиальной выстилки слизистой оболочки матки после менструации. Стимуляция пролиферативных процессов в эндометрии связана с увеличением количества рецепторов прогестерона на мембране клеток эндометрия, что усиливает в нем пролиферативные процессы под влиянием этого гормона. На фоне высокой концентрации эстрогенов в плазме крови стимулируется сокращение гладких мышц и микроворсин фаллопиевых труб, что способствует продвижению сперматозоидов в направлении ампулярного отдела фаллопиевых труб, где должно произойти оплодотворение яйцеклетки.

Секреторная фаза менструального цикла начинается непосредственно после овуляции и продолжается до начала следующей менструации (в среднем 12-16 дней). В эту фазу активно функционирует желтое тело, стероидогенные клетки которого секретируют эстрадиол-17 β , эстрон и прогестерон. Основным условием нормального течения секреторной фазы является высокая концентрация прогестерона в плазме крови. Прогестерон совместно с эстрогенами действует на клетки желез слизистой оболочки матки, вызывая в них секрецию. В секрете желез повышается уровень гликогена, гликопротеинов, гликолипидов, которые необходимы для поддержания метаболизма оплодотворенной яйцеклетки и способствуют ее внедрению в слизистую оболочку стенки матки. Если не происходит оплодотворения яйцеклетки и маточный цикл не завершается беременностью, менструальное желтое тело подвергается лютеолизу.

Женский половой акт состоит из стадии возбуждения, эрекции и разрешения. У женщины способность к осуществлению полового акта зависит от психической сексуальной стимуляции и от стимуляции эрогенных зон.

Половое возбуждение у женщины возникает при эротических переживаниях, вызванных ментальными процессами или просматриванием эротических картин или фильмов. Степень сексуального возбуждения варьирует на протяжении овариального цикла; половое влечение выше накануне овуляции, когда в крови увеличивается концентрация эстрогенов. Половое возбуждение у женщины тесно связано с рецептивной направленностью женской сексуальности, зависящей от ситуации общения и эротической стимуляции со стороны мужчины (словесные, а также тактильные ласки, особенно эрогенных зон). Основными проявлениями стадии возбуждения у женщины являются *эрекция клитора* и *секреция слизи*. Строение клитора идентично строению ткани

мужского полового члена. Активация иннервирующих клитор парасимпатических волокон вызывает расслабление гладких мышц артерий при участии оксида азота, расширение просвета артерий и увеличение кровенаполнения ткани клитора. Импульсы по парасимпатическим нервам достигают также бартолиновых желез, локализованных в глубине малых половых губ, и вызывают секрецию слизи. Слизь, секретируемая бартолиновыми железами и слизистой оболочкой влагалища, способствует ее увлажнению и формированию оптимального сексуального чувства во время полового акта. Усиление кровенаполнения органов малого таза во время полового акта по мере нарастания психофизиологического возбуждения изменяет размеры и положение матки, которая отклоняется к задней стенке влагалища, образуя в области шейки матки так называемую *семяпринимающую полость*. Одновременно в нижней части влагалища в результате застоя крови может формироваться *оргастическая манжетка*.

Оргазм у женщины формируется в результате рефлекторных сокращений внутренних (например, ритмические сокращения оргастической манжетки влагалища под влиянием симпатических рефлекторных механизмов) либо наружных (клитор) половых органов. Причем интенсивность мышечных сокращений во время оргазма прямо связана с увеличением концентрации в плазме крови окситоцина. Этот процесс регулируется миндалевидным комплексом и гипоталамусом. Ритмические сокращения мышц промежности у женщины во время оргазма регулируются рефлекторно центрами спинного мозга крестцовых сегментов. Во время оргазма у женщины рефлекторные сокращения гладких мышц внутренних половых органов, а также расслабление шейки матки способствуют продвижению спермы через матку и фаллопиевы трубы.

Во время *оргазма* увеличиваются частота дыхания, системное артериальное давление и частота сердцебиений. Стадия оргазма у женщины, так же как и у мужчин, сменяется стадией *разрешения*, во время которой нормализуются параметры систем кровообращения и дыхания. Однако у женщин отсутствует период *рефрактерности* после оргазма.

18.3. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (ФЕРТИЛИЗАЦИЯ)

Фертилизация

Фертилизация - это слияние сперматозоида и яйцеклетки. Вероятность фертилизации зависит от времени полового сношения относительно момента овуляции. Чтобы произошло оплодотворение, необходимо, чтобы половой акт произошел не более чем за 5 дней до овуляции или за день до овуляции, так как после эякуляции сперма сохраняет жизнеспособность 3-5 дней, а ооцит после овуляции - порядка 24 часов. Оптимальным местом фертилизации являются фаллопиевы трубы. Это увеличивает возможность имплантации зиготы в наиболее благоприятное для ее развития место матки - на задней стенке в верхней ее трети. Сперматозоиды, попавшие во влагалище женщины во время полового акта, примерно через 30 минут после эякуляции достигают устьев фаллопиевых труб, а еще через 15 минут - их ампулярной части, где обычно происходит *оплодотворение* яйцеклетки. После овуляции яйцеклетка достигает полости матки примерно через 4 дня.

Капацитация сперматозоидов

В репродуктивном тракте мужчины сперматозоиды имеют низкую оплодотворяющую способность. Формирование нормальной оплодотворяющей способности сперматозоидов или *капацитация* происходит в результате смешивания сперматозоидов с семенной жидкостью во влагалище, а также во время продвижения сперматозоидов через слизь шейки матки. Продвижению сперматозоидов в просвете фаллопиевых труб способствуют собственная двигательная активность сперматозоидов и направленные в сторону каудального отдела труб волны сокращения гладких мышц

стенки яйцевода. Момент овуляции резко увеличивает двигательную активность сперматозоидов, находящихся в каудальной части фаллопиевых труб. Это свидетельствует о том, что ооцит или фолликулярные клетки высвобождают сигнальные факторы, которые активируют подвижность сперматозоидов (хемотаксис) и направляют их в зону оплодотворения. Только небольшая часть сперматозоидов человека (2-12 %) обладает хемотаксисом, т. е. реагирует на хемотимуляцию фолликулярными факторами. Поэтому в оплодотворении ооцита избирательно участвуют только капацирированные сперматозоиды.

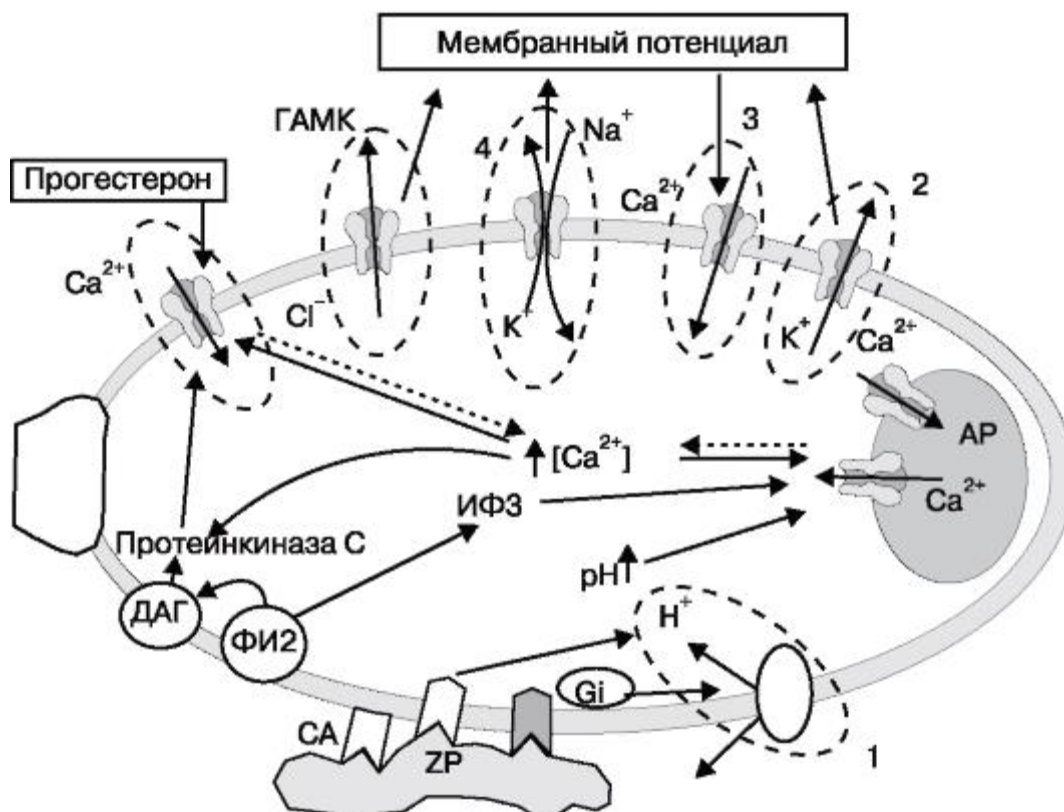


Рис. 18.6. Акросомальная реакция сперматозоида *zona pellucida* ооцита связывается с рецепторами мембраны головки сперматозоида (например, спермадгезин - CA). Акросомальная реакция модулируется прогестероном и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). Активированные рецепторы мембраны сперматозоида при участии G-протеина стимулируют мембранный белок, транспортирующий H-ионы внутрь цитоплазмы сперматозоидов, что увеличивает в ней pH (1). Открытие калиевых ионных каналов гиперполяризует мембрану головки сперматозоида и инактивирует кальциевые ионные каналы (2). Напротив, активация неселективных катионных каналов деполяризует мембрану сперматозоида (4) и вызывает открытие кальциевых ионных каналов. Активация рецепторов мембраны сперматозоида стимулирует образование вторичных посредников инозитол-3-фосфата (ИФ3). ИФ3 открывает кальциевые ионные каналы акросомы и мембраны сперматозоида. Все эти компоненты акросомальной реакции повышают концентрацию ионов Ca в цитоплазме сперматозоида, которые являются вторичным посредником в активации образования протеинов, вызывающих разрушение мембраны головки сперматозоида и высвобождение хромосом в оплодотворенный ооцит. Этот процесс модулируется прогестероном и ГАМК. При этом прогестерон является основным регулятором проницаемости мембраны сперматозоида для ионов кальция и хлора

Акросомальная реакция

Акросомальная реакция - это слияние акросомальной мембраны сперматозоидов с наружной мембраной его головки и формирование в обеих мембранах пор, через которые могут выходить из сперматозоида акросомальные ферменты. Эти ферменты способны

разрушать контакты между гранулезными клетками холмика (*cumulus oophorus*), внутри которого находится ооцит, формируя путь проникновения к нему сперматозоида через толстую прозрачную оболочку (*zona pellucida*). Акросомальная реакция возникает после связывания гликопротеинов *zona pellucida* фолликула с олигосахаридами полипептидов мембраны сперматозоидов. В результате происходит деполяризация мембраны головки сперматозоида, и в ней открываются потенциалзависимые кальциевые ионные каналы Т-типа. Деполяризацию увеличивает гормон прогестерон, который активирует натриевые ионные каналы и, таким образом, вызывает деполяризацию мембраны сперматозоидов. Ионы Ca^{2+} диффундируют внутрь головки сперматозоидов из внеклеточной среды, так и из депо акросомы при участии системы семейства Gi-белков, вторичного посредника инозитол-3-фосфата, цАМФ и при условии высокого внутриклеточного pH (рис. 18.6). Инозитол-3-фосфат и цАМФ изменяют активность соответственно протеинкиназы С и протеинкиназы А, что приводит к фосфорилированию различных протеинов (протеолитический фермент акрозин, нейраминидаза и гиалуронидаза), которые вызывают образование пор в мембране сперматозоида, выходят во внеклеточную среду и растворяют толстую оболочку ооцита. Как только головка одного сперматозоида проникает через отверстие в *zona pellucida*, это вызывает диффузию ионов Ca^{2+} из сперматозоида во внеклеточную среду, окружающую ооцит. В присутствии ионов Ca^{2+} из ооцита высвобождаются субстанции, которые изменяют свойства поверхностных гликопротеинов *zona pellucida*, что препятствует проникновению через нее других сперматозоидов. Изменение свойств поверхностных гликопротеинов *zona pellucida* называется *зональной реакцией* и свидетельствует о том, что ооцит оплодотворен одним сперматозоидом. Благодаря движениям реснитчатого эпителия слизистой оболочки маточных труб в направлении матки оплодотворенная яйцеклетка транспортируется к матке и оказывается в ней через 5 дней после овуляции (18-19-й день менструального цикла). К этому времени эндометрий матки под влиянием эстрогенов и прогестерона полностью сформирован к имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

18.4. БЕРЕМЕННОСТЬ, ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

Беременность представляет собой физиологический процесс вынашивания плода, при котором последний получает питание через плаценту матки в течение всего срока беременности.

После внедрения эмбриона в слизистую оболочку матки (в среднем 48 часов) материнские сосуды слизистой оболочки повреждаются, а вновь развивающиеся фетальные кровеносные сосуды оказываются погруженными непосредственно в материнскую кровь. В результате образуется *гемохориальная плацента*, которая разделяет, по крайней мере, одним слоем эндотелиальных клеток капилляров на протяжении всего периода беременности кровь плода и матери. Это позволяет поддерживать между организмом матери и плода газообмен и обмен веществ.

Функции плаценты

Функции плаценты обуславливают обмен веществ между организмами матери и плода. Основные функции плаценты:

- *дыхательная* (обмен O_2 из крови матери в кровь плода и CO_2 в обратном направлении);
- *питательная* (расщепление белков, углеводов и жиров энзимами плаценты и синтез питательных веществ, поступающих в кровь плода);
- *экскреторная* (выведение продуктов метаболизма из крови плода в кровь матери);
- *детоксикационная* (например, лекарственных препаратов, принимаемых во время беременности женщиной);
- *эндокринная*.

В отношении продукции гормонов плод и плацента функционируют совместно и представляют собой *фетоплацентраную единицу* (рис. 18.7).

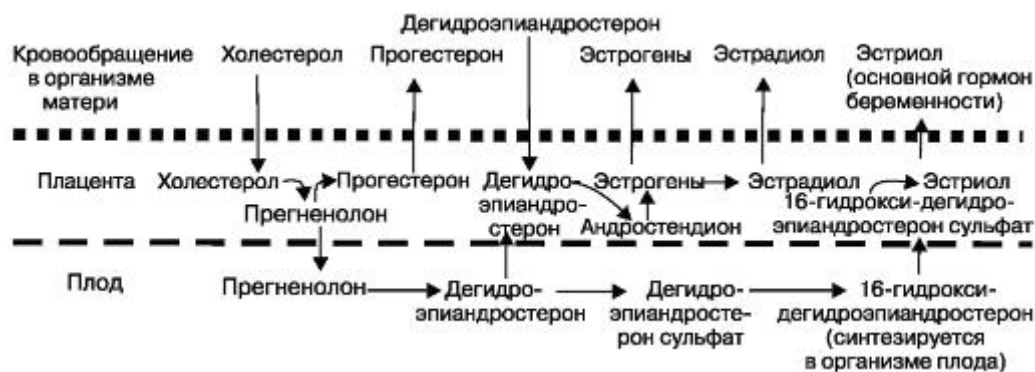


Рис. 18.7. Продукция стероидных гормонов и их взаимодействие в системе мать-плод. Оптимальный синтез эстрогена осуществляется при эффективной функции надпочечников. Дигидроэпиандростерон, который синтезируется в надпочечниках матери и плода, транспортируется с кровью в плаценту, где он ароматизируется в эстрогены. Примерно 50 % дигидроэпиандростерона синтезируется в надпочечниках плода

Роль плацентарных гормонов во время беременности

Функция гормонов плаценты - это регуляция нормального течения беременности и развития плода. В плаценте синтезируются хорионический гонадотропин, хорионический соматомаммотропин, плацентарный лактогенный гормон, а также стероиды - эстрогены и прогестерон.

Человеческий хорионический гонадотропин секретируется плацентой во время беременности и сходен по физиологическому действию на ткани организма с гонадотропинами гипофиза. В течение беременности человеческий хорионический гонадотропин поддерживает секрецию прогестерона желтым телом яичников у беременной женщины и тормозит секрецию гипофизарных гонадотропинов. Секреция гормона в плаценте начинается на ранних этапах беременности - примерно с 9-го дня гестации, и его появление в моче женщины является тестом на наличие беременности. В течение первого триместра беременности концентрация гормона в плазме крови беременной женщины интенсивно нарастает до максимума на 9-12-й неделях (рис. 18.8). Во время беременности стабильный уровень концентрации эстрогенов и прогестерона в плазме крови поддерживает нормальное функциональное состояние эндометрия. Это обеспечивается регулирующим эффектом хорионического гонадотропина. С начала второго триместра беременности плацента способна самостоятельно продуцировать достаточное количество эстрогенов и прогестерона. С этого периода концентрация хорионического гонадотропина в плазме крови беременной женщины постепенно снижается, а желтое тело может функционировать без его регулирующего влияния. В этот период развития плода физиологическая роль гормона заключается в стимуляции секреции клетками Лейдига фетального тестостерона, а клетками надпочечников - дегидроэпиандростерона. Эти гормоны необходимы для нормального развития наружных половых органов у плодов, т. е. становлению фенотипического пола.

Роль эстрогенов во время беременности. Основным эстрогеном в период беременности является эстриол. В меньшем количестве синтезируются эстрадиол-17 β и эстрон-17 β . В поздний период беременности концентрация эстриола в плазме крови женщины составляет 400 нМ/л, а эстрадиола - порядка 50 нМ/л. Плацентарный синтез эстриола обеспечивается 16 α -гидрокси-дегидроэпиандростероном, который поступает только от плода, а источником эстрадиола-17 β и эстрона-17 β является дегидроэпиандростерон матери и плода. Поэтому нормальная концентрация эстрогенов в моче беременной женщины отражает нормальное функционирование фетоплацентарной единицы.

Роль прогестерона в развитии плода во время беременности. В течение беременности желтое тело секретирует прогестерон, который является наиболее важным гормоном в отношении сохранения жизнеспособности плода во время его развития в полости матки. Примерно с 12-й недели беременности в плазме крови беременной женщины сохраняется постоянный повышенный уровень прогестерона, который достигает концентрации порядка 500 нМоль/л во втором и третьем триместрах беременности (см. рис. 18.8). Гормон снижает сократительные свойства миометрия во время беременности, поскольку тормозит функцию всей системы окситоциновых рецепторов в матке. К концу беременности происходит «смещение» содержания в плазме крови половых гормонов в сторону эстрогенов, которые резко увеличивают чувствительность миометрия к окситоцину. Под действием окситоцина повышается сократительная активность мускулатуры матки, и начинаются роды.

Человеческий хорионический соматомаммотропин - белковый гормон, вырабатывается специализированными клетками плаценты. Физиологическая роль гормона обусловлена регуляцией углеводного и белкового обмена во время беременности и обеспечении нормального роста плода, а также развития молочных желез и стимуляции лактогенеза на его ранней стадии после родов. Во время беременности концентрация гормона в плазме крови постепенно нарастает, достигая максимума в позднем периоде беременности, и резко снижается сразу же после родов. Нормальная концентрация этого гормона в плазме крови беременной женщины является основным индикатором нормального развития плода. Имеется прямая зависимость нарастания концентрации гормона в плазме крови беременной женщины по мере увеличения массы плаценты, однако этот феномен не получил объяснения.



Рис. 18.8. Динамика содержания в плазме крови уровня человеческого хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрогенов в различные сроки беременности. Во время беременности постоянно возрастает уровень эстрогена в плазме крови. В первом триместре его основным источником являются клетки желтого тела. В этот же период беременности увеличивается концентрация прогестерона в плазме крови, который продуцируется в плаценте. С началом второго триместра, когда желтое тело прекращает функционировать, основным источником эстрогенов и прогестерона является плацента

По структуре и функции гормон идентичен пролактину аденогипофиза и поэтому имеет другое название: *человеческий плацентарный лактоген*. Действие гормона на ткани идентично гормону роста, поскольку они имеют одинаковую молекулярную структуру. Гормон стимулирует захват протеинов клетками тканей и усиливает рост тела плода. Этот гормон обладает также липолитическим действием, что позволяет организму беременной

женщины использовать запасы жира в ее организме как альтернативный источник энергии при дефиците белков и углеводов. На ранних этапах беременности недостаточная секреция гормона в плаценте может стать причиной спонтанного аборта, а на поздних - служит показателем недостаточной секреторной функции плаценты.

Физиологическая роль пролактина во время беременности. В период беременности секреция пролактина в гипофизе женщины прогрессивно увеличивается, превышая в 10 раз его содержание в крови не беременной женщины. Функция гормона проявляется в совместном действии эстрогена и прогестерона на развитие секреторных отделов молочных желез у беременной женщины. Во время всего периода беременности высокая концентрация в плазме крови беременной женщины эстрогенов и прогестерона тормозит продукцию молока в молочных железах под влиянием пролактина. Пролактин резко усиливает продукцию молока лишь после снижения в плазме крови эстрогенов и прогестерона, что имеет место непосредственно перед родами. Высокий же уровень пролактина в плазме крови у кормящей женщины тормозит в ранний период после родов начало овариального цикла, что обуславливает аменорею послеродового периода.

Релаксин секретируется клетками желтого тела, а в поздние сроки - децидуальными клетками эндометрия. Функция гормона заключается в подготовке родовых путей к родам: расслабление тазовых связок и особенно шейки матки.

18.5. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА РОДОВ И ЛАКТАЦИИ

Роды

Физиологический процесс, возникающий в конце беременности, когда плод через родовые пути женщины изгоняется из матки, называется родами. На протяжении беременности гладкие мышечные клетки миометрия повышают чувствительность к стимулирующему действию эстрогенов: увеличиваются размер и масса гладких мышечных клеток матки, передача возбуждения между клетками осуществляется через щелевые контакты. Во время беременности физиологическое действие прогестерона на мембрану гладкомышечных клеток миометрия проявляется в гиперполяризации мембранного потенциала. Гиперполяризация блокирует потенциалзависимые кальциевые ионные каналы в мембране гладкомышечных клеток, и, таким образом, исключается возможность их сокращения во время беременности.

Гладкие мышцы матки во время родов являются главной тканью-мишенью для действия гормона нейрогипофиза - окситоцина. Физиологический механизм повышения чувствительности миометрия к окситоцину заключается в следующем. Во время третьего триместра беременности концентрация эстрогенов и прогестерона в плазме крови беременной женщины достигает плато. Однако в соотношении эстрогены/прогестерон последний доминирует и, таким образом, тормозит сокращение матки. Синтез окситоцина в децидуальной оболочке эндометрия стимулирует высвобождение простагландина PGF_{2α}, который вызывает лютеолиз желтого тела. Прекращение функции желтого тела приводит к снижению концентрации прогестерона в плазме крови беременной женщины к концу третьего триместра беременности. Примерно за 24 часа до начала родов в плазме крови беременной женщины в соотношении концентрации эстрогены/прогестерон начинают доминировать эстрогены. Понижение концентрации прогестерона в плазме крови восстанавливает возбудимость гладкомышечных клеток матки. Эстрогены активируют продукцию в миометрии простагландинов, увеличение концентрации которых стимулирует образование в гладкомышечных клетках матки рецепторов окситоцина. В результате в течение нескольких часов, предшествующих началу родов, плотность окситоциновых рецепторов на мембране гладкомышечных клеток матки увеличивается примерно в 200 раз, возрастает количество нексусов между гладкими

мышечными клетками матки. Эти процессы являются основой механизма повышения чувствительности миометрия к окситоцину. Пик плотности окситоциновых рецепторов на мембране гладкомышечных клеток матки приходится на ранний период родовой деятельности, поэтому с началом родовой деятельности окситоцин начинает стимулировать сокращение матки при такой его концентрации в плазме крови, которой недостаточно для активации ее сокращений вне периода беременности. Во время родовой деятельности потенциалы действия в клетках миометрия распространяются по гладкомышечному сингицию, что является источником координированных сокращений отделов матки во время родов.

После родов концентрация окситоциновых рецепторов в миометрии интенсивно снижается, только за первые 24 часа концентрация мРНК, контролирующей синтез окситоциновых рецепторов в гладкомышечных клетках матки, снижается примерно в 7 раз. Это обусловлено тем, что отторжение плаценты во время родов вызывает резкое снижение концентрации эстриола в плазме крови женщины, в результате снижается продукция простагландинов и уровень мРНК в клетках миометрия, контролирующей образование окситоциновых рецепторов. Снижение количества окситоциновых рецепторов в тканях матки в послеродовой период исключает активацию ее сокращений во время лактации, когда рефлекторно возрастает уровень окситоцина в плазме крови.

Лактация

Развитие молочных желез во время беременности регулируется гормонами пролактином, эстрогенами и прогестероном, под действием которых стимулируется развитие протоков, долей и альвеол молочных желез, а следовательно, их подготовка к периоду вскармливания ребенка после родов материнским молоком. Физиологические эффекты пролактина на молочные железы включают их рост и развитие (маммогенез), синтез молока (лактогенез) и поддержание секреции молока (галактопоез). В ранние сроки беременности гипертрофия структурных элементов протоков, долей и альвеол в молочных железах происходит под влиянием эстриола и прогестерона. В ткани молочных желез во время беременности синтезируются специфические факторы роста, в частности эпидермальный фактор роста, трансформирующийся в α -фактор роста. Молочные железы способны продуцировать молоко с четвертого месяца беременности, поскольку к этому времени полностью завершается развитие протоков и долей и происходит дифференциация альвеол. Основная функция пролактина в процессе лактогенеза - стимуляция транспорта из плазмы крови в цитоплазму секреторных клеток альвеол молочной железы аминокислот, синтез секреторными клетками белков молока (казеин, α -лактальбумин), транспорт глюкозы внутрь альвеолярных клеток и синтез молочного сахара лактозы. В период беременности пролактин не стимулирует секрецию молока в молочных железах, поскольку эстрогены, и особенно прогестерон, тормозят действие пролактина на секреторные клетки молочных желез. После родов в плазме крови матери происходит снижение концентрации прогестерона, и пролактин начинает стимулировать секрецию молока в альвеолярных клетках. Во время лактации в секреторных отделах секретируются вода, электролиты, жиры, α -лактоальбумин, казеин, сывороточный альбумин, лактоферрин, лизоцим, лактоза, антитела IgA.

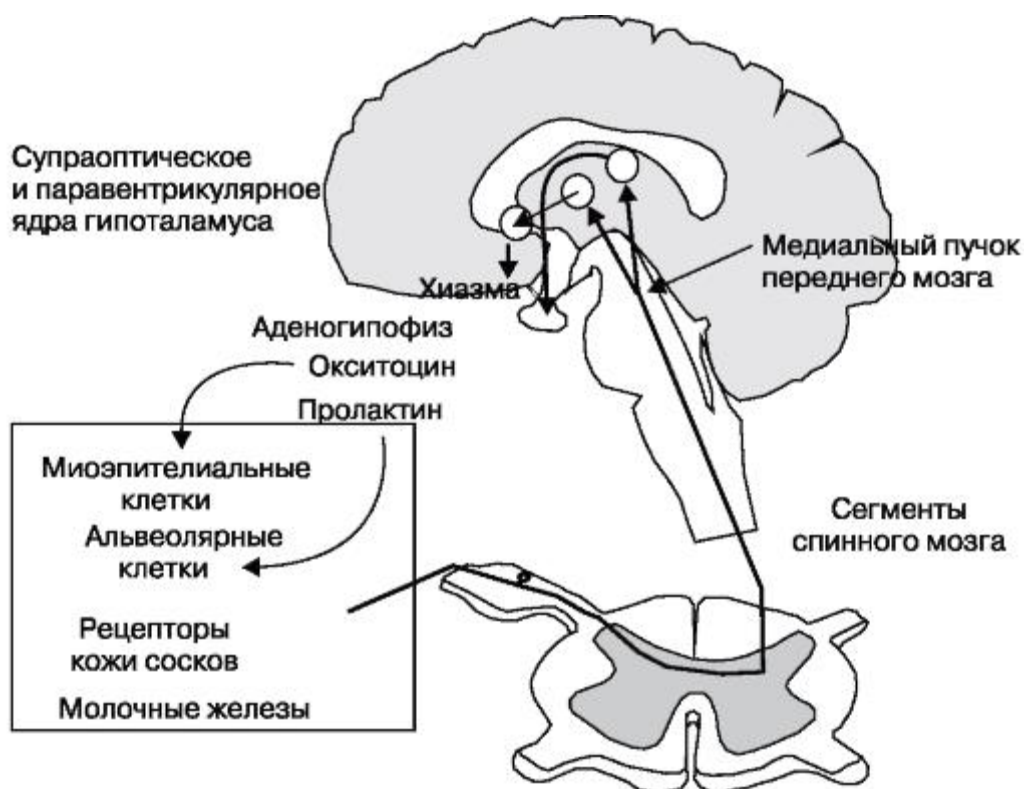


Рис. 18.9. Схема регуляции продукции окситоцина и пролактина во время кормления (нейроэндокринный рефлекс). Раздражение рецепторов кожи сосков во время кормления вызывает активацию нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса и повышает концентрацию окситоцина и пролактина в плазме крови

Нейроэндокринный рефлекс выделения молока. Во время кормления ребенка грудью рефлекторно возникает сокращение миоэпителиальных клеток альвеол молочных желез у кормящей женщины, и молоко выдавливается из них в протоки молочных желез. Рефлекторное выделение молока у матери из секреторных отделов молочных желез во время кормления ребенка грудью называется *нейроэндокринным рефлексом* (рис. 18.9). Стимуляция тактильных рецепторов кожи сосковой области вызывает поток афферентных сигналов к нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, секретирующих окситоцин. В ответ на поступающие афферентные сигналы нейроны гипоталамуса генерируют электрическую активность в среднем каждые 5-15 минут в виде короткого длительностью 3-4 секунды высокочастотного разряда потенциалов действия. Во время каждого залпа активности нейросекреторных клеток гипоталамуса потенциалы действия достигают терминалей нейронов, локализованных в нейрогипофизе, и в плазму крови кормящей ребенка женщины выделяется окситоцин, который при взаимодействии с рецепторами мембраны миоэпителиальных клеток секреторных отделов молочных желез вызывает выброс молока из миоэпителиальных клеток. Механизм обусловлен участием вторичного посредника инозитол-3-фосфата, который открывает кальциевые ионные каналы саркоплазматического ретикулума и повышает концентрацию ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках с их последующим сокращением. У кормящей женщины в среднем через 30-60 секунд после начала кормления ребенка грудью молоко начинает активно выделяться в протоки молочной железы.

Контрольные вопросы

1. Как происходит гормональная регуляция сперматогенеза?
2. Каков физиологический механизм эрекции и семяизвержения?
3. Как происходит гормональная регуляция овариального цикла?
4. Как происходит гормональная регуляция менструального цикла?
5. Что такое оплодотворение? Раскройте понятие беременности, охарактеризуйте функции гормонов плаценты.

6. Как происходит гормональная регуляция родов и лактации?

ГЛАВА 19. ФУНКЦИИ СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ

Сенсорные системы являются частью нервной системы, служащей для получения и анализа информации, поступающей из внешней и внутренней среды. Чувственное познание человека ограничено следующими сенсорными системами: соматовисцеральной, зрительной, слуховой, вестибулярной, вкусовой, обонятельной. Все они имеют несколько уровней переработки информации: периферические рецепторы, проводящие пути, переключательные ядра, первичная проекционная область коры, вторичная сенсорная кора.

Главными функциями сенсорных систем являются:

- 1) формирование ощущений и восприятие действующих раздражителей;
- 2) контроль за исполнением произвольных движений;
- 3) контроль деятельности внутренних органов;
- 4) поддержание необходимого для бодрствования уровня активности мозга.

Ощущение представляет собой элементарную чувственную реакцию человека на действующий стимул (ощущение света, звука, холода, прикосновения и т. п.). Однородные сенсорные стимулы вызывают субъективно одинаковые ощущения, совокупность которых обозначается термином *модальность*. Самостоятельными модальностями являются осязание, зрение, слух, обоняние, вкус, чувство холода или тепла, боли, вибрации, ощущение положения конечностей и мышечной нагрузки. Внутри модальностей могут существовать разные качества, или субмодальности, например, во вкусовой модальности различают сладкий, соленый, кислый и горький вкус.

Восприятие - следующая после ощущения ступень чувственного познания, которое складывается из:

- 1) действия раздражителя на периферические рецепторы;
- 2) кодирования информации путем преобразования энергии стимула в электрические сигналы - потенциалы действия;
- 3) переработки передаваемых сигналов на всех уровнях сенсорной системы;
- 4) возникновения субъективной реакции, заключающейся во внутреннем представлении действующего раздражителя в виде образа или словесного описания.

19.1. ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ

Сенсорная специфичность системы по отношению к определенному виду энергии определяется, прежде всего, свойствами ее рецепторов. Область, занимаемая совокупностью рецепторов, принадлежащих одному сенсорному нейрону, называется *рецептивным полем*.

Классификации рецепторов

Рецепторы различают по специфической чувствительности к стимулам, строению и местоположению. Специфическая чувствительность рецепторов к раздражителям разной природы определяется механизмом управления ионными каналами их мембраны. Стимулы, к которым рецепторы наиболее чувствительны, называются адекватными.

Механорецепторы раздражаются деформацией мембраны при давлении или растяжении (тактильные рецепторы кожи, проприоцепторы мышц и сухожилий, слуховые и вестибулярные рецепторы внутреннего уха, барорецепторы и волноморецепторы кровеносных сосудов). Хеморецепторы возбуждаются вследствие присоединения к ним определенных химических молекул (обонятельные и вкусовые рецепторы, хемочувствительные рецепторы внутренних органов и кровеносных сосудов). Адекватным раздражителем для фоторецепторов сетчатки глаза является энергия фотонов, для терморецепторов - изменения действующей температуры. Большинство рецепторов возбуждается в ответ на стимулы только одной физической природы - это

мономодальные рецепторы. Наряду с ними существуют полимодальные рецепторы, реагирующие на раздражители разной природы (некоторые болевые рецепторы, или ноцицепторы и терморепцепторы).

Рецепторы подразделяют на первичные, являющиеся специализированными окончаниями чувствительного нейрона, и вторичные, представляющие собой клетки эпителиального происхождения. Первичные рецепторы способны генерировать потенциалы действия (обонятельные, болевые, терморепцепторы, большинство механорецепторов кожи, проприоцепторы и большинство интерорецепторов внутренних органов). Вторичные рецепторы реагируют на раздражитель только возникновением рецепторного потенциала и выделением медиатора, действующего на сенсорные нейроны (вкусные, слуховые, вестибулярные рецепторы, хемочувствительные клетки синокаротидного клубочка). Фоторепцепторы, имеющие общее происхождение с нервными клетками, обычно относят к первичным рецепторам, но отсутствие у них способности генерировать потенциалы действия указывает на их сходство с вторичными рецепторами.

В зависимости от источника адекватных стимулов рецепторы подразделяют на наружные и внутренние, или экстерорецепторы и интерорецепторы. Первые стимулируются при действии раздражителей внешней среды (электромагнитные и звуковые волны, давление, действие пахучих молекул), а вторые - внутренней (висцерорецепторы внутренних органов, а также проприоцепторы и вестибулярные рецепторы). В зависимости от того, действует стимул на расстоянии или непосредственно на рецепторы, их подразделяют на дистантные и контактные.

Преобразование энергии раздражителя в рецепторах

Под действием адекватного стимула мембрана рецепторов деполяризуется, что определяют как *рецепторный потенциал* (в фоторепцепторах он представляет собой гиперполяризацию). При достижении критической деполяризации потенциал становится генераторным, т. е. вызывающим образование потенциалов действия. Сенсорные нейроны передают информацию в ЦНС с помощью потенциалов действия, возникающих в ближайшем перехвате Ранвье миелинизированных волокон или вблизи рецепторов безмиелинового волокна. Наименьшая сила адекватного стимула, достаточная для генерации потенциалов действия, определяется как *абсолютный порог* сенсорного нейрона. Минимальное изменение силы стимула, сопровождающееся значимым изменением реакции сенсорного нейрона, представляет собой *дифференциальный порог* чувствительности.

Информация о силе раздражителя кодируется двумя способами: частотой потенциалов действия в сенсорном нейроне (частотное кодирование) и числом возбужденных сенсорных нейронов. Амплитуда рецепторного потенциала пропорциональна силе раздражителя, а с ее увеличением над пороговым значением возрастает частота генерации потенциалов действия. Первичные сенсорные нейроны одной модальности различаются порогом возбуждения, и на действие слабых стимулов отвечают только самые чувствительные из них. При увеличении силы раздражителя возбуждаются еще и нейроны с более высоким порогом раздражения, что сказывается на субъективной оценке интенсивности раздражения.

Длительность ощущения зависит от реального времени между началом и прекращением воздействия на рецепторы. При длительном действии стимула порог чувствительности некоторых рецепторов может повышаться, что определяется как *адаптация рецепторов*. Различают быстро адаптирующиеся (например, тактильные рецепторы кожи) и медленно адаптирующиеся (например, проприоцепторы мышц и сухожилий) рецепторы.

Переработка информации в переключательных ядрах

В переключательных ядрах имеются тормозные интернейроны, которые активируются нейронами предыдущего уровня. Тормозные интернейроны подавляют активность соседних релейных нейронов переключательного ядра, тем самым выделяя

линию дальнейшей передачи избранных сигналов и подчеркивая контраст между возбужденными и тормозимыми нейронами. Этот механизм переработки сигналов получил название *латерального торможения* (торможение вбок).

Высшие уровни сенсорной системы регулируют переработку информации в переключательных ядрах путем *нисходящего торможения* или *усиления* передаваемых сигналов. Нисходящее торможение (рис. 19.1) состоит в активации тормозных интернейронов, повышающих порог синаптической передачи. В результате уменьшается частота передаваемых на следующий уровень сигналов, а сенсорное ощущение ослабляется (регуляция по механизму отрицательной обратной связи).

При нисходящем усилении передаваемых сигналов используются возбуждающие интернейроны переключательного ядра, которые активируются нейронами высшего иерархического уровня. Вследствие этого порог синаптической передачи понижается, что делает возможным прохождение относительно слабых сигналов к следующему иерархическому уровню (положительная обратная связь). Одновременное использование механизмов отрицательной и положительной обратной связи позволяет освободиться от избыточной информации, подавить «шум», т. е. нейронную активность, не содержащую физиологически значимых сообщений, и одновременно выделить и усилить сигналы, на которых будет сосредоточено внимание.

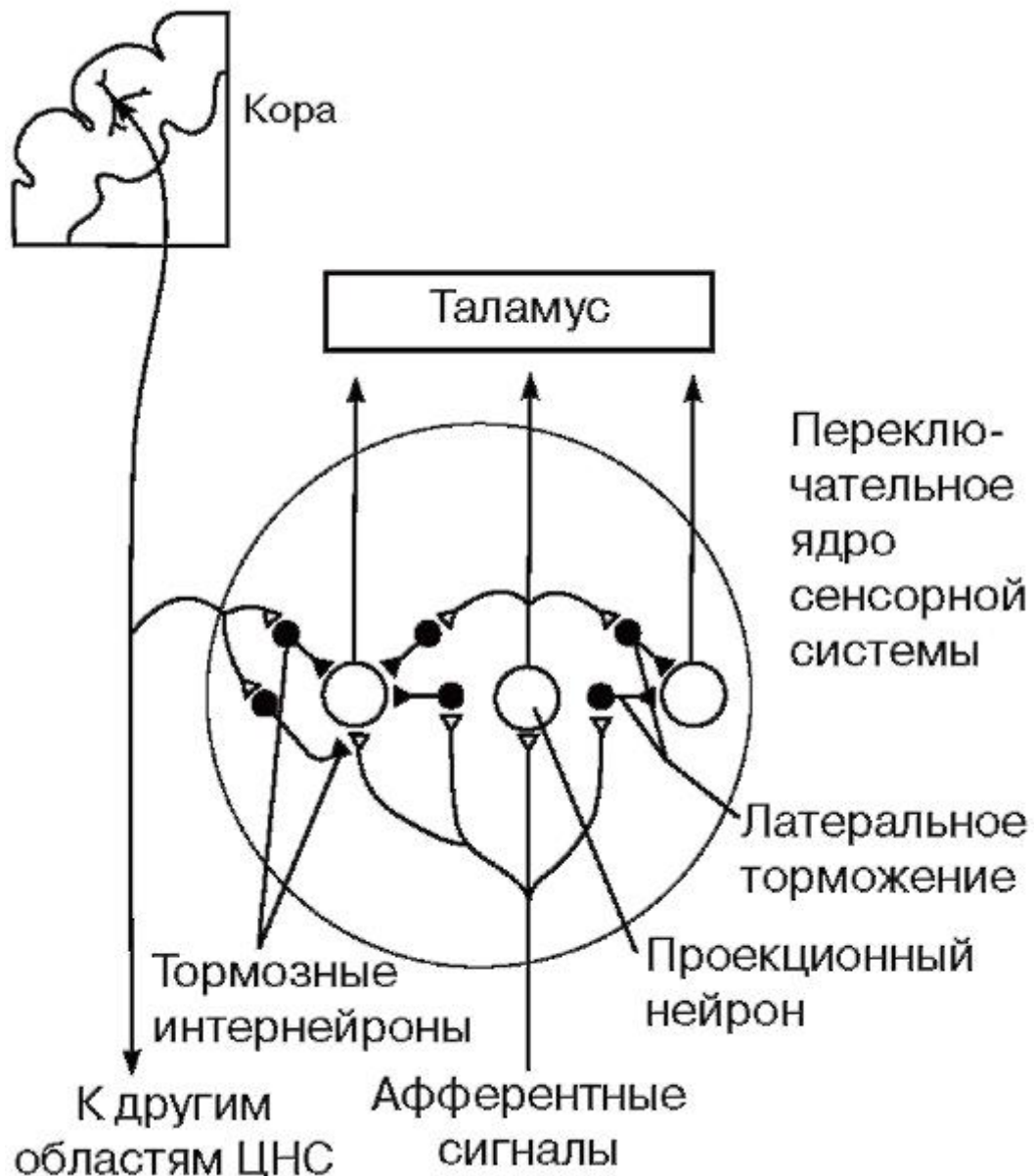


Рис. 19.1. Схема нисходящего торможения в сенсорных системах. Передачу афферентных сигналов от одного иерархического уровня сенсорной системы к другому в переключаемых ядрах регулируют высшие иерархические уровни. На схеме показан принцип нисходящего торможения коры, которое осуществляется с помощью тормозных интернейронов (выделены черным цветом) переключаемого ядра. Возбуждение тормозных интернейронов под влиянием коры препятствует передаче афферентных сигналов в переключаемом ядре

Большинство раздражителей возбуждает одновременно разные типы рецепторов. Информация о компонентах комплексного раздражителя передается одновременно по нескольким параллельным путям, каждый из которых относится к определенной субмодальности, как, например, форма, движение или цвет наблюдаемого зрительного объекта. Каналы, используемые для передачи обособленной информации на следующий уровень, не дублируют друг друга (принцип многоканальности). Высокая топическая упорядоченность нейронных переключений обеспечивает поступление информации от каждого рецептивного поля к соответствующим именно ему кортикальным колонкам проекционной коры.

В коре происходит объединение информации о разных субмодальностях, что создает целостное восприятие действующего раздражителя.

Субъективное сенсорное восприятие

Сенсорная система воспринимает действие адекватного стимула в ограниченном диапазоне значений его силы. Абсолютный порог ощущения соответствует наименьшему по интенсивности стимулу, способному вызвать у человека соответствующее ощущение. Величина, по которой человек различает стимулы надпорогового диапазона, получила название дифференциального порога, или порога различения. Ощущаемый прирост интенсивности раздражения (дифференциальный порог) должен превышать ранее действовавший стимул на определенную и постоянную величину, что сформулировано в законе Вебера как $\delta S/S = k$, где S - раздражение; δS - его ощущаемый прирост; k - постоянная величина.

Закон Вебера справедлив для разных модальностей в границах раздражения средней силы, а при слабых и сильных стимулах способность к различению силы стимулов снижается. В ступенчатой шкале интенсивности ощущений за ноль принимается величина абсолютного порога, а зависимость между интенсивностью стимула и ощущением выражается как: $E = k \times \log(S / S_0)$, где E - интенсивность ощущения; k - постоянная величина; S - интенсивность стимула; S_0 - абсолютный порог. Эта зависимость, получившая название закона Вебера-Фехнера, показывает, что линейное увеличение интенсивности ощущения отражает логарифмический рост интенсивности стимула. Закон Вебера-Фехнера характеризует субъективную способность человека различать действующие стимулы (шкала различения), но не оценивает саму интенсивность ощущений, поскольку этот закон основан на допущении равенства любых ее приростов как к слабым, так и к сильным стимулам.

Субъективная оценка интенсивности раздражителя (качественное различие) возрастает при увеличении разницы между пороговой и действующей силой стимула (количественное различие). Для оценки интенсивности ощущений всего диапазона используется шкала Стивенса, устанавливающая зависимость ощущений от силы стимула в виде степенной функции: $E = k(S - S_0)^n$, где E - интенсивность ощущения; S - действующая сила стимула; S_0 - абсолютный порог; k - константа шкалы; n - показатель степени, который зависит от сенсорной модальности (например, для восприятия светового ощущения он составляет 0,33, громкости звука - 0,6, а для проприоцептивных ощущений - 1,7).

19.2. СОМАТОВИСЦЕРАЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

Соматовисцеральная система перерабатывает сенсорную информацию нескольких модальностей, получая ее от кожи, мышц, суставов, внутренних органов и кровеносных сосудов. Она содержит разные типы рецепторов: механорецепторы, терморецепторы, хеморецепторы, осморецепторы, ноцицепторы. Поступающая от них информация передается в соматосенсорную кору, занимающую постцентральные извилины мозга и организованную топически.

Тактильная чувствительность

Чувство осязания появляется при раздражении механорецепторов кожи, представленных свободными нервными окончаниями либо инкапсулированными, т. е. заключенными в капсулу из соединительной ткани или видоизмененных клеток эпидермиса. Свободные нервные окончания иннервируют волосяные фолликулы пушковых и грубых волос, они возбуждаются при смещении или подергивании волос. Вторая разновидность свободных нервных окончаний реагирует на слабое раздражение кожи, вызывающее ощущения щекотки или зуда.

Среди инкапсулированных окончаний различают тельца Пачини, Мейснера, Руффини, диски Меркеля, тактильные тельца Пинкуса-Игго, колбы Краузе. В зависимости от строения и формы капсулы нервные окончания подвержены наиболее сильному воздействию в результате перпендикулярного давления либо бокового смещения капсулы, которая играет роль механического преобразователя энергии внешних стимулов. Большинство инкапсулированных рецепторов содержится в лишенной волос коже пальцев рук и ног, ладоней и подошв, лица, губ, языка, сосков и половых органов.

Быстро адаптирующиеся (фазные) рецепторы возбуждаются только в момент смещения кожи или волос и служат датчиками скорости воздействия стимула (тельца Мейснера, Пачини) Медленно адаптирующиеся (тонические) рецепторы не прекращают генерировать потенциалы действия при продолжительном действии раздражителя, если он оказывает давление на кожу (тельца Руффини, диски Меркеля).

Инкапсулированные рецепторы иннервируются миелиновыми волокнами сенсорных нейронов, которые проводят нервные импульсы в ЦНС со скоростью около 30-70 м/с. Немиелинизированные волокна передают потенциалы действия от свободных нервных окончаний со значительно меньшей скоростью - около 1 м/с, поэтому ощущение действующего на них стимула возникает относительно позже. Центральные отростки первичных сенсорных нейронов входят в спинной мозг в составе задних корешков и разделяются в задних рогах спинного мозга на коллатерали. Восходящие коллатерали достигают переключающих ядер заднего столба продолговатого мозга, откуда специфическая информация передается на противоположную сторону мозга по лемнисковому пути, поступает к проекционным ядрам таламуса, а затем в соматосенсорную кору, с участием которой формируется чувство осязания.

Проприоцептивная чувствительность

Проприоцептивные ощущения позволяют воспринимать изменения положения отдельных частей тела в покое и при движении. Они используются для контроля позы и точности произвольных движений, помогают дозировать силу мышечных сокращений. Проприоцепторы представлены интрафузальными волокнами мышц (датчики длины мышцы), сухожильными рецепторами Гольджи (датчики напряжения мышцы) и механорецепторами суставных капсул, изменяющими фоновую активность при сгибании или разгибании конечности в суставе.

Афферентная информация от проприоцепторов поступает в спинной мозг и без переключения в нем передается по восходящим путям к ядрам задних столбов продолговатого мозга. Расположенные там сенсорные нейроны второго порядка передают

информацию по лемнисковому пути на противоположную сторону мозга к проекционным ядрам таламуса. Нейроны переключательных ядер таламуса образуют соматотопическую проекцию на соматосенсорную кору, с помощью которой формируются проприоцептивные ощущения. Сенсорные сигналы от проприоцепторов мышц лица и головы следуют в ЦНС по чувствительным волокнам черепных нервов, а в соматосенсорную кору информация поступает по лемнисковому пути.

Температурная чувствительность

Ощущения тепла или холода возникают при раздражении одной из двух разновидностей температурных рецепторов, представленных в коже свободными нервными окончаниями. Распределение и свойства этих рецепторов описаны в главе 15. Нервные импульсы от кожных терморецепторов поступают в спинной мозг, в задних рогах которого расположены сенсорные нейроны второго порядка. Их аксоны переходят на противоположную сторону спинного мозга, входя в состав спиноретикулярного и спиноталамического путей.

Спиноталамический путь направляется к задним вентролатеральным ядрам таламуса, на нейронах которых конвергируют проводящие пути температурной и тактильной чувствительности. Благодаря такой конвергенции человек способен определить, на какую часть поверхности тела подействовал температурный стимул. Спиноретикулярный тракт доставляет возбуждение от терморецепторов к ретикулярной формации и принадлежит к неспецифической части сенсорной системы. Ретикулярная формация вместе с неспецифическими ядрами таламуса активирует одновременно многие регионы коры, определяя общую активность мозга и уровень бодрствования. Повышение притока афферентной информации от терморецепторов, например, при приеме холодного душа, оказывает на человека тонизирующее влияние.

Болевая чувствительность

Боль определяется как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. В отличие от других сенсорных модальностей боль всегда субъективно неприятна и служит не столько источником информации об окружающем мире, сколько сигналом повреждения или болезни. Болевая чувствительность побуждает к прекращению контактов с повреждающими факторами среды.

Болевые рецепторы, или ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания, расположенные в коже, слизистых оболочках, мышцах, суставах, надкостнице и во внутренних органах. Чувствительные окончания принадлежат тонким миелиновым либо безмякотным волокнам, что позволяет человеку отличить раннюю боль, короткую и острую, возникающую при проведении импульсов по миелиновым волокнам, от поздней, тупой и длительной боли, в случае медленной передачи сигналов по безмякотным волокнам. Ноцицепторы относятся к полимодальным рецепторам, они могут активироваться стимулами разной природы: механическими (удар, порез, укол, щипок), термическими (действие горячих или холодных предметов), химическими (изменение концентрации ионов водорода, действие гистамина, брадикинина). Порог чувствительности ноцицепторов высок, поэтому лишь достаточно сильные стимулы вызывают возбуждение первичных сенсорных нейронов: порог болевой чувствительности для механических стимулов примерно в тысячу раз превышает порог тактильной чувствительности.

Центральные отростки первичных сенсорных нейронов входят в спинной мозг в составе задних корешков и образуют синапсы с нейронами второго порядка, расположенными в задних рогах спинного мозга. Аксоны нейронов второго порядка переходят на противоположную сторону спинного мозга, где образуют спиноталамический и спиноретикулярный тракты. Спиноталамический тракт оканчивается на нейронах нижнего заднелатерального ядра таламуса, где происходит конвергенция проводящих путей болевой и тактильной чувствительности. Нейроны

таламуса образуют проекцию на соматосенсорную кору: этот путь обеспечивает осознаваемое восприятие боли, позволяет определять интенсивность стимула и его локализацию.

Волокна спиноретикулярного тракта оканчиваются на нейронах ретикулярной формации, взаимодействующих с медиальными ядрами таламуса. При болевом раздражении нейроны медиальных ядер таламуса оказывают модулирующее влияние на обширные регионы коры и структуры лимбической системы, что приводит к повышению поведенческой активности человека, сопровождается эмоциональными и вегетативными реакциями. Если спиноталамический путь служит для определения сенсорных качеств боли, то спиноретикулярный путь играет роль сигнала общей тревоги, оказывает на человека общее возбуждающее действие.

Субъективную оценку боли определяет соотношение нейронной активности обоих путей и зависящая от нее активация антиноцицептивных нисходящих путей, способных изменить характер проведения сигналов от ноцицепторов. В сенсорную систему болевой чувствительности встроен эндогенный механизм ее уменьшения путем регуляции порога синаптических переключений в задних рогах спинного мозга («ворота боли»). Здесь на передачу возбуждения влияют нисходящие волокна нейронов серого вещества вокруг водопровода, голубого пятна и некоторых ядер срединного шва. Медиаторы этих нейронов (энкефалин, норадреналин, серотонин) тормозят активность нейронов второго порядка в задних рогах спинного мозга, чем уменьшают проведение афферентных сигналов от ноцицепторов.

Аналгезирующим (обезболивающим) действием обладают опиатные пептиды (дайнорфин, эндорфины), синтезируемые в гипоталамусе и действующие на нейроны лимбической системы и медиальную область таламуса. Секретция опиатных пептидов повышается при эмоциях, стрессе, продолжительных физических нагрузках, у беременных женщин незадолго перед родами, а также в результате психотерапевтического воздействия, акупунктуры. Опиатные пептиды стимулируют антиноцицептивные механизмы, повышая порог болевой чувствительности. Баланс между ощущением боли и ее субъективной оценкой осуществляется в лобных областях мозга, участвующих в восприятии болевых стимулов. При поражении лобных долей (например, в результате травмы или опухоли) порог болевой чувствительности не изменяется, и поэтому сенсорный компонент болевого восприятия сохраняется неизменным, однако субъективная эмоциональная оценка боли становится иной: она начинает восприниматься лишь как сенсорное ощущение, а не как ст

Висцеральная чувствительность
Большая часть афферентной информации от висцерорецепторов не осознается и служит для рефлекторной регуляции вегетативных процессов в организме человека. В зависимости от чувствительности к адекватным стимулам висцерорецепторы подразделяются на механорецепторы, хеморецепторы, терморецепторы, осморорецепторы и ноцицепторы. Информация от висцерорецепторов поступает в ЦНС двумя путями: от сенсорных нейронов чувствительных ганглиев и по чувствительным афферентным волокнам, имеющимся в составе эфферентных симпатических и парасимпатических нервов.

Осознаваемые ощущения, вызванные раздражением висцеральных механорецепторов, чаще всего обусловлены изменениями в пищеварительном тракте. Растяжение желудка пищей вызывает ощущение сытости, растяжение стенок кишечника газами - ощущение дискомфорта и тяжести в области живота, а растяжение прямой кишки каловыми массами осознается как позыв к дефекации. Импульсация от механорецепторов, расположенных в стенке мочевого пузыря, ощущается субъективно как позыв к его опорожнению.

Висцеральные хеморецепторы дуги аорты и синокаротидной области раздражаются изменениями концентрации углекислого газа, кислорода и водородных ионов. Активация рецепторов может ощущаться опосредованно как головокружение или удушье.

Раздражение периферических осморецепторов бассейна воротной вены способствует возникновению жажды. Аfferентная информация от висцеральных терморецепторов служит причиной ощущений жара или озноба.

Боль, возникающая при раздражении ноцицепторов внутренних органов, называется висцеральной, в отличие от соматической боли, вызванной раздражением болевых рецепторов в коже, мышцах, суставах и костях. Острую висцеральную боль может вызвать сильное растяжение полых органов вследствие закупорки выходных протоков желчного пузыря, мочеточников, в результате непроходимости кишечника, а также спастических сокращений гладких мышц. При воспалительных процессах во внутренних органах выделяются биологически активные вещества, которые раздражают ноцицепторы и служат причиной болевых ощущений.

Висцеральная чувствительность

Большая часть аfferентной информации от висцерорецепторов не осознается и служит для рефлекторной регуляции вегетативных процессов в организме человека. В зависимости от чувствительности к адекватным стимулам висцерорецепторы подразделяются на механорецепторы, хеморецепторы, терморецепторы, осморецепторы и ноцицепторы. Информация от висцерорецепторов поступает в ЦНС двумя путями: от сенсорных нейронов чувствительных ганглиев и по чувствительным аfferентным волокнам, имеющимся в составе эfferентных симпатических и парасимпатических нервов.

Осознаваемые ощущения, вызванные раздражением висцеральных механорецепторов, чаще всего обусловлены изменениями в пищеварительном тракте. Растяжение желудка пищей вызывает ощущение сытости, растяжение стенок кишечника газами - ощущение дискомфорта и тяжести в области живота, а растяжение прямой кишки каловыми массами осознается как позыв к дефекации. Импульсация от механорецепторов, расположенных в стенке мочевого пузыря, ощущается субъективно как позыв к его опорожнению.

Висцеральные хеморецепторы дуги аорты и синокаротидной области раздражаются изменениями концентрации углекислого газа, кислорода и водородных ионов. Активация рецепторов может ощущаться опосредованно как головокружение или удушье. Раздражение периферических осморецепторов бассейна воротной вены способствует возникновению жажды. Аfferентная информация от висцеральных терморецепторов служит причиной ощущений жара или озноба.

Боль, возникающая при раздражении ноцицепторов внутренних органов, называется висцеральной, в отличие от соматической боли, вызванной раздражением болевых рецепторов в коже, мышцах, суставах и костях. Острую висцеральную боль может вызвать сильное растяжение полых органов вследствие закупорки выходных протоков желчного пузыря, мочеточников, в результате непроходимости кишечника, а также спастических сокращений гладких мышц. При воспалительных процессах во внутренних органах выделяются биологически активные вещества, которые раздражают ноцицепторы и служат причиной болевых ощущений.

Висцеральная чувствительность

Большая часть аfferентной информации от висцерорецепторов не осознается и служит для рефлекторной регуляции вегетативных процессов в организме человека. В зависимости от чувствительности к адекватным стимулам висцерорецепторы подразделяются на механорецепторы, хеморецепторы, терморецепторы, осморецепторы и ноцицепторы. Информация от висцерорецепторов поступает в ЦНС двумя путями: от сенсорных нейронов чувствительных ганглиев и по чувствительным аfferентным волокнам, имеющимся в составе эfferентных симпатических и парасимпатических нервов.

Осознаваемые ощущения, вызванные раздражением висцеральных механорецепторов, чаще всего обусловлены изменениями в пищеварительном тракте.

Растяжение желудка пищей вызывает ощущение сытости, растяжение стенок кишечника газами - ощущение дискомфорта и тяжести в области живота, а растяжение прямой кишки каловыми массами осознается как позыв к дефекации. Импульсация от механорецепторов, расположенных в стенке мочевого пузыря, ощущается субъективно как позыв к его опорожнению.

Висцеральные хеморецепторы дуги аорты и синокаротидной области раздражаются изменениями концентрации углекислого газа, кислорода и водородных ионов. Активация рецепторов может ощущаться опосредованно как головокружение или удушье. Раздражение периферических осморорецепторов бассейна воротной вены способствует возникновению жажды. Аfferентная информация от висцеральных терморецепторов служит причиной ощущений жара или озноба.

Боль, возникающая при раздражении ноцицепторов внутренних органов, называется висцеральной, в отличие от соматической боли, вызванной раздражением болевых рецепторов в коже, мышцах, суставах и костях. Острую висцеральную боль может вызвать сильное растяжение полых органов вследствие закупорки выходных протоков желчного пузыря, мочеточников, в результате непроходимости кишечника, а также спастических сокращений гладких мышц. При воспалительных процессах во внутренних органах выделяются биологически активные вещества, которые раздражают ноцицепторы и служат причиной болевых ощущений.

19.3. ЗРИТЕЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

Зрительное восприятие оставляет в памяти человека наибольшую часть его чувственных впечатлений об окружающем мире. Оно происходит в результате поглощения фоторецепторами сетчатки отраженной от окружающих предметов световой энергии - электромагнитных волн в диапазоне от 400 до 700 нм.

Проецирование световых лучей на сетчатку глаза

Световые лучи проходят через роговицу, жидкость передней камеры глаза, хрусталик и стекловидное тело, вместе образующие *оптическую систему глаза* (рис. 19.2). Свет преломляется, и на сетчатке возникает уменьшенное и перевернутое изображение наблюдаемого предмета. Этот процесс называется *рефракцией*. Преломляющая сила оптической системы глаза составляет около 58,6 диоптрий при рассматривании удаленных предметов и приблизительно 70,5 диоптрий - при фокусировании световых лучей, отраженных от близко расположенных предметов (1 диоптрия соответствует преломляющей силе линзы с фокусным расстоянием 1 м).



Рис. 19.2. Оптическая система глаза и проекция световых лучей на сетчатку. Световые лучи, отраженные от рассматриваемой части наблюдаемого объекта (точка

фиксации), преломляются оптическими средами глаза (роговица, передняя камера, хрусталик, стекловидное тело) и фокусируются в центральной ямке сетчатки. Проекция световых лучей на поверхность центральной ямки обеспечивает максимальную остроту зрения благодаря малым размерам рецептивных полей и отсутствию ганглиозных и биполярных клеток на пути прохождения световых лучей к фоторецепторам

Механизм, с помощью которого глаз настраивается на рассмотрение удаленных или близких предметов и в обоих случаях фокусирует их изображение на сетчатку, называется *аккомодацией*. Ее обеспечивают изменения кривизны хрусталика, зависимой от степени натяжения тонкой и прозрачной капсулы, которая переходит по краям в циннову связку, прикрепляющуюся к ресничному телу. Гладкие мышцы ресничного тела, управляемые парасимпатическими нейронами, регулируют натяжение цинновой связки: при полном расслаблении мышц связка натягивает капсулу хрусталика, заставляя его принимать максимально уплощенную форму, необходимую для рассмотрения далеких предметов. При сокращении ресничных мышц натяжение цинновой связки уменьшается, хрусталик в силу своей эластичности принимает более выпуклую форму и поэтому сильнее преломляет световые лучи, что, например, происходит во время чтения этого текста.

При максимальном сокращении ресничных мышц кривизна хрусталика максимальна, что позволяет фокусировать на сетчатке световые лучи, отраженные от ближайшей точки ясного видения. В связи с возрастным уменьшением диапазона аккомодации (интервала изменения преломляющей силы хрусталика) ближайшая точка ясного видения удаляется с 7 см у детей до примерно 40 см у пятидесятилетних. Возрастное уменьшение аккомодационной способности (*пресбиопия* или *возрастная дальнозоркость*) принуждает человека использовать при чтении очки с двояковыпуклыми линзами.

У большинства людей глаз имеет шарообразную форму, приспособленную для того, чтобы световые лучи фокусировались на сетчатке при любой преломляющей силе хрусталика, т. е. при рассматривании далеких и близких объектов. Эта универсальная рефракционная способность определяется как *эмметропия*. При удлиненной форме глаза изображение фокусируется перед сетчаткой и субъективно воспринимается нечетким (*близорукость* или *миопия*). Дефект ощущается при рассматривании удаленных предметов, тогда как световые лучи, отраженные от близко находящихся предметов, фокусируются точно на сетчатке благодаря ограничению механизма аккомодации. При характерной для *гиперметропии* (*дальнозоркости*) укороченной оптической оси глаза световые лучи фокусируются за сетчаткой, что принуждает ресничные мышцы к сокращению даже при рассматривании далеких предметов.

Поверхность роговицы не идеально сферична почти у всех людей, ее кривизна по вертикали выражена больше, чем по горизонтали. При значительном отклонении от идеальной пропорции возникает *астигматизм*, при котором часть лучей фокусируется на сетчатке, а остальные - за ее пределами, что ведет к искажению зрительного восприятия.

Интенсивность светового потока регулируется изменениями просвета зрачка. Ширина зрачка уменьшается при ярком свете благодаря сокращению кольцевых мышц, управляемых парасимпатическими волокнами глазодвигательного нерва. При слабом освещении зрачок расширяется с помощью радиальных мышц, получающих симпатическую иннервацию. Рефлекторно изменяя просвет зрачка, глаз защищается от избытка света, а увеличивая ширину зрачка, он повышает чувствительность зрительной системы к воспринимаемым стимулам. Сужение зрачков увеличивает глубину резкости, что позволяет лучше видеть удаленные предметы. При расширении зрачков глубина резкости снижается, а вместе с ней снижается *острота зрения*, которая характеризуется максимальной способностью глаза различать две соседние точки зрительного пространства как отдельные. В норме глаз различает две точки, видимые под углом в одну минуту при достаточно ярком освещении.

Зрительное поле представляет область, видимую обоими глазами в тот момент, когда они и голова неподвижны. При таком условии левая половина зрительного поля проецируется на носовую половину сетчатки левого глаза и височную половину сетчатки правого глаза. Соответственно, правая половина зрительного поля проецируется на носовую половину сетчатки правого глаза и височную половину сетчатки левого глаза. Поскольку оптическая система глаза перевортывает изображение, верхняя половина зрительного поля проецируется на нижнюю половину сетчатки, а нижняя половина зрительного поля - на верхнюю половину сетчатки. Пространственные координаты зрительного поля сохраняются при переработке информации в наружном колленчатом теле и зрительной коре (*ретинотопия* - рис. 19.3).

Подвижность глаз, позволяющая следить за перемещающимися объектами, обеспечивается сокращениями глазодвигательных мышц (двух косых и четырех прямых), причем оба глаза поворачиваются бинокулярно, т. е. содружественно. При рассмотрении близких предметов глазные оси сходятся (конвергенция глаз), а при рассмотрении далеких предметов - расходятся (дивергенция). При бинокулярном зрении каждая точка зрительного поля проецируется на соответствующие друг другу участки сетчатки обоих глаз, однако изображение на сетчатках левого и правого глаза немного различается, поскольку глаза занимают разную позицию по отношению к зрительному полю. Эта разница определяется как *поперечная диспарация*, она способствует преобразованию двумерного изображения на сетчатке в трехмерное изображение, создаваемое в процессе переработки зрительной информации в коре.

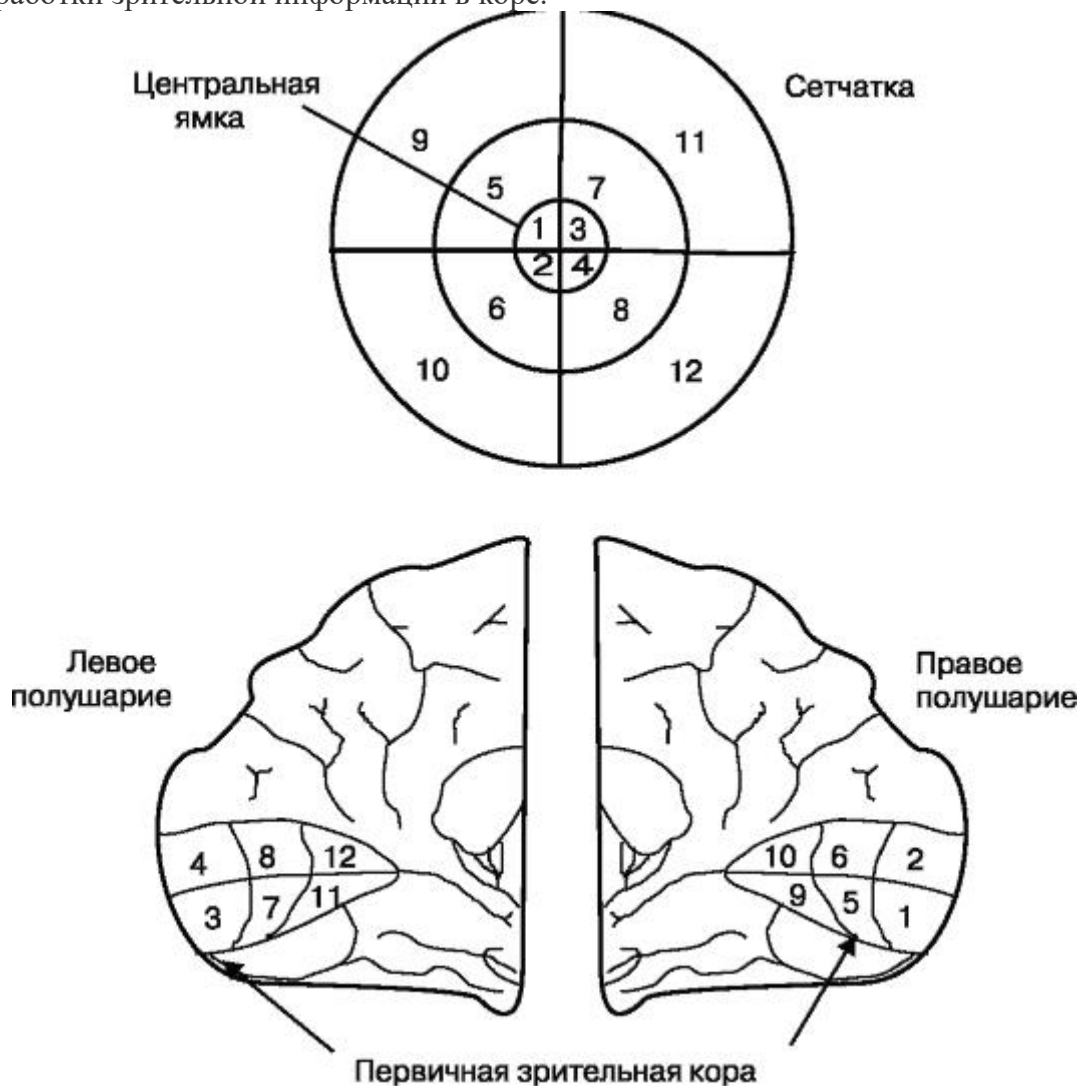


Рис. 19.3. Ретинотопическая проекция сетчатки в первичную зрительную кору. Пространственное соотношение между объектами зрительного поля соблюдается в его

проекции на соответствующие друг другу (корреспондирующие) области сетчатки каждого глаза (показаны цифрами). Аfferентные сигналы от носовых половин сетчаток благодаря частичному перекресту волокон зрительных нервов поступают в противоположное полушарие. Аfferентные сигналы от височных половин сетчаток попадают с помощью неперекрещивающихся волокон зрительных нервов в ипсилатеральное полушарие. В связи с этим в каждое полушарие поступает зрительная информация о противоположной ему половине зрительного поля и с сохранением его пространственных координат (принцип ретинотопии). При направленном на определенные объекты внимания световые лучи, отраженные от них, всегда фокусируются в центральной ямке. Поэтому центральная ямка и прилегающие к ней области сетчатки имеют наибольшую площадь представительства в первичной зрительной коре

Следящие движения глаз обеспечивают проекцию движущихся объектов на одну и ту же область сетчатки. При восприятии неподвижных объектов, имеющих многочисленные детали формы, а также при чтении происходят быстрые движения глаз, предназначенные для фиксации наиболее информативных деталей. Например, при восприятии человеческого лица фиксируются его контуры, глаза, рот, изображения которых глаз проецирует на *центральную ямку*, или *fovea* - небольшое углубление диаметром около 3 мм в центре сетчатки, где разрешающая способность максимальна.

Глаза ежесекундно совершают около трех очень быстрых произвольных и субъективно не ощущаемых движений, которые называются *саккадами*. Необходимость саккад обусловлена свойством зрительной системы реагировать на появление или исчезновение стимула, тогда как на постоянную стимуляцию она отвечает слабо. Саккады смещают изображение на сетчатке, вызывая раздражение разных фоторецепторов. При проецировании постоянного изображения от миниатюрного проектора контактной линзы через несколько секунд в зрительном ощущении возникает сплошное серое поле. По истечении еще нескольких секунд восприятие проецируемого изображения восстанавливается, но затем снова исчезает, и т. д.

Преобразование энергии света в фоторецепторах

Пигментный эпителий задней стенки глаза поглощает излишки света и препятствует его отражению. К нему примыкает слой фоторецепторов, перед ним расположены слои горизонтальных, биполярных, амакриновых и ганглиозных клеток; аксоны последних образуют зрительный нерв. Инверсия (обратное расположение) клеток сетчатки препятствует прямому доступу света к фоторецепторам. Это препятствие преодолевается наличием в сетчатке центральной ямки: биполярные и ганглиозные клетки располагаются вокруг нее, а их относительно прозрачные безмиелиновые волокна не мешают прохождению света. В области центральной ямки кванты света без помех следуют к фоторецепторам, представленным преимущественно колбочками. При направленном внимании на определенный объект его изображение всегда фокусируется в центральной ямке для обеспечения максимальной остроты зрения.

Сосок зрительного нерва образован аксонами ганглиозных клеток, отсутствие в этой области фоторецепторов делает ее нечувствительной к свету (*слепое пятно*). Быстрые движения глаз позволяют получать нужную информацию о любой области рассматриваемого изображения, и отсутствие сигналов от слепого пятна замещается информацией, поступившей от ближайших к нему фоторецепторов, поэтому пробел изображения на сетчатке не осознается.

В сетчатке каждого глаза около 130 млн клеток, среди них примерно 7 млн - колбочки, сосредоточенные преимущественно в центральной ямке, а остальные фоторецепторы представлены палочками. При слабом сумеречном освещении зрение обеспечивают палочки, способные возбуждаться вследствие поглощения всего лишь одного фотона: они образуют *скотопическую систему*, или систему ночного зрения.

Колбочки активируются лишь при дневном или достаточно ярком искусственном освещении, они образуют *фотоптическую систему* дневного зрения.

Фоторецепторы имеют три функциональные области:

1) наружный сегмент, обращенный к пигментному эпителию и содержащий в зрительных дисках светопоглощающий пигмент;

2) внутренний сегмент, в котором расположено клеточное ядро и происходят основные биохимические процессы;

3) пресинаптические окончания фоторецептора для выделения медиатора глутамата, действующего на биполярные клетки.

Зрительный пигмент палочек *родопсин* состоит из двух компонентов: молекулы ретиналя, образующейся из витамина А и способной поглощать свет, а также белковой молекулы опсина, включенной в мембрану зрительного диска. Ретиналь существует в темноте как 11-цисретиналь, энергия поглощенных фотонов превращает его в 11-транс-изомер, что приводит к конформационным изменениям молекулы опсина. Вследствие этого родопсин превращается в нестабильный метародопсин, который распадается на ретиналь и опсин. Уменьшение концентрации родопсина изменяет активность вторичных посредников и величину мембранного потенциала фоторецептора. В темноте происходит ферментативный ресинтез расщепленного родопсина, для которого используется витамин А, поступающий в организм человека с пищей.

Родопсин наиболее чувствителен к электромагнитным волнам длиной около 500 нм, однако он поглощает волны почти всего светового диапазона. Это позволяет палочкам обеспечить только ахроматическое, т. е. черно-белое зрение и лишает их возможности различать цвет.

Колбочки содержат меньшее, чем палочки, количество зрительного пигмента, и для их возбуждения требуется энергия нескольких сотен фотонов. В сетчатке имеются три типа колбочек, различающихся между собой по составу аминокислот в опсине. Эти различия определяют специфическую чувствительность колбочек к световым волнам разной длины. Колбочки одного из трех типов максимально поглощают короткие световые волны с длиной 419 нм, что необходимо для восприятия синего цвета. Другой тип зрительного пигмента наиболее чувствителен к волнам средней длины и имеет максимум поглощения при 531 нм, он служит для восприятия зеленого цвета. Третий тип зрительного пигмента максимально поглощает длинные волны с максимумом при 559 нм, что позволяет воспринимать красный цвет. Наличие трех типов колбочек обеспечивает человеку восприятие всей цветовой палитры, в которой существует свыше 7 млн цветовых градаций.

В мембране фоторецепторов имеются катионные каналы, управляемые циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ), который является вторичным посредником зрительного пигмента. В темноте концентрация цГМФ максимальна, управляемые им каналы открыты, и через них происходит ток катионов в клетку (*темновой ток*). В результате вхождения катионов мембрана деполяризуется, значение мембранного потенциала составляет около -40 мВ (рис. 19.4). При таком значении мембранного потенциала фоторецепторы выделяют медиатор.

При поглощении света зрительный пигмент повышает активность фосфодиэстеразы - фермента, расщепляющего цГМФ. В результате уменьшения его концентрации катионные каналы закрываются, ток катионов внутрь клетки прекращается. Вследствие постоянного выхода из клеток ионов калия мембрана фоторецепторов гиперполяризуется приблизительно до -70 мВ. Возникающая при засветке фоторецептора гиперполяризация является его рецепторным потенциалом. В этом состоянии фоторецептора выделение медиатора прекращается.

Фоторецепторы образуют синапсы с биполярными клетками двух типов, различающимися по способу управления их хемозависимыми натриевыми каналами. В одних клетках под действием глутамата эти каналы открываются, в других - закрываются,

что, соответственно, сопровождается деполяризацией или гиперполяризацией биполярной клетки. Биполярные клетки одного типа сосредоточены в центре рецептивного поля ганглиозной клетки сетчатки, клетки другого типа - на его периферии. Такое распределение создает антагонизм между центром и периферией рецептивного поля, заключающийся в том, что, если одна его часть возбуждается, то другая - тормозится.

При быстром переходе из темноты к свету возникает временное ослепление, исчезающее благодаря световой адаптации. Темновой ток катионов поддерживает высокую концентрацию кальция в фоторецепторах, что снижает активность гуанилатциклазы - фермента, стимулирующего образование цГМФ из гуанозинтрифосфата. На свету ток катионов прекращается, но при низкой концентрации кальция растет активность гуанилатциклазы, что приводит к дополнительному синтезу цГМФ. В результате катионные каналы вновь открываются, и входящий ток кальция восстанавливает способность фоторецепторов реагировать на свет.

Способность различать окружающие предметы на некоторое время исчезает при быстром переходе от яркого света к темноте. Темновая адаптация обусловлена переключением зрительного восприятия с фотопической системы на скотопическую. Темновую адаптацию палочек определяют медленные изменения функциональной активности белков, приводящие к повышению их чувствительности.

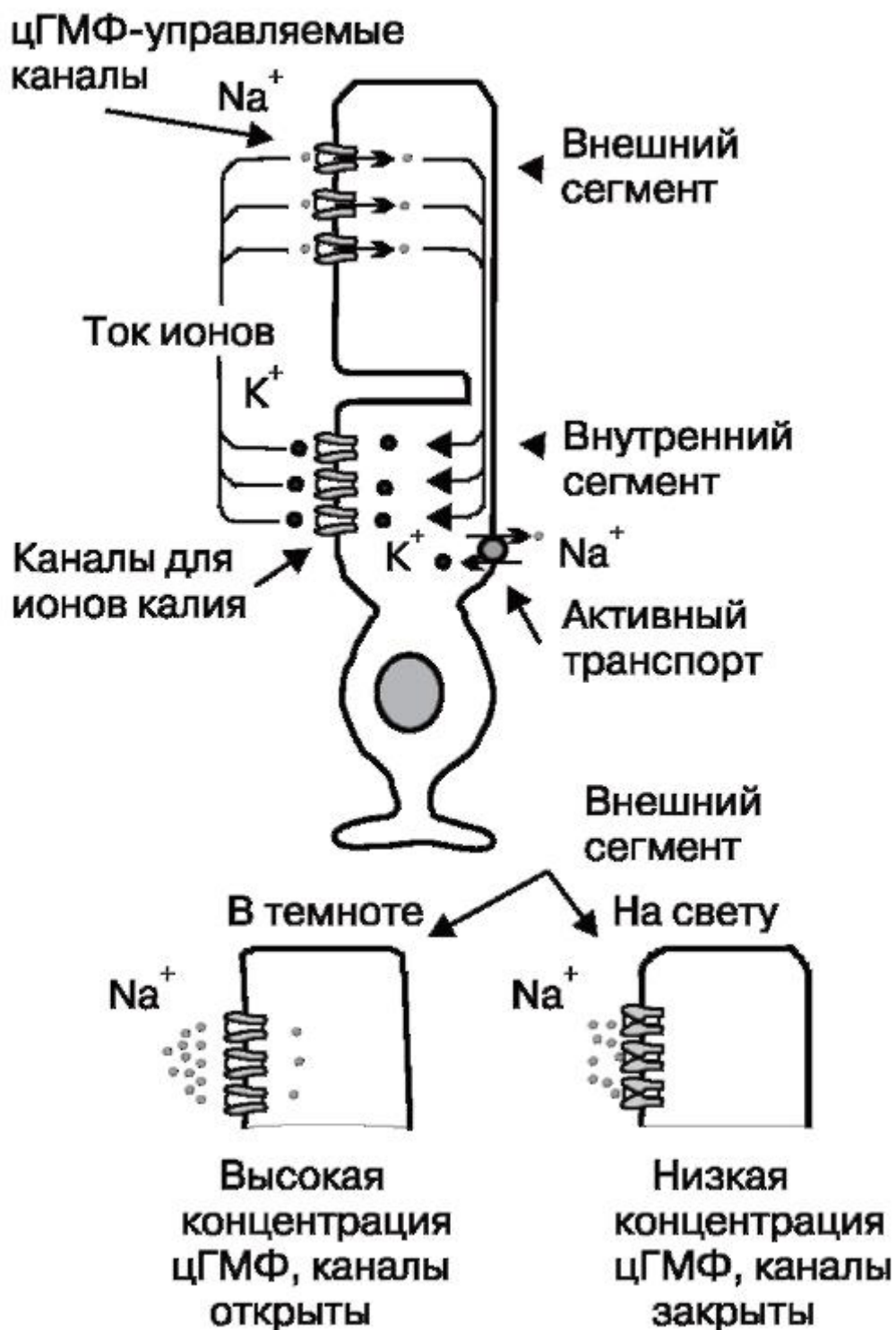


Рис. 19.4. Ток ионов через мембрану фоторецептора в темноте и на свету. Ионы натрия поступают в фоторецептор через катионные каналы внешнего сегмента, которые открываются при высокой концентрации цГМФ в темноте (темновой ток). Поступление в клетку ионов натрия вызывает деполяризацию мембраны фоторецептора до -40 мВ. На свету концентрация цГМФ уменьшается, что приводит к закрытию катионных каналов. Непрерывающийся выход ионов калия ведет к гиперполяризации мембраны, которая представляет собой рецепторный потенциал

Характеристика рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки

Потенциалы действия возникают в ганглиозных клетках сетчатки, импульсная активность которых определяется текущим состоянием фоторецепторов и биполярных клеток, входящих в округлое рецептивное поле ганглиозной клетки. Размер рецептивных

полей и количество фоторецепторов в нем варьируют от минимального в области центральной ямки до наибольшего на периферии сетчатки. Малые рецептивные поля служат для различения мелких деталей наблюдаемых объектов под углом в несколько угловых минут. Большие рецептивные поля вмещают изображение всего объекта, воспринимаемого под углом в несколько угловых градусов (1° соответствует рецептивному полю на поверхности сетчатки с диаметром около 0,25 мм).

Для передачи сигналов от фоторецепторов к ганглиозной клетке имеются два пути: прямой и непрямой. Прямой путь начинается от фоторецепторов, расположенных в центре рецептивного поля и образующих синапс с биполярной клеткой, которая через другой синапс действует на ганглиозную клетку. Непрямой путь берет начало от фоторецепторов периферии рецептивного поля, которая с центром состоит в реципрокных отношениях: активация центра вызывает тормозное состояние периферии, и наоборот. Реципрокное торможение осуществляется с помощью горизонтальных и амакриновых клеток (латеральное торможение). Эти клетки способны также изменять относительные размеры центра и периферии рецептивного поля ганглиозной клетки, приспособлявая их к изменениям освещения.

Ганглиозные клетки слабо отвечают на равномерную диффузную засветку всего рецептивного поля, они реагируют на световой контраст, т. е. различную интенсивность засветки центра и периферии. Восприятие контраста между соседними поверхностями с разной освещенностью является наиболее информативным признаком изображения. Примерно половина ганглиозных клеток возбуждается действием света на центр рецептивного поля ганглиозной клетки и тормозится при действии светового стимула на периферию этого рецептивного поля. Такие клетки принято называть *on-нейронами*. Другая половина ганглиозных клеток возбуждается действием светового раздражителя на периферию рецептивного поля и тормозится в ответ на световую стимуляцию центра рецептивного поля - они получили название *off-нейронов* (рис. 19.5). Рецептивные поля обоих типов в сетчатке представлены поровну, что обеспечивает восприятие любых контуров зрительного объекта.

Существование всего лишь трех типов колбочек в сетчатке глаза человека (трихроматизм) обеспечивает всю полноту цветового восприятия. При наличии только одного типа колбочек (монокроматизм) человек не способен различить ни один цвет и воспринимает окружающий мир в черно-белой градации, как при скотопическом зрении. При наличии только двух типов колбочек (дихроматизм) цветовое восприятие ограничено. Возникновение монокроматизма и дихроматизма у человека обусловлено дефектами X-хромосомы.

Три типа колбочек, поглощающих электромагнитные волны определенной длины (синий, зеленый, красный цвет), не кодируют информацию о цвете.

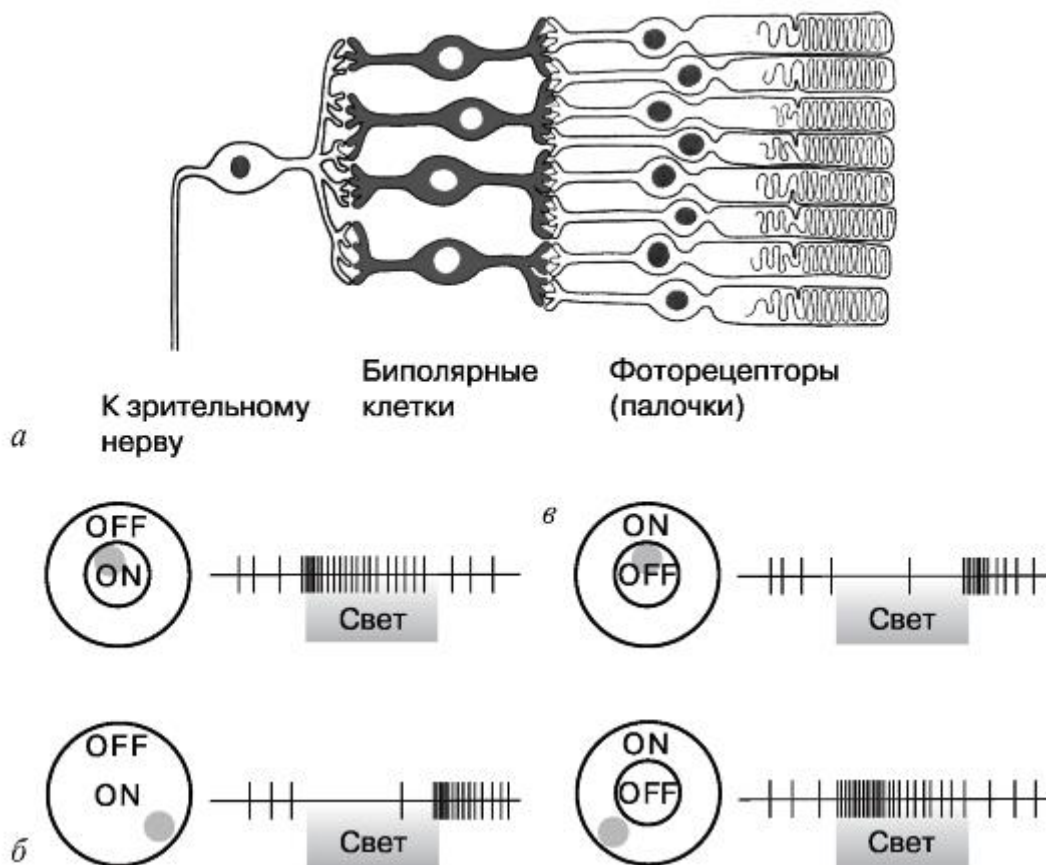


Рис. 19.5. Рецептивные поля ганглиозных клеток сетчатки с on- и off-центрами: *а* - рецептивное поле ганглиозной клетки образуют все фоторецепторы и биполярные клетки, имеющие с ней синаптические контакты. Ганглиозная клетка постоянно генерирует потенциалы действия, частота возникновения которых зависит от активности фоторецепторов и биполярных клеток, входящих в ее рецептивное поле; *б* - ганглиозная клетка рецептивного поля *on*-типа увеличивает частоту электрических разрядов в ответ на световое раздражение центра рецептивного поля и снижает свою электрическую активность при действии светового раздражителя на периферию рецептивного поля; *в* - ганглиозная клетка *off-типа* тормозится при действии света на центр ее рецептивного поля и увеличивает частоту нервных импульсов в ответ на раздражение периферии рецептивного поля

Нейронный канал для передачи такой информации создается наличием антагонистических (цветоопponentных) фоторецепторов в центре и на периферии рецептивного поля ганглиозной клетки. В сетчатке глаза человека имеются три типа объединения антагонистических фоторецепторов в одном рецептивном поле, которые представляют три цветоопponentные пары: красный - зеленый, синий - желтый, белый - черный.

В зависимости от расположения колбочек в рецептивном поле ганглиозной клетки последние подразделяются на широкополосные и противоцветные. Широкополосные ганглиозные клетки предназначены для фотопического черно-белого зрения. Они суммируют сигналы от колбочек, поглощающих красный и зеленый цвет и расположенных как в центре, так и на периферии рецептивного поля. Такое расположение колбочек не создает цветового антагонизма и не позволяет широкополосным клеткам дифференцировать цвет (рис. 19.6).

Концентрические противоцветные клетки возбуждаются при действии антагонистических цветов на центр или периферию рецептивного поля. Две разновидности таких клеток различаются реакциями на действие красного и зеленого цвета на центр либо периферию рецептивного поля. Каждая из противоцветных клеток представляет нейронный канал, передающий информацию о действии красного либо зеленого цвета.

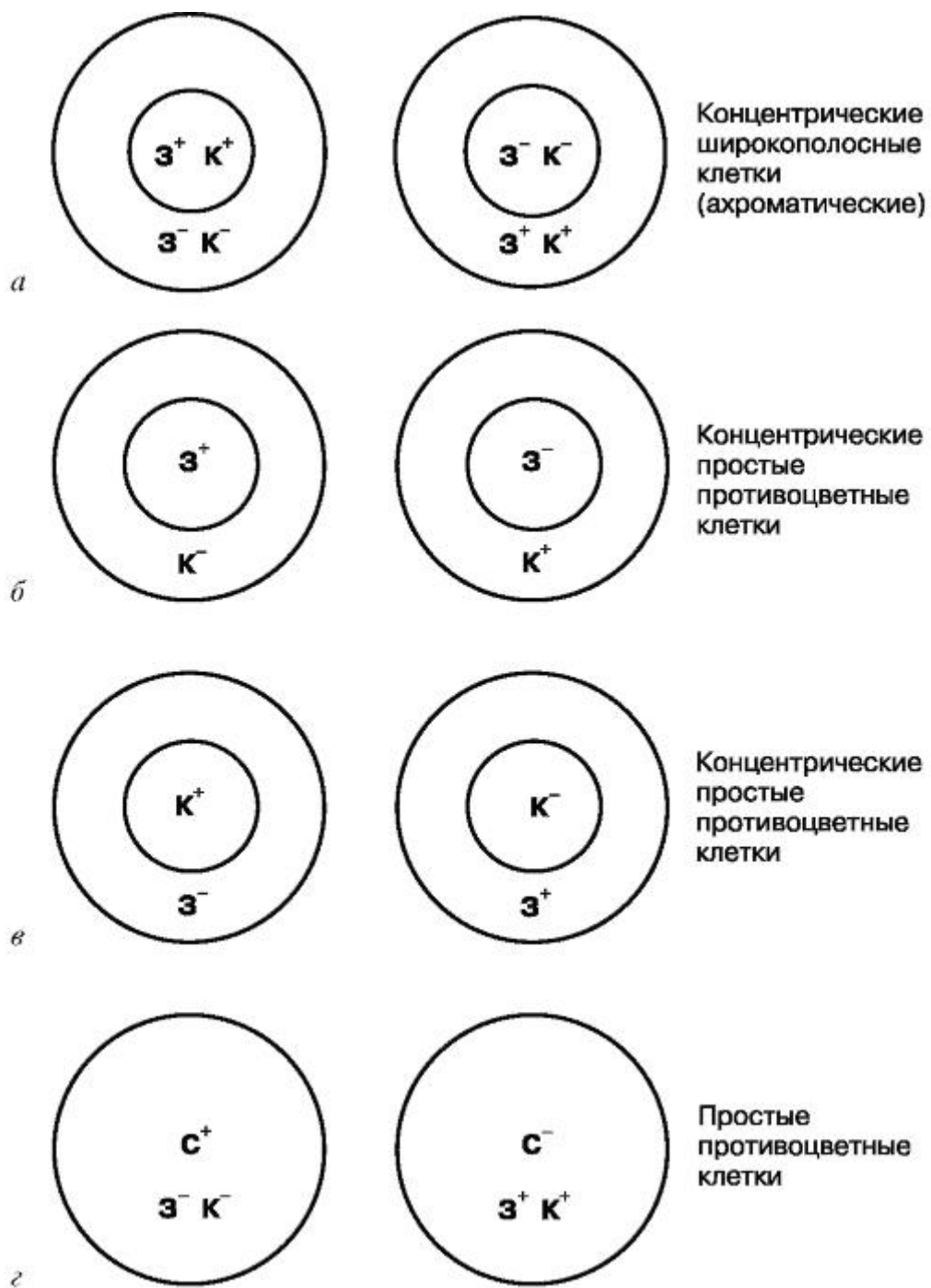


Рис. 19.6. Рецептивные поля ганглиозных клеток, образованные колбочками трех типов: *а* - концентрические широкополосные клетки имеют в своем рецептивном поле колбочки для восприятия красного (К) и зеленого (З) цветов. Колбочки обоих типов расположены в рецептивном поле так, что их входные сигналы суммируются независимо друг от друга, поэтому широкополосные ганглиозные клетки не передают информацию о цвете, а реагируют лишь на световой контраст между центром и периферией рецептивного поля как *on*- или *off*-нейроны; *б* - простые противочетные клетки двух разновидностей, отвечающие на стимуляцию зеленым цветом центра или периферии рецептивного поля (красный цвет действует как антагонист зеленому); *в* - простые противочетные клетки двух разновидностей, различающиеся по характеру ответа на действие красного цвета в центре или на периферии рецептивного поля (зеленый цвет действует как антагонист красному); *г* - колбочки, поглощающие короткие волны (синий цвет), находятся в антагонистических отношениях со входящими в общее рецептивное

поле колбочками, поглощающими средние и длинные волны светового диапазона (зеленый и красный цвет)

Оппонентные отношения при восприятии синего и желтого цветов обеспечиваются объединением колбочек, поглощающих короткие волны (синий цвет), и комбинацией из колбочек, реагирующих на зеленый и красный цвет, что при смешении дает восприятие желтого цвета. Синий и желтый цвет оппонентны друг другу, сочетание в рецептивном поле колбочек, поглощающих эти цвета, позволяет противоцветной ганглиозной клетке передавать информацию о действии одного из них. Такой нейронный канал возбуждается синим или желтым цветом и тормозится оппонентным цветом.

Проводящие пути и переключательные центры зрительной системы

Независимая переработка информации о форме и глубине зрительного объекта, о его цвете и его движении осуществляется специализированными ганглиозными клетками, которые подразделяются на магноцеллюлярные (М-клетки) и парвоцеллюлярные (β -клетки). В больших рецептивных полях М-клеток, состоящих преимущественно из палочек, проецируется цельное изображение крупных объектов: М-клетки регистрируют их грубые признаки и движение в зрительном поле. Клетки Р-типа имеют малые рецептивные поля, состоящие преимущественно из колбочек и предназначенные для восприятия мелких деталей формы объекта или для восприятия цвета. Существование М- и Р-типов ганглиозных клеток позволяет разделить информацию о разных качествах наблюдаемого объекта, которая перерабатывается независимо в параллельных путях зрительной системы.

Около миллиона аксонов ганглиозных клеток образуют зрительный нерв, входящий через зрительное отверстие в череп. Правый и левый зрительные нервы частично перекрещиваются: волокна от носовых половин сетчаток переходят на противоположную сторону, волокна от височных половин сетчаток следуют ипсилатерально. В результате частичного перекреста образуются правый и левый зрительные тракты, передающие информацию от противоположной половины зрительного поля нейронам латерального коленчатого тела.

В каждом латеральном коленчатом теле формируются нейронные карты противоположной половины зрительного поля. Рецептивные поля нейронов латерального коленчатого тела имеют округлую форму с центрами on- или of-типа и антагонистичной по отношению к центру периферией. Нейроны латерального коленчатого тела получают от сетчатки не более 20 % афферентных входов, а остальные афференты представлены в основном нейронами ретикулярной формации и коры и предназначены для регуляции передачи сигналов к коре.

Переработка зрительной информации в коре

Каждый участок проекционной коры (затылочные доли полушарий, поле 17 или V1) получает информацию от определенной области сетчатки, на которой проецируется противоположная полушарию половина зрительного поля (ретинотопическая организация). При рассматривании той или иной части зрительного поля глаза человека устанавливаются так, чтобы наиболее важные для восприятия детали объекта проецировались на центральную ямку. Поэтому проекция центральной ямки и ее окружения занимает около половины зрительной коры. Информация о форме, цвете и движении наблюдаемых объектов поступает от Р- и М-клеток сетчатки в разные слои первичной зрительной коры: на этом этапе переработки она обрабатывается раздельно.

Нейроны латерального коленчатого тела возбуждают звездчатые клетки соответствующей кортикальной колонки (входные нейроны), отростки которых конвергируют к т. н. *простому пирамидному нейрону* этой же колонки. Рецептивное поле последнего составлено из нескольких округлых рецептивных полей нейронов предыдущего уровня и имеет форму прямоугольника (рис. 19.7). В нем существуют антагонистичные on- и of-зоны, а наиболее эффективным раздражителем простых нейронов является проекция на соответствующий участок сетчатки световой грани

(светлой полосы на темном фоне, темной линии на светлом фоне, контраст между темной и светлой плоскостью). В кортикальной колонке зрительной коры имеется около 20 популяций простых нейронов, различающихся чувствительностью к определенному углу наклона световой грани. Этого достаточно для восприятия контуров зрительных объектов любой сложности в пределах 360°.

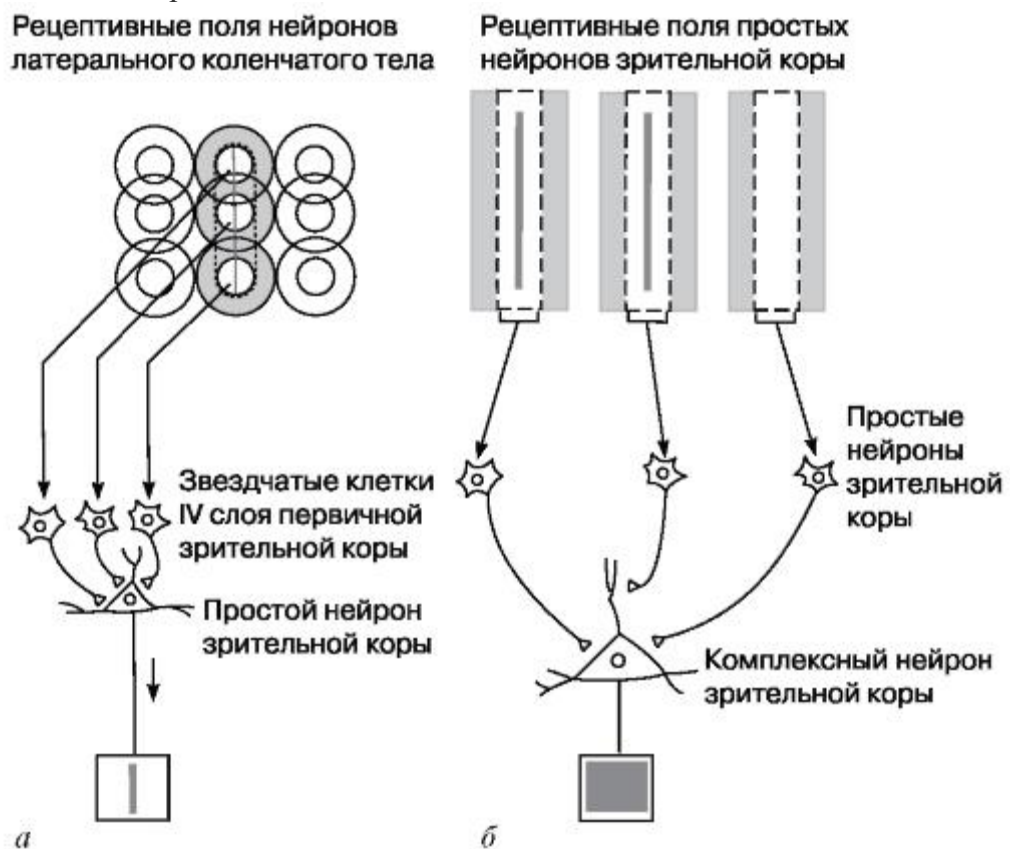


Рис. 19.7. Рецептивные поля нейронов разных иерархических уровней зрительной системы: *а* - нейроны латерального колленчатого тела имеют округлые рецептивные поля с опили of-центрами, подобные рецептивным полям ганглиозных клеток. Конвергенция нейронов латерального колленчатого тела к простым нейронам проекционной зрительной коры (опосредованная звездчатыми клетками) формирует их рецептивные поля прямоугольной формы при максимальной чувствительности к определенному углу наклона линейного стимула; *б* - конвергенция простых нейронов зрительной коры к комплексным нейронам создает рецептивное поле последних, в котором угол наклона линейных стимулов не имеет значения

Наряду с простыми нейронами в той же кортикальной колонке имеются *комплексные нейроны*, получающие афферентную информацию от нескольких простых нейронов и от входных клеток коры. Рецептивные поля комплексных нейронов больше, чем у простых нейронов, а линейная ориентация стимулов не имеет решающего значения: самым значимым раздражителем для них служит движение грани или светового контура через рецептивное поле. Более половины комплексных нейронов глазодоминантны, т. е. сильнее реагируют на раздражение одного глаза, каждый из которых поставляет чуть отличающуюся информацию в связи с поперечной диспаратией. Глазодоминантные нейроны обеспечивают бинокулярное зрение, необходимое для определения пространственной глубины наблюдаемых объектов.

Анализ информации о цвете в зрительной коре осуществляют сосредоточенные в виде т. н. капель (*blobs*) двойные противоцветные клетки, получающие информацию от простых противоцветных клеток сетчатки. Двойные противоцветные клетки возбуждаются или тормозятся при попадании одного цвета в центр рецептивного поля, а антагонистичного цвета - на периферию. Первичная зрительная кора осуществляет только

промежуточную переработку информации о цвете, цветовое восприятие происходит с участием других структур мозга.

В формировании зрительного восприятия у человека участвуют свыше 30 регионов коры. Представление о форме и цвете наблюдаемых объектов создается при обязательном участии коры нижних височных долей, а об их пространственном размещении - при участии заднетеменной коры (поля 5, 7). Окончательное объединение компонентов зрительной информации осуществляют ассоциативные области коры.

19.4. СЛУХОВАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

Функция слуховой системы состоит в формировании слуховых ощущений человека в ответ на действие звуковых волн.

Психофизические характеристики звуковых сигналов

Звуковые волны представляют собой механические смещения молекул воздуха (или иной упругой среды), передаваемые от источника звука со скоростью около 343 м/с при 20 °С. Правильно чередующиеся участки сжатия и разрежения молекул упругой среды можно представить в виде синусоид, различающихся по частоте и амплитуде. При суперпозиции звуковых волн с различными частотами и амплитудами образуются комплексные волны. Физическим понятиям амплитуды, частоты и комплексности соответствуют ощущения *громкости*, *высоты* и *тембра звука* (рис. 19.8). Синусоидальные колебания одной частоты вызывают ощущение определенной высоты звука (чистый тон). Комплексные тоны состоят из *основного тона* (самая низкая частота колебаний) и определяющих тембр *обертонов* или гармоник, представляющих более высокие частоты, кратные основной. Индивидуальное сочетание комплексных волн определяет характерный тембр человеческого голоса или музыкального инструмента. Слуховая система человека различает высоту звука лишь у периодических звуковых сигналов, тогда как раздражители, состоящие из беспорядочного сочетания частотных и амплитудных компонентов, воспринимаются как шум.

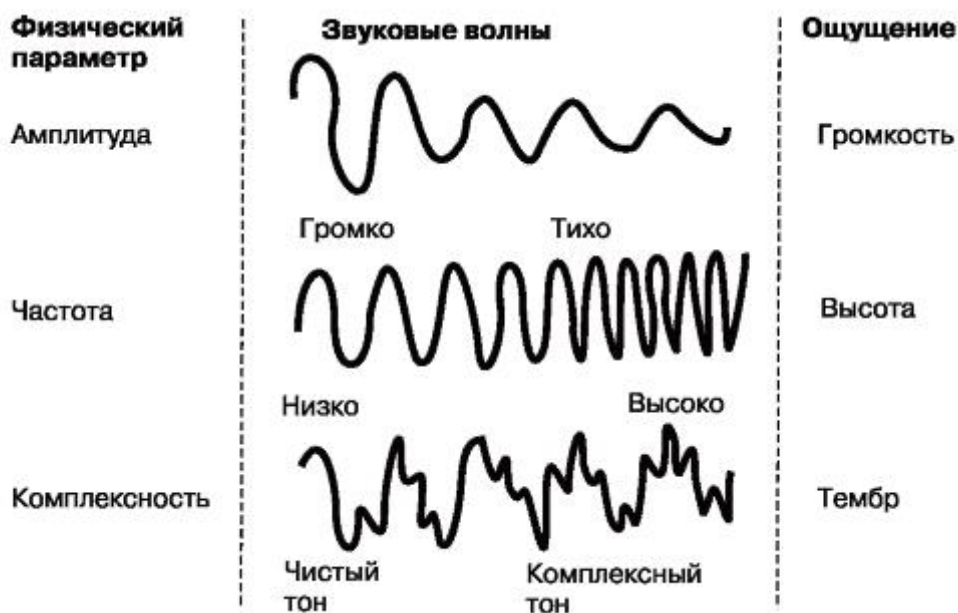


Рис. 19.8. Соотношение физических параметров звуковых раздражителей с субъективными ощущениями человека. Уменьшение амплитуды звуковых волн субъективно воспринимается как уменьшение громкости звука. Увеличение частоты звуковых волн субъективно оценивается как повышение высоты звука. Комплексные звуковые волны, образованные суперпозицией нескольких волн, формируют субъективное восприятие тембра звука

Дети воспринимают звуковые волны от 16 до 20000 Гц, с возрастом диапазон частотного восприятия суживается в связи с утратой чувствительности к самым высоким звукам. Независимо от возраста человек легче всего воспринимает звуковые волны в диапазоне от 100 до 2000 Гц, что соответствует звукам человеческой речи и звучанию музыкальных инструментов. Чувствительность слуховой системы к минимальному изменению высоты звука определяется как разностный порог частоты. В диапазоне примерно 1000 Гц порог различения частот составляет около 3 Гц, т. е. изменение частоты звуковых волн на 3 Гц в большую или меньшую сторону человек замечает как повышение или понижение звука.

Амплитуда звуковых волн пропорциональна звуковому давлению - силе сжатия, действующей на перпендикулярно расположенную к ней площадь. Акустическим эталоном, близким к абсолютному порогу слухового восприятия, принято считать $2 \times 10^{-5} \text{ Н/м}^2$, а сравнительной единицей измерения громкости, выражаемой в логарифмической шкале, служит децибел (дБ). Громкость измеряется в децибелах как $20 \lg(P_x/P_0)$, где P_x - действующее звуковое давление, а P_0 - эталонное давление. Также в децибелах принято измерять интенсивность различных источников звука, понимая под интенсивностью звука мощность или плотность звуковых волн в единицу времени. Сравнительная характеристика интенсивности некоторых источников звука представлена в табл. 19.1.

Таблица 19.1. Интенсивность некоторых источников звука

Интенсивность (Вт/м^2)	Уровень интенсивности (дБ)	Качественная субъективная оценка	Источник звука
10^{-11}	10	Едва слышно	Спокойное дыхание
10^{-10}	20	Очень тихо	Шелест листвы
10^{-9}	30	Тихо	Перелистывание книги
10^{-8}	40	Умеренно	Тихая контора
10^{-7}	50	То же	Домашняя обстановка
10^{-6}	60	«	Обычный разговор
10^{-5}	70	«	Лектор
10^{-4}	80	Шумно	Уличный транспорт
10^{-3}	90	Очень шумно	Близко идущий поезд
10^{-2}	100	То же	Пожарная сирена
	110	Невыносимо	Взлет авиалайнера
10	120	Болевое ощущение	Разрыв артиллерийского снаряда

Субъективно воспринимаемая громкость звучания зависит не только от уровня звукового давления, но и от частоты звукового стимула. Чувствительность слуховой системы максимальна для раздражителей с частотами от 500 до 4000 Гц, при других частотах она снижается.

Периферическая часть слуховой системы

Расположение ушных раковин и их рельеф помогают локализовать источник звука (*ототопика*). Наружный слуховой проход ведет к барабанной перепонке, коллагеновые волокна которой колеблются с частотой действующих звуковых волн.

Полость среднего уха соединяется евстахиевой трубой с носоглоткой, что позволяет при глотательных движениях выравнивать давление в среднем ухе по атмосферному давлению. Три подвижно сочлененные слуховые косточки (молоточек, наковальня и стремечко) передают колебания от барабанной перепонки к овальному окну, которое

ведет в вестибулярную часть внутреннего уха (рис. 19.9). Слуховые косточки образуют рычаг, увеличивающий силу колебаний, передаваемых из воздушной среды среднего уха в заполненную жидкостью полость внутреннего уха. Усилению колебаний способствует и соотношение между площадью барабанной перепонки и овального окна, равное 20 : 1. При высоких значениях звукового давления амплитуда колебаний слуховых косточек уменьшается вследствие рефлекторного сокращения двух мышц (*m. tensor tympani* и *m. stapedius*), прикрепленных к рукоятке молоточка и стремечку. Это средство приспособления слуховой системы к действию звуков высокой интенсивности.

Внутреннее ухо: в пирамиде височной кости имеется сложной формы полость (костный лабиринт), составными частями которой являются преддверие, улитка и полукружные каналы. В костном лабиринте как в футляре размещен перепончатый лабиринт, его полость заполнена жидкостью (*эндолимфа*), а сам он взвешен в наружной жидкости (*перилимфа*), отличающейся по составу от внутренней.

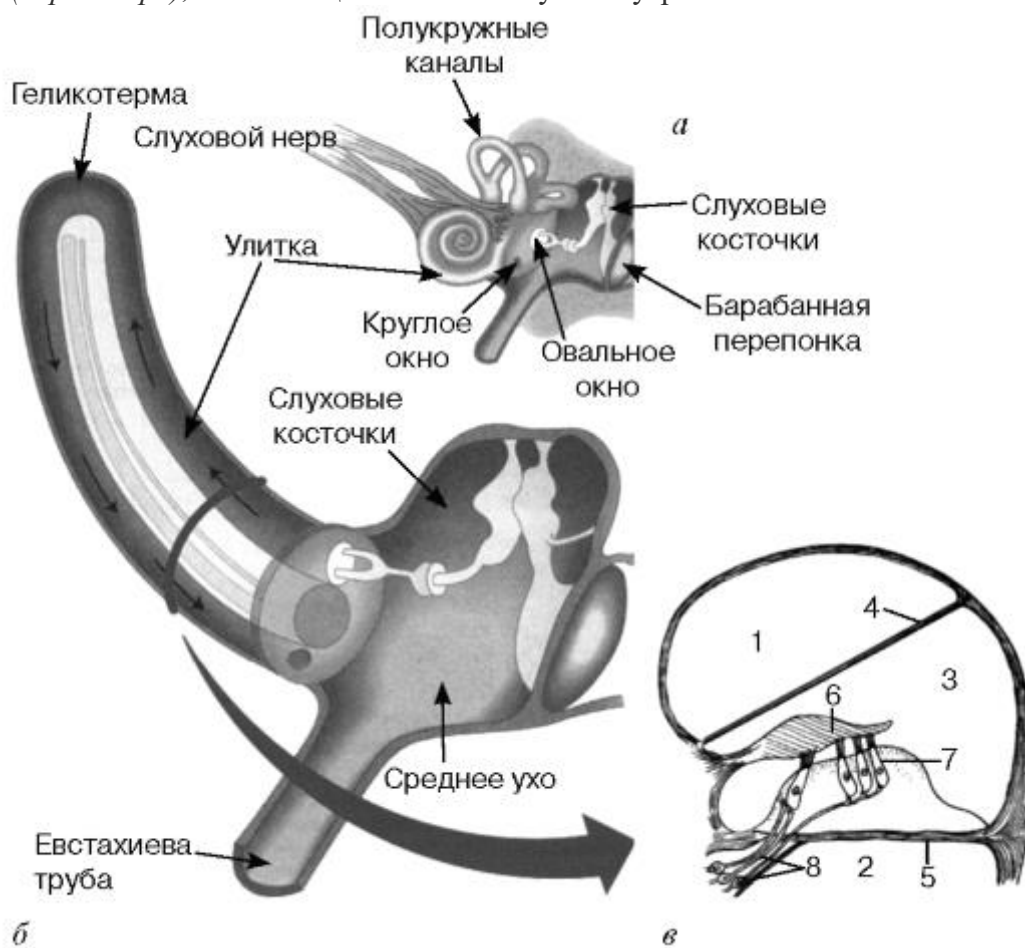


Рис. 19.9. Схема среднего и внутреннего уха:

a - строение среднего и внутреннего уха: колебания барабанной перепонки сообщаются слуховым косточкам, которые передают их во внутреннее ухо через овальное окно; *б* - улитка показана в развернутом виде: колебания перилимфы вестибулярной лестницы сообщаются через геликотрему перилимфе барабанной лестницы, заставляя колебаться основную мембрану; *в* - поперечный разрез кортиева органа: 1 - вестибулярная лестница; 2 - барабанная лестница; 3 - средняя лестница (перепончатый канал улитки); 4 - вестибулярная мембрана; 5 - основная мембрана; 6 - покровная пластинка; 7 - волосковые клетки; 8 - первичные сенсорные нейроны

Слуховой частью лабиринта является улитка, которая представляет спираль из двух с половиной завитков, закрученных вокруг полого костного веретена. В нем расположены тела чувствительных нейронов, образующие спиральный ганглий. Периферические отростки нейронов спирального ганглия образуют синапсы с вторичными рецепторами

улитки (волосковыми клетками), а центральные - составляют слуховой нерв. Перепончатый лабиринт улитки имеет трехгранную форму, его дно образовано основной или базилярной мембраной, крыша - вестибулярной или рейснеровой мембраной. Заполненная перилимфой полость под базилярной мембраной называется барабанной лестницей, а полость над вестибулярной мембраной - вестибулярной лестницей: обе полости сообщаются у вершины улитки посредством тонкого прохода - геликотремы. Собственная полость перепончатого лабиринта заполнена эндолимфой и называется средней лестницей.

На базилярной мембране расположен *кортиев орган*, состоящий из нескольких рядов волосковых рецепторных клеток, поддерживаемых опорным эпителием. Около 3500 волосковых клеток образуют внутренний ряд (внутренние волосковые клетки), а приблизительно 12-20 тысяч наружных волосковых клеток образуют три, а в области верхушки улитки - пять продольных рядов. На обращенной в полость перепончатого лабиринта поверхности волосковых клеток имеются покрытые плазматической мембраной чувствительные волоски - стереоцилии. Волоски соединены с цитоскелетом, их механическая деформация ведет к открытию катионных каналов мембраны и возникновению рецепторного потенциала волосковых клеток. Над кортиевым органом имеется желеобразная покровная или *текториальная пластинка*, верхушки стереоцилий наружных волосковых клеток погружены в вещество покровной пластинки.

Преобразование энергии звуковых волн во внутреннем ухе

Различия ионного состава эндолимфы, содержащей около 155 ммоль/л ионов калия, и перилимфы с высокой концентрацией ионов натрия (около 140 ммоль/л) создают между ними разность потенциалов около +80 мВ, которая называется *эндокохлеарным потенциалом*. Мембранный потенциал покоя волосковых клеток составляет около -80 мВ, в результате между вне- и внутриклеточной средой рецепторных клеток существует разность потенциалов порядка 160 мВ. Столь значительная разность потенциалов способствует возбуждению волосковых клеток даже при действии слабых звуковых сигналов, вызывающих незначительные колебания основной мембраны.

Звуковые волны вызывают колебания барабанной перепонки и слуховых косточек, которые передаются через овальное окно перилимфе вестибулярной лестницы. Через геликотрему колебания распространяются на барабанную лестницу, отделенную от полости среднего уха круглым окном. Оно закрыто тонкой и упругой мембраной, повторяющей колебания перилимфы. Звуковая волна распространяется по вестибулярной лестнице к геликотреме практически мгновенно (примерно за 2×10^{-5} секунды). Улитковый ход смещается в направлении барабанной лестницы, покровная пластинка сдвигается относительно кортиева органа и деформирует пучки стереоцилий волосковых клеток. В результате в волосковых клетках возникает рецепторный потенциал, и они выделяют медиатор, возбуждающий окончания первичных сенсорных нейронов.

Движение жидкости внутреннего уха можно вызвать посредством костного проведения звуковых волн. Так, например, звуковые колебания камертона можно услышать, если поставить его ножку на сосцевидный отросток височной кости или на темя. Использование костных телефонов, установленных за ушными раковинами, основано на костном проведении звука.

Вблизи овального окна жесткость основной мембраны приблизительно в 100 раз выше, чем в завитках улитки, поэтому бегущие волны распространяются у овального окна с максимальной скоростью и с минимальной амплитудой. Далее жесткость мембраны уменьшается, амплитуда колебаний возрастает, но вблизи геликотремы гасится сопротивлением жидкости. Между точками возникновения и затухания бегущей волны создается *амплитудный максимум*, в области которого происходит возбуждение волосковых клеток.

Место возникновения амплитудного максимума определяется частотой действующих волн звукового диапазона: чем больше частота, тем ближе к овальному окну

создается амплитудный максимум, и наоборот. Поэтому высокочастотные волны (высокие звуки) возбуждают рецепторы, расположенные у овального окна, при действии звуковых волн меньшей частоты возбуждаются другие рецепторы улитки (тонотопическая организация). Область вершины улитки предназначена для возбуждения самыми низкими частотами слухового диапазона.

Вследствие тонотопической организации каждый участок улитки оказывается специфически чувствительным к определенной частоте звуковых колебаний, которая называется *характеристической*. На звуковые волны иных частот волосковые клетки данного участка не реагируют, поскольку при других частотах амплитудный максимум формируется в других участках основной мембраны. Рецепторные потенциалы волосковых клеток отражают не только значение амплитуды, но также крутизну нарастания волн и интервалы между ними, что предоставляет дополнительные характеристики действующего звукового сигнала.

Кодирование информации в окончаниях слухового нерва

Слуховой нерв состоит из 30-40 тысяч волокон, в 90 % несущих сигналы от внутренних волосковых клеток. Нейрон спирального ганглия контактирует только с одной внутренней волосковой клеткой, а она имеет синапсы с 10-20 нейронами, образующими канал отправки информации о характеристической частоте звука на следующий уровень слуховой системы. Волокна слухового нерва имеют фоновую активность (50-100 Гц), которая увеличивается при повышении уровня звука. Таким образом, частота нервных импульсов кодирует информацию об интенсивности звукового давления. Дополнительное кодирование информации об уровне звука происходит при возбуждении высокопороговых нейронов спирального ганглия, реагирующих на интенсивное звуковое давление.

В восприятии характеристической частоты участвуют около 150 наружных волосковых клеток, передающих возбуждение 10-15 сенсорным нейронам. Наружные волосковые клетки являются не только рецепторами, но также эффекторами, получающими в составе слухового нерва эфферентные волокна от верхнеоливарного ядра. В ответ на действие звукового стимула в наружных волосковых клетках возникают сокращения актиновых филаментов, происходящие с частотой звукового сигнала и способствующие его усилению.

Проводящие пути и переключательные ядра слуховой системы

Центральные отростки нейронов спирального ганглия образуют две ветви: к вентральному и дорсальному улитковым (кохлеарным) ядрам продолговатого мозга (рис. 19.10). В каждом из этих ядер тонотопически представлена проекция кортиева органа. Нейроны дорсального ядра образуют проекцию на верхнее ядро оливы противоположной стороны, а нейроны вентрального ядра - на ипсилатеральные и контралатеральные верхние ядра оливы. Перекрест нервных волокон обеспечивает передачу акустической информации на противоположную каждому уху сторону мозга.

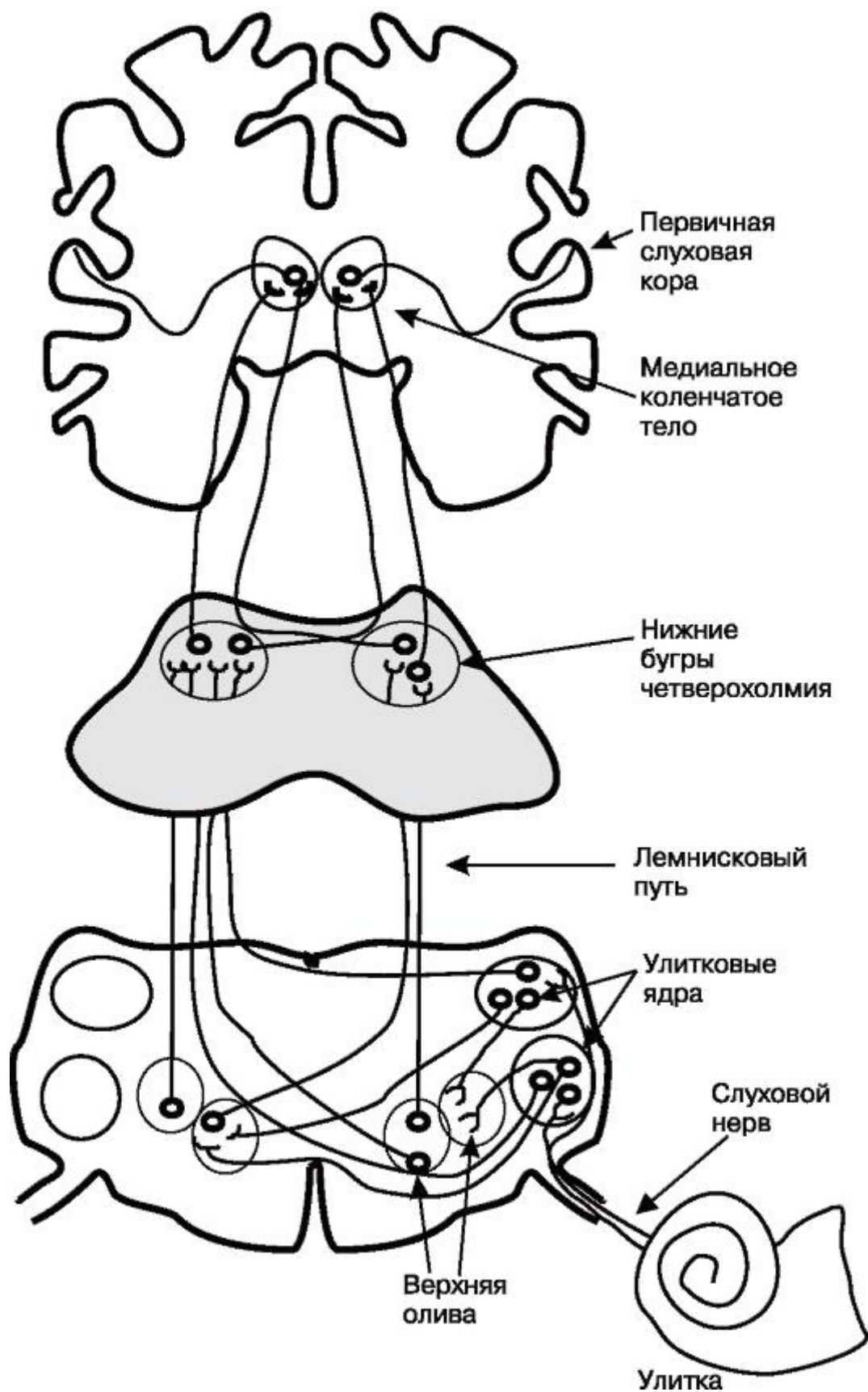


Рис. 19.10. Упрощенная схема проводящих путей и переключательных ядер слуховой сенсорной системы. Сенсорные нейроны второго порядка расположены в улитковых (кохлеарных) ядрах, в каждом ядре имеется собственное тонотопическое представление кортиева органа. Нейроны улитковых ядер образуют ипсилатеральные и контралатеральные проекции на ядра верхней оливы, здесь происходит бинауральный

анализ звуковых сигналов и сохраняется тонотопия. В нижних буграх четверохолмия существуют нейронные переключения, необходимые для ориентировочных реакций на звуковые стимулы. В медиальном коленчатом теле фоновая активность нейронов изменяется в соответствии с афферентными сигналами, и происходит анализ их временных характеристик. Слуховая кора расположена в 41-м и 42-м полях, кортикальные колонки в ней упорядочены тонотопически

В ядрах верхних олив большинство нейронов возбуждается бинаурально, т. е. в ответ на сигналы, поступающие как от ипсилатерального, так и от контралатерального уха. Однако часть имеющихся в этих ядрах нейронов реагирует на сигналы, поступившие только от одного уха, и тормозится сигналами от противоположного уха. Эти нейроны обеспечивают сравнительный анализ сигналов, возникающих с левой или правой от человека стороны, что необходимо для пространственной ориентации.

Нейроны верхнеоливарного ядра образуют проекцию на верхние бугры четверохолмия, куда одновременно поступает и зрительная информация. Это позволяет создать трехмерную карту слухового пространства и определить пространственное положение источника звука. Благодаря бинауральному слуху человек определяет источники звука, находящиеся в стороне от средней линии, поскольку звуковые волны раньше действуют на ближнее к этому источнику ухо.

Большая часть аксонов верхних оливарных ядер проходит в составе латерального лемнискового пути к нижним буграм четверохолмия, где замыкается рефлекторная дуга ориентировочного рефлекса. В нижних буграх четверохолмия имеются нейроны, которые возбуждаются только частотными модуляциями тона, т. е. повышением или понижением высоты действующего звукового сигнала. Другие нейроны этих переключательных ядер активируются только изменениями амплитуды звуковой волны, т. е. увеличением или уменьшением громкости звукового сигнала. Большинство переключательных нейронов нижнего двуххолмия образуют проекцию на медиальное коленчатое тело, представляющее следующий иерархический уровень слуховой системы.

Медиальное коленчатое тело является последним переключательным ядром слуховой системы на пути к коре. Его нейроны расположены тонотопически и образуют проекцию в слуховую кору. Некоторые нейроны медиального коленчатого тела активируются в ответ на возникновение либо на окончание сигнала, другие реагируют только на частотные или амплитудные его модуляции, имеются нейроны, способные постепенно увеличивать активность при неоднократном повторении одного и того же сигнала.

Переработка сенсорной информации в слуховой коре

Кортикальные колонки первичной слуховой коры (поле 41) расположены тонотопически в соответствии с частотами слухового диапазона. Они содержат нейроны, которые избирательно реагируют на звуки различной продолжительности, на повторяющиеся звуки, на шумы с широким частотным диапазоном. В результате происходит объединение информации о высоте, интенсивности тона и временных интервалах между отдельными звуками.

Вслед за простыми нейронами кортикальной колонки в переработку информации включаются комплексные нейроны, избирательно реагирующие только на узкий диапазон частотных или амплитудных модуляций звука. Специализация нейронов позволяет создавать целостные слуховые образы с характерными только для них сочетаниями элементарных компонентов раздражителя. Такие сочетания фиксируются в памяти, что позволяет сравнивать новые акустические стимулы с прежними. В слуховой коре имеются комплексные нейроны, для которых самым сильным раздражителем является человеческая речь, восприятие которой требует участия многих регионов коры, расположенных за пределами слуховой сенсорной системы.

19.5. ВЕСТИБУЛЯРНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

Вестибулярная система обеспечивает мозг информацией о положении головы, действии гравитации и сил, вызывающих линейные или угловые ускорения. Получаемая от вестибулярной системы информация необходима для поддержания равновесия, т. е. устойчивого положения тела в пространстве, и для пространственной ориентации человека. Особенность вестибулярной системы состоит в том, что значительная часть перерабатываемой в ней информации используется для автоматической регуляции указанных функций и осуществляется без сознательного контроля. Адекватными раздражителями вестибулярной системы являются гравитация и силы, сообщающие телу линейное или угловое ускорение. Вестибулярная система взаимодействует со зрительной и соматосенсорной системами; три эти системы дополняют друг друга.

Вестибулярный аппарат

В костных лабиринтах пирамид височных костей имеются перепончатые лабиринты, заполненные вязкой жидкостью эндолимфы (рис. 19.11). Лабиринт образован *двумя отолитовыми органами* и *тремя полукружными каналами*, расположенными в трех плоскостях: горизонтальный канал, передний вертикальный канал - во фронтальной плоскости и задний вертикальный канал - в сагиттальной плоскости. Каналы соединяются в полости преддверия (*vestibulum*), где они расширяются в виде ампул. В ампулах имеется рецепторный эпителий, выступающий внутрь в форме гребня или кристы. Каждая криста покрыта куполом, представляющей аморфное желеобразное вещество, скрепленное фибриллярными волокнами. При угловых ускорениях происходит инерционный сдвиг эндолимфы, смещающей куполу. Деформация погруженных в куполу рецепторов приводит к образованию рецепторного потенциала.

В полости преддверия имеются два расширения: *мешочек (sacculus)* и *маточка (utricle)*, сообщающиеся между собой с помощью Y-образного протока и представляющие собой отолитовые органы. Рецепторный эпителий расположен в них на возвышениях - макулах, покрытых отолитовой мембраной, которая содержит множество мелких, но тяжелых кристаллов карбоната кальция (отолиты или отокинии). Макула маточки расположена в горизонтальной плоскости, а макула мешочка - в вертикальной (при вертикальном положении головы). При изменении положения тела (головы) или действии на человека линейного ускорения отолитовые мембраны сдвигаются относительно макул, а вследствие этого раздражаются вторичные рецепторные клетки.

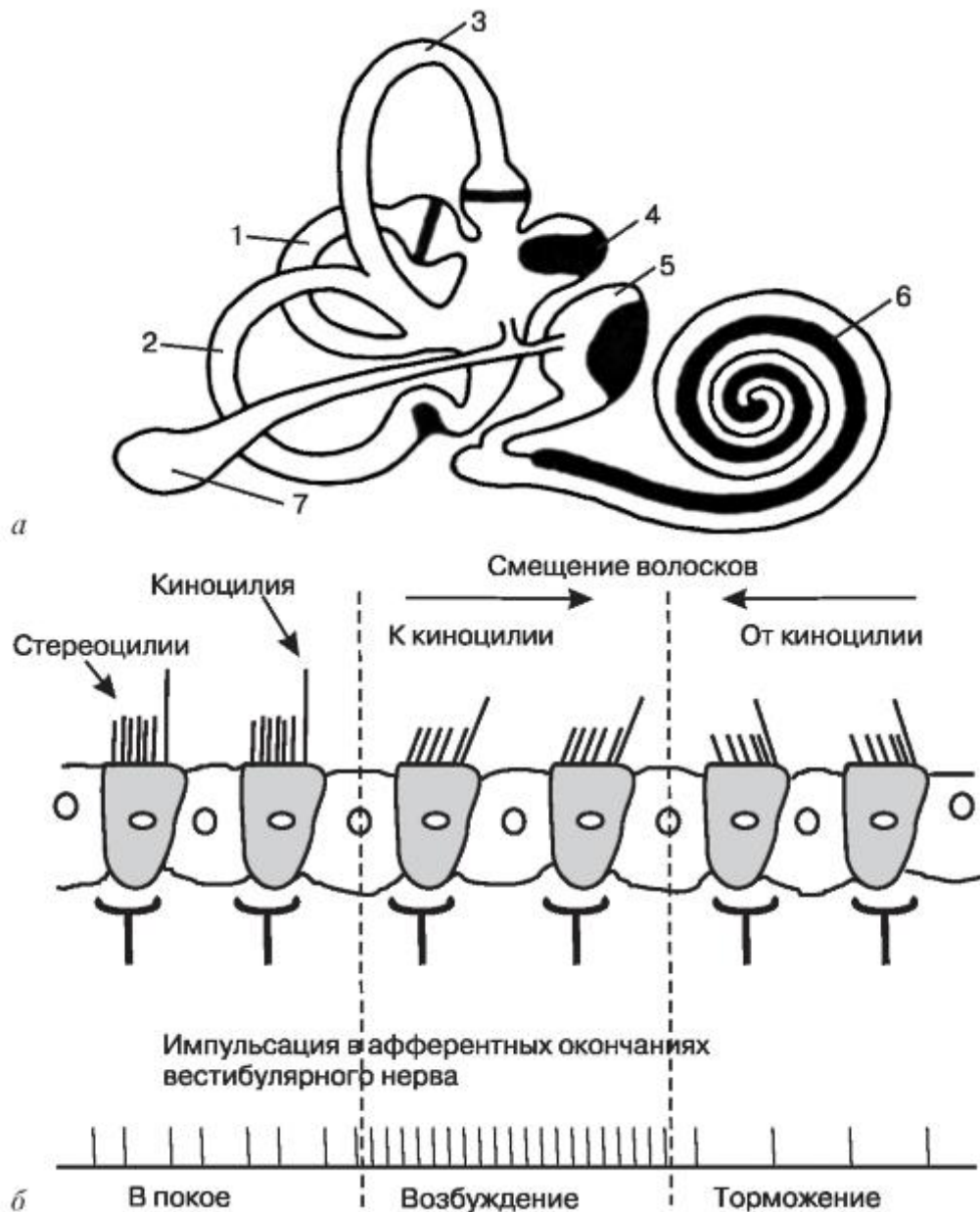


Рис. 19.11. Вестибулярная сенсорная система: *a* - схема перепончатого лабиринта, рецепторные области выделены черным цветом: 1 - горизонтальный канал; 2 - задний вертикальный канал; 3 - передний вертикальный канал; 4 - маточка; 5 - мешочек; 6 - канал улитки; 7 - эндолимфатический мешок; *б* - волосковые рецепторные клетки вестибулярного аппарата: показана зависимость между направлением смещения волосков и активностью клеток

Таким образом, устройство вестибулярного аппарата обеспечивает возбуждение рецепторных клеток под действием силы тяжести и прямолинейного ускорения (макулы мешочка и маточки) и вследствие угловых ускорений (купулы полукружных каналов).

Возбуждение рецепторов вестибулярного аппарата

Волосковые клетки макул и купул являются вторичными механорецепторами, образующими синапсы с нейронами вестибулярного ганглия. Каждый рецептор имеет пучок из 40-80 волосков - стереоцилий, достигающих в длину 50 мкм, а также расположенный эксцентрично по отношению к стереоцилиям самый длинный волосок - киноцилию. Если пучок стереоцилий наклоняется под влиянием механического стимула в сторону киноцилии, рецептор деполяризуется, а при отклонении стереоцилий от киноцилии происходит гиперполяризация мембраны рецептора. Вследствие этого при сгибании пучка стереоцилий в одном направлении волосковая клетка возбуждается, а при

сгибании этого же пучка в противоположном направлении - тормозится, т. е. у каждой волосковой клетки выявляются два функциональных полюса. Направление функциональной поляризации изменяется от одной клетки к другой, а рецепторный эпителий в целом содержит комплект клеток, способных отвечать на стимулы, действующие в любом возможном направлении.

Нейроны вестибулярного ганглия, образующие синапсы на основании рецепторов, обладают спонтанной фоновой активностью, характер которой меняется под влиянием медиаторов волосковых клеток, предположительно глутамата и/или ГАМК. Рецептивные поля нейронов относительно невелики, они состоят в среднем из трех волосковых клеток ампул полукружных каналов или 4-6 рецепторов макул маточки или мешочка.

Адекватным раздражителем рецепторов отолитовых органов является сила тяжести, которая при наклоне головы смещает отолитовую мембрану, а та сгибает стереоцилии рецепторов, что вызывает возникновение рецепторного потенциала. В зависимости от направления и степени наклона головы сильнее других возбуждаются рецепторы, чья функциональная поляризация соответствует направлению наклона. Изменившееся соотношение возбужденных и заторможенных рецепторов вызывает адекватное изменение фоновой активности нейронов вестибулярного ганглия и рефлекторное перераспределение тонуса скелетных мышц, обеспечивающее сохранение вертикального положения тела. Подобный механизм регуляции используется при любом отклонении положения тела от вертикальной оси, например, при спортивной или профессиональной деятельности, случайном падении, использовании аттракционов (качели, американские горки).

Макула мешочка при вертикальном положении тела (головы) расположена в вертикальной плоскости, ее отолитовая мембрана сдвигается при действии на человека линейных ускорений. В зависимости от направления линейного ускорения возбуждаются чувствительные именно к нему рецепторы. Наличие нескольких популяций рецепторов, различающихся функциональной поляризацией, дает возможность воспринимать информацию о линейных перемещениях в любом направлении. Чувствительность рецепторов позволяет человеку ощутить прямолинейное ускорение, превысившее 2 см/с^2 , и наклон головы в сторону всего на 1° .

Адекватным раздражителем рецепторов полукружных каналов является угловое ускорение. При вращении человека в кресле вокруг вертикальной оси реагируют рецепторы горизонтального канала. Раздражение возникает в начале вращения, когда инертная неподвижная эндолимфа смещает купулу в противоположную вращению сторону. При остановке вращения перемещение эндолимфы продолжается, что вызывает смещение купулы в сторону прекратившегося движения. Таким образом, при смещении купулы стереоцилии сгибаются вначале в одном направлении, что сопровождается деполяризацией волосковых клеток, а затем - в противоположном направлении, что вызывает гиперполяризацию рецепторов. Соответственно этому волосковая клетка увеличивает или уменьшает выделение медиатора, действующего на окончание нейрона вестибулярного ганглия, что повышает или понижает его фоновую активность. В ответ на поступившую в ЦНС информацию происходит адекватное перераспределение тонуса мышц.

При вращении человека вокруг осей, перпендикулярных фронтальной или сагиттальной плоскостям, аналогичная активация рецепторов происходит в переднем или заднем вертикальных полукружных каналах. Вращение вокруг какой-либо диагональной оси вызывает движение эндолимфы в двух каналах одновременно, соответственно реагируют рецепторы, расположенные в купулах обоих каналов. Наличие в вестибулярном аппарате трех полукружных каналов обеспечивает человеку восприятие вращения и поворотов головы в любой плоскости трехмерного пространства. Сенсорная чувствительность вестибулярной системы позволяет ощущать угловые ускорения, достигшие значения $2/\text{с}^2$.

Центральная часть вестибулярной системы

Аксоны нейронов вестибулярного ганглия следуют к вестибулярным ядрам: верхнему (ядро Бехтерева), нижнему (ядро Роллера), латеральному (ядро Дейтерса) и медиальному (ядро Швальбе). Эти ядра объединены в функциональный комплекс, принимающий афферентную информацию от вестибулярных ганглиев и проприоцепторов мышц шеи. Вестибулярные ядра являются подкорковыми центрами познотонических и статокинетических рефлексов (регуляция равновесия), глазодвигательных рефлексов (зрительное наблюдение окружающего мира) и опосредованных через гипоталамус вестибуловисцеральных реакций, с механизмом которых связаны проявления кинетозов - морской болезни, проявляющейся головокружением и тошнотой.

Осознаваемое восприятие положения головы у человека происходит в результате последовательной переработки информации вначале в вестибулярных ядрах, затем в задних вентральных ядрах таламуса, образующих проекцию к постцентральной извилине. Кроме того, информация доставляется в проекционную кору непрямым путем: от вестибулярных ядер в мозжечок, а из него - к вентролатеральным ядрам таламуса и проекционной коре. Первичная проекционная область вестибулярной чувствительности размещена в задней центральной извилине преимущественно на одноименной с вестибулярным аппаратом стороне тела. Еще одна проекция, отличающаяся двусторонним представительством вестибулярной чувствительности, имеется во вторичной моторной коре. Осознание пространственного расположения и схемы тела происходит с участием заднетеменных регионов коры (поля 5 и 7), где осуществляется интеграция вестибулярной, зрительной и соматосенсорной чувствительности человека.

19.6. ВКУСОВАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

Функция вкусовой системы состоит в оценке качества пищи и распознавании отвергаемых веществ. Адекватными раздражителями вкусовых рецепторов служат молекулы органических или неорганических веществ, которые поступают в полость рта и связываются с вторичными хеморецепторами языка и ротовой полости. Передачу сигналов от вкусовых рецепторов в центральную нервную систему осуществляют афферентные волокна IX, VII и X черепных нервов (рис. 19.12).

Вкусовая рецепция

Сосочки языка содержат около 2000 вкусовых почек, состоящих из 30-60 клеток, среди которых различают рецепторные (5-7 %), опорные и базальные. Продолжительность жизни рецепторной клетки составляет 10-12 дней, разрушенные клетки заменяются новыми, образующимися из делящихся базальных клеток и устанавливающимися точно такие же, как у своей предшественницы, синаптические контакты с 1-6 отростками первичного сенсорного нейрона, поэтому специфичность вкусовой чувствительности рецепторов после регенерации не изменяется.

Микроворсинки рецепторных клеток имеют специфические участки связывания химических молекул. Вследствие взаимодействия с химическим веществом в чувствительной к нему клетке возникает рецепторный потенциал. У человека различают пять вкусовых ощущений (субмодальностей): сладкое, кислое, соленое, горькое и *umami* (японск., пряное). Различия определяются свойствами действующих на рецепторы химических молекул и специфическими для разных веществ механизмами активации рецепторов.

Действие на рецепторную клетку молекул со сладким вкусом активирует систему аденилатциклазы - цАМФ, закрывающую мембранные каналы калия, что приводит к деполяризации клетки. Вещества с горьким вкусом активируют:

1) фосфолипазу C - инозитол-3-фосфат, что приводит к выходу кальция из внутриклеточного депо с последующим выделением медиатора;

2) специфический G-белок гаструцин, регулирующий внутриклеточную концентрацию цАМФ.

Молекулы с соленым вкусом способствуют открытию натриевых каналов и деполяризации вкусовой клетки. Вещества, обладающие кислым вкусом, закрывают мембранные каналы для ионов калия, что ведет к деполяризации рецепторной клетки.

Большинство вкусовых клеток полимодальны, поскольку содержат несколько специфических участков связывания для разных химических молекул. В связи с этим строгой зависимости между химической природой вещества и вкусовым ощущением нет. Величина рецепторного потенциала вкусовой клетки зависит от вкусового качества и концентрации действующего химического вещества. Возникновение рецепторного потенциала приводит к выделению медиатора, возбуждающего афферентное волокно первичного сенсорного нейрона. Возникшие в афферентных волокнах нервные импульсы проводятся к ядрам одиночных пучков продолговатого мозга.

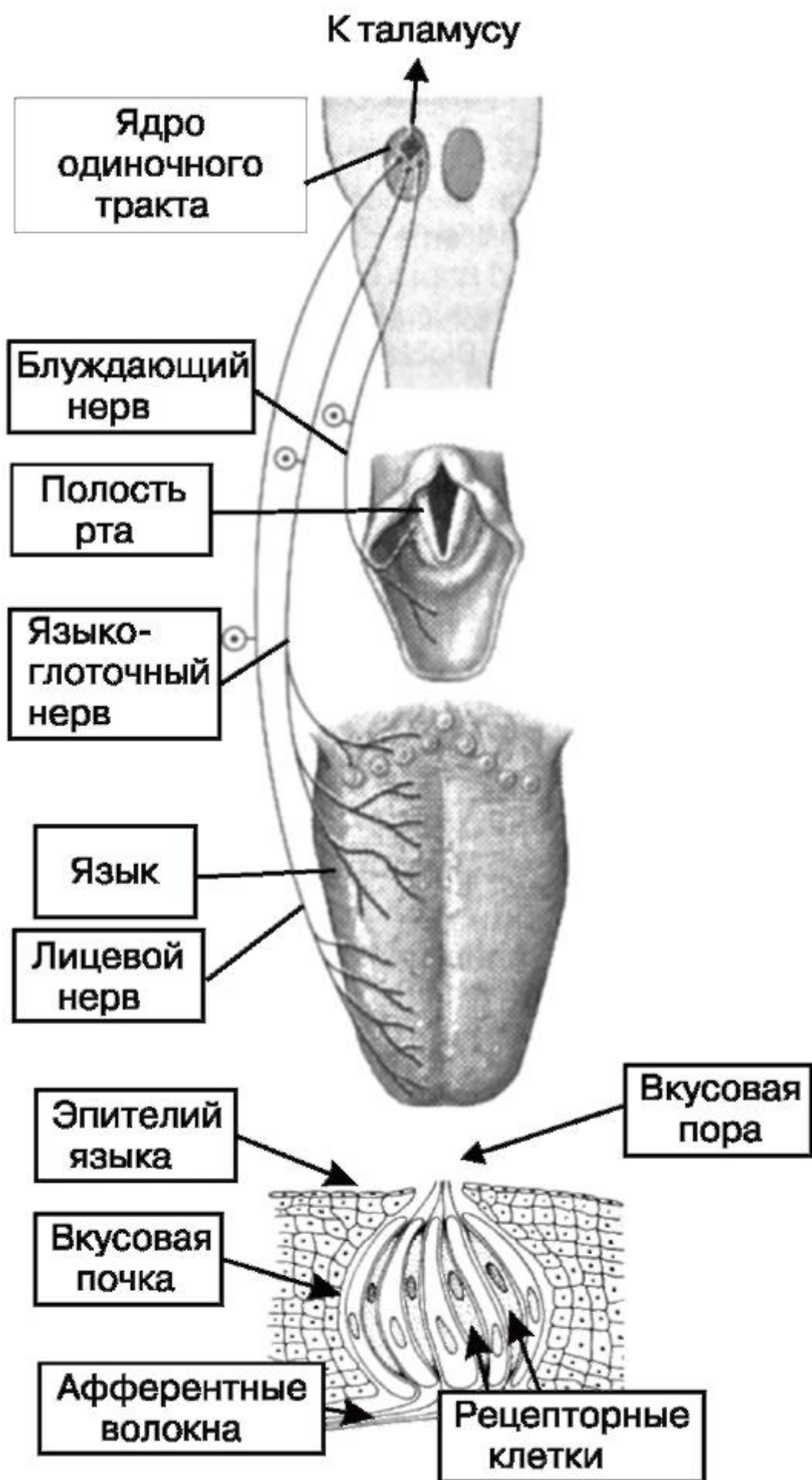


Рис. 19.12. Рецепторы и афферентные пути вкусовой системы. Рецепторные клетки вкусовой почки имеют ворсинки, выступающие во вкусовую пору. Они реагируют на присоединение химических веществ изменением количества медиатора, действующего на афферентные волокна нейронов первого порядка. Афферентные сигналы поступают в ЦНС ипсилатерально по волокнам лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов к нейронам второго порядка, расположенным в ядре одиночного пучка

Центральный отдел вкусовой системы

Афферентную иннервацию вкусовых почек осуществляют чувствительные волокна лицевых нервов (передние 2/3 языка), языкоглоточных (задняя треть языка и твердое нёбо) и блуждающих нервов (глотка и надгортанник). Волокна барабанной струны лицевого нерва полимодальны и реагируют повышением частоты нервных импульсов на действие веществ с любым вкусовым качеством. Однако если одни волокна максимально возбуждаются при действии веществ со сладким вкусом, то другие - в ответ на действие веществ соленого, либо кислого или горького вкуса. У каждого чувствительного волокна имеется собственный «вкусовой профиль», который отличается от вкусовых профилей соседних волокон.

Сенсорные нейроны второго порядка содержатся в ядре одиночного пучка, вытянутого вдоль продолговатого мозга. Они получают афференты лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов, а их аксоны переходят на противоположную сторону в составе медиального лемниска и оканчиваются на нейронах вентрального ядра таламуса. Электрическая активность нейронов ядра одиночного пучка повышается в ответ на действие вкусовых раздражителей разных модальностей, а также вследствие тактильного и температурного раздражения языка и ротовой полости. Эти нейроны, так же как и нейроны первого порядка, мультимодальны, однако каждый такой нейрон отличается своей индивидуальной активностью. Различия состоят в том, что максимальная или минимальная активность отдельных нейронов проявляется в ответ на действие веществ, обладающих разным вкусом, что формирует индивидуальный профиль вкусовой активности конкретного нейрона.

Нейроны таламуса образуют проекцию на латеральную часть постцентральной извилины - корковую проекционную область вкусовой чувствительности. В проекционной коре имеются клетки, реагирующие только на действие вещества с определенным вкусовым качеством, т. е. обладающие специфической вкусовой чувствительностью. Наряду с ними в проекционной коре имеются нейроны, реагирующие не только на действие вкусовых раздражителей, но и на тактильное и температурное раздражение языка, что способствует целостному восприятию всех качеств потребляемой пищи.

Вкусовая чувствительность

Кончик языка более других областей чувствителен к сладкому, боковые стороны языка - к кислому и соленому, а корень языка - к горькому. Вкусовые ощущения в большинстве случаев мультимодальны и основаны не только на избирательной химической чувствительности вкусовых клеток, но и на раздражении пищей терморепцепторов и механорецепторов ротовой полости, а также действию летучих компонентов пищи на обонятельные рецепторы.

Абсолютные пороги вкусовой чувствительности различаются индивидуально, но у подавляющего большинства людей самым низким оказывается порог определения веществ с горьким вкусом. Это способствует отказу от употребления веществ горького вкуса, к которым принадлежат алкалоиды многих ядовитых растений. Вкусовые пороги повышаются вследствие длительного употребления веществ с характерным вкусом (сладости или солености), курения, потребления алкоголя, обжигающих напитков.

19.7. ОБОНЯТЕЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

Обонятельные ощущения возникают у человека в результате действия пахучих химических веществ, попадающих из внешней среды в полость носа вместе с воздухом во время вдоха или из ротовой полости во время еды. Пахучие вещества возбуждают хеморецепторные клетки обонятельного нейроэпителия (первичные рецепторы) носовой полости.

Классификация запахов

Пахучие вещества должны быть летучими, чтобы поступать в носовую полость с воздухом, и растворимыми, чтобы проникать к рецепторным клеткам через слой слизи, покрывающей обонятельный эпителий. Таким требованиям удовлетворяет огромное количество веществ, а человек способен различать тысячи всевозможных запахов. Стереохимическая теория запахов основана на выявлении соответствия между конфигурацией молекул пахучих веществ и присущим им запахом.

Таблица 19.2. Классификация первичных запахов (по Эймуру)

Первичный запах	Известные вещества с таким запахом (количество)	Примеры веществ с первичным запахом
Камфарный	106	Камфара, эвкалипт
Едкий	95	Уксус, муравьиная кислота
Эфирный	53	Эфир, груши
Цветочный	71	Розы
Мятный	77	Мята, ментол
Мускусный	69	Железы ондатры, кабарги
Гнилостный	49	Тухлые яйца

Построение трехмерных моделей пахучих молекул на основе их изучения с помощью дифракции рентгеновских лучей и инфракрасной стереоскопии показало, что не только природные, но и искусственно синтезированные молекулы обладают запахом, соответствующим определенной форме и отличным от запаха, присущего другой форме молекул. Среди нескольких сотен экспериментально исследованных пахучих молекул удалось выявить семь классов, в которых расположились вещества со сходной стереохимической конфигурацией молекул и сходным запахом (табл. 19.2).

Периферический отдел обонятельной системы

Обонятельный эпителий верхних и отчасти средних раковин носовой полости состоит из биполярных хеморецепторов, опорных и базальных клеток. Биполярные первичночувствующие клетки (рис. 19.13) существуют около 60 суток и после естественной гибели замещаются новыми рецепторами, образующимися из базальных клеток. Регенерировавшие сенсорные нейроны восстанавливают прежние синаптические контакты с центральными отделами обонятельной системы, а опорные клетки фагоцитируют разрушенные рецепторы.

Дендриты биполярных клеток имеют 10-20 ресничек, выступающих из эпителия в слой обонятельной слизи: они увеличивают рецепторную поверхность плазматической мембраны и содержат специфические хеморецептивные белки, а также G-белки, активирующие вторичные посредники. Пахучие вещества абсорбируются на обонятельной слизи, выделяемой боуменовыми железами, и доставляются к рецепторам неспецифическими белками-переносчиками. Нарушения транспорта пахучих веществ к рецепторам возникают вследствие набухания слизистой оболочки и изменения секреции обонятельной слизи при воспалительных или аллергических поражениях носовой полости.

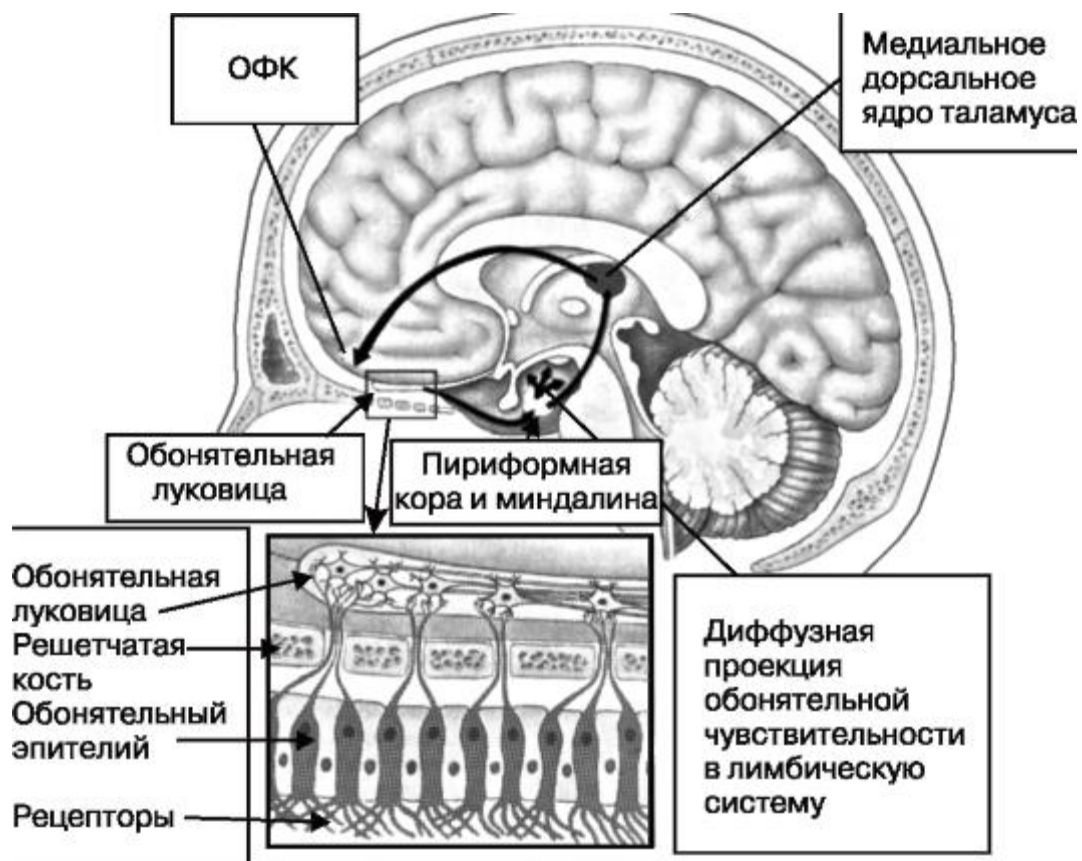


Рис. 19.13. Обонятельная сенсорная система. Пахучие молекулы присоединяются к ресничкам рецепторных клеток обонятельного эпителия (первичные сенсорные нейроны). Сенсорные нейроны второго порядка расположены в обонятельных луковицах, образующих диффузные проекции к нескольким структурам лимбической системы. Передача информации от лимбической системы к орбитофронтальной коре (ОФК) осуществляется с помощью медиального дорсального ядра таламуса

Присоединение пахучих молекул к хеморецепторам активирует систему аденилатциклазы - цАМФ, которая способствует фосфорилированию мембранных каналов, последующему току катионов в клетку и деполяризации мембраны (рецепторный потенциал). Другая разновидность G-белка активирует фосфолипазу C, что сопровождается выходом ионов кальция из депо с последующим выделением медиатора.

Первичные обонятельные нейроны имеют широкий спектр чувствительности, реагируют на многие пахучие вещества, но различаются индивидуальной чувствительностью к ним (обонятельный профиль сенсорного нейрона). Каждый запах возбуждает одновременно большое количество рецепторов, а его субъективная характеристика обусловлена той или иной комбинацией возбужденных хеморецепторов.

Центральный отдел обонятельной системы

Безмякотные аксоны биполярных рецепторных клеток объединяются в 15-20 пучков, каждый из которых содержит несколько сотен или тысяч волокон.

Они входят в полость черепа через отверстия решетчатой кости и объединяются в обонятельные нервы (I пара черепных нервов). Окончания первичных сенсорных нейронов образуют синапсы с дендритами митральных нейронов обонятельных луковиц. Каждая митральная клетка (сенсорный нейрон второго порядка) получает сигналы приблизительно от тысячи аксонов рецепторных клеток. Митральным клеткам свойственна ритмическая активность, которая изменяется при вдыхании пахучих веществ. Аксоны митральных клеток образуют *латеральный обонятельный тракт* к центрам высшего порядка.

Локальные интернейроны обонятельных луковиц (перигломерулярные и зернистые клетки) являются тормозными интернейронами, которые оказывают латеральное

торможение и этим обеспечивают контрастирование передаваемых на следующий уровень сигналов. На локальных интернейронах оканчиваются эфферентные волокна противоположной обонятельной луковицы, лимбических структур и ретикулярной формации ствола: эфферентное влияние контролирует характер выходных сигналов обонятельной луковицы.

Латеральный обонятельный тракт разделяется на несколько частей, оканчивающихся в лимбических структурах переднего мозга: переднем обонятельном ядре, перегородке, пириформной и парагиппокампальной извилинах. Нейроны этих структур возбуждаются при поступлении афферентной информации от обонятельных рецепторов и передают ее гиппокампу, миндалинам, орбитофронтальной коре и ретикулярной формации среднего мозга. Большинство областей проекции обонятельного тракта не принимают непосредственного участия в восприятии запахов, их физиологическая роль состоит в образовании ассоциативных связей обонятельной системы с другими сенсорными системами при формировании пищевого, полового или оборонительного поведения.

Физиологическая роль обоняния у человека

Абсолютные пороги обонятельной чувствительности у человека определяются с помощью ольфактометров, позволяющих втягивать носом воздух из емкостей с дозированной концентрацией пахучего вещества. Дифференциальные пороги, характеризующие способность оценивать изменения интенсивности запаха, у человека довольно высоки. При продолжительном действии пахучих молекул на обонятельные рецепторы происходит их адаптация, в результате которой человек перестает воспринимать запах не только действующего вещества, но и всех других веществ со сходным запахом (гетерогенная адаптация). Нарушения обоняния обусловлены чаще всего затрудненным доступом пахучих веществ к обонятельному эпителию, а также поражениями самого эпителия или проводящих путей. Утрата обонятельной чувствительности определяется термином *аносмия*.

Обонятельные ощущения могут сопровождаться возникновением положительных или отрицательных эмоций, возникающих в результате активации лимбической системы. На этом свойстве запахов основано применение благовоний, ароматических эссенций, нюхательных солей, духов, а также различных поглотителей неприятных запахов. Ароматерапия учитывает свойства отдельных запахов (например, лимона, жасмина, лаванды, розмарина и т. п.) и вырабатывает рекомендации их использования для повышения чувствительности сенсорных систем и работоспособности человека. Неприятные запахи (например, сероводорода, сернистого аммония, продуктов гниения) действуют неблагоприятно на ряд физиологических функций: они могут вызывать тошноту, раздражительность, изменения артериального давления и ритма сокращений сердца.

Способность человека к восприятию феромонов

Феромонами называют химические вещества, которые вырабатываются специальными железами, выделяются во внешнюю среду и влияют на половое (и материнское) поведение других представителей вида. У людей феромоны (андростенон и другие продукты расщепления стероидов) выделяют потовые и сальные железы, расположенные на голове, в подмышечных впадинах и области гениталий; некоторые феромоны, видимо, выделяются с мочой.

Человек воспринимает половые феромоны с помощью вомероназального органа или сошника, который расположен у основания носовой перегородки и содержит рецепторные клетки с ворсинками. Центральные отростки рецепторных клеток сошника образуют вомероназальный нерв, переносящий сигналы к дополнительным обонятельным луковицам. Присутствие феромонов во вдыхаемом воздухе большинством людей не осознается, существуют большие различия индивидуальной чувствительности к ним, но некоторые люди способны определить пол другого человека по его запаху.

Предполагается, что восприятие феромонов человека противоположного пола имеет значение при выборе типа сексуального партнера.

Контрольные вопросы

1. Раскройте понятие сенсорных систем организма (анализаторов): опишите их структуру и роль.

2. Раскройте понятие классификации рецепторов по виду адекватного раздражителя, по источнику стимула, по способу преобразования энергии стимула, по модальности. Что такое рецепторный и генераторный потенциалы? Как происходит кодирование сенсорной информации на уровне рецепторов?

3. Что такое специфические и неспецифические сенсорные системы? Каковы их структура и роль? Опишите функции ретикулярной формации и таламуса. Раскройте понятие соматосенсорной коры, топографического картирования, кортикальных колонок.

4. Охарактеризуйте зрительную, слуховую и вестибулярную системы, вкусовую систему.

РАЗДЕЛ IV. ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА

Организм человека является открытой термодинамической системой, которая постоянно обменивается с окружающей средой веществом и энергией в соответствии с характером выполняемой работы и изменениями параметров среды. Центральная нервная система отвечает на изменения внешней и внутренней среды координированными врожденными приспособительными реакциями, в осуществлении которых участвуют все физиологические системы организма. Одновременно с этим физические и социальные факторы окружающего мира определяют поведение, направляя его на поиск контактов с одними внешними объектами и избегание контактов с другими. По ходу такой деятельности происходит интеграция физиологических процессов, сопряженная с их адаптацией - приспособлением к изменениям среды.

Поведение человека складывается из последовательности действий, направляемых на удовлетворение возникающих у него потребностей в пище, воде для питья, температурном комфорте, безопасности продолжения рода, социального общения, интеллектуальной деятельности. Направленное на удовлетворение потребности поведение определяется как мотивация, а субъективная оценка вероятности удовлетворения потребностей порождает чувственные переживания, или эмоции.

Определение объектов внешнего мира осуществляется с помощью сенсорных систем организма, трансформирующих энергию внешних стимулов в нервные импульсы. Вследствие активации нейрофизиологических процессов происходит восприятие объектов и явлений внешнего мира, заключающееся в создании внутреннего образа реальных событий. Необходимым условием для восприятия является наличие сознания, которым характеризуется активное состояние человека во время бодрствования. Сознание отключается во время сна, образуя вместе с бодрствованием повторяющийся суточный цикл.

Познавательная деятельность человека направлена на установление связей между воспринимаемыми объектами и явлениями. Процесс познания сопровождается приобретением индивидуального поведенческого опыта, в ходе которого активируются физиологические механизмы памяти, заключающиеся в регистрации приобретенного опыта, его хранении и воспроизведении. На основе памяти возникают новые формы поведения, которые представляют собой как относительно простой результат ассоциативного научения (условные рефлексы), так и более сложные его формы, связанные с биографическими сведениями и познанием окружающего мира. На использовании следов памяти основан и процесс мышления, в ходе которого создаются символически обобщенные представления объектов и явлений внешнего мира, и формируется стратегия поведения. Результат мышления может быть передан с помощью речи, являющейся средством общения между людьми и вовлекающей их в социальную среду. Специфической особенностью существования человека является его трудовая деятельность, при осуществлении которой интегрируются механизмы гомеостатического регулирования и поведения.

ГЛАВА 20. ФИЗИОЛОГИЯ МОТИВАЦИЙ И ЭМОЦИЙ

20.1. МОТИВАЦИИ

Физиологические процессы, обуславливающие целенаправленное поведение человека на удовлетворение потребности, называются мотивациями или «мотивами» поведения. Различают первичные и вторичные мотивации.

Первичные и вторичные мотивации

Мотивации, которые возникают у человека при изменении гомеостатических параметров внутренней среды организма и направлены непосредственно на сохранение ее относительного постоянства или гомеостаза, называются *первичными*. Целенаправленное поведение человека на удовлетворение первичной мотивации называется *первичным мотивационным поведением*. Например, человек стремится найти воду, если он испытывает чувство жажды. При подобном типе целенаправленного поведения достигаются специфические «телесные» потребности, т. е. восстанавливается нормальная осмолярность внутренней среды организма. Наиболее важными видами первичных мотиваций, обуславливающих целенаправленное поведение человека на удовлетворение биологических потребностей в течение суток, являются пищевая мотивация, а также цикл сон-бодрствование. Первичные мотивации обеспечивают выживание индивидуума, например, в результате восполнения в организме питательных веществ. При отсутствии достаточного жизненного опыта связь между первичной мотивационной целью и поведением может быть не прямой. Например, у детей, когда они делают выбор напитка между водой или содовой, поведение мало обусловлено «гомеостатическими» причинами. В этом случае поведение связано с *вторичной мотивацией*, которая возникает на основе приобретенного жизненного опыта. У большинства людей целенаправленное поведение на удовлетворение потребностей подчинено второй категории мотиваций и вызвано привычкой, научением, интеллектом и эмоциями. Это тот характер деятельности человека, которая общим понятием может быть определена как «побуждение». Выбор целенаправленного поведения в соответствии с первичными гомеостатическими целями и вторичными целями может быть конфликтным, как это имеет место, например, при ограничении питания во время поста. Вторичные мотивации возникают только на основе *научения* человека, через его индивидуальный жизненный опыт. *Вторичные мотивации* обусловлены познавательными и социальными потребностями человека. Примерами вторичных мотиваций человека являются мотивация достижения цели и изменения поведения.

Характеристика мотиваций влечения и избегания

На основе аффективной (чувственной) природы сенсорных ощущений (приятные или неприятные), которые возникают у человека при первичных и вторичных мотивациях, они характеризуются двумя мотивационными действиями: *влечение* и *избегание*. Мотивации влечения обуславливают поведение человека, направленное на *получение пищи*, взаимодействие с *половым партнером* и *достижение успехов* в работе (достижение *победы*), вызывающих у человека чувство удовольствия. Мотивации влечения обусловлены получением вознаграждения (положительные подкрепления, положительные эмоции), и их проявление связывают с функцией *системы удовольствия мозга* человека. *Мотивации избегания* обуславливают поведение человека, при котором он стремится избежать неприятного состояния, как правило, это чувство боли или страха (отрицательное подкрепление, наказание, отрицательные эмоции).

Роль вознаграждения и наказания в мотивационном поведении

Вознаграждение - это полученная вещь, похвала, награда, новое социальное положение, новая должность на работе, ради которых совершается целенаправленное поведение, или результаты деятельности человека, которые вызывают подобное мотивационное поведение или мотивации влечения. *Наказание* - это противоположные результаты целенаправленного поведения человека, при котором возникают мотивации избегания.

Нейронные сети, которые регулируют мотивационное поведение на основе вознаграждения и наказания, включают ретикулярную формацию ствола мозга и структуры головного мозга. Наиболее значимым компонентом регуляции целенаправленного поведения человека на основе достижения им вознаграждения являются мезолимбические дофаминергические нейронные сети, включающие ствол мозга, лимбическую систему, префронтальную кору, прилегающее ядро, орбитальные области лобных долей, так как терминали нейронов высвобождают нейротрансмиттер дофамин. Мезолимбические дофаминергические нейронные сети выполняют функцию оценки полезности побудительных стимулов, их приспособительной значимости и трансформируют оценку полученных результатов по удовлетворению потребности в мотивационное поведение.

Нейрофизиологические механизмы мотиваций

Нейрофизиологические механизмы мотиваций были изучены на основе поведенческих ответов животных, а также у человека с применением стимулов вознаграждения и наказания. Прежде всего, это использование техники самостимуляции мозга в экспериментах на ненаркотизированных животных, которые сами могли нажатием на педаль воздействовать слабым по силе электрическим током на центры головного мозга через вживленные в него электроды. Если при некотором положении в мозге раздражающих электродов животные начинали самостоятельно и неоднократно нажимать на педаль, то такие воздействия определялись как *вознаграждение*. Если при ином положении раздражающих электродов в мозге животные снижали частоту нажатия на педаль или прекращали выполнять это действие, то такие воздействия на структуры их мозга определялись как *наказание*. Нейрофизиологи, исследуя роль гипоталамуса в возникновении мотиваций, поскольку здесь расположены нервные центры голода и насыщения, жажды и терморегуляции, а также полового поведения, установили, что самораздражение латеральной области гипоталамуса может быть оценено как положительное вознаграждение. При этом животные могли самостимулировать мозг до 2000 раз в час непрерывно до полного истощения на протяжении суток. Причем самостимуляция мозга у голодных животных была настолько сильным положительным раздражителем, что они в такой ситуации просто не обращали внимания на пищу. Наряду с латеральным гипоталамусом зоны «вознаграждения» в мозге животных были идентифицированы в коре и лимбической системе. Мотивационное поведение осуществляется на основе функции центров промежуточного мозга, ствола мозга и спинного мозга, т. е. в регуляцию мотиваций вовлекаются все уровни центральной нервной системы.

Дофамин является главным нейротрансмиттером в нейронных сетях головного мозга, которые регулируют активность системы вознаграждения в мозге и обуславливают мотивации, связанные с удовлетворением первичных и вторичных потребностей. Химические вещества, которые увеличивают синаптическую активность дофаминергических путей, например, амфетамин - стимулятор пресинаптического высвобождения дофамина, и другие биогенные амины, увеличивают частоту самостимуляции мозга у животных, т. е. обуславливают положительное вознаграждение (подкрепление). Напротив, химические вещества, такие как антипсихотический препарат хлорпромазин, который блокирует в мозге на мембране нейронов рецепторы дофамина и понижает активность катехоламинергических путей, вызывает отрицательное подкрепление. Катехоламины являются нейротрансмиттерами нейронных сетей головного

мозга человека, обуславливающих мотивационное поведение при вторичных мотивациях. При этом вознаграждение и наказание являются основополагающими для осуществления целенаправленного мотивационного поведения, например, при научении человека.

Мотивации жажды и голода

Физиологические механизмы жажды. Чувство жажды у человека, вызывающее употребление воды, инициируется уменьшением внеклеточного объема жидкости и высоким уровнем осмолярности плазмы крови. В нормальных физиологических условиях повышение осмолярности плазмы крови является наиболее важным стимулом формирования мотивации жажды. Изменение обоих параметров внутренней среды организма вызывает через осморецепторы и барорецепторы стимуляцию секреции вазопрессина. Центры мозга, куда посылают сигналы осморецепторы и барорецепторы, расположены в гипоталамусе в непосредственной близости от супраоптического и паравентрикулярного ядер, нейроны которых продуцируют гормон вазопрессин. Вазопрессин действует на VI тип рецепторов клеток собирательных трубочек в почках, повышая реабсорбцию воды из почечных канальцев в кровь, что понижает осмолярность крови.

Другим стимулом мотивации жажды является ангиотензин-II, который оказывает непосредственное влияние на центр жажды гипоталамуса. Ренин-ангиотензиновая система регулирует баланс ионов натрия внутренней среды организма и таким образом участвует в формировании чувства жажды в ответ на уменьшение объема внеклеточной жидкости организма и увеличение осмолярности плазмы крови.

Мотивация жажды возникает также при сухости у человека во рту и в горле, которая устраняется простым увлажнением слизистых оболочек, без употребления воды. Физиологический механизм подобного изменения мотивации жажды остается неизученным, но одна его важная функция является очевидной - это опережающее ограничение избыточного поступления воды в организм, т. е. предупреждение состояния *гипергидратации*.

Физиологические механизмы голода и насыщения. Обмен энергии в организме человека связан с регуляцией постоянства общего запаса триглицеридов жировой ткани. Основным фактором регуляции пищевой мотивации является гормон лептин, который синтезируется клетками жировой ткани и высвобождается из клеток в плазму крови в строгом соответствии с количеством жира в жировой ткани. При повышении концентрации лептина в плазме крови гормон связывается с типом I цитокинных рецепторов (син. лептиновые рецепторы) мембраны нейронов нескольких ядер гипоталамуса (дуговое, вентромедиальное, дорсомедиальное и вентральное преаммилярное) и тормозит секрецию нейропептида Y, что вызывает уменьшение пищевой мотивации и потребление пищи. Нейроны, синтезирующие нейропептид Y, образуют гипоталамическую *систему потребления пищи*, активация которой возникает при снижении секреции лептина в результате уменьшения количества триглицеридов в клетках жировых депо.

Физиологический механизм *насыщения* регулируется нейронами гипоталамуса, синтезирующими про-опиомеланокортин. Между нейронами, синтезирующими нейропептид Y и про-опиомеланокортин, существует реципрокная регуляция: активация системы голода или потребления пищи затормаживает активность системы пищевого насыщения и наоборот. Так, уменьшение секреции нейропептида Y в нейронах системы потребления пищи вызывает реципрокную активацию нейронов, синтезирующих про-опиомеланокортин. Это вызывает у человека снижение ощущения голода.

Гормон лептин стимулирует также скорость метаболизма в организме человека, регулирует изменение расхода энергии при избыточном и недостаточном питании. Регулирует пищевую мотивацию лептин по механизму отрицательной обратной связи, поддерживая постоянство уровня метаболизма в организме.

При длительном ограничении потребления пищи и уменьшении запасов триглицеридов в организме, например, во время поста, скорость метаболизма в организме уменьшается на фоне снижения концентрации в плазме крови лептина. Гормон лептин тормозит регуляцию метаболизма в организме через гипоталамо-гипофизарную систему, инициируя снижение секреции половых стероидов, тиреоидных гормонов и увеличение секреции глюкокортикоидов в коре надпочечников. Напротив, в норме гормон лептин поддерживает базальный метаболизм в организме человека, оказывая стимулирующий эффект на центральные пути, контролируемые секрецию этих гормонов.

Роль грелина в регуляции пищевой мотивации. Гормон синтезируется в клетках слизистой желудка, и его концентрация в плазме крови человека становится максимальной при пищевой мотивации непосредственно перед приемом пищи. Увеличение его содержания в плазме крови и одновременное снижение в ней уровня лептина являются стимулами инициации у человека чувства голода. Мишенью для грелина являются грелиновые рецепторы на мембране нейронов вентромедиального и дугового ядер гипоталамуса, которые синтезируют нейропептид γ . Увеличение концентрации грелина в плазме крови активирует синтез и секрецию нейропептида γ в нейронах гипоталамуса, что запускает систему регуляции потребления пищи у человека и вызывает мотивацию голода. Блокада рецепторов этих нейронов гипоталамуса антагонистами нейропептида γ препятствует действию на них грелина и тормозит пищевую мотивацию. У пациентов, потерявших примерно 17 % массы тела в результате интенсивной диеты, имеет место чрезвычайно высокая концентрация грелина в плазме крови непосредственно перед началом еды. У людей с ожирением и чрезмерным аппетитом в плазме крови содержание грелина более высокое, чем у субъектов с ожирением и обычным уровнем питания.

Во время приема пищи пищевая мотивация тормозится нейронами гипоталамуса при утилизации ими глюкозы из плазмы крови. Гормон *инсулин*, концентрация которого увеличивается в плазме крови во время всасывания продуктов расщепления нутриентов, также ограничивает потребление пищи.

Во время приема пищи происходят раздражение *рецепторов растяжения* стенки пищеварительного тракта объемом пищи и стимуляция хеморецепторов в желудке и двенадцатиперстной кишке, а также раздражение чувствительных окончаний блуждающего нерва. Импульсы достигают нейронов ядер латерального гипоталамуса и, вызывая торможение их активности, приводят к уменьшению степени пищевой мотивации.

При приеме пищи у человека повышаются концентрации в плазме крови *гастроинтестинальных гормонов* холецистокинина и глюкагон-связанного пептида-1. Гормоны активируют нейроны *area postrema* продолговатого мозга, от которых сигналы передаются к ядрам одиночного тракта, а затем через нейроны парабрахияльных ядер моста в гипоталамус, что тормозит пищевую мотивацию.

Роль вкусовой сенсорной системы в регуляции пищевой мотивации. Прием пищи может действовать как положительное, так и как отрицательное подкрепление пищевой мотивации в зависимости от вкуса, запаха и структуры пищи. Нейроны ядер латерального гипоталамуса, секретирующие меланин-концентрирующий гормон и орексины, через проекции к моноаминергическим нейронам голубого пятна, серотонинергическим нейронам дорсального и срединного ядер шва, гистаминергическим нейронам бугорково-мамиллярной области, активирует восходящую ретикулярную систему мозга. В результате при пищевой мотивации увеличивается активация коры больших полушарий головного мозга, что способствует регуляции целенаправленного пищевого поведения. Во время приема пищи нейроны латерального гипоталамуса, синтезирующие меланин-концентрирующий гормон, повышают активность нейронов прилегающего ядра (*n. accumbens*) лимбической системы, которое регулирует у человека чувство удовольствия при еде. Вкусовое предпочтение человека по отношению к определенному типу

питательных веществ регулируется нейронами паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Так, при участии нейротрансмиттеров нейропептида Y, ГАМК и норадреналина эти нейроны увеличивают вкусовое предпочтение пищи, насыщенной, например, углеводами, а серотонин, напротив, уменьшает его.

Вторичные мотивации, формирование которых основано на научении, жизненном опыте, интеллекте и культуре человека, также влияют на формирование первичной мотивации голода и поведенческую регуляцию потребления пищи. Примером служит сознательное снижение человеком количества калорий в ежедневно потребляемой, но обязательно полноценной пище по содержанию в ней белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и витаминов, основанное на научном знании об антивозрастном эффекте (задержка старения организма) *калорического ограничения*.

Половая мотивация человека

Половая мотивация человека имеет многофакторную природу и может быть обусловлена:

- генетическим *половым диморфизмом* (от греч. *dimorphos* - имеющий две формы) ЦНС;

- *половой (сексуальной) ориентацией*, в природе которой лежат генетические, гормональные и социальные факторы;

- *получением удовольствия*;

- *познавательным аспектом*;

- *влечением к другим людям*, связанным с биологической природой человека и его воспитанием;

- *научением*;

- *интеллектом и общей культурой* человека.

Триггерную роль в возникновении полового возбуждения человека (особенно у женщин) играет стимуляция рецепторов эрогенных зон при непосредственном общении с половым партнером.

Половые гормоны усиливают половую мотивацию у человека. У женщин половое влечение возрастает в предменструальный период на фоне увеличения уровней эстрогенов и прогестерона в плазме крови. У мужчин проявление половой мотивации в большей степени, чем у женщин, зависит от содержания тестостерона в плазме крови. Физиологический эффект тестостерона у мужчин в основном обусловлен повышением возбудимости нейронов центра эрекции спинного мозга в сегментах S_2 - S_4 и их чувствительности к нейротрансмиттерам.

Нервная регуляция половой мотивации у человека связана с функциями передней поясной коры, лимбической системы мозга, центрального серого вещества вокруг сильвиевого водопровода, парасимпатических и симпатических структур спинного мозга.

Передняя поясная кора, как часть лимбической системы мозга, расположенной на медиальной поверхности лобных долей (префронтальная кора), в комплексе с другими отделами мозга осуществляет направленность *произвольного внимания* человека на сексуальные стимулы различной модальности (зрительные, слуховые, тактильные, обонятельные). Это обуславливает степень полового возбуждения человека.

Лимбическая система мозга при участии *системы удовольствия мозга* и ключевой ее структуры - прилегающего ядра (*n. accumbens*) осуществляет взаимодействие между лимбической и двигательной системами мозга, что обеспечивает проявление сексуально ориентированного поведения, ассоциирующегося с чувством удовольствия. Чувство удовольствия (стимуляция эрогенных зон, стадия оргазма) возникает при активации нейронов ракушки прилегающего ядра, на мембране которых имеются опиоидные рецепторы. Проекция аксонов нейронов дофаминергической системы мозга к нейронам ракушки прилегающего ядра повышает активность последних и роль центральных механизмов регуляции внимания у человека в восприятии сексуальных стимулов разной модальности. Нейроны базолатеральной области миндалины при половом возбуждении

(мастурбация, взаимные ласки, половой акт) получают афферентные сенсорные сигналы всех модальностей (зрительной, соматосенсорной, слуховой, обонятельной), что непосредственно обуславливает степень полового возбуждения человека. Афферентным выходом миндалины является ее центральное ядро, нейроны которого проецируют свои аксоны к нейронам центрального серого вещества вокруг сильвиевого водопровода и регулируют двигательные эмоциональные реакции мимической мускулатуры лица, а также реакции систем дыхания, кровообращения и вегетативные проявления при половой мотивации.

Нейроны центрального серого вещества вокруг сильвиевого водопровода выполняют функцию основной непроизвольной двигательной системой ствола мозга и активируют при половом возбуждении симпатические преганглионарные нейроны боковых рогов спинного мозга, обуславливая сердечно-сосудистые реакции (увеличение артериального давления и частоты сердцебиений), активность мотонейронов мышц гортани, глотки, мягкого нёба и дыхательных мышц, регулируя таким образом артикуляцию. Посредством ретикулярной формации ствола мозга нейроны центрального серого вещества активируют через мотонейроны спинного мозга локомоторные реакции при половом возбуждении.

Активация парасимпатических и симпатических структур спинного мозга при половом возбуждении регулирует у мужчин и женщин вегетативные реакции органов репродуктивной системы во время стадий полового возбуждения и оргазма.

20.2. ЭМОЦИИ

Эмоция - это реакция организма человека, возникающая при взаимодействии субъекта с внешней средой, основанного на индивидуальном опыте (приятный или неприятный), чувственном отношении (счастье или несчастье) к окружающему миру.

Виды эмоций

На основе реакций мимической мускулатуры лица человека (мимические выражения лица), возникающих при эмоциях, классифицируют десять базовых эмоций: *интерес, наслаждение, удивление, страдание, гнев, отвращение, стыд, страх, презрение и вина*. Эти эмоции называются *базовыми*, поскольку каждая из них характеризуется однотипным выражением лица у всех людей (рис. 20.1). Лицо человека уникально тем, что из 44 мышц этой области тела - двигательная функция 40 мышц обуславливает проявление базовых эмоций, и только 4 - участвуют в жевательной функции.

Характеристики эмоций

Эмоции характеризуются интенсивностью, направленностью, качеством и осознанием. *Подинтенсивностью* эмоций подразумевается, прежде всего, их выраженность или сила; *направленность* эмоций связана с их знаком, т. е. *положительная* или *отрицательная* эмоция. К отрицательным эмоциям относят гнев, страх, страдание и отвращение. Отрицательные эмоции могут оказывать негативное влияние на отношения между людьми, препятствовать принятию правильного решения при целенаправленном поведении. Например, эмоция страха, вызываемая одними и теми же факторами внешней среды, может стать причиной так называемой фобии (син. боязнь) у человека. *Качество* эмоций обусловлено степенью интеллектуального развития человека, т. е. его умственными способностями, а *осознанность* эмоций подразумевает, осознает или нет субъект наличие у него самого или у другого человека эмоций. Эти проявления эмоций различаются по степени, с которой они воздействуют на индивидуума.



Рис. 20.1. Примеры базовых эмоций человека. Реакции мимических мышц лица у людей проявляются сходными выражениями при одной и той же эмоции: 1 - нейтральное выражение лица; 2 - эмоция счастья; 3 - испуг; 4 - отвращение; 5 - гнев; 6 - страх; 7 - печаль

Функции эмоций

Эмоции способствуют реализации целенаправленного поведения человека (*активационная роль*). Отрицательные эмоции, которые возникают при неприятных болевых ощущениях, приводят к тому, что человек стремится их предотвратить или избежать возникновения (*регулирующая роль*). *Подкрепляющая роль* эмоций в процессе накопления человеком индивидуального жизненного опыта усиливает (положительные эмоции) либо снижает (отрицательные эмоции) социальную активность человека. Внешние проявления эмоциональных реакций у человека (жесты, мимика, интонация голоса) выполняют *коммуникативную роль*. *Социальная роль эмоций* регулирует социальные взаимодействия между людьми, способствуя формированию таковых с одними людьми и игнорирование взаимодействия с другими. Например, положительные эмоции влияют на привязанность родителей к своим детям, и наоборот, и поэтому они являются важным механизмом развития внутрисемейных отношений. *Познавательная роль* эмоций заключается в том, что эмоции повышают эффективность памяти человека.

Нейрофизиологический механизм эмоций

Эмоции у человека регулируются *единой эмоциональной системой* центральной нервной системы, к которой имеют непосредственное отношение миндалина, скопление глубоких ядер в височных долях и орбито-фронтальная кора.

Миндалина получает афферентные сигналы (рис. 20.2) от ассоциативных областей коры головного мозга (таламо-кортико-миндалевидные пути) и непосредственно от ядер таламуса (таламо-миндалевидные пути). Таламо-миндалевидные пути регулируют формирование эмоций через короткий промежуток времени после действия на организм специфических раздражителей внешней среды, таких как громкий звук, свет. Таламо-кортико-миндалевидные пути, которые являются полисинаптическими и мультимодальными, обуславливают развитие эмоций на основе осознания информации при участии ассоциативных областей коры головного мозга, а также имеющегося эмоционального опыта у человека. Поэтому положительные либо отрицательные эмоции, возникающие у человека при рассматривании, например, картины как художественного произведения, возникают при участии таламо-кортико-миндалевидных путей. Напротив,

отрицательные эмоции в ответ на простые, например болевые, стимулы возникают путем прямой активации миндалины через ядра таламуса.

Нейроны центрального ядра миндалины являются эфферентным выходом этого образования к структурам латерального гипоталамуса и центральному серому веществу вокруг силвиевого водопровода. Активация ядер латерального гипоталамуса нейронами центрального ядра миндалины вызывает вегетативные (преимущественно симпатические) и эндокринные реакции при эмоциях. Во время эмоций в регуляции этих реакций участвуют нейроны *перифорникального* и *медиального отделов латерального гипоталамуса*. Нейроны медиального отдела латерального гипоталамуса нередко называются гипоталамическим полем, регулирующим эмоциональные реакции.

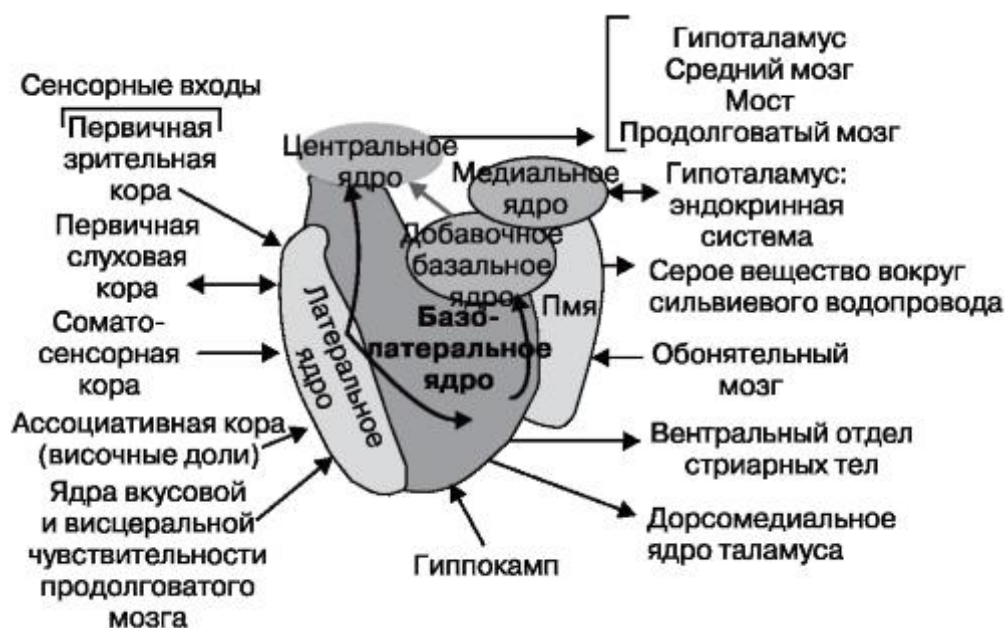


Рис. 20.2. Афферентные входы и выходы, а также связи между отделами миндалины. Функция миндалины в формировании базовых эмоций осуществляется благодаря последовательной обработке сенсорной информации при участии латерального и базолатерального ядер. Эфферентным выходом миндалины является центральное ядро. При параллельных процессах обработки сенсорной информации латеральное и базолатеральное ядра участвуют раздельно в формировании эмоций. В этом случае эффекторами миндалины могут быть одновременно несколько структур мозга. Базовые эмоции могут формироваться путем как последовательной, так и параллельной обработки сенсорной информации. При этом вид эмоции обусловлен запрограммированной функцией конкретной нейронной сети миндалины

Перифорникальный отдел латерального гипоталамуса, включающий паравентрикулярные ядра, участвует в регуляции эндокринных реакций организма человека при эмоциях посредством гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы. Латеральный гипоталамус посылает сигналы к вентро-каудальным отделам моста и медиальной покрышке ствола мозга, которые обуславливают общий уровень активации симпатических преганглионарных нейронов боковых рогов спинного мозга. В результате при эмоциях постганглионарные симпатические нервные волокна высвобождают биогенные амины - норадреналин и адреналин, которые вызывают увеличение частоты сердцебиений, рост артериального давления, увеличение частоты и глубины дыхательных движений, расширение зрачков, увеличение уровня сахара в крови, снижение произвольного контроля мочеиспускания и дефекации, блокаду слюноотделения и выброс гормонов в кровь.

От центрального ядра миндалины начинаются проекции нейронов, которые достигают ядер ствола головного мозга, в частности нейронов центрального серого вещества вокруг силвиевого водопровода (рис. 20.3). Последнее относится к основной

двигательной системе ствола мозга, которая контролирует непроизвольные двигательные реакции при эмоциях, таких как реакции крика, смеха и гнева, формируя так называемую «эмоциональную двигательную систему». Активация при эмоциях нейронов *вентролатеральной части* центрального серого вещества понижает двигательную активность (пассивность или неподвижность), вызывает гипотензию, брадикардию и *аналгезию*.



Рис. 20.3. Функции серого вещества вокруг сильвиевого водопровода при эмоциях. Серое вещество вокруг сильвиевого водопровода является основной структурой регуляции функции двигательной системы организма человека при эмоциях

Активация системы обезболивания мозга сигналами, поступающими в центральное серое вещество при эмоциях, тормозит болевые импульсы, входящие в ЦНС через периферические нервы, и снижает поэтому степень воздействия боли человека, а также двигательные реакции организма в ответ на болевые стимулы. Напротив, при защитной реакции бегства (эмоция страха) активируются нейроны латерального отдела серого вещества, что вызывает усиление кровообращения скелетных мышц, повышение артериального давления и тахикардию.

Центральное серое вещество, получая сигналы из миндалины и далее через нейроны задней части обоюдных ядер продолговатого мозга, иннервируют мышцы верхних дыхательных путей и гортани и таким образом модулируют артикуляцию человека при эмоциях. При сильной эмоции страха при участии нейронов центрального серого вещества вокруг сильвиевого водопровода может возникать непроизвольный акт рефлекторного мочеиспускания.

Эфферентный выход центрального ядра миндалины проецируется к пневмотаксическому центру моста (увеличивается частота дыхания), нейронам голубого пятна (увеличивается настороженность), дофаминергическому полю вентральной покрывки мозга (регуляция поведения, обусловленного мотивациями), к дорсальному двигательному ядру блуждающего нерва (изменение парасимпатической активности), к ретикулярной формации ствола мозга (общая активация мозга), а также к нейронам тройничного нерва (мимическое выражение лица при эмоциях).

Эмоции у человека возникают при первичном и вторичном мотивационном поведении, например, при отстаивании политической идеологии или таких простых действиях, как смех, потоотделение, крик или стыд. Кора головного мозга человека на

основе его эмоционального индивидуального опыта регулирует эти очень разные двигательные реакции эмоций. Структуры лобной и глазо-лобной коры головного мозга обуславливают модуляцию, восприятие, распознавание или даже торможение эмоционального поведения.

Нейрофизиологический механизм положительных эмоций. Под положительной эмоцией понимают осознаваемое человеком чувство удовольствия. Выражение лица детей при восприятии сладкого вкуса является типичным примером положительной чувственной реакции на приятное сенсорное раздражение: расслабление мышц середины лица, а в ряде случаев - появление улыбки.

У человека «нейронные круги удовольствия», при участии которых инициируются положительные эмоции, включают ракушку прилегающего ядра (*n. accumbens*), латеральное поле перегородки, каудальное вентромедиальное и базальное ядра Мейнерта лимбической системы, вентральный отдел бледного шара и парабрахияльные ядра ствола мозга. Каудальная область ракушки прилегающего ядра (*n. accumbens*) содержит опиоидные нейронные круги, активация которых агонистами, например морфином, лежит в основе усиления чувства удовольствия, например, при еде. В частности, нейроны ракушки представляют собой единственную область прилегающего ядра, которые активируются при положительных чувственных (аффективных) реакциях человека на приятные вкусовые раздражители. Поэтому нейроны этого ядра представляют собой морфологическую основу возникновения у человека чувства удовольствия на потенциально приятные раздражения - вкусовые, тактильные или сексуальные. Нейроны ракушки прилегающего ядра синаптически связаны с медиальной частью вентрального бледного шара и срединным дорсальным ядром таламуса, а далее сигналы поступают непосредственно в области глазолобной коры. Активация этой нейронной сети обуславливает у человека появление положительных эмоций.

В целом эти синаптические связи представляют собой путь формирования у человека положительных эмоций при участии нейронов ракушки прилегающего ядра.

Нейроны парабрахияльных ядер моста образуют бензодиазепин/ГАМК-ергический круг нижнего отдела ствола мозга, активация которого усиливает восприятие приятных сенсорных раздражений. Функция парабрахияльных ядер моста обусловлена двумя восходящими путями: один достигает первичной вкусовой коры головного мозга через переключательные ядра таламуса, а другой непосредственно направляется к нейронам в прилегающие ядра. Бензодиазепиновый/ГАМК-ергический нейронный круг парабрахияльных ядер в составе обширных нейронных кругов системы удовольствия мозга при участии нижнего отдела ствола мозга обуславливает возникновение приятного вкусового сенсорного ощущения у человека и положительной эмоции при приеме, например, пищи.

В целом системы удовольствия мозга человека функционируют на основе ключевой роли прилегающего ядра и представляют собой параллельные нейронные пути, которые входят в состав корковых и подкорковых нейронных кругов. Считается, что в мозге человека функционирует несколько нейронных кругов положительных эмоций, активирующихся для проявления пищевой и половой мотиваций, при родительской заботе о детях, видеоиграх или приеме наркотиков.

Нейрофизиологический механизм отрицательных эмоций. У здоровых субъектов нейроны миндалина в наибольшей степени активируются при восприятии эмоционального выражения лица при страхе и гнев, чем радости. Основной структурой-мишенью для афферентных входов, вызывающих отрицательные эмоции у человека, является латеральная область миндалина. Нейроны этой области активируются ноцицептивными стимулами, поступающими от парабрахияльных ядер моста, а также нейронами специфических ядер таламуса, соматосенсорными и ноцицептивными стимулами, поступающими из сенсомоторной коры. Нейроны центрального ядра миндалина получают сигналы от нейронов ее афферентных отделов. Нейроны

центрального ядра миндалины являются эфферентным выходом этого образования к структурам латерального гипоталамуса и центрального серого вещества вокруг сильвиевого водопровода.

Наиболее выраженные отрицательные эмоции у человека возникают при восприятии боли. Возникновение неприятных ощущений у человека при ноцицептивных раздражениях обусловлено ролью в этом процессе нейронов лобного отдела *передней поясной извилины*, расположенной на медиальной поверхности префронтальной коры. Активация при боли этого участка мозга у человека далее через структуры миндалины, центрального серого вещества вокруг сильвиевого водопровода, прилегающего ядра, гипоталамуса инициирует у человека отрицательные эмоции (страха, страдания), а также мотивации избегания и соответствующие им проявления активности вегетативной и эндокринной систем.

Контрольные вопросы

1. В чем состоит различие между потребностями и мотивациями?
2. Какова роль гормонов в возникновении пищевой и половой мотиваций у человека?
3. Какова функция гипоталамуса в возникновении первичных мотиваций?
4. Как лимбическая система участвует в регуляции мотиваций?
5. Раскройте понятие эмоции. Какова роль миндалины в регуляции эмоций?

ГЛАВА 21. ПОЗНАВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

Познавательной деятельностью человека называется получение и сохранение знаний. Эта деятельность осуществляется на основе *познавательных процессов*, к которым относят внимание, восприятие, память, научение и мышление. Основным результатом познавательной деятельности человека является *знание*, которое определяется как объекты, концепции и взаимосвязи, находящиеся в поле интереса (деятельности) человека.

Первые механизмы познавательной деятельности человека осуществляются при участии ассоциативных, или *гетеромодальных* областей коры головного мозга, а также *первичных и вторичных* проекционных полей коры. Функцией первичных и вторичных проекционных областей коры головного мозга является *восприятие* сенсорной информации, например, о цвете («зрительная кора»), движении объекта в поле зрения, его формы и пространственной локализации стимулов внешней среды. Более сложное восприятие таких сенсорных признаков, как объекты, лица, словесные формы, пространственные локализации стимулов и последовательности звуков, осуществляется в гетеромодальных ассоциативных полях коры головного мозга, а также в паралимбической и лимбической коре. Эти поля коры головного мозга называются также *трансмодальными*. Они выполняют в познавательной деятельности функцию трансформации восприятия в распознавание, словесных форм - в мысли, сцен и событий - в индивидуальный жизненный опыт человека. *Префронтальная ассоциативная кора* выполняет *высшие функции* в познавательной деятельности: вероятностное прогнозирование и программирование познавательной деятельности, анализ поступающей в этот отдел коры больших полушарий информации с учетом выполняемых результатов деятельности. Эти функции осуществляются на основе *эксплицитной рабочей памяти*. Познавательная деятельность человека обусловлена сознанием человека, который представляет собой психический процесс. При этом сознание человека имеет нейрофизиологические корреляты, такие как электрическая и/или метаболическая активность в ассоциативных полях коры головного мозга.

21.1. ВНИМАНИЕ

Внимание представляет собой познавательный процесс избирательного ориентирования органов чувств на каком-то одном аспекте или объекте окружающей внешней среды, при котором игнорируются восприятие других источников внешней информации или объектов внешней среды.

В ЦНС человека происходят процессы автоматического фокусирования органов чувств на значимой для жизнедеятельности человека информации, и одновременно исключается восприятие стимулов менее значимых для приспособления организма во внешней среде. Процессы отбора в мозге наиболее значимой для жизнедеятельности человека информации обозначаются понятием *внимание*. Избирательность внимания проявляется в автоматической селективной реакции человека на наиболее важную сенсорную информацию во внешней среде. Внимание человека не способно одновременно фокусироваться на нескольких объектах внешней среды или на нескольких мыслительных процессах. Внимание человека осуществляется при участии слуховой, соматовисцеральной, обонятельной, вкусовой и вестибулярной сенсорных систем, а на уровне коры головного мозга человека - при участии первичных, вторичных и третичных, или ассоциативных областей переднего мозга человека.

Виды внимания и нейрофизиологические процессы внимания

Четыре нейрофизиологических процесса имеют фундаментальное значение в функции внимания мозга человека: рабочая память, произвольный контроль органов

чувств, выбор объекта внимания, рефлекторная, или непроизвольная реакция человека на сильные стимулы внешней среды. Человек способен произвольно контролировать три первых процесса, которые являются произвольными - осуществляются под произвольным, т. е. осознанным контролем человека. Понятием «*рабочая память*» характеризуется способность мозга человека кратковременно хранить в реальном времени информацию, как правило, в течение нескольких секунд. При этом информация с помощью рабочей памяти одновременно используется в таких познавательных процессах, как понимание речи, научение и рассуждение. Объем рабочей памяти составляет 7 бит информации. Произвольный контроль органов чувств во время фокусировки внимания, прежде всего зрения, на одном из двух разных объектов внешней среды позволяет ограничить восприятие малозначимых для познавательной деятельности раздражителей. Указанная избирательность внимания человека на объекте приводит к тому, что внимание перестает фокусироваться на прежнем объекте. При этом внимание переводится на второй объект и полностью фокусируется на новом объекте познавательной деятельности.

Произвольный выбор объекта внимания подразделяется на *пространственное* и *объект-ориентированное*. Пространственное внимание позволяет человеку его ориентировать с одного объекта на другой. Когда внимание осознанно направлено на конкретный объект, например, при зрительном восприятии - оно называется объект-ориентированным произвольным вниманием.

Непроизвольное внимание является рефлекторной реакцией организма человека (как правило, поворот глаз и/или головы в направлении источника раздражения) в ответ на стимул внешней среды. Непроизвольное внимание обусловлено такими качествами раздражителей, как интенсивность или неожиданность их возникновения для человека, или их новизна. Непроизвольное внимание возникает неосознанно и не требует осознанных усилий со стороны человека для направления взгляда или поворота головы в сторону источника раздражения. Если восприятие одного и того же раздражителя внешней среды повторяется неоднократно, но он мало значим для познавательной деятельности человека, то на такой раздражитель постепенно снижается реакция внимания. Этот процесс называется *габитуацией*, или привыканием. Механизм габитуации связан с инактивацией кальциевых ионных каналов пресинаптической мембраны терминалей нейронов в нервных путях сенсорной системы, участвующей в механизме внимания. Указанная инактивация кальциевых ионных каналов пресинаптической мембраны уменьшает входящий кальциевый ток во время фазы деполяризации потенциалов действия, генерируемых на мембране окончания аксона нейрона, и ведет к снижению количества высвобождающегося нейротрансмиттера.

Нейрофизиологические механизмы процессов внимания

Функция ствола мозга в механизмах внимания человека заключается, прежде всего, в регуляции движения глаз и/или головы в направлении источника раздражения во внешней среде. Этот механизм лежит в основе обеих форм внимания человека, т. е. непроизвольного (ориентировочный рефлекс по И. П. Павлову) и произвольного. Так, на уровне моста расположен комплекс ядер, который в соответствии с его функцией получил название *центра горизонтального направления движения взгляда* человека. Аналогичная нейронная сеть, или *центр вертикального направления движения взгляда*, расположена в области интерстициального ядра Кахала. Центры горизонтального и вертикального направления движения взгляда человека регулируют поворот глазных яблок через мотонейроны ядер III, IV и VI черепно-мозговых нервов и иннервируемые ими мышцы во время внимания.

Функция верхних бугров четверохолмия в механизме внимания. Верхние бугры четверохолмия представляют собой область ствола мозга, которая образует основной вход к ретикулярным нейронным сетям моста и среднего мозга. При их участии возникает движение или остановка взгляда человека при внимании. Нейроны глубоких слоев верхних бугров четверохолмия являются мультимодальными, поскольку получают

сигналы от зрительной коры, от слуховых, соматосенсорных релейных ядер и других ядер ствола мозга. Они имеют строгую топографическую организацию в виде нейронных карт. Функция подобной организации нейронных карт проявляется в том, что при возбуждении нейронов определенной локализации участков глубоких слоев верхних бугров четверохолмия возникают строго координированные движения глаз и поворот головы в горизонтальном или вертикальном направлениях.

Нейроны голубого пятна, расположенные на уровне моста ствола мозга, проецируют аксоны в париетальную кору и во многие другие области центральной нервной системы и принимают участие в избирательном внимании. Норадреналин - нейротрансмиттер, высвобождающийся из терминалей этих нейронов, - действует как нейромодулятор, повышая передачу сигналов в разных сенсорных входах, увеличивая различие между ними и усиливая слабые сигналы. В целом нейроны голубого пятна улучшают информационные процессы в мозге во время избирательного внимания.

Функция базальных ганглиев. В механизме произвольного внимания функция базальных ганглиев состоит в активации структур ретикулярной части черной субстанции среднего мозга. Нейроны ретикулярной части черной субстанции функционируют подобно «воротам» относительно функции структур верхних бугров четверохолмия при внимании. Так, при отсутствии в окружающем пространстве вызывающих внимание зрительных стимулов нейроны черной субстанции тормозят функцию нейронов верхних бугров четверохолмия и препятствуют, таким образом, случайному изменению направления взгляда. Под влиянием произвольных двигательных команд из лобной коры, поступающих к нейронам черной субстанции через структуры хвостатого ядра базальных ганглиев, тоническое торможение нейронов верхних бугров четверохолмия снижается, и они включаются в регуляцию произвольных движений глаз в направлении объекта в поле зрения.

Функции корковых центров внимания. Коровые мультисенсорные нейроны расположены также в ассоциативных областях коры головного мозга, они в большей степени вовлечены в восприятие сенсорных стимулов. В частности, простое произвольное изменение внимания активировывает у человека большую нейронную сеть коры головного мозга, которая включает области ассоциативной зрительной коры, в том числе лобные глазные поля, дополнительные глазные поля, часть передней поясной извилины, заднюю затылочную кору (рис. 21.1). Функции этой обширной нейронной сети при внимании заключаются в контроле движения глаз и головы человека через верхние бугры четверохолмия.

Функции комплекса структур *стриарной зрительной коры и средней теменной области* (зона МТ) в механизмах внимания состоят в проведении зрительной информации о направлении и скорости движения стимулов в зрительном поле к структурам задней теменной коры головного мозга. От структур экстрастриарной коры информация передается в лобную кору, а именно - в лобные и дополнительные глазные поля, которые выполняют основную функцию в планировании и выполнении ориентированных движений глаз. Структуры первичной зрительной коры выполняют основную функцию в объект-ориентированном внимании человека и в выборе или селекции объекта глазодвигательной системой мозга человека с того момента, как только цель оказалась в зрительном поле. В ответ на зрительный стимул стриарная затылочная кора человека активируется примерно через 40 мс.

Теменные отделы коры головного мозга человека вовлекаются в поддержание внимания специфической пространственной локализации или, как правило, в генерацию сигналов в глазодвигательной системе мозга при изменении внимания с одной локализации на другую. Эту функцию отделы задней теменной коры выполняют через структуры верхних бугров четверохолмия.

Нейроны лобных глазных полей участвуют в планировании движения глаз при изменении направления взгляда. Функция лобных глазных полей осуществляется

посредством проекций аксонов нейронов этого отдела коры к структурам верхних бугров четверохолмия и стволовым премоторным (ретикулярным) нейронам. Лобные зрительные поля являются корковым премоторным центром в регуляции внимания и обеспечивают выбор целей для движений глаз и изменения направления взгляда среди многих зрительных целей в окружающем человека пространстве.

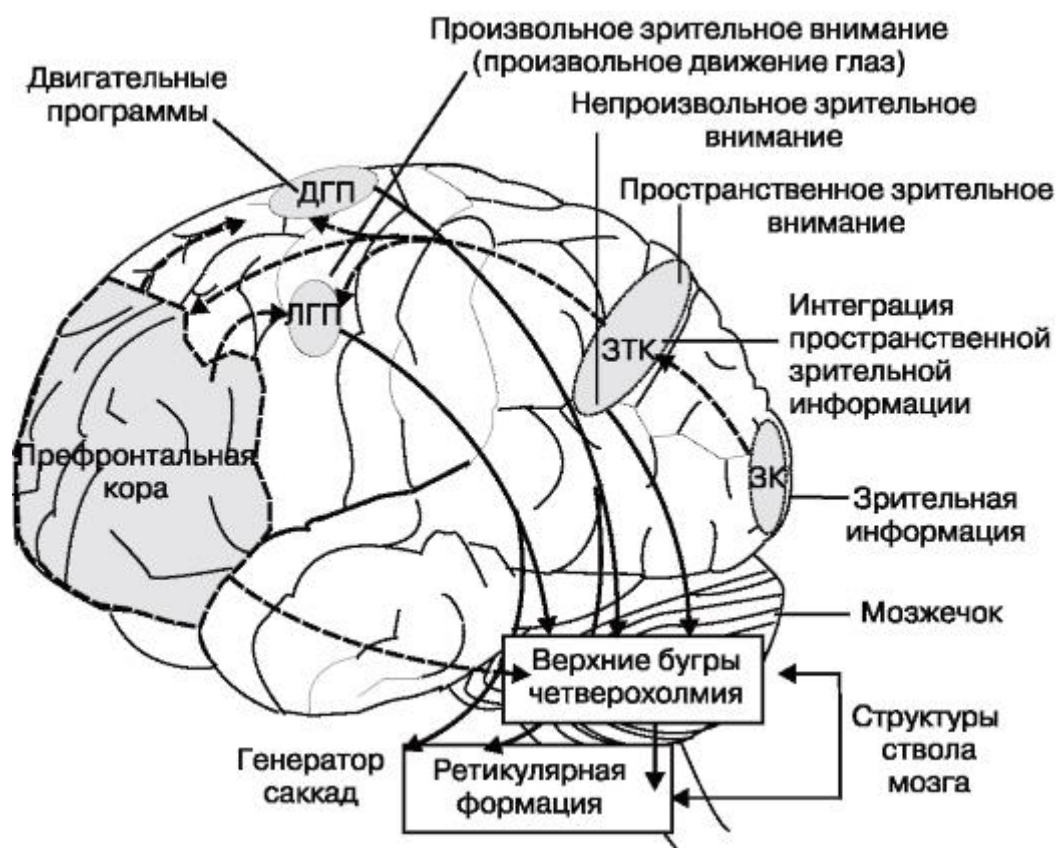


Рис. 21.1. Функции высших центров внимания, расположенных в коре головного мозга человека. Центры внимания коры головного мозга человека включают зрительную кору (ЗК), которая направляет зрительную информацию в заднюю теменную кору (ЗТК). Этот корковый центр внимания регулирует механизм непроизвольного зрительного внимания, осуществляет интеграцию пространственной зрительной информации. Задняя теменная кора (преимущественно правая) направляет сигналы в лобное глазное поле (ЛГП) и дополнительное глазное поле (ДГП). ЛГП функционирует как центр произвольного зрительного внимания человека и выполняет двигательные программы при участии ДГП. Префронтальная кора включена в произвольную регуляцию внимания путем коррекции функции центров лобного и дополнительного зрительного полей. Человек при участии структур префронтальной коры способен тормозить непроизвольное внимание. Верхние бугры четверохолмия являются основным подкорковым центром регуляции непроизвольного (рефлекторного) и произвольного внимания при участии различных сенсорных систем и под влиянием двигательных команд центров внимания коры головного мозга

Функцией дополнительных глазных полей коры является выполнение движения глаз в направлении объекта внимания. Нейроны этого коркового центра регулируют движение глаз таким образом, чтобы объект или его какая-то часть находились в центре поля зрения. Благодаря функции структур дополнительного глазного поля у человека осуществляется объект-ориентированное внимание.

Функции префронтальной коры обеспечивают произвольный контроль различных форм поведения, в том числе ориентированные движения глаз и головы на интересующий человека объект в окружающем пространстве. При участии префронтальной коры осуществляется произвольная задержка внимания, в результате которой человек

осознанно не производит объект-ориентированное движение глаз и головы в направлении источника сильного сенсорного раздражения.

Внимание при восприятии раздражителей разной модальности

Внимание у человека проявляется в отношении стимулов разной модальности, т. е. зрительных, слуховых, соматосенсорных, обонятельных и вестибулярных. Наибольшее внимание вызывает стимул одной модальности (зрительной, слуховой или соматосенсорной). Несмотря на наличие внимания к различным внешним стимулам, в коре головного мозга человека имеется одна мультимодальная система регуляции внимания. Центром системы является *задняя теменная кора* головного мозга, функция которой обеспечивает произвольную направленность внимания у человека на один объект в окружающем пространстве. Так, при произвольном изменении пространственного слухового внимания в направлении наилучшего восприятия звукового стимула в эту же область направляется пространственное зрительное внимание, и наоборот. При участии задней теменной коры каждая сенсорная система вызывает эквивалентное изменение пространственного внимания у человека, что способствует увеличению процессов локализации внимания на определенной цели в условиях активации нескольких сенсорных систем мозга.

21.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ВОСПРИЯТИЯ СЕНСОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Восприятие - это процесс трансформирования энергии физического раздражителя. Примером является превращение энергии электромагнитной волны в количество потенциалов действия нейронов, распространяющихся в зрительной сенсорной системе от ганглиозных клеток до первичной зрительной коры. В восприятии сенсорной информации различной модальности участвуют как первичные, так и вторичные проекционные области коры головного мозга. Восприятие осуществляется на основе функции сенсорных систем мозга человека.

Восприятие информации в зрительной сенсорной системе

Человек распознает новый объект, появившийся в поле зрения, в течение долей секунды. При этом зрительное восприятие включает оценку различных параметров информации: контраст, лицо, объект, зрительное пространство, а также изображение, воспринимаемое обоими глазами (бинокулярное зрение).

Структуры коры головного мозга, которые участвуют в восприятии зрительной информации, включают нейроны первичной зрительной коры. При этом потенциалы действия в нейронах первичной зрительной коры человека возникают примерно через 40 мс после воздействия энергией световой волны на фоторецепторы сетчатой оболочки глаз.

Функции стриарной коры в зрительном восприятии связаны с восприятием освещенности предметов, с бинокулярным зрением (нейроны полей V1/V2), а также с процессами зрительного воображения человека, которое осуществляется в отсутствие какой-либо световой стимуляции фоторецепторов сетчатки глаз.

Первичная зрительная кора (стриарная кора, поле V1) является первым корковым уровнем, куда поступают потенциалы действия от ганглиозных клеток сетчатой оболочки обоих глаз человека. Они также являются последним полем в зрительной сенсорной системе, нейроны которого реагируют непосредственно на зрительные стимулы (рис. 21.2). Сенсорная зрительная система имеет ретинотопическую организацию. Фоторецепторы каждой части сетчатой оболочки воспринимают специфическую область зрительного поля. Это первая ретинотопическая карта зрительной сенсорной системы. Такая организация зрительной сенсорной системы сохраняется на уровне латерального колленчатого тела и поля V1 (первичная зрительная кора). Наряду с полем V1 затылочной

кору больших полушарий головного мозга ретинотопическую организацию имеют вторичные зрительные проекционные области коры. На уровне каждой точки в ретинотопической карте происходит четкое локальное восприятие зрительной информации, известное как размер рецептивного поля зрительной сенсорной системы.

На этой основе нейроны ретинотопических карт первичной и вторичной стриарной коры формируют разнонаправленные мозаичные столбы, слои и модули, функцией которых является восприятие цвета, стереопсиса (глубины), пространственной ориентации воспринимаемых световых стимулов, контуров объектов и движения объекта в поле зрения. Реакции нейронов стриарной коры прямо взаимосвязаны с *порогами светового контраста* (описаны в главе 17, «Сенсорные системы»).

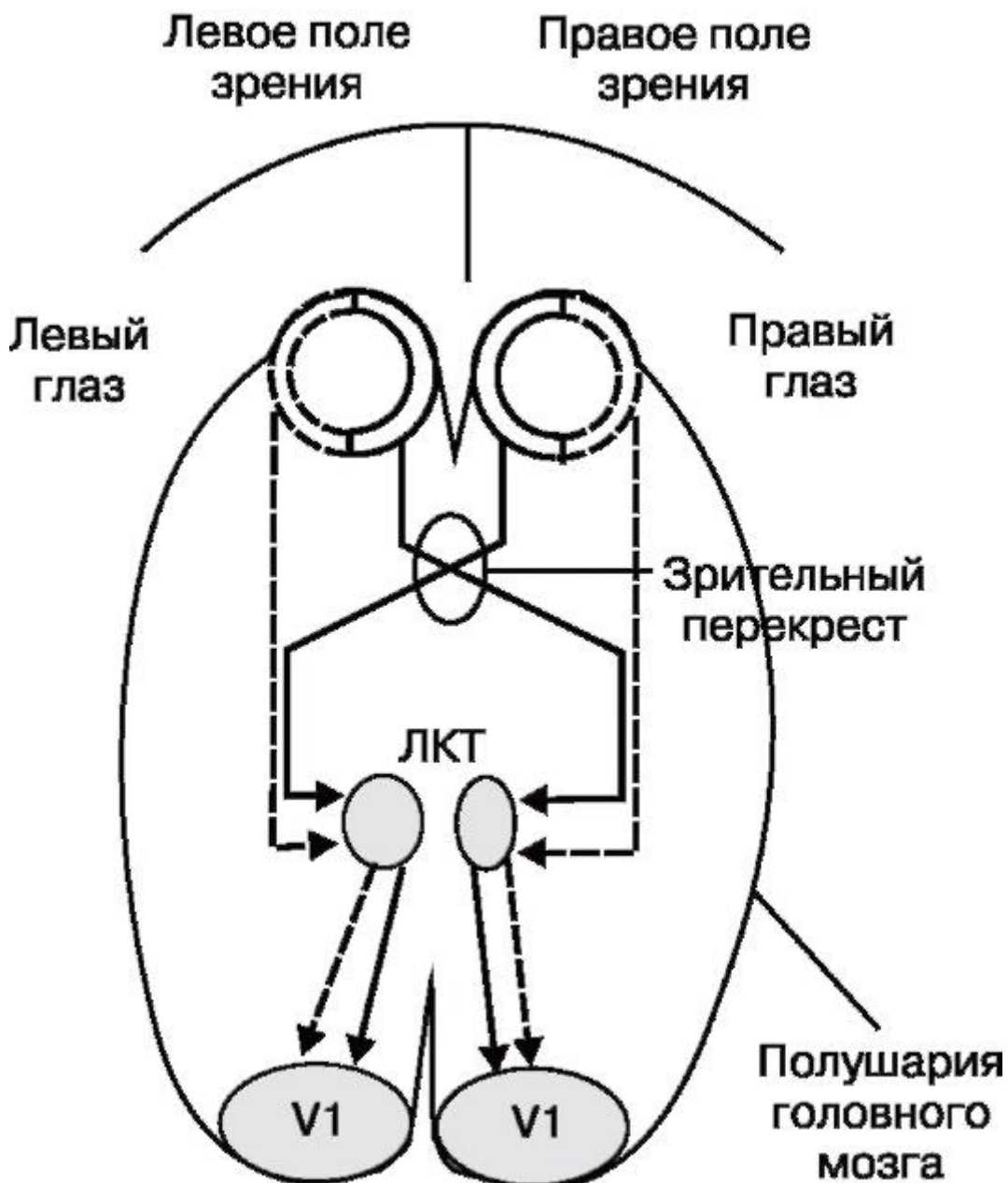


Рис. 21.2. Общая схема передачи импульсов от сетчатки к нейронам зрительной коры (поле V1). Пути от латеральных колленчатых тел (ЛКТ) в правую и левую области зрительной коры состоят из относительно равных проекций от сетчатки обоих глаз. Нейроны первичной зрительной коры активируются на зрительные стимулы и обеспечивают функцию зрительного восприятия

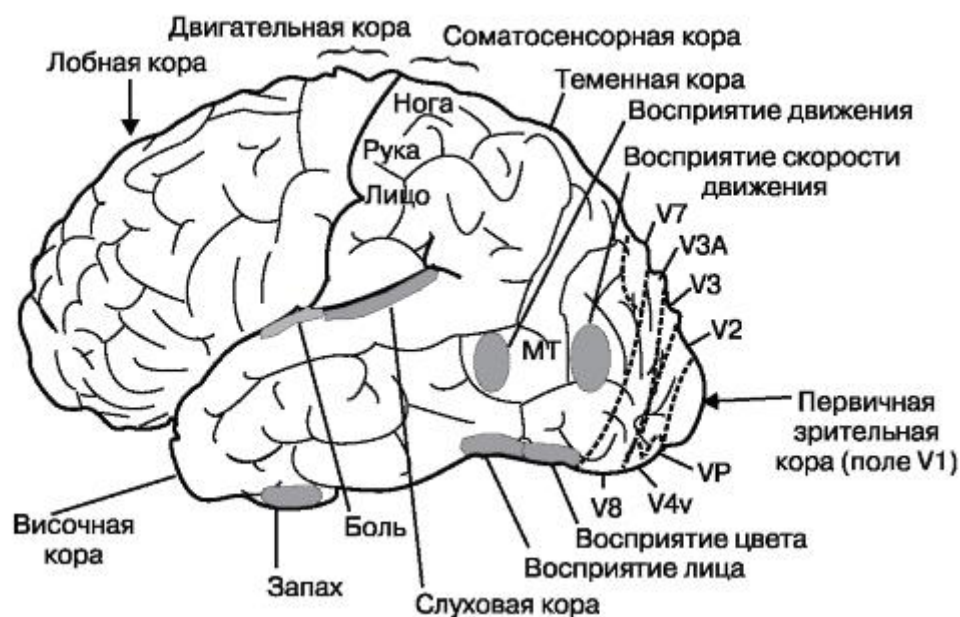


Рис. 21.3. Схематическое изображение локализации функций познавательной деятельности человека в коре головного мозга: восприятие (по данным позитронно-эмиссионной томографии и функционального магнитного резонансного исследования). На рисунке отмечены участки коры головного мозга человека, в которых локально возрастает мозговой кровоток при выполнении человеком заданий на восприятие. V1, V2, V3, V3A, VP, V4v - классические ретинотопические поля зрительной коры человека, функцией которых является восприятие относительно простых зрительных стимулов. Поля V7 и V8 имеют слабовыраженную ретинотопическую организацию. За пределами этих полей расположены области зрительной коры, не имеющие ретинотопической организации и поэтому выполняющие «глобальные» функции восприятия движения, пространства, цвета и формы объектов внешней среды. MT - средняя височная область

Функции экстрастриарной коры в зрительном восприятии обеспечивают восприятие положения объекта в поле зрения, движения целого объекта в поле зрения, а также кинетику движения разных объектов в поле зрения. К функциям экстрастриарной коры относится распознавание цвета, лиц, отдельных участков зрительного поля.

Нейроны первичной зрительной коры (поле V1) моносинаптически связаны с нейронами ретинотопических зрительных полей вторичной зрительной коры человека - поля V2, V3/VP, V3A, V4v и MT (рис. 21.3). Нейроны этих полей образуют второй синаптический уровень в зрительной коре и формируют *восходящие ассоциативные зрительные области*, функцией которых является распознавание относительно простых параметров зрительных сигналов (например, положение объекта в поле зрения). Кпереди от полей V7 и V8, которые имеют слабо выраженные ретинотопические карты, расположены ассоциативные области зрительной коры, которые не имеют ретинотопической организации. В процессе распознавания зрительной информации у человека функции этих отделов зрительной коры разделены на теменные и височные информационные «потoki». Теменной или дорсальный «поток» выполняет функцию восприятия *движения и пространства*. В физиологии зрительного распознавания этот информационный поток отвечает на вопрос «Где?» Вентральный или височный «поток» информации выполняет функцию восприятия более сложно организованных особенностей зрительной информации, как цвет и форма объектов. В физиологии зрительного распознавания этот информационный поток отвечает на вопрос «Что?».

Слуховое восприятие

Слуховое восприятие у человека представляет собой процесс восприятия звука как смыслового феномена. Благодаря процессу слухового восприятия человек может идентифицировать, объяснить и понять смысл звуков. Звуковое восприятие

осуществляется структурами слуховой коры, в области верхнего отдела височной коры. Слуховая сенсорная система имеет тонотопическую организацию. Это обусловлено тем, что слуховые клетки в разных частях улитки максимально активируются разными частотами звуковой волны. Благодаря этому частота звука, как непространственный параметр, имеет пространственное представление в слуховой сенсорной системе. Поэтому тонографическая карта частоты звука называется тонотопической картой, которая сохраняет подобную организацию на всех уровнях слуховой сенсорной системы, вплоть до слуховой коры больших полушарий головного мозга.

Первичная слуховая кора верхнего отдела височной коры состоит из трех тонотопических карт: А1, R и СМ. Нейроны полей А1 и R получают большее количество афферентных волокон от слуховых релейных ядер таламуса, вентральных медиальных колленчатых тел и реагируют непосредственно на тональные стимулы. Нейроны поля А1 настроены на восприятие чистых тонов и силы звука. Средняя и передняя части верхней височной извилины в большей степени воспринимают фонетические параметры разговорного языка, которые характеризуются звуками речи и звуковым строением языка (слоги, звукосочетания, закономерности соединения звуков в речевую цепочку). Нейроны верхней височной извилины воспринимают сегменты и звуковую последовательность фонем речи и согласованность нескольких звуковых процессов во времени, проявляющаяся при их сложении. Эти отделы мозга участвуют в восприятии и распознавании речи на пресемантическом уровне. Средняя височная извилина у человека (поле 21 по Бродману) содержит *нисходящие слуховые ассоциативные поля*. Примерно половина нейронов этих полей имеют высокоизбирательную реакцию на звуковые стимулы, в основном в форме снижения их электрической активности на понимаемую речь. По аналогии со зрительной системой, структуры *восходящих слуховых полей* воспринимают элементарные особенности звука - частоту и силу, а *нисходящих слуховых полей* - кодируют более сложную информацию, связанную с идентификацией слов, локализацией источника звука и характеристикой индивидуального голоса человека.

Соматосенсорное восприятие

Соматосенсорное восприятие обеспечивает восприятие у человека тактильных, проприоцептивных и висцеральных ощущений. Все виды тактильных раздражений воспринимаются структурами поля 3б и поля 1. Форма предметов воспринимается как при активном, так и при пассивном исследовании предметов при участии структур передней части внутритеменной и надкраевой извилин. Нейроны соматосенсорной коры, локализованные в пределах поля 2, воспринимают преимущественно информацию о структуре поверхности исследуемых человеком предметов, другие - скорости движения предмета по поверхности кожи пальцев руки. Более тонкое отличие формы и поверхностной структуры предметов осуществляется при участии структур вторичной сомоторной коры, премоторных полей коры головного мозга и префронтальной коры.

21.3. СОЗНАНИЕ

Сознание - специфически человеческая форма идеального отражения и духовного освоения действительности, она включает в себя и осознание человеком своей психической деятельности (самосознание). Это означает знать о чем-то или о ком-то либо о самом себе. В нейрологии сознание ассоциируют с состоянием бодрствования, способностью воспринимать, взаимодействовать и общаться с окружающей средой и с другими людьми. При нормальном состоянии бодрствования сознание - это, прежде всего, проявление поведения человека. Сознание является центральной для человека величиной: продолжение человеческой жизни трагично, если его сознание утрачивается необратимо.

Нервные механизмы сознания

Под нервными механизмами сознания понимают совпадение паттернов активности (электрической или метаболической) между разделенными и расположенными на

расстоянии друг от друга полями коры головного мозга при различных состояниях сознания. Сознательный жизненный опыт человека является результатом взаимодействия значительного количества распределенных областей мозга, которые вовлечены в процессы внимания, восприятия, памяти и целенаправленного действия (рис. 21.4).



Рис. 21.4. «Нервные корреляты сознания». Совпадение паттернов активности (электрической или метаболической) между распределенными полями коры головного мозга коррелирует с состоянием сознания человека и обуславливает индивидуальную форму отражения действительности (сознание) и способность осознавать психическую деятельность (самосознание)

Электрическая активность мозга человека

Электрическая активность мозга человека является нейрофизиологическим коррелятом осознаваемого жизненного опыта, но может и не иметь отношения к таковому. Например, по данным современной нейрофизиологии мозга поведенческие и электрофизиологические проявления в деятельности мозга человека в цикле сон-бодрствование коррелируют с тремя главными состояниями сознания: бодрствование, быстрое движение глаз и медленные волны сна (см. главу 22 «Сон и бодрствование»). Состояние сознания во время бодрствования и быстрых движений глаз характеризуется десинхронизацией ЭЭГ мозга человека, а в стадии медленных волн сна - электрической синхронизацией мозга. Электрофизиологическими коррелятами сознания являются также сенсорные вызванные потенциалы в сенсомоторных областях коры и огромное разнообразие «когнитивных» потенциалов (потенциалы готовности), возникающих в различных участках двигательных полей коры головного мозга примерно за 1 секунду до начала выполнения движения. Поэтому все осознаваемые человеком познавательные процессы имеют определенные электрические корреляты в коре головного мозга.

Уровень активности нейронов коры головного мозга человека

Представление о «восходящей активирующей системе» базируется на ведущей роли ретикулярных структур ствола мозга в регуляции состояний сознания. В состоянии бодрствования таламокортикальные нейроны тонически деполяризованы под влиянием холинергических, норадренергических и гистаминергических входов от структур ствола мозга и гипоталамуса, которые блокируют калиевую гиперполяризацию мембраны нейронов. Это обеспечивает беспрепятственную передачу гетеромодальной информации в таламус и далее в кору головного мозга, что поддерживает высокий уровень активности нейронов коры головного мозга.

Снижение числа деполяризующих входов к таламокортикальным нейронам вызывает гиперполяризацию их мембраны и приводит к залповому типу активности, что имеет место, например, при медленных волнах сна. В целом, этот тип активности

таламокортикальных нейронов ограничивает поступление сигналов к таламусу и далее в кору головного мозга и имеет место во время сна, когда у человека отсутствует сознание. Тоническая и залповая активность таламокортикальных нейронов совпадает со способностью человека воспринимать и осознавать поступающую в кору головного мозга информацию в состоянии бодрствования.

Уровень физиологической активности нейротрансмиттерных систем влияет на познавательную деятельность человека, находящегося в состоянии сознания. Так, при нарушении функции норадренергической системы в ЦНС снижается уровень внимания. Снижение функции холинергической системы в ЦНС вызывает ухудшение точности действий человека, нарушение дофаминергической системы увеличивает длительность латентного периода реакций и длительность самих реакций, а дефицит медиаторной активности серотонинергической системы в ЦНС ведет к импульсивным реакциям человека.

Внимание и сознание

Внимание как познавательный процесс у человека проявляется при сознательном состоянии. Нейрофизиологические процессы внимания у человека прямо зависят от уровня активности нейронов коры головного мозга и связаны с состоянием бодрствования, когда зрение и слух «настраиваются» на лучшее восприятие, а умственная деятельность ориентируется на выполнение задания. Фокусное внимание у человека является основой осознанного восприятия информации, ориентируется на характерные особенности объекта и всегда является активным, т. е. произвольным или осознаваемым. Главным нервным коррелятом произвольного внимания является изменение активности нейронов зрительной коры при движении объекта в поле зрения. Этот процесс называется *нейронной экспрессией внимания* и отражает нейронное «сопровождение» сознания у человека. Феномен нейронной экспрессии внимания, как нервный коррелят сознания у человека, выражен в наибольшей степени, если он заранее имеет информацию о воспринимаемом объекте познавательной деятельности.

21.4. ПАМЯТЬ И НАУЧЕНИЕ, ИХ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Памятью называется способность мозга человека приобретать, сохранять в мозге полученную в процессе индивидуальной жизни информацию, а также неоднократно использовать эту информацию в дальнейшем поведении.

Научением называется относительно устойчивое изменение в поведении или знании человека, которое возникает в результате жизненного опыта или тренировки. В результате научения у человека возникает новая форма поведения, которая позволяет ему полнее приспособляться к условиям окружающей среды. Научение основано на механизмах памяти мозга человека, поэтому их развитие в процессе индивидуальной жизни человека неразрывно связано между собой.

Мозг должен «уметь учиться», добавлять к врожденным механизмам поведения индивидуальный опыт. Это «умение» основано на *пластичности* ЦНС, т. е. на способности к перестройке функциональных свойств и связей нейронных сетей мозга человека под влиянием внешних воздействий. Такая перестройка должна обеспечивать адаптивное изменение поведения благодаря сохранению памяти о приобретаемом опыте. Для образования *энграмм* (следов) *памяти* необходимо изменять эффективность синаптических переключений между нейронами ЦНС.

У человека познавательная деятельность основана на реализации имеющихся в распоряжении нейронных сетей ЦНС генетических программ. Программы врожденных форм познавательной деятельности (например, рефлекторное внимание) и реакций организма формируются еще до рождения человека. Программы приобретаемых форм

познавательной деятельности (например, произвольное внимание) мозг реализует в соответствии с индивидуальным опытом, приобретаемым в процессе жизни, т. е. в условиях непрерывного научения.

Формы памяти и научения

Внимание человека привлекает любой новый раздражитель, что обусловлено врожденным ориентировочным рефлексом (реакция «что такое?», как определял ее И. П. Павлов). Но если такой раздражитель не представляет опасности и не связан с какой-либо биологической потребностью, то он постепенно утрачивает новизну, и ориентировочная реакция исчезает - формируется привыкание, или габитуация. Противоположную привыканию форму научения представляет собой *сенситизация*, проявляющаяся в усилении обычных ответов на прежде нейтральные раздражители.

Привыкание, сенситизация и условные рефлекссы образуются на основе *имплицитной* (от англ. *implicit* - неявный, скрытый) *памяти*, не требующей обязательного участия сознания в процессе научения. Благодаря такой памяти у человека образуется большинство двигательных навыков, например умение ездить на велосипеде или танцевать, при ее участии все дети овладевают основами родного языка. Другая форма памяти - *эксплицитная* (от англ. *explicit* - явный, высказанный до конца) - относится к познанию окружающего мира, других людей; она образуется при активном участии сознания и подразделяется на *эпизодическую* и *семантическую*. Эпизодическая память содержит биографические сведения, включающие данные о конкретных людях, времени и окружающем пространстве или местности, а семантическая - включает в себя общие знания об устройстве мира и общества. Имплицинтную память иначе называют *процедурной*, а эксплицитную - *декларативной*. Например, умение ездить на велосипеде базируется на имплицитной памяти, а знания о велосипеде - на декларативной или эксплицитной памяти. Различные формы памяти представлены на рис. 21.5.



Рис. 21.5. Основные формы памяти. Наиболее простыми формами памяти являются габитуация (привыкание) и сенситизация, на основе которых у человека развиваются различные виды, например, двигательной памяти (развитие речи или спортивный навык). Познание окружающего мира осуществляется на основе эксплицитной памяти. Формирование памяти - это последовательные во времени процессы смены кратковременной памяти на долговременную

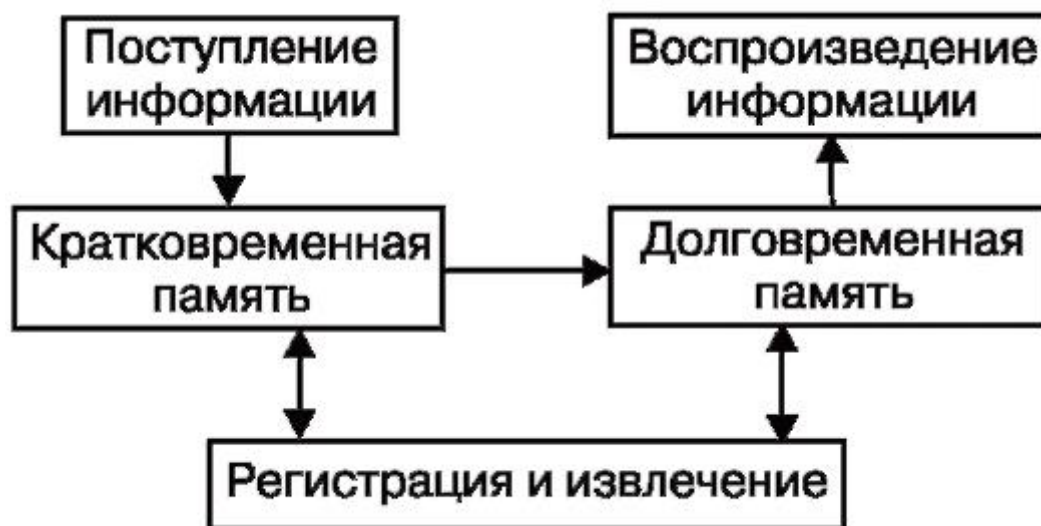


Рис. 21.6. Схематическое изображение последовательности процессов образования памяти при ее восприятии, хранении, а также извлечении из долговременной памяти

Образование памяти у человека при восприятии сенсорной информации представляет собой ступенчатый процесс преобразования одного физиологического процесса в другой: активация сенсорных систем при поступлении информации в мозг, реверберация возбуждения в нейронных кругах мозга (кратковременная память), консолидация следов памяти и образование энграмм (долговременная память), хранение энграмм памяти в структурах мозга и процесс извлечения энграмм памяти при научении (рис. 21.6). Новая информация в течение небольшого отрезка времени (около 1 минуты) сохраняется в *кратковременной памяти*, емкость которой незначительна: в среднем 7+2 элементов информации, т. е. 7 слов, букв, цифр или символов (но не более 12). Приблизительно 20-30 секунд мозг обрабатывает эту информацию, решая, насколько она важна и стоит ли сохранять ее в дальнейшем. Повторное поступление той же информации повышает вероятность ее преобразования в *долговременную память*, емкость которой практически не ограничена, а длительность хранения варьирует от нескольких минут до десятилетий.

Имплицитная память и ее нейронные механизмы

Поступающее в центральную нервную систему возбуждение способно некоторое время циркулировать в замкнутых цепях нейронов, в том числе после того, как прекратилось действие раздражения на органы чувств. Процесс циркуляции возбуждения в замкнутых нейронных сетях мозга человека называется *реверберацией* (рис. 21.7). При реверберации потенциалы действия возвращаются к одним и тем же нейронам, сохраняя их возбужденное состояние в течение некоторого времени, этим обеспечивается *кратковременная память*. Если действие раздражителя на органы чувств повторяется, то в результате повышается эффективность деятельности одних и тех же синапсов мозга, что лежит в основе механизма долговременной памяти.

Габитуация и сенситизация. При габитуации и сенситизации проявляются две ступени образования памяти: кратковременная и долговременная. Однократное действие серии слабых стимулов приводит к непродолжительной габитуации, а однократно примененный сильный раздражитель вызывает кратковременную сенситизацию, отмечаемую на протяжении нескольких минут. Четыре-пять таких тренировок, следующих друг за другом, приводят уже к долговременной сенситизации, сохраняющейся в течение суток, а при дальнейшем повторении тренировок сенситизация сохраняется на протяжении 3 недель и больше.

При повторяющихся тренировках (повторяющемся действии серотонина) в клеточное ядро сенсорного нейрона постепенно перемещается некоторое количество цАМФ-зависимой протеинкиназы, что вызывает фосфорилирование регуляторных белков,

управляющих процессом транскрипции - считывания информации с молекулы ДНК. В результате активируются гены, управляющие в клетке синтезом белков, необходимых для дополнительной активации компонентов все той же цАМФ-зависимой протеинкиназы, и происходит образование новых синапсов на шипиках дендритов нейронов. Последнее увеличивает число синаптических связей нейрона с другими нервными клетками, участвующими в научении. Этот процесс является основой постепенного формирования долговременной памяти в мозге. При этом в сенсорных нейронах увеличивается количество шипиков на дендритах и число пресинаптических терминалей. Одновременно имеет место увеличение числа активных зон, из которых непосредственно выделяется медиатор. При этом образуются дополнительные шипики на дендритах мотонейрона, которые вступают в синаптические контакты с дополнительными пресинаптическими окончаниями аксона сенсорного нейрона, и таким образом облегчается проведение возбуждения по нейронной сети, участвующей в научении (рис. 21.8). При длительной габитуации имеют место противоположные изменения: количество синаптических связей между сенсорным и моторным нейронами уменьшается приблизительно на 1/3 с одновременным уменьшением числа активных зон в синапсах. Это является структурным компонентом снижения физиологической активности нейронной сети и уменьшения проявления ее реакции на действие внешнего раздражения, что не приводит к запоминанию информации.



Рис. 21.7. Схематическое изображение реверберации возбуждения в замкнутых нейронных сетях как основы кратковременной памяти.

Нервные импульсы от органов чувств, поступая в замкнутые нейронные сети отделов мозга, способны циркулировать в них определенное время. Повторяющиеся раздражения органов чувств поддерживают циркуляцию (реверберацию) возбуждения в подобных нейронных сетях мозга. Время реверберации возбуждения соответствует длительности кратковременной памяти. Результатом длительной реверберации возбуждения может быть повышение эффективности синаптической передачи за счет облегчения экзоцитоза медиаторов и увеличения количества рецепторов на постсинаптических мембранах нейронов (компоненты механизма долговременной памяти). Стрелками на схеме обозначено направление циркуляции возбуждения в замкнутых нейронных сетях мозга

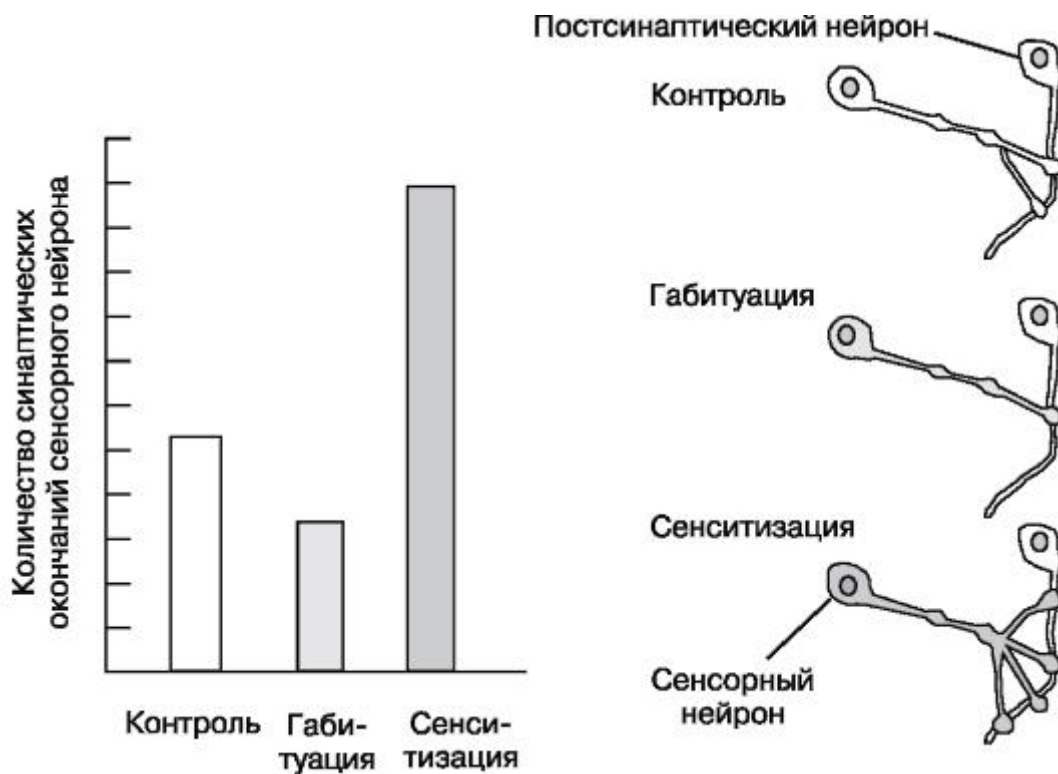


Рис. 21.8. Структурные изменения в синапсах при длительной габитуации и сенситизации. Количество терминалей пресинаптического аксона уменьшается при продолжительной габитуации и возрастает при длительной сенситизации. В первом случае эффективность работы синапса уменьшается, во втором - увеличивается. Происходящие изменения структуры синапса являются основой долговременной памяти

Привыкание и сенситизация относятся к неассоциативным формам научения. Изучение механизмов привыкания и сенситизации показало, что уменьшение или увеличение входящего тока кальция через мембрану пресинаптического окончания является одним из механизмов кратковременной памяти. Образование же долговременной памяти происходит при участии внутриклеточных вторичных посредников, экспрессией генов и возникновением новых синапсов между нейронами мозга. Поскольку эти механизмы так называемой пластичности мозга имеют место почти во всех синапсах ЦНС, то нет оснований считать, что они специфичны лишь для каких-то особенных «нейронов памяти».

Роль условных рефлексов в научении. И. П. Павлов назвал врожденные поведенческие реакции «низшей нервной деятельностью», которым противопоставил в качестве «высшей нервной деятельности» приобретенные в процессе индивидуальной жизни формы поведения. *Высшая нервная деятельность* - это приспособление организма к меняющимся условиям внешней среды на основе безусловных (врожденных) и условных, или приобретенных в течение жизни, рефлексов. Высшая нервная деятельность обеспечивает индивидуальное приспособление человека к изменяющимся условиям окружающей среды. Павлов рассматривал любую деятельность мозга как рефлекторную, т. е. происходящую по принципу «стимул - реакция». Согласно его теории все дополнительные к безусловным рефлексам (или врожденным) поведенческие реакции, в том числе необходимые для осуществления психических процессов, являются *условными рефлексам*.

Условный рефлекс

Условный рефлекс - это реакция организма на ранее индифферентный (безразличный) раздражитель, воспроизводящая безусловный рефлекс. Условные рефлексы вырабатываются на основе безусловных рефлексов, в отличие от которых являются приобретенными, индивидуальными и непостоянными. Условные рефлексы

образуются при участии высших отделов мозга (кора больших полушарий и подкорковые ядра) и обеспечивают приспособление организма к изменяющимся внешним условиям.

Выработка условного рефлекса происходит при совпадении действия двух раздражителей. Один из них - безусловный, он всегда вызывает рефлекторную реакцию, например выделение слюны при поступлении пищи в рот. Другой - только при первых предъявлениях вызывает ориентировочную реакцию (рефлекс «что такое»), но при повторном действии эта реакция ослабевает, а затем исчезает вследствие механизма привыкания (габитуации). В силу своей обыденности раздражители такого рода легко становятся безразличными, или *индифферентными* (рис. 21.9). В качестве индифферентных раздражителей в лаборатории Павлова использовались звуковые стимулы (звук органной трубы, метронома, звонка, трещотки и т. п.), световые сигналы (включение лампочки), механическое или температурное раздражение кожи.

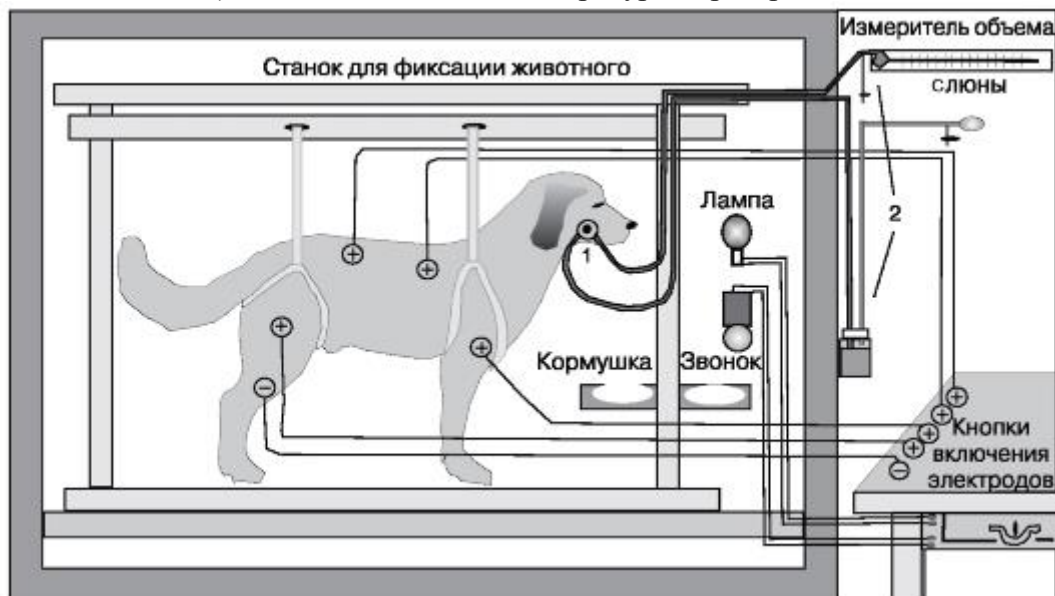


Рис. 21.9. Схематическое изображение экспериментальной установки для выработки классических условных рефлексов по И. П. Павлову. Раздражение электрическим током участков кожи, рецепторы которых посылают импульсы в сенсомоторную кору, позволило выявить распространение процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга: 1 - воронка для сбора и отведения слюны; 2 - система для измерения количества выделяющейся слюны. На коже собаки закреплены раздражающие электроды: со знаком плюс - положительный условный стимул, знак минус - отрицательный (тормозной) условный стимул

Пища (безусловный раздражитель) действует на вкусовые рецепторы в полости рта, возникшее возбуждение передается слюноотделительному центру продолговатого мозга и достигает слюнных желез, вызывая отделение слюны. Наряду с этим в пищевом центре коры полушарий головного мозга возникает очаг возбуждения. Если одновременно или чуть раньше подействует индифферентный раздражитель (звук, свет), то возбуждение соответствующих рецепторов повлечет за собой возникновение еще одного очага возбуждения в коре. Более сильный очаг возбуждения пищевого центра привлекает к себе возбуждение второго центра, между ними устанавливается *временная связь*, через которую индифферентный стимул возбуждает нервный центр безусловного рефлекса. При систематическом одновременном возбуждении обоих центров происходит упрочение временной связи.

Выработанным условным рефлексом считается такая ответная реакция на индифферентный раздражитель, которую прежде вызывал безусловный стимул. Действие безусловного раздражителя (пища) вслед за индифферентным стимулом определяется как *подкрепление*, с помощью которого индифферентный стимул превращается в *условный раздражитель* или условный сигнал.

Условный рефлекс вырабатывается при соблюдении следующих правил.

1. Индифферентный раздражитель должен возникнуть на несколько сотен миллисекунд раньше, чем безусловный стимул.

2. Биологическая значимость индифферентного раздражителя должна быть меньшей, чем безусловного раздражителя.

3. Образованию условного рефлекса не должны мешать посторонние раздражители, отвлекающие на себя внимание.

Выработанные условные рефлексы классифицируют в зависимости от использованного подкрепления, т. е. по функциональному значению безусловной ответной реакции. При пищевом подкреплении нейтральных стимулов образуются условные пищевые рефлексы, при болевом подкреплении вырабатывается условный оборонительный рефлекс, проявляющийся в защитных двигательных реакциях (рис. 21.10).

Условные рефлексы высших порядков. В результате неоднократного сочетания светового и условного звукового раздражителей вырабатывается слюноотделительная реакция на одно только включение лампочки, хотя она никогда не подкреплялась безусловным раздражителем - пищей. Образующийся по такой схеме рефлекс получил название вторичного условного рефлекса, или условного рефлекса второго порядка.

Используя вторичный условный раздражитель в качестве подкрепления, можно выработать условный рефлекс третьего порядка. Вторичный и третичный условные рефлексы отличаются малой стойкостью и без регулярного подкрепления быстро исчезают.

Классический условный рефлекс, представляющий собой более сложную, чем габитуация или сенситизация, форму научения, отличается необходимостью запомнить значение совпадения во времени двух стимулов: слабого, обычно не вызывающего ответа вследствие стойкого привыкания к нему, с сильным, всегда вызывающим закономерную рефлекторную реакцию. Формирующаяся при образовании условного рефлекса память оказывается более стойкой, чем при габитуации или сенситизации.

Торможение условно-рефлекторной деятельности. В основе физиологии высшей нервной деятельности лежит представление о взаимодействии процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий. Различают два вида торможения условных рефлексов - *безусловное* и *условное*. Безусловное торможение вызывается любым посторонним безусловным раздражителем: например, пищевой условный рефлекс тормозится действием болевого раздражения. Такое торможение не требует специального научения и является *внешним* по отношению к рефлекторному механизму условного рефлекса, поскольку вызвано возбуждением, возникающим за пределами его нервного центра.

Условное торможение проявляется только при наличии выработанного ранее условного рефлекса, действует в пределах его рефлекторной дуги и является *внутренним* и *приобретенным* - выработанным в процессе научения. Теория условных рефлексов различает четыре разновидности условного торможения: *угасательное, запаздывательное, дифференцировочное* и *условный тормоз*.

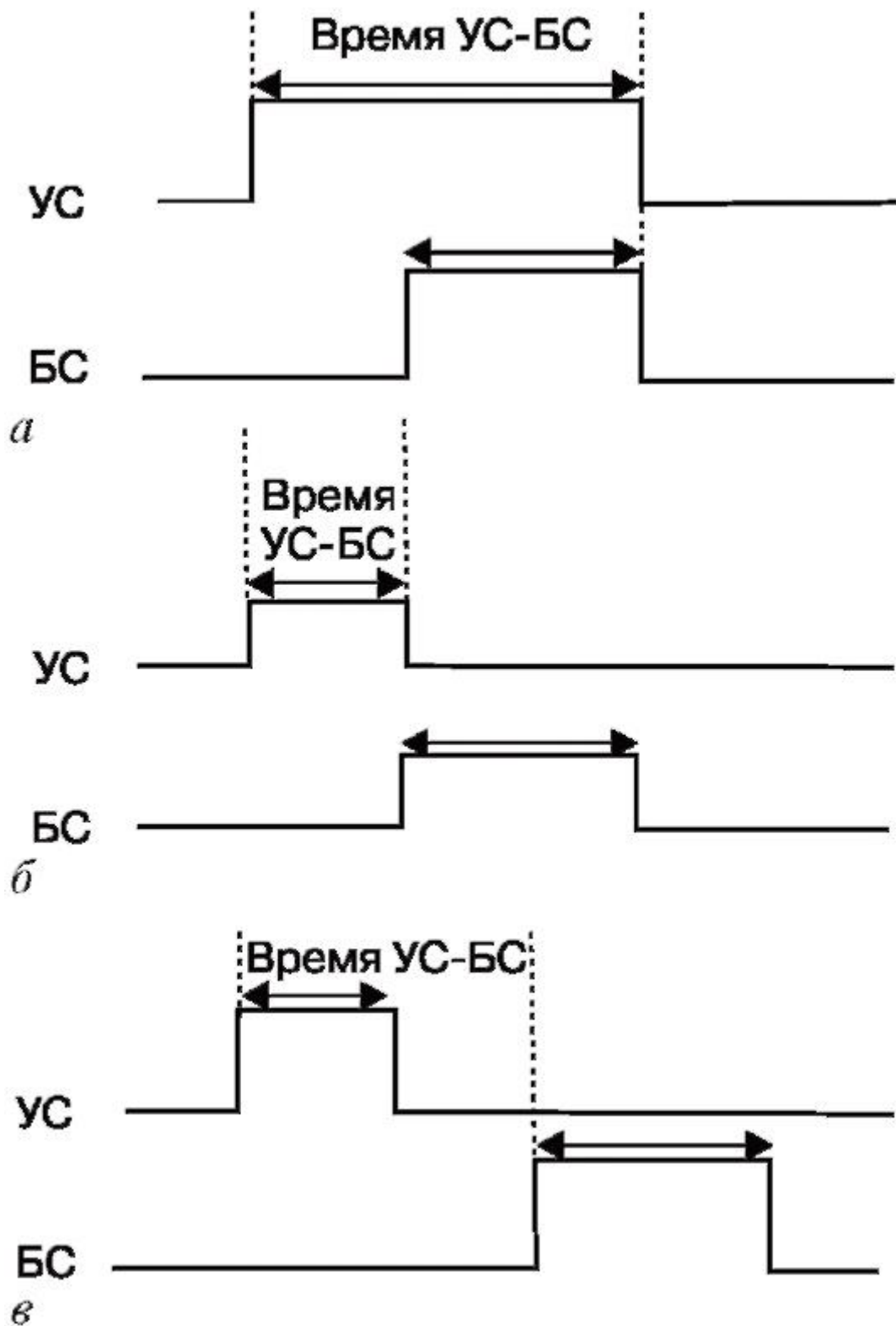


Рис. 21.10. Различные типы классического условного рефлекса по И. П. Павлову в зависимости от сочетания условного и безусловного раздражителей во времени: УС - условный стимул; БС - безусловный стимул. Стрелками обозначена длительность действия условного и безусловного стимулов: *а* - совпадающий условный рефлекс; *б* и *в* - следовые условные рефлексы. Время УС-БС - интервал времени между началом действия условного и безусловного стимулов

Угасательное торможение вырабатывается при частом повторении условного сигнала без подкрепления безусловным раздражителем. Условный рефлекс при этом

тормозится, но не исчезает, о чем свидетельствует его спонтанное восстановление спустя некоторое время. С помощью однократного подкрепления можно быстро восстановить условный рефлекс.

Условный рефлекс может быть выработан и в том случае, если условный раздражитель упреждает подкрепление на 2-3 минуты, а временное торможение этого условного рефлекса называется *запаздывательным*.

Дифференцировочное торможение вырабатывается, если из нескольких похожих условных раздражителей подкрепляется один, а прочие не подкрепляются.

Условный тормоз вырабатывается при сочетании условного раздражителя с посторонним индифферентным раздражителем, если действие условного раздражителя подкрепляется, а его комбинация с индифферентным раздражителем - не подкрепляется. Первоначальная рефлекторная реакция на неподкрепляемую комбинацию стимулов в дальнейшем исчезает, в качестве условного тормоза выступает добавленный к условному сигналу индифферентный раздражитель.

Динамический стереотип - это зафиксированная система условных и безусловных рефлексов, объединенных в единый функциональный комплекс, образующийся под влиянием стереотипно повторяющихся изменений внутренней среды и воздействий внешней среды на организм. Действующие на организм в одинаковой последовательности раздражители называются *внешним стереотипом*. Ему соответствует стереотипная динамика корковых процессов возбуждения и торможения, которая в результате многократных повторений внешнего стереотипа начинает воспроизводиться в одной и той же последовательности. После этого стереотипную последовательность корковых процессов можно вызывать не только действием внешнего стереотипа, т. е. комплекса раздражителей, но также и действием какого-либо отдельного раздражителя этого комплекса.

Типы высшей нервной деятельности

Тип высшей нервной деятельности по Павлову обусловлен тремя фундаментальными свойствами нервной системы: *силой* процессов возбуждения и торможения, их *уравновешенностью* друг с другом и *подвижностью* этих процессов, т. е. способностью возбуждения и торможения сменять друг друга в зависимости от внешних условий.

Выделены четыре типа высшей нервной деятельности, которые Павлов сопоставил с античной классификацией темпераментов Гиппократата:

- **сильный уравновешенный подвижный** (сангвиники) - с сильными и уравновешенными процессами возбуждения, торможения и хорошей способностью к изменениям ранее образованных динамических стереотипов (подвижность);

- **сильный уравновешенный инертный** (флегматики) - с сильными и уравновешенными процессами возбуждения и торможения, но малой их подвижностью;

- **сильный возбудимый, безудержный** (холерики) - с преобладанием процессов возбуждения над торможением;

- **слабый тип** (меланхолики).

Эти четыре типа высшей нервной деятельности в крайнем выражении встречаются весьма редко, чаще выявляются их различные комбинации.

Инструментальный (оперантный) условный рефлекс представляет собой приобретенную индивидуальную форму ответной реакции организма, образующуюся вследствие безусловного подкрепления какого-либо действия (например, движения).

В отличие от классического павловского условного рефлекса, при выработке которого на животное воздействуют условные и безусловные раздражители, инструментальные рефлексы образуются при познавательной деятельности, направленной на достижение полезного результата. Условием достижения такого результата является правильно выполненное действие. Исследователи оперантного научения создали научное направление, получившее название *бихевиоризм* (от англ. *behavior* - поведение). Согласно

их теории поведение человека в основном определяется средой, поэтому укладывается в схему «стимул-реакция» и должно исследоваться объективными методами. Бихевиористы различали два типа подкрепления: первичное и вторичное. Первичные стимулы для людей - это пища, вода, физический комфорт, секс: ценностное значение этих стимулов не зависит от научения. Примерами вторичных подкрепляющих стимулов могут служить деньги, награды, привязанности, хорошие оценки и т. п. Физиологические основы поведенческих реакций бихевиористы не исследовали.

Нейронные механизмы ассоциативных форм научения

Гипотеза, объясняющая нейронные основы ассоциативного научения, состоит в том, что между разными видами специфических нейронов в центральной нервной системе могут существовать малоэффективные и даже нефункционирующие синапсы. Так, например, естественная реакция на звуковой раздражитель не связана со слюноотделением, поскольку возбуждение клеток слуховой коры не передается к нейронам, регулирующим пищеварительную деятельность, из-за низкой эффективности синаптической передачи между этими нервными центрами. При частом сочетании звукового сигнала с вкусовыми ощущениями малоэффективные синапсы начинают функционировать, благодаря чему один лишь звуковой сигнал вызывает слюноотделение. Изменения в синапсах могут быть следствием биохимической модификации или увеличения контактирующих участков между пре- и постсинаптическими нейронами (рис. 21.11).

Избирательная блокада одного из регуляторных белков, участвующих в экспрессии гена для цАМФ, приводит к утрате способности образовывать долговременную память, но не затрагивает кратковременную. Однако в основе процессов научения и памяти лежат не только связанные с цАМФ обменные процессы. При других формах научения могут использоваться иные системы вторичных посредников, а вышеописанные процессы простых форм научения могут комбинироваться с другими молекулярными процессами, приводя в итоге к образованию комплексных форм памяти. У человека имплицитная и эксплицитная формы памяти нередко оказываются связанными друг с другом.

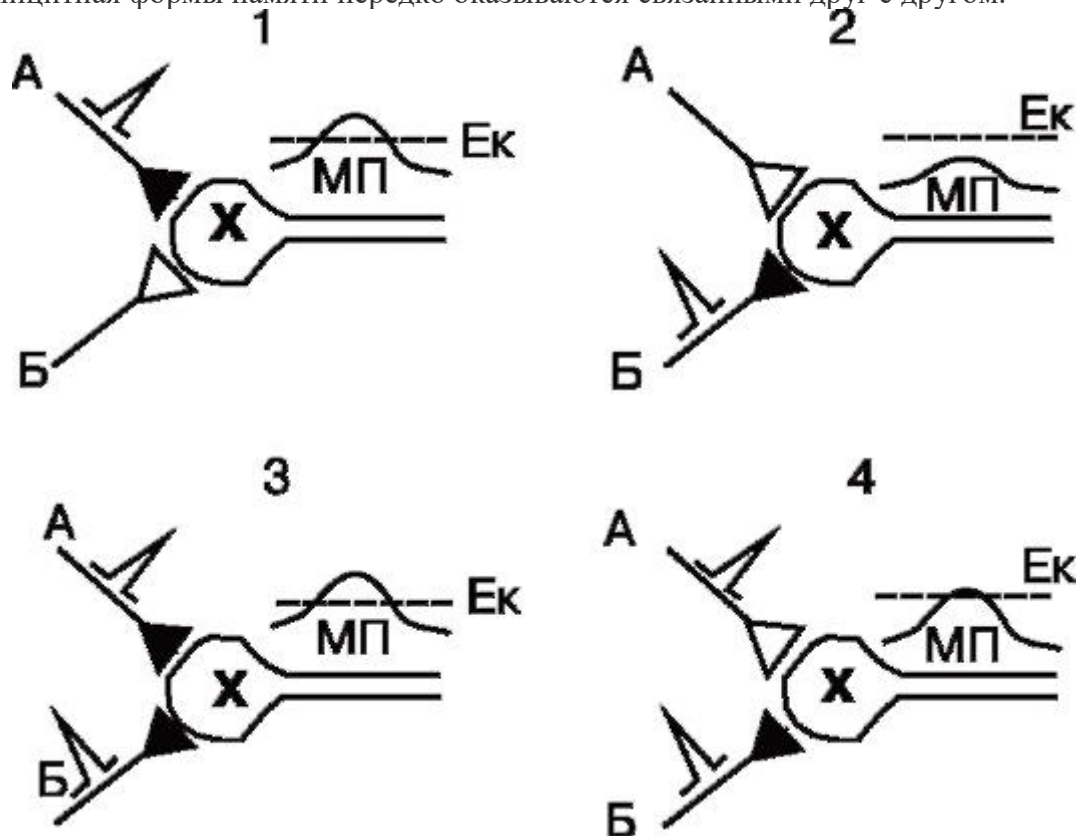


Рис. 21.11. Модификация синаптического переключения в малоэффективном синапсе (модель Хебба): 1 - нейрон А всегда возбуждает нейрон X; 2 - нейрон Б не

способен возбудить нейрон X; 3 - нейроны А и Б в течение некоторого времени действуют совместно, нейрон X возбуждается; 4 - после этого эффективность синаптической передачи между нейронами Б и X повышается и нейрон Б приобретает способность возбуждать нейрон X; Ек - критический уровень деполяризации мембраны нейрона X; МП - мембранный потенциал

Нейронные механизмы эксплицитной памяти. В головном мозге человека отсутствует единое место хранения памяти. Эксплицитная память формируется в тех регионах мозга, которые необходимы для ее приобретения и участвуют в ее образовании. Такими структурами памяти могут быть гиппокамп, обонятельный мозг, миндалины, базальный передний мозг и, конечно, кора больших полушарий. Из проекционных областей коры больших полушарий в сохранении памяти участвуют вторичные проекционные области и ассоциативная кора, осуществляющие распознавание наиболее сложной информации и мыслительные функции человека. При этом вторичные зрительные области хранят зрительную память, слуховая кора - слуховую, сенсомоторные области, наряду с мозжечком и базальными ядрами, используются для фиксации следов памяти о выработанных двигательных навыках. Префронтальная кора играет важную роль в хронологической организации событий памяти.

Структурным коррелятом долговременной памяти является *энграмма памяти*. Поводом к возникновению процессов, приводящих к образованию энграмм памяти, могут быть новые, неожиданные воздействия на организм человека стимулов внешней среды или, напротив, исчезновение привычных либо ожидаемых событий. Области мозга, в которых происходит образование энграммы памяти, зависят от модальности сенсорных воздействий и их сложности, что требует участия в запоминании разных вторичных сенсорных и ассоциативных областей коры. Место образования новой энграммы памяти обусловлено участками мозга, где хранятся образованные ранее энграммы. Новая энграмма памяти образуется при участии структур, выполняющих функцию внимания в текущий момент времени. Наконец, энграмма памяти образуется при участии лимбических структур мозга, от которых зависит эмоциональный фон, ускоряющий или замедляющий процесс научения.

Однако знание места хранения долговременной памяти в мозге не объясняет механизм воспоминания или извлечения следов памяти. Эту ситуацию можно сравнить с памятью, хранимой на видеокассете: ее можно извлечь лишь с помощью видеомэганитофона и телевизора. Поэтому энграмма памяти, хранящаяся в определенных структурах мозга, может быть извлечена при участии структур других регионов мозга, непосредственно не участвующих в хранении информации. У человека извлечение энграммы эксплицитной памяти (семантической или биографической) связано с процессами осознания информации и речевой деятельностью. Нейронные механизмы поддержания необходимого уровня бодрствования и речевой деятельности у человека взаимодействуют с теми регионами мозга, где зафиксированы следы памяти.

При нейрохирургическом удалении гиппокампа у человека возникает нарушение образования эксплицитной долговременной памяти, но это не влияет на формирование имплицитной долговременной памяти, что указывает на разные места образования этих форм памяти. Однако в условиях указанного отсутствия структур гиппокампа выработанные прежде навыки не исчезают, но приобретение новых становится практически невозможным. Это свидетельствует о том, что гиппокамп не является местом хранения долговременной памяти, но он необходим для преобразования кратковременной памяти в долговременную.

Память не связана с синтезом каких-либо уникальных белков, специфичных для каждого ее вида. Она зависит не столько от конкретных биохимических процессов, сколько от того, в каких нейронах и синапсах происходят эти процессы, где находятся такие нейроны и синапсы и как они связаны с другими клетками. Если указанные синапсы не активируются на протяжении длительного времени, то происходит естественное

разрушение белковых молекул, синтезированных для образования энграмм памяти, и в таком случае происходит забывание.

21.5. ФУНКЦИИ РЕЧИ И ЕЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Речь представляет собой исторически сложившуюся форму общения людей, опосредованную языком. *Язык* является системой звуковых, словарных и грамматических средств для общения, мышления, передачи информации от человека человеку, от одного поколения - другому. В повседневном обиходе эти два термина понимаются как *способность говорить*. Этой уникальной способностью человек отличается от всех живых существ. Речь в узком смысле слова понимают как использование в общении между людьми голосовых, слуховых, зрительных и мануальных навыков, к которым относят способность произносить слова, воспроизводить письменные знаки, улавливать речь на слух и распознавать зрительно печатный или рукописный текст.

Различают речь *экспрессивную* (моторную), предназначенную для *коммуникации* или социального общения людей, и *внутреннюю речь*, «немую», используемую для решения мыслительных задач и внутреннего программирования. Внутренняя речь характеризуется своей фрагментарностью и краткостью по сравнению с экспрессивной внешней речью. Перевод человеком внутренней речи во внешнюю происходит путем синтаксического переструктурирования, т. е. перевода в синтаксически расчлененную, развернутую и понятную другим людям форму. Особо выделяют *письменную речь*, для которой характерно использование письменной графики и специфических для нее синтаксических конструкций и функциональных стилей. Речь неразрывно связана с *мышлением, памятью, сознанием, эмоциями*, вместе с которыми она включается в целостный поведенческий акт речевой деятельности.

Свойства языка
Человек использует для общения *вербальные* (словесные), *невербальные* (геометрические фигуры, математические знаки, рисунки, фотографии) и *паралингвистические* (жесты, мимика, музыкальные мелодии) средства коммуникации. Словарный запас одного человека содержит относительно ограниченное количество слов, из которых он может построить неограниченное количество предложений. Язык характеризуется уникальной *формой*, когда из сравнительно небольшого числа используемых самых малых звуковых единиц (*фонем*) создается бесконечное множество комбинаций. Языку человека свойственна *структура*, которая регламентируется грамматикой. В языке существует возможность *абстрагирования*, т. е. передачи информации, не связанной непосредственно с конкретными событиями. Язык является основным средством социального общения и способствует образованию индивидуального эмоционального опыта людей. Он служит способом *выражения сознания и самосознания* человека и его индивидуальности. Язык непосредственно связан с мышлением человека.

Функции речевого аппарата

В создании звуков человеческой речи участвуют мышцы гортани, языка, губ, мягкого нёба, глотки и дыхательная мускулатура, которые иннервируются подъязычным, блуждающим, лицевым, диафрагмальным нервами, а также мотонейронами спинного мозга, регулирующими сокращения дыхательных мышц. Звуки возникают во время выдоха, когда поток воздуха проходит через гортань, а ее голосовые связки вибрируют, изменяя тем самым величину давления проходящего через них потока воздуха. Характер дыхания должен приспособливаться к речи, что проявляется в регуляции скорости и продолжительности выдоха, и, соответственно, регуляции глубины вдоха, чтобы набранного в легкие воздуха было достаточно для произнесения фразы определенной

длины. Произвольное управление дыханием особенно наглядно проявляется при пении, когда быстрый вдох сменяется продолжительным контролируемым выдохом, соответствующим длине музыкальной фразы.

Строение лицевого черепа и челюстей человека обеспечивает такое положение языка, при котором его задняя часть оттеснена в глотку, а гортань вниз. Только такая позиция позволяет языку изменять форму расположенной над гортанью полости и тем самым модулировать звуки, возникающие в гортани. Во время прохождения воздуха через голосовую щель происходят правильные вибрации голосовых связок, благодаря которым возникают гармонические колебания воздушного потока, соответствующие частоте вибрации. В зависимости от частоты колебаний воздуха возникают звуки определенной высоты. Частоту вибрации, а следовательно, и высоту звука можно произвольно изменять посредством сокращений мышц гортани, регулирующих натяжение голосовых связок. Возникающие при этом звуки соответствуют частотам с правильным периодом, которые можно разложить на ряд чистых тонов, а сами звуки можно пропеть; в составе языка они называются гласными. Воспроизведение таких звуков гортанью обозначается термином *фонация*.

Произведенные гортанью тоны преобразуются в звуки речи расположенными выше полостями носа и рта, выполняющими функцию резонаторов. Этот процесс управляется сокращениями мышц языка, губ, мягкого нёба и глотки и определяется как *артикуляция*. Согласные звуки возникают, в основном, с помощью артикуляции; если гортань не участвует в их произнесении, то получаются глухие согласные, например [т], а при участии гортани - звонкие согласные [д]. В отличие от гласных согласные звуки невозможно пропеть.

Самая низкая частота колебаний воздушного столба в гортани характеризуется наибольшей амплитудой, воспринимается на слух как самая громкая и называется основной. Одновременно с этой частотой голосовые связки, а затем и расположенный над ними воздушный столб, колеблются с большими частотами, кратными частоте *основного тона*. Они обусловлены колебаниями независимых сегментов воздушного столба, образующими *обертон*ы. Сочетание основного тона с обертонами создает индивидуально узнаваемый *тембр голоса*. Полости носа и рта в речевой функции исполняют роль резонаторов и фильтров, поскольку в большой мере поглощают некоторые частоты, что определяется размером и формой этих полостей в каждый конкретный момент. В результате при произнесении гласных сохраняется лишь часть акустической энергии гортани, соответствующая непоглощенным частотам, которые называются *формантами*. Формантные частоты различаются у одной и той же гласной в зависимости от того, с какой согласной она образовала слог. Распознавание речи на слух основано на различении формант, и, следовательно, наименьшими смысловыми единицами речи являются слоги.

Функция речевых структур коры головного мозга человека

Речевая деятельность присуща только человеку, что почти исключает экспериментальное изучение ее физиологических основ на животных.

Нейрофизиологический механизм речевой деятельности. На протяжении первой половины XX столетия доминировало представление об эквипотенциальности (функциональная равнозначность) различных областей коры, поэтому считалось, что речь не имеет анатомических коррелят. Клинические наблюдения случаев *моторной и сенсорной афазии* показали различия в деятельности левого и правого полушарий при восприятии устной речи и чтении написанного текста (рис. 21.12).

Так, при моторной афазии у человека поражения локализованы в левой нижней лобной извилины (*зона Брока*, соответствующая 44-45-му полям Бродмана). Поэтому *моторная* деятельность мозга человека при речи, или так называемая программа движений для мышц артикуляции, формируется при участии структур зоны Брока. *Присенсорной афазии* у человека поражения локализованы в *зоне Вернике*, занимающей

Информация, которая воспринимается на слух и при чтении, перерабатывается в мозге человека и достигает зоны Вернике по отдельным (параллельным) нейронным сетям при участии полей коры головного мозга специфической модальности. Затем из первичных и вторичных зрительных или слуховых проекционных полей коры головного мозга информация непосредственно поступает в зону Брока. Причем слуховая информация перерабатывается при участии нескольких параллельных нейронных сетей мозга. Например, восприятие обычных слов, имеющих значение для понимания содержания речи, и восприятие бессмысленных в контексте воспринимаемой речи слов происходит посредством переработки информации разными и независимыми путями, образующими отдельные входы в зону Брока. Это свидетельствует о том, что информация о звуке, как о средстве языка, и информация о смысловом значении этого звука в воспринимаемой человеком речи перерабатывается разными нейронными сетями мозга (рис. 21.13).

Латерализация функции речи. Речевая деятельность, как правило, обеспечивается только одним, доминирующим относительно этой функции полушарием, обычно левым. У человека левое полушарие в среднем на 1 см³ больше, и, следовательно, в левом полушарии содержится больше нейронов. Анатомические различия между полушариями мозга у человека подтверждаются при сравнении объема зоны Вернике, которая слева больше примерно у 70 % взрослых людей, а также у плодов, что указывает на врожденное, генетически запрограммированное происхождение асимметрии мозга. Объем зоны Брока в левом полушарии значительно больше, чем в правом, а количество пирамидных нейронов в этой зоне слева больше, чем справа, причем различия отмечены не только у взрослых людей, но и у новорожденных.

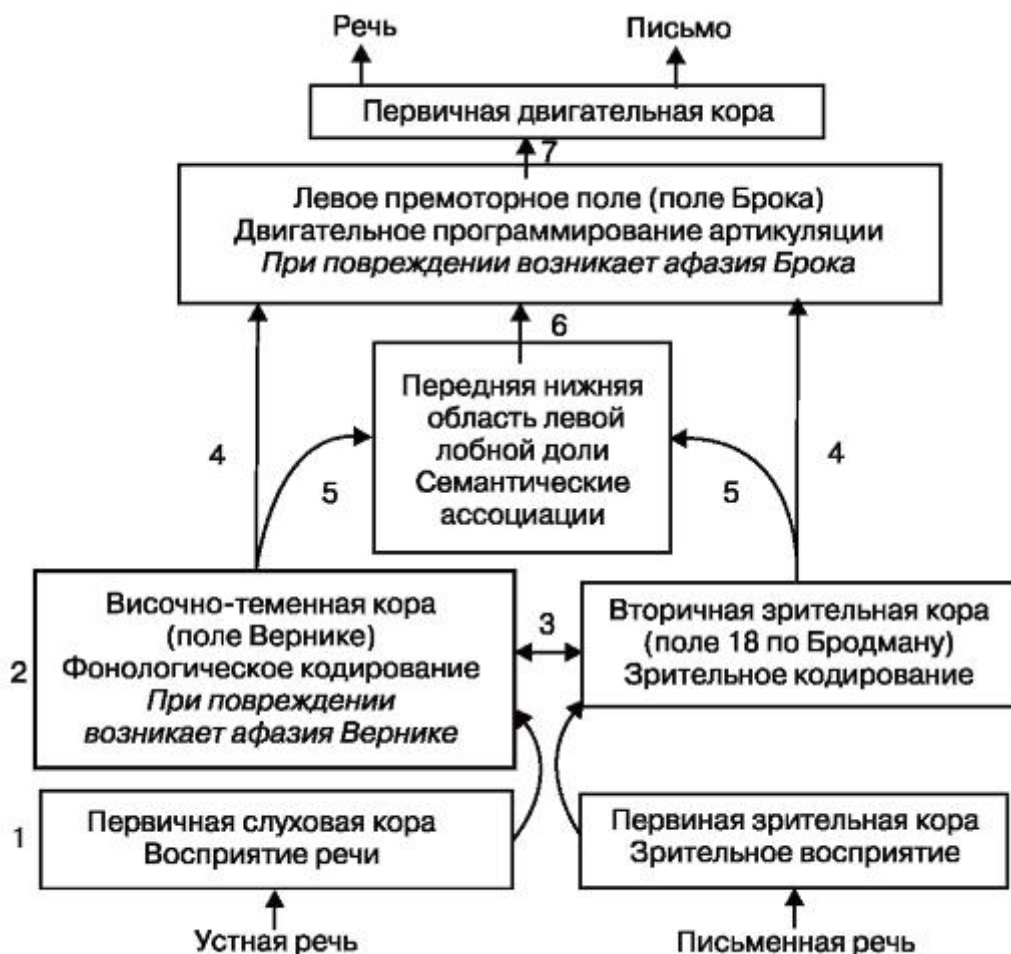


Рис. 21.13. Современная модель нейронных переключений, необходимых для речевой деятельности. Восприятие устной и письменной речи у человека осуществляется

при участии слуховой и зрительной коры (первый уровень переработки поступающей в мозг речевой информации). На втором уровне в структурах зоны Вернике и вторичной зрительной коре происходят процессы фонологического и зрительного кодирования информации соответственно. Второй уровень переработки речевой информации представлен гетеромодальными структурами, которые участвуют в кодировании как устной, так и письменной информации (3). Речевая (устная или письменная) информация из зоны Вернике и ассоциативной зрительной коры поступает непосредственно в премоторное поле Брока и одновременно в лобную кору, откуда также осуществляется контроль формирования программ артикуляции. Результатом последовательной и параллельной переработки речевой информации является содержание речи и письма

Анатомическая асимметрия полушарий головного мозга человека является только основой, но не гарантией языковой специализации полушарий, которая происходит на ранних стадиях развития ЦНС. Аффективные компоненты речи - интонация, высота голоса, ритм - регулируются структурами мозга в правом полушарии. Локализация речевых структур мозга определена генетически, но это не гарантирует последующее освоение речи, поскольку ее познание возможно только в условиях социального межличностного общения ребенка с взрослыми людьми. Существует критический период развития ребенка, после завершения которого овладение навыками речи затруднительно. При изучении второго языка критический возраст длится от третьего года жизни до пубертатного периода. После вхождения в пубертатный возраст возможность выучить второй язык стремительно уменьшается, и подростки усваивают его не быстрее и не лучше, чем в возрасте 30-40 лет, а потому и не овладевают естественным произношением. Считается также, что второй язык становится родным лишь в том случае, если дети начали овладевать им до семилетнего возраста, а затем результаты ухудшаются по мере прибавления возраста первого знакомства с новым языком. Окончание критического возраста совпадает с завершением созревания нейронных соединений речевых структур мозга.

21.6. МЫШЛЕНИЕ

Мышление - психический процесс познавательной деятельности, позволяющий человеку структурировать внешнюю среду без непосредственного контакта с ней путем использования мыслей, образов и символов объектов.

Человек обладает двумя видами мышления: *словесно-логическим* и *нагляднообразным*. Фундаментальным абстрактным символом, с помощью которого человек может передавать информацию об окружающем мире или о себе другому человеку, является слово. Результатом обоих видов мышления являются мысли человека, которым характерна относительная *стабильность*, несмотря на изменение сознания, т. е. человек запоминает мысли. Так, после бессознательного состояния, вызванного действием на мозг человека наркоза, мысли стабилизируются моментально и самопроизвольно. Мысли человека характеризуются *мультимодальностью*, т. е. они включают словесные, зрительные или иные компоненты (зрительное изображение или внутреннюю речь). Мысли возникают в мозге человека *последовательно* в разное время, а не одновременно несколько в одно и то же время. Наконец, мысли человека имеют *ограниченную емкость*. Под этим понимается, что только какая-то и, как правило, незначительная часть общего количества информации, которой обладает мозг, может быть представлена в мысли человека.

Нейрофизиологические механизмы мышления

Мышление осуществляется преимущественно в *ассоциативных отделах коры больших полушарий*, которые являются местом интеграции информации, поступающей из первичных и вторичных проекционных зон различных сенсорных систем (рис. 21.14). В ассоциативных областях коры больших полушарий текущая информация объединяется с

информацией, содержащейся в долговременной памяти (при участии височной коры и гиппокампа). Интеграция всех сенсорных сигналов со следами долговременной памяти дает возможность человеку оценивать, например, положение тела или головы в пространстве. Ассоциативные отделы лобной коры больших полушарий имеют особое значение в интерпретации явлений и событий. Благодаря двусторонним связям лобной коры и лимбической системы в систему оценки ситуации включаются эмоции. Лобная кора ответственна также за выбор целей и прогнозирование событий. Наконец, использование языка - основа многих мыслительных процессов человека - возможно только при совместной работе лобных и височных долей (зоны Брока и зоны Вернике). Сохранение и манипулирование информацией является основным моментом при процессах мышления человека. Эта функция мозга человека осуществляется на основе *эксплицитной рабочей памяти* при участии ассоциативной префронтальной коры. Указанный отдел коры больших полушарий мозга человека осуществляет умственные процессы контроля внимания, выбора между альтернативными реакциями, а также репрезентацию и сохранение инструкций мыслительного задания.



Рис. 21.14. Схематическое изображение локализации функций познавательной деятельности человека в коре головного мозга: мышление (по данным позитронноэмиссионной томографии и функционального магнитного резонансного исследования). На рисунке отмечены участки коры головного мозга человека, в которых локально возрастает мозговой кровоток при выполнении соответствующих познавательных заданий

Мышление, как процесс *распознавания информации*, осуществляется при участии ассоциативных височных и лобных отделов коры больших полушарий. Мышление, как *поиск*, осуществляется при участии задних ассоциативных (теменно-затылочных) отделов коры мозга. Соответствие решения выработанному критерию (стратегия) реализуется при участии ассоциативных лобных, височных и лимбических отделов коры головного мозга.

Нейрофизиологические механизмы абстрактного мышления (рассуждение человека). Рассуждение человека (син. абстрактное мышление) - это способность формулировать мысли, что связано с высшими уровнями человеческого мышления, предполагающего достижение знания и его использование в повседневном опыте.

Существуют индуктивная и дедуктивная формы абстрактного мышления. При *дедуктивной форме* рассуждения человека, когда происходит выделение части из целого, активируются структуры левого полушария: в частности, средняя и нижняя лобные извилины (поля 45 и 47 по Бродману) и область левой верхней затылочной извилины (поле 19 по Бродману). При *индуктивной форме* абстрактного мышления, когда

часть события рассматривается в его движении, мыслительный процесс связан с активацией структур левой медиальной лобной извилины, левой поясной извилины и левой верхней лобной извилины (поля 8, 9, 24, 32 по Бродману). Кроме того, индуктивное мышление сопровождается активацией структур левой верхней затылочной извилины и небольшой области латеральной нижней височной извилины.

В целом рассуждение человека обусловлено деятельностью левого полушария мозга. Области дорсолатеральных лобных извилин имеют отношение к рабочей памяти человека, способной хранить и воспроизводить информацию в течение нескольких секунд. Функции медиальной префронтальной коры взаимосвязаны с регуляцией механизмов произвольного внимания у человека.

Функции полушарий мозга человека различаются при мышлении. Так, распознавание координатной информации о расстоянии между объектами или их локализацией осуществляется структурами правого полушария. Распознавание пространственного положения объектов является функцией структур задней теменной коры при участии дорсальных зрительных путей.

Нейрофизиологические механизмы умственных арифметических операций. У человека умственные арифметические операции обусловлены функцией структур теменной коры. Левая и правая внутритеменные области активируются в том случае, если человек производит счет. Степень активации этих отделов коры головного мозга пропорциональна сложности арифметического задания (размер чисел, число операций в единицу времени). В основе физиологического механизма активации (например, теменной коры) могут лежать процессы, способствующие выполнению математического задания, такие как манипуляции с клавиатурой и пространственная зрительная рабочая память. В области внутритеменной извилины у человека находятся нейроны, которые воспринимают числа. В случае нарушения функций во внутритеменной извилине нарушается процесс.

Нейрофизиологические механизмы мышления при чтении. Чтение является важнейшим культурным изобретением человека. При чтении даже отдельных слов у человека активируются структуры областей мозга, которые участвуют в речевой функции. В левой затылочно-теменной борозде на латеральном краю червеобразной извилины расположено поле *зрительной формы слова*, которое имеет высокий уровень активности при написании человеком слов. Это поле расположено латеральнее структур веретенообразной извилины, которое активируется при восприятии лица человека, и ниже ретинопических карт зрительной коры и поля, участвующего в восприятии преимущественно объектов внешней среды. Поле зрительной формы слова является ближайшей областью к стриарной зрительной коре и не имеет ретинопической организации. Функцией структур этого поля является извлечение абстрактной информации о последовательности (цепочки) букв. Структуры левого поля зрительной формы слова включены в так называемый «вентральный поток» распознавания зрительной информации и реагируют у человека на слова, воспринимаемые как левым, так и правым глазом, а не слова при речи.

Роль левого и правого полушарий мозга человека в мышлении

Мышление человека осуществляется при участии структур обоих полушарий головного мозга (*билатеральная организация мозга*). Однако языковые и речевые процессы у человека редко осуществляются при участии обоих полушарий. *Лексическое знание* (словарный запас человека) основано на функциях как правого, так и левого полушария коры головного мозга. При этом структуры левого полушария осуществляют все аспекты продукции и понимания языка, а общий словарь человека «расположен» в левом полушарии.

Синтаксические мыслительные операции, связанные с пониманием глаголов, множественными числами, притяжательными местоимениями, осуществляются при участии структур правого полушария. Грамматические рассуждения человека также

обусловлены функцией правого полушария мозга. Несмотря на то что при участии только правого полушария люди не могут использовать синтаксис для понимания смысловых высказываний, они, тем не менее, в состоянии оценить, какое произношение является грамматическим, а какое не является таковым. Таким образом, как в отношении словаря, так и грамматики, мыслительной способностью правого полушария является пассивное распознавание звуковых слов без его продуктивного применения. Последнее проявляется в том, что люди не могут с помощью только правого полушария организовать звуки в слова.

Мозг человека имеет неисчислимую емкость. Однако его способность к интерпретации генерируемых человеком объяснений и гипотез является функцией только левого полушария головного мозга. Этот мыслительный процесс осуществляется благодаря тому, что в левом полушарии сохраняется информация, понимаемая человеком *в целом*. Осуществление подобного процесса в левом полушарии мозга основано на аккуратности распознавания при участии правого полушария воспринимаемой информации - как словесной, так и зрительной. Правое полушарие обеспечивает точнейшую запись событий, которые используются для построения выводов относительно представленного в него материала. Оба полушария участвуют в проблемном решении умственных задач, но разными путями: правое полушарие - на основе простой информации, а левое - на основе образования вырабатываемых гипотез. Различие участия двух полушарий мозга в мышлении позволяет человеку видеть мир адаптивно во всем его многообразии.

Контрольные вопросы

1. Какова роль верхних бугров четверохолмия в регуляции произвольного и непроизвольного внимания?
2. В чем состоит функция корковых центров внимания?
3. Как первичные проекционные области коры головного мозга участвуют в процессах восприятия сенсорной информации?
4. Каковы основные нейрофизиологические корреляты сознания?
5. Что представляют собой нейронные механизмы имплицитной памяти?
6. Каковы механизмы образования эксплицитной памяти?
7. Каковы функции речевых центров коры головного мозга?
8. Каковы функции структур правого и левого полушарий головного мозга в процессах мышления?

ГЛАВА 22. СОН И БОДРСТВОВАНИЕ

Биологические ритмы являются фундаментальным свойством живых организмов, состоящим в регулярном периодическом повторении во времени характера и интенсивности жизненных процессов. Проявлением такой ритмики является цикл *бодрствования и сна* человека, составляющий генетически детерминированный суточный цикл. Сопряженный с естественным чередованием дня и ночи 24-часовой ритм является наиболее важным для жизнедеятельности организма, он называется *циркадным* или *циркадианным* (от лат. *circa* - около, *dies* - день). Циркадная ритмика характерна для большинства физиологических функций, она проявляется не только чередованием бодрствования и сна, но и суточными колебаниями температуры тела, интенсивности обменных процессов, секреции гормонов и т. д.

Сон определяют как периодически возникающее функциональное состояние организма, которое проявляется отключением сознания, отсутствием реакций на внешние раздражители, физической пассивностью и относительной неподвижностью спящего. Важнейшими признаками бодрствования являются сознание, мышление и двигательная активность человека.

Восстановительные теории сна объясняют его физиологическое значение необходимостью сохранения параметров гомеостаза, изменяющихся в связи с активной деятельностью при бодрствовании. Это представление возникло из наблюдений за последствиями длительного лишения сна (депривации), которые проявляются снижением работоспособности, затруднением целенаправленных действий, быстрой утомляемостью и повышением порогов чувствительности к сенсорным стимулам. Сон нормализует указанные функции.

Согласно циркадианной теории сон появился в процессе эволюции в качестве механизма гомеостатической регуляции, предупреждающего появление физиологического дефицита функций. Основу циркадианной теории составляет представление о существовании нервных центров, выполняющих функцию так называемых *биологических часов*, которые ритмически изменяют характер физиологических функций, поведенческих реакций и мозговой деятельности человека на протяжении суток. Суточный ритм сохраняется в темноте (установлено при исследовании добровольцев, длительно находившихся в пещере или темном исследовательском бункере) и в условиях полярного дня, что свидетельствует об эндогенном происхождении циркадной ритмики. В повседневной жизни эндогенный или внутренний ритм жизненных процессов синхронизируется с естественным чередованием дня и ночи.

Циркадианную и восстановительную теории в настоящее время рассматривают не как альтернативные, а как взаимодополняющие. В соответствии с таким подходом сон следует считать, с одной стороны, следствием длительного предшествующего бодрствования, а с другой - проявлением активности расположенного в гипоталамусе водителя (ритмозадавателя) циркадных ритмов.

22.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ ЧЕЛОВЕКА

Суточную ритмику физиологических процессов регулируют расположенные над зрительным перекрестом супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ). Плотно прилегающие друг к другу нейроны СХЯ соединены щелевыми контактами (коннексаонами), благодаря которым электрическая активность нейронов быстро синхронизируется. Уникальной особенностью нейронов СХЯ является проявление активности так называемых часовых генов, используемых для синтеза специфических белков. По мере повышения концентрации в цитоплазме эти белки проникают в клеточное

ядро и подавляют активность часовых генов. Снижение концентрации регулирующих белков приводит к очередной активации часовых генов и повторению циркадного цикла.

Согласование эндогенного ритма с реальным временем суток происходит благодаря афферентной информации, поступающей от меланопсин-содержащих фоторецепторных ганглиозных клеток сетчатки глаз к нейронам СХЯ по волокнам ретиногипоталамического тракта (рис. 22.1). В регуляции циркадного ритма участвует эпифиз, синтезирующий в светлое время суток серотонин, который ночью превращается в гормон мелатонин под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы. Днем высокая активность СХЯ тормозит образование мелатонина в эпифизе, ночью мелатонин снижает активность СХЯ: эта обратная связь стабилизирует циркадную ритмику. Снижение секреции мелатонина у людей пожилого возраста сопровождается расстройствами ночного сна и ухудшением познавательной деятельности.

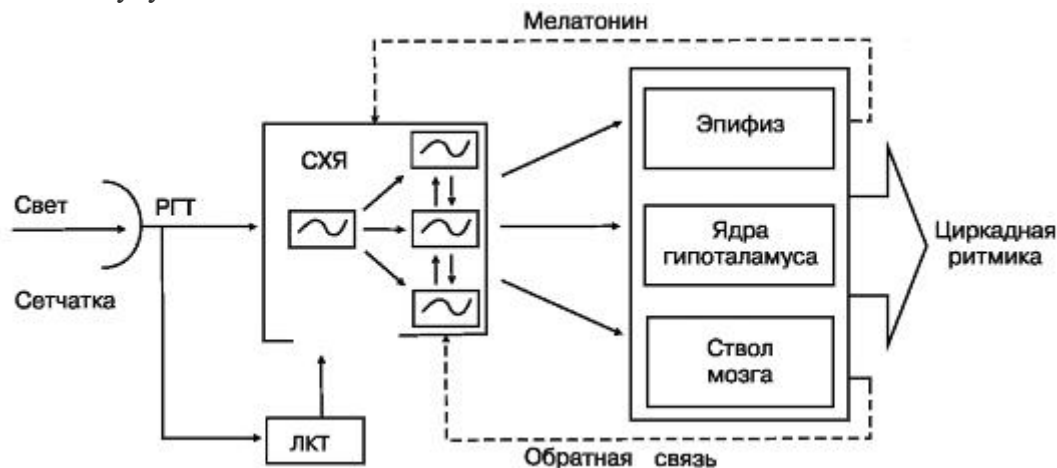


Рис. 22.1. Схема организации циркадной ритмики. Супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ) состоят из комплекса нейронных осцилляторов, связанных иерархически и параллельно. Они получают информацию моносинаптически по волокнам ретиногипоталамического тракта (РГТ) о характере освещенности от третьего типа фоторецепторов сетчатки глаз - меланопсин-содержащих ганглиозных клеток. Полученная информация используется для синхронизации ритма активности СХЯ, а затем и других структур мозга с периодической сменой дня и ночи

Нейроны дорсомедиальной области СХЯ образуют прямые и опосредованные эфферентные пути к другим ядрам гипоталамуса, к нервным центрам ствола, лимбической системе, полосатому телу и фронтальным областям коры. Посредством эфферентных связей СХЯ синхронизируют суточные ритмы активности физиологических процессов.

При быстром перемещении человека в самолете через несколько временных поясов возникает так называемый *десинхроноз*, проявляющийся расстройством сна, раздражительностью, снижением социальной активности в новом месте пребывания человека, а иногда и обострением хронических заболеваний. Привыкание к новым условиям существования происходит постепенно благодаря временной перестройке активности часовых генов СХЯ и последующей синхронизации деятельности других структур мозга.

В последнее время обсуждается гипотеза существования в печени и желудке клеток, выполняющих функцию «запасных биологических часов», необходимых для приспособления суточного ритма к поиску и потреблению пищи. По мнению авторов данной гипотезы, эти часы включаются и выключаются в зависимости от периодов голодания, при котором они принимают управление суточным ритмом, перехватывая его у СХЯ.

22.2. ФАЗЫ, СТАДИИ И ЦИКЛЫ НОЧНОГО СНА

Ночной сон человека характеризуется закономерной последовательной сменой циклов, фаз и стадий, которые выявляются с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), электроокулографии (ЭОГ) и электромиографии. По изменениям электрической активности мозга во время ночного сна различают фазы *медленноволнового* и *быстроволнового* сна, которые вместе образуют один цикл сна. Он длится около 90 минут и повторяется 4-6 раз на протяжении ночного сна - такой ритм называется *ультрадианным* (внутрисуточным).

Переход от бодрствования к медленноволновому сну характеризуется уменьшением частоты волн ЭЭГ и увеличением их амплитуды (рис. 22.2). Первую стадию медленноволнового сна идентифицируют по низкоамплитудной и относительно быстрой электрической активности, перемежающейся короткими группами α -волн (8-12 Гц) и β -волн (4-7 Гц). Во второй стадии амплитуда волн ЭЭГ увеличивается, а их частота уменьшается, одновременно с этим периодически возникают характерные именно для этой стадии сна К-комплексы и сонные веретёна. К-комплекс представляет собой острую высокоамплитудную волну (до 300 мкВ), а сонные веретёна - серию низко- и среднеамплитудных колебаний с частотой 12-14 Гц.

Для третьей стадии медленноволнового сна типичны фоновые колебания в θ -ритме и периодически появляющиеся на этом фоне глубокие δ -волны, составляющие от 20 до 50 % всех регистрируемых проявлений ЭЭГ. В четвертой стадии сна преобладают высокоамплитудные (75 мкВ и больше) и медленные (0,5-3 Гц) δ -волны, составляющие более 50 % всех регистрируемых колебаний ЭЭГ.

Активное бодрствование, β -ритм



Расслабленное бодрствование



α -волны

1-я стадия сна



2-я стадия сна



Сонное
веретено

К-комплекс

3-я стадия сна, появление Θ -волн и δ -волн



4-я стадия сна, появление δ -волн



Рис. 22.2. Изменения электроэнцефалограммы человека во время его ночного сна. Активное бодрствование характеризуется низкоамплитудным высокочастотным β -ритмом (13-26 Гц), на фоне которого периодически возникают α -волны (8-12 Гц). При переходе ко сну происходит синхронизация волн ЭЭГ и повышение их амплитуды. Для глубокого сна характерно появление высокоамплитудных δ -волн, которые в 4-й стадии сна составляют не менее половины волн ЭЭГ

Во время первой и второй стадий сна спящего легко разбудить, что послужило поводом называть такой сон легким или поверхностным. Разбудить спящего человека во время третьей стадии значительно труднее, наиболее глубоким сон оказывается во время

четвертой стадии, когда на ЭЭГ преобладают δ -волны, такой сон нередко называют δ -сном.

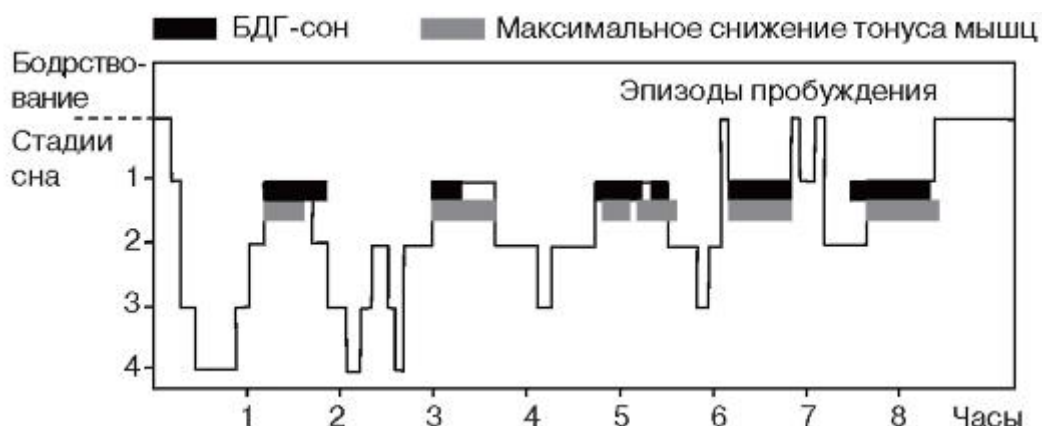


Рис. 22.3. Смена стадий ночного сна человека.

Биологические ритмы являются фундаментальным свойством живых организмов, состоящим в регулярном периодическом повторении во времени характера и интенсивности жизненных процессов. Проявлением такой ритмики является цикл бодрствования и сна человека, составляющий генетически детерминированный суточный цикл. Сопряженный с естественным чередованием дня и ночи 24-часовой ритм является наиболее важным для жизнедеятельности организма, он называется *циркадным* или *циркадианным* (от лат. *circa* - около, *dies* - день). Циркадная ритмика характерна для большинства физиологических функций, она проявляется не только чередованием бодрствования и сна, но и суточными колебаниями температуры тела, интенсивности обменных процессов, секреции гормонов и т. д.

Сон определяют как периодически возникающее функциональное состояние организма, которое проявляется отключением сознания, отсутствием реакций на внешние раздражители, физической пассивностью и относительной неподвижностью спящего. Важнейшими признаками бодрствования являются сознание, мышление и двигательная активность человека.

Восстановительные теории сна объясняют его физиологическое значение необходимостью сохранения параметров гомеостаза, изменяющихся в связи с активной деятельностью при бодрствовании. Это представление возникло из наблюдений за последствиями длительного лишения сна (депривации), которые проявляются снижением работоспособности, затруднением целенаправленных действий, быстрой утомляемостью и повышением порогов чувствительности к сенсорным стимулам. Сон нормализует указанные функции.

Согласно циркадианной теории сон появился в процессе эволюции в качестве механизма гомеостатической регуляции, предупреждающего появление физиологического дефицита функций. Основу циркадианной теории составляет представление о существовании нервных центров, выполняющих функцию так называемых *биологических часов*, которые ритмически изменяют характер физиологических функций, поведенческих реакций и мозговой деятельности человека на протяжении суток. Суточный ритм сохраняется в темноте (установлено при исследовании добровольцев, длительно находившихся в пещере или темном исследовательском бункере) и в условиях полярного дня, что свидетельствует об эндогенном происхождении циркадной ритмики. В повседневной жизни эндогенный или внутренний ритм жизненных процессов синхронизируется с естественным чередованием дня и ночи.

Циркадианную и восстановительную теории в настоящее время рассматривают не как альтернативные, а как взаимодополняющие. В соответствии с таким подходом сон следует считать, с одной стороны, следствием длительного предшествующего

бодрствования, а с другой - проявлением активности расположенного в гипоталамусе водителя (ритмозадавателя) циркадных ритмов.

22.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ ЧЕЛОВЕКА

Суточную ритмику физиологических процессов регулируют расположенные над зрительным перекрестом супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ). Плотно прилегающие друг к другу нейроны СХЯ соединены щелевыми контактами (коннексонами), благодаря которым электрическая активность нейронов быстро синхронизируется. Уникальной особенностью нейронов СХЯ является проявление активности так называемых часовых генов, используемых для синтеза специфических белков. По мере повышения концентрации в цитоплазме эти белки проникают в клеточное ядро и подавляют активность часовых генов. Снижение концентрации регулирующих белков приводит к очередной активации часовых генов и повторению циркадного цикла.

Согласование эндогенного ритма с реальным временем суток происходит благодаря афферентной информации, поступающей от меланопсин-содержащих фоторецепторных ганглиозных клеток сетчатки глаз к нейронам СХЯ по волокнам ретиногипоталамического тракта (рис. 22.1). В регуляции циркадного ритма участвует эпифиз, синтезирующий в светлое время суток серотонин, который ночью превращается в гормон мелатонин под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы. Днем высокая активность СХЯ тормозит образование мелатонина в эпифизе, ночью мелатонин снижает активность СХЯ: эта обратная связь стабилизирует циркадную ритмику. Снижение секреции мелатонина у людей пожилого возраста сопровождается расстройствами ночного сна и ухудшением познавательной деятельности.

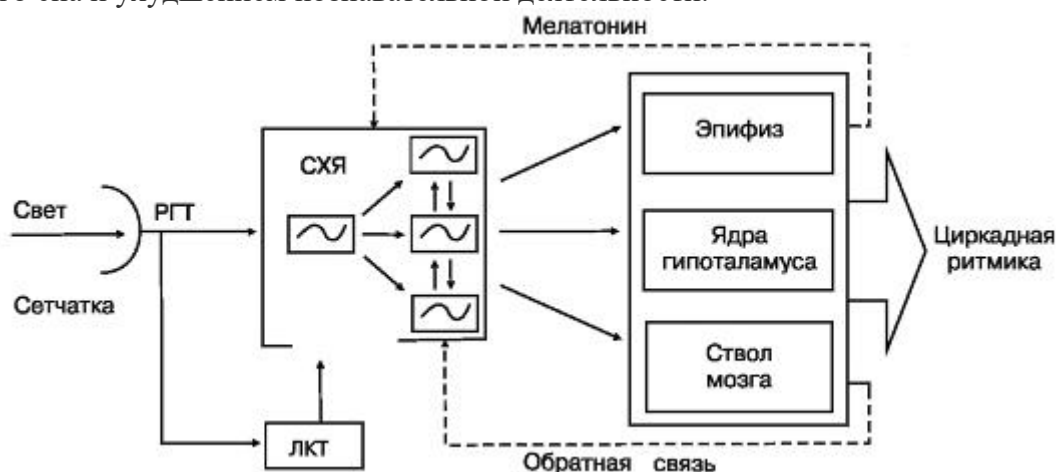


Рис. 22.1. Схема организации циркадной ритмики. Супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ) состоят из комплекса нейронных осцилляторов, связанных иерархически и параллельно. Они получают информацию моносинаптически по волокнам ретиногипоталамического тракта (РГТ) о характере освещенности от третьего типа фоторецепторов сетчатки глаз - меланопсин-содержащих ганглиозных клеток. Полученная информация используется для синхронизации ритма активности СХЯ, а затем и других структур мозга с периодической сменой дня и ночи

Нейроны дорсомедиальной области СХЯ образуют прямые и опосредованные эфферентные пути к другим ядрам гипоталамуса, к нервным центрам ствола, лимбической системе, полосатому телу и фронтальным областям коры. Посредством эфферентных связей СХЯ синхронизируют суточные ритмы активности физиологических процессов.

При быстром перемещении человека в самолете через несколько временных поясов возникает так называемый *десинхроноз*, проявляющийся расстройством сна,

раздражительностью, снижением социальной активности в новом месте пребывания человека, а иногда и обострением хронических заболеваний. Привыкание к новым условиям существования происходит постепенно благодаря временной перестройке активности часовых генов СХЯ и последующей синхронизации деятельности других структур мозга.

В последнее время обсуждается гипотеза существования в печени и желудке клеток, выполняющих функцию «запасных биологических часов», необходимых для приспособления суточного ритма к поиску и потреблению пищи. По мнению авторов данной гипотезы, эти часы включаются и выключаются в зависимости от периодов голодания, при котором они принимают управление суточным ритмом, перехватывая его у СХЯ.

22.2. ФАЗЫ, СТАДИИ И ЦИКЛЫ НОЧНОГО СНА

Ночной сон человека характеризуется закономерной последовательной сменой циклов, фаз и стадий, которые выявляются с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), электроокулографии (ЭОГ) и электромиографии. По изменениям электрической активности мозга во время ночного сна различают фазы *медленноволнового* и *быстроволнового* сна, которые вместе образуют один цикл сна. Он длится около 90 минут и повторяется 4-6 раз на протяжении ночного сна - такой ритм называется *ультрадианным* (внутрисуточным).

Переход от бодрствования к медленноволновому сну характеризуется уменьшением частоты волн ЭЭГ и увеличением их амплитуды (рис. 22.2). Первую стадию медленноволнового сна идентифицируют по низкоамплитудной и относительно быстрой электрической активности, перемежающейся короткими группами α -волн (8-12 Гц) и β -волн (4-7 Гц). Во второй стадии амплитуда волн ЭЭГ увеличивается, а их частота уменьшается, одновременно с этим периодически возникают характерные именно для этой стадии сна К-комплексы и сонные веретёна. К-комплекс представляет собой острую высокоамплитудную волну (до 300 мкВ), а сонные веретёна - серию низко- и среднеамплитудных колебаний с частотой 12-14 Гц.

Для третьей стадии медленноволнового сна типичны фоновые колебания в θ -ритме и периодически появляющиеся на этом фоне глубокие δ -волны, составляющие от 20 до 50 % всех регистрируемых проявлений ЭЭГ. В четвертой стадии сна преобладают высокоамплитудные (75 мкВ и больше) и медленные (0,5-3 Гц) δ -волны, составляющие более 50 % всех регистрируемых колебаний ЭЭГ.

Активное бодрствование, β -ритм



Расслабленное бодрствование



α -волны

1-я стадия сна



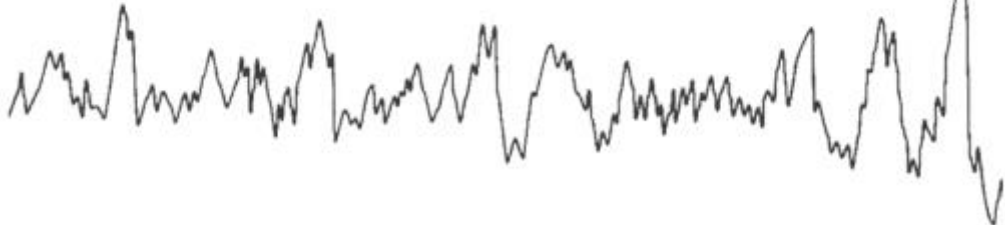
2-я стадия сна



Сонное
веретено

К-комплекс

3-я стадия сна, появление Θ -волн и δ -волн



4-я стадия сна, появление δ -волн



Рис. 22.2. Изменения электроэнцефалограммы человека во время его ночного сна. Активное бодрствование характеризуется низкоамплитудным высокочастотным β -ритмом (13-26 Гц), на фоне которого периодически возникают α -волны (8-12 Гц). При переходе ко сну происходит синхронизация волн ЭЭГ и повышение их амплитуды. Для глубокого сна характерно появление высокоамплитудных δ -волн, которые в 4-й стадии сна составляют не менее половины волн ЭЭГ

Во время первой и второй стадий сна спящего легко разбудить, что послужило поводом называть такой сон легким или поверхностным. Разбудить спящего человека во время третьей стадии значительно труднее, наиболее глубоким сон оказывается во время

четвертой стадии, когда на ЭЭГ преобладают δ -волны, такой сон нередко называют δ -сном.

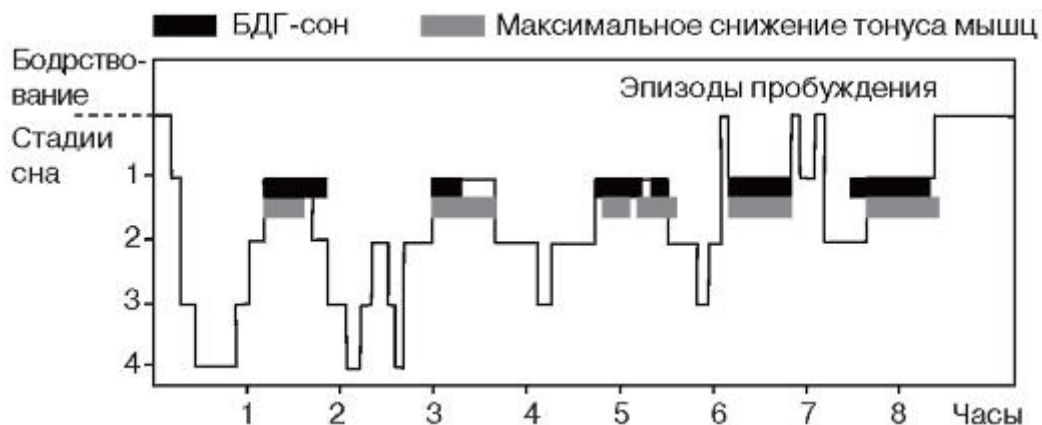


Рис. 22.3. Смена стадий ночного сна человека.

Первый цикл сна длится около 100 минут, в течение которых спящий человек последовательно переходит из 1-й стадии медленноволнового сна во 2-ю, 3-ю и 4-ю стадии, а затем в 3-ю и 2-ю, после чего фазу медленноволнового сна сменяет фаза парадоксального сна, завершающего этот цикл. В последующих циклах уменьшается продолжительность глубокого сна, не возникает 4-я, а затем и 3-я стадии медленноволнового сна, но удлиняются периоды парадоксального сна с характерной для него утратой мышечного тонуса. В утренние часы возникают эпизодические пробуждения. БДГ-сон - фаза сна с быстрыми движениями глаз

Медленноволновый сон в каждом цикле сменяется быстроволновым сном, проявляющимся резким уменьшением амплитуды волн ЭЭГ и увеличением их частоты до 4-8 Гц. Одновременно с этим возникают быстрые периодические движения закрытых глаз (регистрируются с помощью ЭОГ), что послужило поводом называть эту фазу сном с быстрыми движениями глаз, или БДГ-сном. Характерным признаком БДГ-сна является уменьшение тонуса скелетных мышц до минимума, что обусловлено гиперполяризацией мотонейронов спинного мозга. Расслабленное состояние скелетных мышц одновременно с высокой активностью нейронов головного мозга побудило назвать быстроволновый сон *парадоксальным* в отличие от ортодоксального медленноволнового сна.

Индивидуальная продолжительность ночного сна у взрослых людей варьирует в диапазоне от 4 до 10 часов (в среднем 7,5 часа). После засыпания происходит последовательная смена 1, 2, 3 и 4-й стадий медленноволнового сна, затем спящий возвращается в 3-ю, потом во 2-ю и 1-ю стадию, которую сменяет фаза БДГ-сна, возникающая приблизительно через 90-100 минут от момента засыпания. Все эти события составляют один цикл сна. Такие циклы повторяются на протяжении ночного сна 4-6 раз (рис. 22.3). Суммарная продолжительность 1-й стадии у взрослых людей составляет примерно 5-10 % ночного сна, продолжительность 2-й стадии - около 50, 3-й - примерно 15, 4-й - около 5, БДГ-сна - 20-25 %. Продолжительность эпизодов БДГ-сна увеличивается от одного цикла к другому и становится наибольшей перед пробуждением, а 4-я стадия медленноволнового сна в каждом новом цикле становится все короче или вообще не достигается. Чем ближе к концу ночного сна, тем чаще происходят переходы к стадии 1, а также эпизодические пробуждения.

22.3. АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ВО ВРЕМЯ БОДРСТВОВАНИЯ И СНА

Во время ночного сна нейроны коры больших полушарий сохраняют активность, которая проявляется иначе, чем при бодрствовании. При бодрствовании корковые

нейроны деполяризованы на 5-15 мВ по сравнению с потенциалом покоя (-65-70 мВ), что получило название тонической деполяризации. Только в таком состоянии клетки коры реагируют на внешние раздражители и могут обеспечивать сознательную деятельность человека. При бодрствовании они разряжаются асинхронно, в связи с этим на ЭЭГ регистрируются низкоамплитудные и высокочастотные волны (β - и α -ритм).

Тоническая деполяризация возникает под влиянием возбуждающего действия на кору так называемых «центров бодрствования», расположенных в ретикулярной формации моста, среднего и продолговатого мозга, а также заднего гипоталамуса и базального переднего мозга (рис. 22.4). Активирующее кору действие ретикулярной формации было выявлено в середине прошлого столетия, когда возникло представление о восходящей активирующей ретикулярной системе (ВАРС). Позднее удалось установить, что «центры бодрствования» состоят из небольших скоплений нейронов, имеющих восходящие к неспецифическим ядрам таламуса и коре широко ветвящиеся аксоны. Такие нейроны используют один из возбуждающих медиаторов: ацетилхолин, глутамат, норадреналин, серотонин и гистамин.

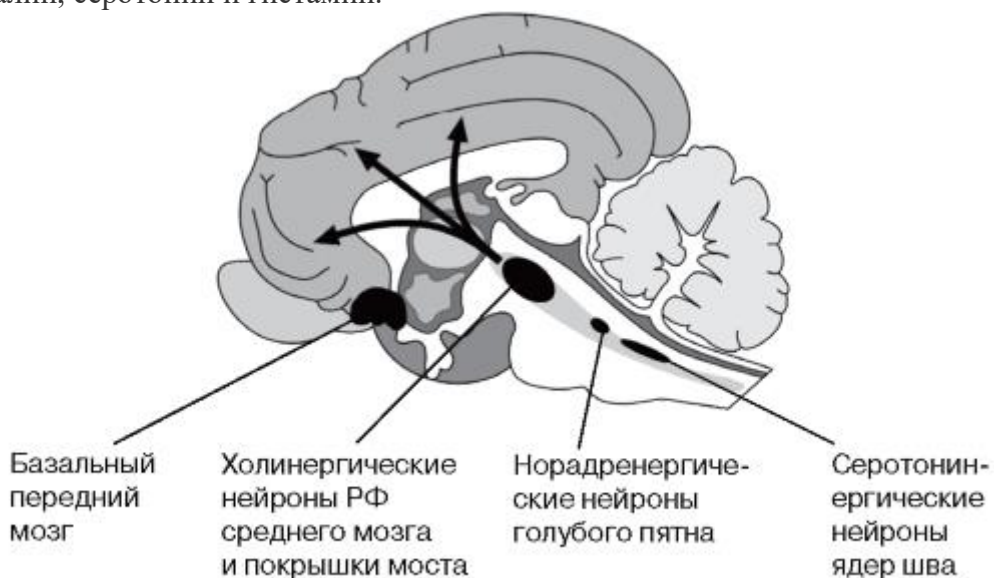


Рис. 22.4. Схема расположения «центров бодрствования». При бодрствовании восходящая активность указанных на схеме популяций нейронов вызывает тоническую деполяризацию клеток коры больших полушарий, повышая тем самым их чувствительность к афферентным сигналам. При торможении «центров бодрствования» тоническая деполяризация корковых нейронов сменяется гиперполяризацией, что соответствует переходу к медленноволновому сну

В «центры бодрствования» встроены тормозные ГАМК-ергические нейроны, активность которых изменяется в соответствии с циркадным и ультрадианным ритмами. При возбуждении тормозных нейронов восходящая активность «центров бодрствования» прерывается, что приводит к гиперполяризации клеток коры и соответствует переходу человека из состояния бодрствования к состоянию медленноволнового сна. Для него характерно преобладание медленных тормозных постсинаптических потенциалов нейронов неспецифических ядер таламуса и коры, которые периодически прерываются серией высокочастотных потенциалов действия: такой рисунок нейронной активности определяется как «пачка-пауза». В соответствии с этим ритмом большинство таламических и корковых нейронов начинают разряжаться синхронно, что проявляется возникновением на ЭЭГ низкочастотных и высокоамплитудных 5-волн.

Синхронизация возбуждения таламических и корковых нейронов коррелирует с постепенным торможением психической активности. Нейроны сенсорных областей коры и лобных долей в медленноволновом сне перестают реагировать на сигналы от органов чувств, однако сохраняют способность отвечать на нервные импульсы, приходящие от

интерорецепторов. В связи с этим выдвинута гипотеза, согласно которой переключение мозга на обработку сигналов от внутренних органов оптимизирует их деятельность, направляя ее на сохранение гомеостаза.

Переход из медленноволнового сна к быстроволновому происходит в связи с резким повышением активности холинергических и глутаматергических нейронов, расположенных в области варолиевого моста и продолговатого мозга. Одновременно с этим тормозится восходящая активность моноаминергических нейронов: норадренергических, серотонинергических и гистаминергических, а нисходящее влияние ретикулярной формации оказывает тормозное действие на мотонейроны спинного мозга.

Торможение активности моноаминергических нейронов определяет различие между состоянием бодрствования и парадоксальным сном, внешними признаками которого являются десинхронизация ЭЭГ, быстрые движения глаз и выраженное снижение тонуса скелетных мышц. Методом позитронно-эмиссионной томографии было установлено, что пространственное распределение активированных и неактивных участков коры больших полушарий человека в этой фазе сна изменяется сугубо индивидуально. Предполагается, что в процессе парадоксального сна мозг перерабатывает и фиксирует в памяти информацию, полученную во время бодрствования, что сопровождается возникновением сновидений.

22.4. УЧАСТИЕ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ СУТОЧНОГО ЦИКЛА

Роль СХЯ состоит не столько в запуске суточных колебаний физиологических функций, сколько в синхронизации их друг с другом и с внешней освещенностью. Прямые и опосредованные связи между СХЯ и фронтальной корой, лимбическими структурами и полосатым телом используются для согласования их активности при переходе от бодрствования ко сну и наоборот. Синхронизация активности указанных структур во время бодрствования необходима для осуществления полноценной познавательной деятельности человека.

Переход от бодрствования ко сну у человека определяет не только эндогенный ритм, как правило, синхронизированный с реальным временем суток, но и поведенческая активность, трудовая деятельность (например, работа в разные смены), переживание эмоций. Появляющаяся в течение дня сонливость (например, вследствие монотонной, скучной деятельности) или бессонница, обусловленная переживанием каких-либо жизненных ситуаций, возникают в результате нисходящего влияния коры или лимбической системы на подкорковые центры. Подобная регуляция активности «центров бодрствования» корректирует характер эндогенного ритма суточной активности.

Следует учитывать, что ритмозадающие стимулы могут быть как внутренними, исходящими из СХЯ, так и внешними, действие которых первоначально воспринимают другие структуры мозга. Например, спящего человека можно разбудить, обратившись к нему по имени, мать обычно просыпается от плача своего ребенка: эти примеры свидетельствуют о первоначальной активации коры больших полушарий, без участия которой нельзя распознать столь слабые и одновременно сложные стимулы. Механизм пробуждения в подобных случаях обусловлен внеочередной активацией «центров бодрствования».

22.5. УЧАСТИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЕГУЛЯЦИИ СУТОЧНОГО ЦИКЛА

Сторонники восстановительной теории сна полагали, что при длительном лишении сна в крови или ликворе должны появляться вещества со снотворным (гипногенным) действием. Многолетний поиск этих веществ привел к обнаружению нескольких пептидов, обладающих гипногенными свойствами и способных проникать через гематоэнцефалический барьер: фактор *S* (от англ. *sleep* - сон), фактор *SPS* (от англ. *sleep promoting substance*), дипептид мураминовой кислоты и индуцирующий 5-сон нонапептид (ДСИП или ДСИП). Участие большинства перечисленных веществ в регуляции сна человека остается недоказанным, лучше остальных к настоящему времени изучен пептид 5-сна или ДСИП, который был синтезирован и испытан на людях.

Установлено гипногенное действие ДСИП на людей, страдающих бессонницей, но при дальнейшем изучении этого вещества выявлен более широкий спектр физиологической активности. ДСИП снижает образование гормонов стресса и стимулирует синтез гормона роста, люлиберина и соматостатина, что позволяет рассматривать его в качестве антистрессового и адаптогенного вещества. Иными словами, ДСИП - более чем пептид сна, на который он влияет опосредованно, координируя действие нейромедиаторов и гормонов.

К числу пептидов, участвующих в регуляции сна, причисляют также субстанцию Р (нормализует сон при стрессе), β -эндорфин, ангиотензин-II, имеются данные об участии в регуляции сна соматостатина и тиреотропина. Предполагается, что участие нейропептидов в осуществлении цикла сна-бодрствования возможно как в качестве модуляторов нейронных переключений, так и в качестве нейрогормонов.

Названные выше пептиды рассматривают преимущественно в качестве индукторов медленноволнового сна. Внимание исследователей, пытавшихся обнаружить гуморальный регулятор парадоксального сна, привлекло повышение уровня аргинина-вазотоцина в спинномозговой жидкости человека в фазе парадоксального сна. В одной из клиник это вещество вводили людям и обнаружили снотворный эффект с преимущественным удлинением фазы парадоксального сна. Хотя повторные исследования не подтвердили снотворное действие аргинина-вазотоцина, исследовательский интерес к нему сохраняется. Его поддерживает факт сниженного содержания аргинина-вазотоцина у пожилых людей, имеющих нарушения сна.

Наряду с нейропептидами снотворное действие на человека может оказывать простагландин D_2 , синтез которого стимулируется при воспалении паутинной оболочки мозга, сопровождающемся повышенной сонливостью. Увеличивают продолжительность медленноволнового сна и угнетают фазу БДГ-сна мурамилпептиды бактериального происхождения. Эти факты дают возможность приблизиться к пониманию механизма повышенной продолжительности сна, наблюдаемой у человека при воспалительных и инфекционных заболеваниях.

22.6. ФУНКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ВО ВРЕМЯ МЕДЛЕННОВОЛНОВОГО СНА

Снижение тонуса произвольных скелетных мышц в этой фазе сна уменьшает расход энергии и понижает уровень основного обмена. Повышается тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к уменьшению частоты сокращений сердца, снижению артериального давления и уменьшению объема циркулирующей крови; при этом мозговой кровоток тоже уменьшается, и одновременно снижается потребление глюкозы клетками мозга. Температура мозга в 3-й и 4-й стадиях медленного сна снижается, что уменьшает потребление мозгом кислорода. Средняя частота дыхания снижается и начинает возрастать только в ранние утренние часы. Происходит уменьшение моторной деятельности желудка.

Изменения эндокринной регуляции состоят в увеличении образования и секреции гормона роста, активирующего анаболические и репаративные процессы в клетках, восстановление их работоспособности. Одновременно с этим тормозится выделение гормонов надпочечников, что способствует уменьшению затрат энергии.

Совокупность физиологических изменений, происходящих во время медленноволнового сна одновременно с уменьшением кортикальной активности, позволяет рассматривать эту фазу сна как состояние, необходимое для восстановления гомеостаза мозговой ткани и оптимизации управления внутренними органами.

22.7. ФУНКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ВО ВРЕМЯ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА

Самым активным органом в фазе парадоксального сна является мозг. Мозговой кровоток увеличивается на 3-12 % по сравнению с активным бодрствованием, мозг увеличивает потребление кислорода, а его температура повышается на несколько десятых градуса. Высокая активность нейронов коры сочетается с блокадой афферентных сигналов от органов чувств и эфферентных сигналов к мышцам. Нисходящее влияние ретикулярной формации гиперполяризует мотонейроны спинного мозга, поэтому сухожильные рефлекссы не воспроизводятся.

Большинство разбуженных в этой фазе сна (около 80 %) сообщают об эмоционально насыщенных сновидениях. Им сопутствуют быстрые движения глаз под закрытыми веками (от 5 до 50 движений в каждом эпизоде), занимающие около 10 % фазы парадоксального сна. Движения глаз рассматриваются как следствие переживаемых сновидений, однако строгих доказательств этой гипотезы не представлено.

В парадоксальном сне периодически повышается симпатическая активность и выделение в кровь адреналина. В связи с этим артериальное давление и частота пульса отличаются нестабильностью. Прекращаются вазомоторные реакции на изменение наружной температуры: на короткое время организм становится пойкилотермным. Возрастает средняя частота дыхания, которое оказывается нерегулярным как по частоте, так и по глубине.

У мужчин в этой стадии сна происходит эрекция полового члена, у женщин - клитора, что не связано непосредственно с половой активностью или сексуальным содержанием сновидений. Эрекция возникает у детей и подростков еще до появления полового влечения, она обусловлена активацией парасимпатических структур крестцового отдела спинного мозга, возбуждение которых определяется нисходящим влиянием лимбической системы и гипоталамуса.

Многие проявления парадоксального сна остаются непонятыми. Принято считать, что он необходим для создания в мозге новых поведенческих программ, основанных на образовании дополнительных к существующим энграмм памяти (информационная теория сна). В развитие информационной теории высказываются предположения о том, что во время быстрого сна мозг настраивается на восприятие и переработку информации, поступающей от внутренних органов, производит реорганизацию ранее полученной информации, согласует и оптимизирует деятельность всех структур, участвующих в этих процессах.

22.8. ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СНОВИДЕНИЙ

Сновидениями называют образные, эмоционально окрашенные представления, возникающие во время сна и субъективно переживаемые как реальность. Сновидения

являются следствием активации следов долговременной памяти, они отражают реальные физиологические и эмоциональные состояния человека. Большинство разбуженных во время парадоксального сна людей сообщают о сюжетно связанных, но не всегда логически объяснимых сновидениях, это относится и к людям, утверждающим, что они никогда не видят сны. Многие люди забывают о сновидениях, если не просыпаются сразу после фазы БДГ-сна. Сновидения возникают и во время медленноволнового сна: разбуженные во 2-й фазе сна говорят об этом в 60 % случаев, но рассказывают лишь о несвязных, обрывочных образах, тогда как после БДГ-сна вспоминаются связные эпизоды, кажущиеся спящему человеку реальными.

Сновидения объясняют с помощью теории активационного синтеза, основанной на том, что во время БДГ-сна на фоне ограниченного поступления в кору информации о внешних раздражителях освобождается доступ афферентной информации от внутренних органов. В ответ на нее кора извлекает из памяти поступившую ранее информацию, которой не приходится, как при бодрствовании, конкурировать с новой информацией от сенсорных систем. В связи с этим интерпретация наличной информации во время сна отражает текущие потребности и конфликты, но не учитывает реальные временные и пространственные обстоятельства, как это происходит при бодрствовании.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте ритмы электроэнцефалограммы во время состояния бодрствования. Какова их связь с функциональным состоянием мозга во время сна? Опишите стадии засыпания и фазы сна, физиологические механизмы сна. Какие вы знаете теории сна?

2. Опишите основные блоки структур мозга, ответственные за мышление, их роль. Каковы критерии сознания, варианты измененного сознания?

3. Охарактеризуйте стадии интеллектуального развития, этапы формирования речи, сенсомоторные центры речи. Каковы нейрофизиологические основы развития и совершенствования деятельности мозга у ребенка? Какие существуют виды афазий?

4. Что такое функциональная асимметрия мозга?

5. Какие вы знаете типологические особенности личности?

ГЛАВА 23. ФИЗИОЛОГИЯ ТРУДА

Физиология труда - прикладной раздел физиологии, изучающий физиологические процессы - двигательные, висцеральные - и особенности их регуляции при выполнении человеком разных видов трудовой деятельности. Цель этого раздела - разработка на основе полученных данных мероприятий, направленных на сохранение здоровья и высокой работоспособности работника. Труд человека в физиологии труда подразделяют на труд физический и умственный. В физическом труде выделяют физическую динамическую и статическую работу. Под *динамической работой* понимают трудовую деятельность человека, при которой мышечная система обеспечивает перемещение тела человека или его частей при выполнении рабочих операций и преодоление физического сопротивления объекта труда производимому мышечному усилию. *Статическая работа* характеризуется изометрическими мышечными сокращениями и обеспечивает либо сохранение определенной позы тела, либо удержание предметов в ходе трудовых операций. По объему вовлекаемых в работу скелетных мышц разделяют физические нагрузки, которые приходится на опорно-двигательный аппарат человека, на *локальные*, если в работе участвуют менее 1/3 массы мышц тела, *региональные* (в работе участвует от 1/3 до 2/3 массы скелетных мышц) и *общие*, если в работе участвует более 2/3 массы скелетных мышц.

Умственный труд включает мыслительный и эмоциональный компоненты. Мыслительный компонент преобладает, когда для успешной трудовой деятельности используются интеллектуальные возможности работника, позволяющие принимать и перерабатывать новую информацию и на ее основе формировать новые понятия, умозаключения, суждения, вырабатывать на их основе новые решения, концепции, гипотезы и т. д. Эмоциональный компонент связан с реакциями вегетативной нервной системы на нервно-психические нагрузки (активация симпатoadренальной системы, стресс-реакция). Для умственного труда характерно преобладание нервно-психических нагрузок у работника по сравнению с лицами, занятыми трудом физическим. Однако при выполнении ряда форм трудовой деятельности эти деления в значительной степени оказываются условными.

Важной характеристикой трудовой деятельности человека является его *работоспособность*, т. е. способность человека на протяжении определенного отрезка времени эффективно выполнять работу с хорошими количественными и качественными показателями проделанного труда. Работоспособность человека зависит от его тренированности, производственного опыта работника, способствующего формированию динамического стереотипа его трудовой деятельности, здоровья человека. Работоспособность могут снижать воздействия на организм человека окружающей среды (высокая температура и влажность воздуха; недостаточная освещенность, вызывающая повышенную нагрузку на зрение; шум; вибрация; содержание в воздухе рабочей зоны пыли, химических веществ), особенности выполняемой работы - вынужденная рабочая поза, монотонный труд, работа, связанная с высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения. Большое значение для сохранения работоспособности человека имеет организация физиологически обоснованного режима труда и отдыха, рационального питания, мотивация (материальное и моральное вознаграждение за труд), позволяющие работнику восстанавливать измененные при выполнении труда параметры физиологических показателей и энергоресурсы организма.

23.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Энергетическое обеспечение человека при разных видах трудовой деятельности

Уровень величин энергетического обеспечения трудовой деятельности человека зависит от вида работы, в основном от характера физического труда, которая определяет «энергетическую стоимость» трудовой нагрузки на организм. Поэтому затраты энергии при трудовой деятельности оказываются тем больше, чем больше выполняемая работником механическая динамическая работа. Потребность в энергии и пищевых веществах человека характеризует *коэффициент физической активности* (КФА), представляющий собой отношение энергетических затрат, идущих на выполнение конкретной работы, к величине основного обмена (табл. 23.1). Рацион работника, рассчитанный на основании энерготрат (значение КФА), характеристик обмена веществ при физической работе различной интенсивности позволяет восполнять затраченные энергоресурсы и пластические вещества организмом работника, выполняющего разные виды рабочей деятельности (см. табл. 23.1). Одновременно с ростом величин энергозатрат и пластических ресурсов в рационе работника должно увеличиваться потребление витаминов и витаминоподобных веществ (глава 14). Активация процессов аэробного окисления, обеспечивающая снабжение энергией прежде всего скелетные мышцы и сердце при возросшей мышечной деятельности, вызывает резкое увеличение (в 4-5 раз против нормы) поступления в скелетные мышцы и сердце как энергоресурсов (свободные жирные кислоты, глицерол), так и кислорода.

Так, при физической работе регистрируется более высокая концентрация свободных жирных кислот в артериальной крови, приносимой к скелетным мышцам конечностей, задействованным в выполнении мышечной работы, и сердцу, увеличивающему сердечный выброс, чем в оттекающей от них венозной крови. Данное обстоятельство связано с интенсивным использованием жиров в метаболизме мышц и сердца. У работающих людей максимальное потребление кислорода может увеличиваться в 10-20 раз - до 4-5 л/мин у мужчин и 3 л/мин - у женщин по сравнению с величиной потребления кислорода, регистрируемой в условиях основного обмена, и равной 0,2-0,3 л/мин. Под максимальным потреблением кислорода организмом человека, выполняющего физическую работу, в физиологии труда понимают предельный уровень его потребления, достигаемый человеком во время мышечной работы. Максимальное потребление кислорода характеризует так называемую аэробную мощность организма - способность аэробных процессов в организме человека обеспечивать энергией производимую им мышечную работу. Такое увеличение потребления кислорода при мышечной деятельности обеспечивается увеличением кровотока в скелетных мышцах, ростом экстракции мышечной тканью кислорода из артериальной крови в этих тканях, ростом величины сердечного выброса.

Таблица 23.1. Потребности в восполнении затрат энергии, белков, жиров и углеводов для работников различной интенсивности физического труда (КФА - коэффициент физической активности)

КФА	Вид рабочей деятельности, характеризующийся по значениям коэффициента физической активности (КФА)	Возраст	Уровень энергетических затрат при данном виде рабочей деятельности (ккал/сутки)			
			Белки, г/сутки	Жиры, г/сутки	Углеводы, г/сутки	
0,4	Очень низкая физическая активность; мужчины и женщины - работники преимущественно умственного труда: государственные служащие	30		6	7	
		-39	2300	8	7	335
		30	1900	5	6	274
		-39	2450	9	3	358
		18	2000	7	8	289
		-29		2	1	

	административных органов и учреждений, научные работники, преподаватели вузов, колледжей, учителя средних школ, студенты, специалисты-медики, психологи, диспетчеры, операторы, в т. ч. техники по обслуживанию ЭВМ и компьютерного обеспечения, программисты		18		6	6	
		-29			1	7	
,6	Низкая физическая активность; мужчины и женщины - работники, занятые легким трудом: водители городского транспорта, рабочие пищевой, текстильной, швейной, радиоэлектронной промышленности, операторы конвейеров, весовщицы, упаковщицы, машинисты железнодорожного транспорта, участковые врачи, хирурги, медсестры		30		7	8	
		-39		2650	7	8	387
			30	2150	6	7	311
		-39		2800	5	2	411
		18		2200	8	9	318
		-29			0	3	
		-29	18		6	3	7

Окончание табл. 23.1

ФА	Вид рабочей деятельности, характеризующий значения физической активности (КФА)	пол	Возраст	Уровень энергетических затрат при данном виде рабочей деятельности (ккал/сутки)	Белки, г/сутки	Жиры, г/сутки	Углеводы, г/сутки
,9	Средняя физическая активность; мужчины и женщины - работники средней тяжести труда: слесари, наладчики, станочники, буровики, водители электрокаров, экскаваторов, бульдозеров		30		8	1	
		-39			9	05	
			30	3150	7	8	462
		-39		2500	4	5	372
		18		3300	9	1	484
	-29		2600	4	10	378	
		-29	18		7	8	
,2	Высокая физическая активность; мужчины и женщины - работники тяжелого физического труда: строительные рабочие, грузчики, рабочие по ремонту автомобильных дорог, работники сельского хозяйства, деревообработчики, металлурги, доменщики-		30		1	1	
		-39			02	20	
			30	3600	8	9	528
		-39		2950	4	8	432
		18		3850	1	1	566
		-29		3050	08	28	462
		-29	18		8	1	
		-29			7	02	

	литейщики						
,5	Очень высокая физическая активность; мужчины- работники особо тяжелого физического труда: механизаторы и работники сельского хозяйства в посевной и уборочный период, шахтеры, горнорабочие, вальщики леса, каменщики, грузчики немеханизированного труда	30					
		-39	3950	11	44	1	550
		18	<4200			1	586
		-29		17	54		

23.2. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И СИСТЕМА КРОВИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ, ДИНАМИЧЕСКОЙ РАБОТЕ

У человека доля объема сердечного выброса в скелетные мышцы, составляющая в покое 20 %, при легкой работе возрастает до 47 %, средней тяжести - до 71, а при тяжелой - до 88 % (табл. 23.2). Одновременно увеличивается и величина минутного объема крови, поступающей в коронарные сосуды - с 200 мл/мин в покое до 350 мл/мин при легкой физической работе, до 750 мл/мин - при средней тяжести и до 1000 мл/мин - при тяжелой. Рост сердечного выброса при тяжелой физической работе может увеличиваться в 5-10 раз (до 20-40 л/мин), что обеспечивается как увеличением ударного объема сердца, так и числа его сокращений в минуту. Однако у людей, адаптированных к физическому труду, или тренированных спортсменов под влиянием больших физических нагрузок систолический объем сердца увеличивается в 1,5-2 раза. Увеличение сердечного выброса у них при этом достигается благодаря росту числа сердечных сокращений в минуту. Например, у тренированных к спортивным нагрузкам людей умеренная работа увеличивает систолический объем с 103 мл и сердечный выброс с 6,6 л/мин в покое соответственно до 149 мл и до 16,9 л/мин, а при тяжелой - систолический объем - до 155 мл, минутный объем - до 24 л/мин. Изменение же величины числа сердечных сокращений составляет соответственно - 64 уд./мин в покое, 112 уд./мин - при умеренной и 159 уд./мин - при тяжелой работе. Следовательно, при нарастании физической нагрузки от умеренной до тяжелой рост сердечного выброса определяется увеличением числа сердечных сокращений. При выполнении работником физической работы разной тяжести существенное значение для реакции систем - сердечно-сосудистой, дыхания и величины энерготрат - имеет задействованная при общей, региональной или локальной физической нагрузке масса скелетных мышц (табл. 23.3).

Таблица 23.2. Распределение сердечного выброса в различных тканях организма человека (мл/мин) при легкой, средней тяжести и тяжелой работе и его изменение в процентах от исходной величины минутного объема крови

Органы и ткани организма	В покое	Вид физической работы		
		легкая	умеренная	тяжелая
Внутренние органы	13 507 (27 %)	1100 (12 %)	600 (3 %)	300 (1 %)
Почки	1100 (22 %)	900 (10 %)	600 (3 %)	250 (1 %)
Головной мозг	700 (14 %)	750 (8 %)	750 (4 %)	750 (3 %)

	%)	%)	%)	%)
Коронарный кровоток	200 (4%)	350 (4%)	750 (4%)	1000 (4%)
Мышцы	1000 (20%)	4500 (47%)	12 500 (71%)	22000 (88%)
Кожа	300 (6%)	1500 (15%)	1900 (12%)	600 (2%)
Другие ткани	350 (7%)	400 (4%)	400 (3%)	100 (1%)
Минутный объем крови	5000	9500	17 500	25 000

Таблица 23.3. Изменение функции систем организма человека при физической работе различной тяжести

Изменение показателей при разных физических нагрузках	Количественные критерии тяжести работ			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	легкая	средней тяжести	тяжелая	очень тяжелая
Частота сердечных сокращений (уд./мин) при работе				
а) общей	До 90	До 100	До 120	Более 120
б) регионарной	До 80	До 90	До 110	Более 110
в) локальной	До 80	До 85	До 95	Более 95
г) при операциях с преобладанием статической нагрузки	До 85	До 90	До 100	Более 100
Энерготраты (ккал/мин для лиц весом 70 кг) при работе:				
а) общей	До 2,5	До 4,5	До 7,5	Более 7,5
б) регионарной	До 2,1	До 2,8	До 4,2	Более 4,2
в) локальной	До 1,4	До 1,7	До 2,5	Более 2,5
Минутный объем дыхания (л) при работе:				
а) общей	До 12	До 18	До 30	Более 30
б) регионарной	До 11	До 14	До 21	Более 21
в) локальной	До 8	До 9	До 12	Более 12
Частота дыхания (цикл/мин) при работе:				
а) общей	До 22	До 25	До 30	Более 30
б) регионарной	До 20	До 22	До 27	Более 27
в) локальной	До 20	До 21	До 24	Более 24
Процент снижения выносливости мышц предплечья к статическому усилию к концу				

смены при работе:				
а) общей	10 До	До 20	30 До	30 Более
б) регионарной	15 До	До 25	35 До	35 Более
в) локальной	20 До	До 30	40 До	40 Более

Учащение сердцебиений у человека при выполнении им тяжелой работы может достигать 180-240 уд./мин. Оно обеспечивается разными механизмами: иррадиацией возбуждения от моторной зоны коры к сердечно-сосудистому центру; поступлением в него активирующей сигнализации от механорецепторов работающих мышц и отражением мощности выполняемой ими работы. К другим факторам, увеличивающим число сердечных сокращений, при этом относят: эмоциональное возбуждение при выполнении физической работы, вызывающее активацию симпатoadреналовой системы и увеличение концентрации катехоламинов в крови; воздействие на организм работника высокой температуры воздуха в условиях высокой температуры микроклимата в закрытых помещениях (например, в доменных и мартеновских цехах металлургических заводов). Так, выполнение одной и той же физической работы, увеличивающей потребление кислорода организмом работающих до 1,8 л/мин при температуре окружающей среды, равной 25 °С, вызывает рост числа сердечных сокращений до 139 уд./мин, а при 43 °С - до 160 уд./мин, что составляет увеличение числа сердечных сокращений более чем в 2 раза. После завершения легкой работы число сердечных сокращений возвращается к исходному уровню в течение 3-5 минут, после тяжелой - период восстановления может достигать нескольких часов.

Увеличение кровотока в работающих мышцах (см. табл. 23.2) у человека связано с раскрытием в них большего числа капилляров по сравнению с количеством последних в скелетных мышцах, находящихся в состоянии покоя. В артериолах и мелких артериях, питающих работающие мышцы, во время работы имеет место увеличение кровотока. Вместе с тем в неработающих скелетных мышцах, в тканях внутренних органов при этом повышается тонус кровеносных сосудов, уменьшается их просвет. Вследствие этого систолическое давление у человека при выполнении физической работы может возрастать до 150-200 мм рт. ст., что указывает на его определенную зависимость от мощности выполняемой работы. Диастолическое давление при данных изменениях систолического несколько снижается или остается без изменений. В результате растет пульсовое давление.

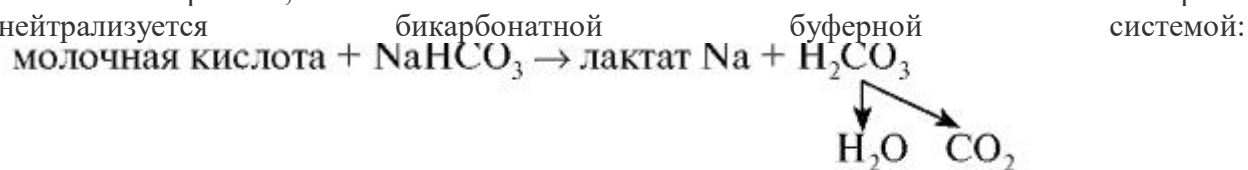
У лиц, постоянно занимающихся физической работой, в скелетных мышцах (например, четырехглавой мышце бедра) отмечен рост величины отношения плотности капилляров к площади мышечных волокон по сравнению с лицами того же возраста и пола, но не подвергающимся регулярным физическим нагрузкам. Количество и размеры митохондрий, число энзимов, обеспечивающих аэробное окисление в мышцах тренированных к физической работе людей, увеличивается по сравнению с мало тренированными людьми, что обеспечивает у первых при физических нагрузках большую аэробную продукцию АТФ без увеличения содержания молочной кислоты в крови. Это указывает на механизм покрытия энерготрат при данной нагрузке без роста образования энергии в ходе анаэробного гликолиза.

Важными факторами обеспечения энергией работающих тканей у лиц, занимающихся физическим трудом, являются увеличение артерио-венозной разницы по кислороду, увеличение способности скелетных мышц к аэробному синтезу АТФ, увеличение в них, а также в миокарде, массы миоглобина, рост кислородной емкости крови, увеличение образования 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах, облегчающих диссоциацию оксигемоглобина. Так, у физически активных лиц в

скелетных мышцах имеет место большая концентрация миоглобина по сравнению с не занимающимися тяжелым физическим трудом.

При повышении кислородного запроса миоцита миоглобин (Mg) способствует лучшему обеспечению его митохондрией кислородом, поскольку диссоциация $MgO_2 \rightarrow Mg + O_2$ происходит при много меньшем pO_2 в клетке, по сравнению с диссоциацией оксигемоглобина в крови. При pO_2 , равном 40 мм рт. ст., насыщение гемоглобина кислородом снижается до 70 %, миоглобин же сохраняет 95 % связанного с ним кислорода. При pO_2 , равном 20 мм рт. ст., миоглобин остается насыщен кислородом на 75 %, а гемоглобина - на 30 %. Наибольшее же количество O_2 высвобождается из связи с миоглобином, когда pO_2 в цитоплазме клетки снижается до 5 мм рт. ст. и ниже. Данное свойство миоглобина является важным для поддержания синтеза митохондриями АТФ, поскольку максимальная скорость потребления кислорода митохондриями в скелетных мышцах поддерживается вплоть до критического снижения pO_2 в клетке до 0,5-3,5 мм рт. ст.

Во время умеренной и особенно - тяжелой физической работы в крови работника растет pCO_2 , рН сдвигается в кислую сторону (результат увеличения концентрации CO_2 , накопления в крови молочной кислоты), растет температура крови вследствие повышенной продукции тепла в работающих скелетных мышцах. Воздействие вышеперечисленных факторов на молекулу гемоглобина облегчает быстрое высвобождение кислорода из связи с гемоглобином и дальнейшую диффузию O_2 из капиллярной крови в ткань, что характеризуется сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вниз и вправо (см. главу 9, рис. 9.4). Данный феномен называется эффектом Бора и является результатом уменьшения способности гемоглобина связывать кислород, что особенно выражено при снижении pO_2 от 40 до 20 мм рт. ст. Так, при работе, характеризуемой потреблением O_2 организмом человека, равным 2000 мл/мин, в смешанной венозной крови (в правом желудочке и легочной артерии) pCO_2 увеличивается до 70 мм рт. ст., а при потреблении кислорода, равном 3500 мл/мин, - до 80 мм рт. ст. Увеличение концентрации H^+ в крови оказывается особенно значимым при кратковременной, но интенсивной физической работе, которая обеспечивается энергией, образуемой в ходе анаэробного гликолиза. Накоплению H^+ в крови в этом случае способствуют как интенсивное образование молочной кислоты, так и рост продукции CO_2 в тканях при аэробном окислении. Концентрация молочной кислоты с 0,8 ммоль/100 мл крови в норме может увеличиваться до 32,1 ммоль/100 мл крови при кратковременной интенсивной мышечной работе, снижая рН крови до 6,8. При этом рН в скелетных мышцах сдвигается до 6,4 и может являться причиной болей в мышцах, вовлеченных в выполнение работы, после ее окончания. Накопление молочной кислоты в крови нейтрализуется



Часть лактата подвергается превращениям в неработающих скелетных мышцах, печени, почках.

Температура ядра тела у многих лиц может повыситься до 38,5 °С при выполнении физической работы, характеризуемой потреблением кислорода до 2 л/мин, даже в условиях нормальной температуры внешней среды.

Сродство гемоглобина к кислороду уменьшают также молекулы 2,3-ДФГ, образующиеся в эритроците в ходе анаэробного гликолиза. При интенсивной физической работе увеличение продукции 2,3-ДФГ в эритроците способствует диссоциации оксигемоглобина и большему снабжению кислородом работающих мышц. У лиц, выполняющих легкий физический труд или ведущих малоподвижный образ жизни, содержание 2,3-ДФГ в состоянии покоя составляет 13,75 ммоль/г гемоглобина. У лиц же,

занимающихся физическим трудом, и спортсменов, его содержание в эритроцитах, также определенное в состоянии покоя, составляет 16,8 ммоль/г гемоглобина, что обеспечивает большую диссоциацию оксигемоглобина и, следовательно, лучшее снабжение кислородом тканей у физически более активных лиц.

У человека, находящегося в состоянии физического покоя, из каждых 20 мл кислорода, содержащихся в 100 мл артериальной крови, из капилляров тканей экстрагируется 5 мл O_2 , т. е. 25 % O_2 . В ходе интенсивной мышечной работы человека благодаря возрастающей у него диссоциации оксигемоглобина экстракция O_2 из капиллярной крови увеличивается и может достигать 15-17 мл O_2 , т. е. до 85 % O_2 может извлекаться из артериальной крови и поступать в ткани.

При физической динамической работе, особенно тяжелой, у человека уменьшается объем плазмы крови (на 10-15 %), вызывая снижение объема циркулирующей крови и некоторое увеличение ее вязкости. Уменьшение объема плазмы при этом связано:

1) с увеличением фильтрации жидкости из капилляров в ткани, вызванной увеличением капиллярного давления, что является следствием повышения давления крови в венозных сосудах;

2) с увеличением осмолярности межклеточной жидкости вследствие накопления в ней осмотически активных метаболитов (молочная кислота, фосфаты, ионы К).

23.3. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ДЫХАНИЯ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЕ

Объем вентиляции легких линейно зависит от потребления кислорода организмом в условиях физической работы средней тяжести, повышающей потребление кислорода до 2 л/мин. При более напряженной физической работе эта зависимость нарушается: вентиляция легких может продолжать увеличиваться, хотя у работника максимальное потребление кислорода уже достигло предела и более не увеличивается. У большинства людей, занимающихся физическим трудом, вентиляция легких не превышает 100 л/мин, а частота дыхания увеличивается с 10-20 в минуту в покое до 30-40 в минуту во время работы. Глубина дыхания при этом обычно составляет 30-40 % от жизненной емкости легких (ЖЕЛ) работника. Поэтому чем больше ЖЕЛ у работника, тем больше у него величина дыхательного объема, характеризующего глубину дыхания.

Механизмами увеличения вентиляции легких при выполнении человеком физических нагрузок являются:

1) центральные и периферические нейрогенные механизмы - кортикальная активация, предшествующая выполнению работы, «запускающая» нейрональную сигнализацию от моторной коры к респираторным нейронам дыхательного центра; сигнализация, поступающая к дыхательному центру от механорецепторов, включающихся в работу скелетных мышц и суставов, от рецепторов легких и бронхиол, реагирующих на растяжение данных тканей;

2) химические агенты, активирующие центральные и периферические хеморецепторы, сигнализация от которых также активирует работу дыхательного центра (поступающие из тканей в кровь недоокисленные продукты - молочная и пировиноградная кислота, увеличение H^+ в спинно-мозговой жидкости);

3) рост температуры ядра тела, которая оказывает прямое стимулирующее действие на нейроны дыхательного центра.

В результате увеличения вентиляции легких, вызванной физической работой, в них возрастает использование кислорода - с 3-4 % при вентиляции легких в состоянии покоя человека до 4-8 % во время его работы, раскрытие во время работы большего, чем в состоянии покоя, числа капилляров. Благодаря этим процессам увеличивается разница pO_2 между альвеолярным воздухом и кровью легочных капилляров, а также площадь

газообмена, что облегчает оксигенацию крови в капиллярах альвеол. Одновременно возросшая суммарная поверхность легочных капилляров увеличивает диффузию CO_2 из капилляров в легочные альвеолы. Поскольку вентиляция легких обеспечивается работой дыхательной мускулатуры, затраты энергии на эту работу мышц нарастают по мере увеличения вентиляции легких. В результате при увеличении вентиляции легких, превышающей 50 л/мин, которая поддерживается вспомогательными дыхательными мышцами - лестничными, грудинно-ключично-сосцевидными, мышцами брюшного пресса, на эту мышечную работу расходуется до 10 % энергии величины основного обмена (в норме - от 1 до 2 %). Дальнейшее увеличение объема вентиляции, достигающее 80-100 л/мин, делает его малоэффективным для обеспечения энергетических нужд организма, так как возрастающее потребление кислорода используется на покрытие энергии работы самих дыхательных мышц.

Работа, при которой потребность в кислороде организмом удовлетворяется полностью, называется *работой в устойчивом состоянии*. При ней потребности возросшего аэробного метаболизма тканей обеспечиваются адекватным поступлением в них кислорода, уровень молочной кислоты в крови остается на постоянном уровне (0,8-1 ммоль/л, или 10 мг %). Этому способствует и то, что при работе в устойчивом состоянии часть кислорода идет на окисление продуктов анаэробного обмена. Такая работа может продолжаться десятки часов. Если же уровень потребности в кислородном запросе тканей не покрывается достаточным поступлением в них кислорода, возникающая активация анаэробного метаболизма, как дополнительного источника энергии (система гликоген - молочная кислота), приводит к увеличению концентрации молочной кислоты в крови до 20-60 мг%. Увеличение концентрации молочной кислоты в крови обозначается как *начало аккумуляции лактата в крови*, или *вентиляционный анаэробный порог*. У нетренированных людей рост лактата в крови возникает при 55-65 % от величины максимального потребления кислорода, у тренированных же лиц он происходит при 80 % от величины максимального потребления кислорода. Данное увеличение концентрации молочной кислоты в крови человека, выполняющего динамическую физическую работу, вызывает так называемую *дыхательную компенсацию*, развивающуюся вследствие сдвига рН крови в кислую сторону, вызванную накоплением в ней лактата. Поэтому дыхательная компенсация характеризуется почти параллельным увеличением концентрации молочной кислоты в крови и ростом минутной вентиляции легких. Следовательно, дыхательная компенсация вызвана увеличивающимся «вкладом» анаэробного метаболизма в обеспечение энергией выполняемой работы и возникает, если аэробный метаболизм не обеспечивает полностью энергетические нужды организма, вызванные работой большого объема.

Увеличенный газообмен не возвращается тотчас к дорабочему уровню после окончания работы, а сохраняется некоторое время после нее, лишь постепенно снижаясь до исходного уровня. Сохранение увеличенного газообмена после окончания работы называется *кислородным долгом*. Феномен кислородного долга объясняется увеличенным кислородным запросом тканей, необходимым для окисления накопившихся недоокисленных продуктов в ходе анаэробного обмена веществ. После прекращения работы, характеризовавшейся устойчивым состоянием, накопление недоокисленных продуктов - молочной и янтарной кислот, α -глицерофосфата, жирных кислот - невелико и кислородный долг, достигающий 4 л, ликвидируется полностью за 3-5 минут. На ликвидацию кислородного долга после интенсивной физической работы, достигающего почти 20 л, требуется до 15-20 минут. Молочная кислота, накопившаяся в период активации анаэробного метаболизма, быстро превращается в пировиноградную кислоту, НАДН и H^+ . Эти вещества окисляются, обеспечивая образование значительных количеств АТФ. Этот «энергетический ресурс» АТФ позволяет до 75 % пировиноградной кислоты вновь превращаться в глюкозу. Для расчета потребовавшегося организму человека для

выполнения определенной работы *общего кислородного запроса* суммируют величины потребления кислорода во время работы и во время восстановительного периода.

23.4. ФУНКЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ И УМСТВЕННОЙ РАБОТЕ

У лиц, выполняющих умеренную и особенно тяжелую динамическую мышечную работу (лесорубы, рыбаки), активируются функции симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной систем, повышающих активность мозгового вещества и коры надпочечников, систем транспорта кислорода, энергообмен. Так, уже через 10 секунд после начала физической работы в крови работников увеличивается концентрация адреналина и норадреналина, через 2 минуты - растёт секреция в кровь глюкокортикоидов (кортизона, кортикостерона), соматотропного гормона. С увеличением тяжести физической работы нарастает секреция клетками гипофиза пролактина, вазопрессина, эндорфинов, гормонов других эндокринных желез - глюкагона, тестостерона, свободной фракции тироксина и инсулина. Однако выраженность такого участия симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем при выполняемой работе зависит от ее мощности, тренированности человека, на него влияют условия труда. У адаптированного в ходе тренировок к тяжелой физической работе человека при ее выполнении (например, предельной по мощности работы на велоэргометре) у испытуемых отмечаются более высокие уровни норадреналина и адреналина в крови по сравнению с мало подготовленными к такой работе людьми.

Значительный выброс в кровь адреналина энергично активирует липопротеинлипазу, мобилизующую поступление свободных жирных кислот из жировых депо в кровь, и фосфоорилазу в печени, активирующую гликогенолиз и поступление из данного депо в кровь глюкозы. В результате в крови увеличивается содержание энергетических субстратов, обеспечивающих работу скелетных мышц и сердца. Во время продолжительной физической работы большой интенсивности имеет место торможение секреции инсулина поджелудочной железой благодаря угнетающему эффекту симпатической нервной системы, большим использованием инсулина скелетными мышцами, разрушением молекул инсулина, вследствие чего уровни инсулина и глюкозы в крови снижаются. Впоследствии при продолжающейся физической работе наблюдается снижение уровня адреналина, норадреналина и глюкокортикоидов в крови работника. Данное понижение секреторной активности мозгового вещества и коры надпочечников рассматривается как признак утомления и связывается с угнетением активности симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем под влиянием повышенной активности гиппокампа.

Физиологическое значение изменений секреции гормонов в кровь определяется их ролью в реализации адаптивных реакций организма (симпатoadреналовой, стресс-реакции), направленных на мобилизацию энергетических и пластических ресурсов организма и обеспечения ими прежде всего наиболее интенсивно работающих в ходе трудовых процессов человека систем транспорта кислорода (кровообращения, крови, дыхания), скелетных мышц, активации в этих тканях синтеза нуклеиновых кислот, энзимов, структурных белков, митохондрий, миоглобина, обновления мембран клеток этих тканей. Так, под влиянием адреналина увеличивается мобилизация гликогена и жира из депо, стимулируется работа сердца. Секреция кортикотропина активирует секрецию глюкокортикоидов, которые в свою очередь увеличивают мобилизацию жирных кислот из жировых депо и катаболизм белков, усиливая их использование в глюконеогенезе, что создает дополнительный источник глюкозы, сохраняет ее нормальный уровень в крови, при одновременно повышающейся скорости потребления глюкозы углеводзависимыми тканями - нервными клетками, эритроцитами. Глюкокортикоиды активируют функцию

натрий-калиевого насоса в мембранах миокарда и скелетных мышц, повышают работоспособность организма.

Соматотропный гормон повышает уровень работоспособности человека, оказывая благоприятное воздействие на скелетные мышцы, костную и соединительную ткани, мобилизацию жирных кислот, усиление глюконеогенеза. Секреция эндорфинов снижает чувство усталости, мышечную боль при длительной тяжелой работе. Секреция альдостерона нарастает при тяжелом физическом труде, сопровождаемом усиленным потоотделением, что поддерживает нормальное содержание натрия, калия и воды в плазме и межклеточной жидкости в условиях потерь солей и воды с потом. Повышенная секреция инсулина увеличивает поступление глюкозы в клетки скелетных мышц, усиливает ее катаболизм, активизирует транспорт жирных кислот и аминокислот в клетки.

У лиц, работа которых характеризуется психической напряженностью умственного труда и одновременно относительно незначительной мышечной активностью (летчики, водители городского транспорта, капитаны судов, штурманы, лекторы, преподаватели и др.), имеет место резкая активация секреции гормонов мозгового и коркового слоев надпочечников (например, у лиц данных специальностей зафиксировано увеличенное содержание адреналина в крови в 4-6 раз по сравнению с дорабочим состоянием). Усиленная секреция данных гормонов надпочечников (адреналина, глюкокортикоидов) в кровь повышает использование энергоресурсов нервными клетками, что активизирует умственную работоспособность человека, механизмы концентрации внимания. Одновременно эффект катехоламинов обуславливает вегетативные реакции: увеличивается число сердечных сокращений, минутные объемы дыхания и крови, кровотока в коже и потоотделение, что связано с повышенной теплоотдачей, вызванной активацией энергообмена гормонами надпочечников. Умственное утомление характеризуется снижением уровня глюкокортикоидов в крови, понижением эффективности умственной деятельности. Снижение кортикоидов в крови при умственном утомлении объясняется торможением гипофизарно-адренкортикальной системы.

23.5. УТОМЛЕНИЕ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ИЛИ УМСТВЕННОЙ РАБОТЕ

Утомление, вызванное интенсивной (или длительной) мышечной или умственной деятельностью, - временное уменьшение работоспособности, субъективно ощущаемое в виде усталости. Утомление характеризуется снижением количества и качества производимой работы, нарушением координации движений при выполнении работы, уменьшением силы скелетных мышц, замедлением скорости переработки информации, снижением концентрации внимания, сонливостью, чувством слабости.

Утомление длительно и энергично сокращающихся скелетных мышц возникает вследствие их понижающейся сократительной способности, связанной с:

- 1) истощением мышечных запасов энергоресурсов и уменьшением образования в них АТФ;
- 2) уменьшением числа ацетилхолиновых везикул в нервно-мышечном соединении, нарушающим передачу импульсов на мышечное волокно, что в свою очередь связано с частичным истощением запаса медиатора в пресинаптических терминалях;
- 3) с торможением синаптической передачи в нервно-мышечном соединении, развивающимся метаболическим ацидозом.

При умственной деятельности имеет место утомление синаптического проведения в ЦНС. Это утомление является результатом перевозбуждения синапсов, когда частота импульсов в постсинаптическом нейроне, возбужденном интенсивно поступающей

возбуждающей сигнализацией, постепенно снижается в течение нескольких миллисекунд или секунд.

Утомление синаптического проведения в нервных структурах, снижая повышенную возбудимость нейронов головного мозга, является защитным физиологическим механизмом против избыточной нервной активации при интенсивной умственной деятельности.

23.6. ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

При мышечной работе увеличение энергозатрат и обмена веществ повышают образование тепла в организме человека. Так, ходьба средней скорости повышает температуру тела на 0,5-0,6 °С, продолжительный бег - до 39-40 °С, тяжелая физическая работа - на 1-1,5 °С.

Потребление кислорода и температура ядра тела закономерно нарастают во время *работы возрастающей мощности*. Так, работа мощностью до 50 % от величины максимального потребления кислорода (МПК), производимая в комфортной температурной среде, увеличивает температуру ядра до 37,4 °С, а работа с 75 % потреблением кислорода от величины МПК повышает ее до 38,5 °С. Температура кожи при этом остается относительно неизменной, что обеспечивает эффективную отдачу тепла благодаря охлаждению кожи испаряющимся с ее поверхности потом. Во время тяжелой физической работы скорость потоотделения может достигать 1 л/час. Дополнительную тепловую нагрузку на организм работника может создавать и климат специальных помещений - *микроклимат* металлургической промышленности, на стекольных заводах, ткацких и бумажных фабриках, глубоких шахтах. При наличии внешней тепловой нагрузки тепло, образующееся в работающих мышцах, может еще более увеличивать температуру тела, если нарушится эффективность охлаждающего испарительного механизма и обеспечивающих его сосудистых компенсаторных реакций.

Работа человека на жаре требует от системы кровообращения выполнения двух задач:

- 1) обеспечить мышцы кислородом, чтобы поддержать в них возросший расход энергии;
- 2) обеспечить перенос кровью метаболического тепла от глубоких тканей к оболочке тела.

При этом кровоток в мышцах повышается до 13 л/мин, кожный - до 2,2 л/мин, а сердечный выброс - до 18 л/мин, что обеспечивается за счет уменьшения кровотока в висцеральных органах. Вазоконстрикция в висцеральных органах повышает общее периферическое сопротивление сосудов, что поддерживает на оптимальном уровне артериальное давление крови во время работы на жаре, обеспечивает достаточную перфузию сосудов головного мозга, препятствует развитию церебральной ишемии и артериальной гипотензии. Коронарный кровоток при работе на жаре может возрастать в четыре раза по сравнению с покоем.

Физическая нагрузка в жару сопровождается нарастанием доли анаэробного метаболизма во внутренних органах, что приводит к быстрому уменьшению запасов гликогена в этих тканях, нарастанию в них молочной кислоты. Этому способствует сниженная экстракция кислорода из крови в мышцах, так как, несмотря на возрастающий в них кровоток, большое количество крови из мышц шунтируется, не отдав кислород, к сосудам оболочки тела для рассеивания тепла. Накапливающиеся в крови кислые метаболиты истощают буферные основания, создавая условия для развития метаболического ацидоза.

Потери воды при работе в жару, например при очень жаркой погоде в пустыне, могут достигать 8-12 л/сутки с потом. Работа в жару при высокой влажности, когда испарительное охлаждение кожи снижено высоким давлением водяных паров в окружающем воздухе, приводит к большим потерям жидкости, но сопровождается минимальным испарением и охлаждением поверхности тела, повышая риск перегревания организма, теплового удара, если температура ядра тела повышается до 39 °С.

Значительная потеря жидкости с потом уменьшает объем плазмы и циркулирующей крови, что снижает величины конечного диастолического объема желудочков и систолического объема сердца, уменьшает кровоток в коже и, следовательно, потоотделение. Минутный объем не уменьшается вследствие компенсаторно нарастающего числа сердечных сокращений. В результате снижения эффективности механизмов, обеспечивающих выведение тепла из организма, увеличивается температура ядра тела. Поэтому поддержание на оптимальном уровне объемов плазмы и внеклеточной жидкости у человека в условиях работы на жаре сбалансированием потери и восполнения воды сохраняет функции кровообращения и продукцию пота. У человека, получающего достаточное количество жидкости, работоспособность в жару сохраняется на более высоком уровне, чем у работающего в состоянии дегидратации.

Потери пота при работе на жаре даже у адаптированных к ней людей могут истощать солевой запас организма на 13-15 г/сутки (2,3-3,4 г/л пота), вызывать гиповитаминоз водорастворимых витаминов С и В.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте труд физический и умственный, особенности того и другого. Раскройте понятие работоспособности человека. Какие существуют качественные критерии тяжести физического труда? Что такое утомление?

2. Охарактеризуйте потребность в энергообеспечении организма человека при разных видах трудовой деятельности и ее зависимость от энергетической стоимости трудовой нагрузки на организм.

3. Каково состояние сердечно-сосудистой системы, систем дыхания и крови при физической динамической работе?

4. Как эндокринная система человека реагирует на физическую и умственную работу?

5. Каковы особенности теплового состояния организма человека при физической динамической работе?

ГЛАВА 24. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА К ИЗМЕНЯЮЩИМСЯ УСЛОВИЯМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Все живые системы обладают способностью к приспособлению, т. е. обладают адаптивностью, или приспособляемостью.

Адаптация - физиологический процесс приспособления организма человека к изменяющимся условиям среды, к новым для него природным, производственным или социальным условиям. Факторы внешней среды, в ответ на действие которых развивается процесс адаптации и достигается состояние адаптации к ним организма, называются *адаптогенными факторами*. Процесс адаптации развивается, если адаптогенный фактор действует на организм постоянно или обладает определенной периодичностью своего действия. Процесс адаптации обеспечивают приспособительные механизмы - адаптивные реакции организма человека, направленные на устранение или ослабление функциональных нарушений в организме, вызванных воздействием на него неадекватных факторов среды. Оценка степени приспособления человека к жизни в измененной среде обитания положительна, если для него характерны нормальный темп старения организма, высокая продолжительность жизни, свойственная популяции, к которой относится индивидуум, воспроизведение здорового потомства. Социальной оценкой достигнутой адаптации организмом человека к новой среде обитания является высокая производительность труда. Адаптацию организма человека к новым климатическим условиям и биологическому окружению обозначают понятием *акклиматизация*.

Процесс, обратный адаптации, который возникает при воздействии на организм человека факторов среды, превышающих функциональные возможности систем организма адаптироваться к ним, вызывающий нарушение адаптивных реакций организма, называется *дезадаптацией*. Деадаптация приводит к *дисфункции*, т. е. нарушению функций системы, органа или тканей организма, характеризующемуся неадекватностью их ответа на воздействие факторов среды на организм.

Организм всегда сохраняет след, память об адаптации к неадекватным условиям среды - так называемую «вегетативную память», под которой понимают наличие готовых «программ» вегетативного ответа, сформированных в процессе предыдущего опыта адаптации организма к адаптогенному фактору. Вегетативная память делает более быстрым процесс повторной адаптации (*реадаптации*) организма к этим условиям среды. Например, память о сформировавшейся адаптации к жаркому, влажному климату в организме жителя средних широт, вернувшегося из тропиков в привычную среду обитания умеренного климата, сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев, облегчая адаптацию человека при возвращении в тропики. В основе вегетативной памяти лежат, в частности, возникшие в ходе адаптации организма к новым условиям среды изменения в нейронах гипоталамических ядер головного мозга, характеризующиеся увеличением количества РНК и белков в их цитоплазме.

Адаптация организма к воздействию факторов внешней среды может идти по *пассивному пути*, по типу толерантности (выносливость, устойчивость, терпеливость), который характеризуется снижением (экономизацией) энергетических трат организма, связанных с поддержанием гомеостаза.

Активный путь адаптации - связан с возрастанием энергетических затрат организма на поддержание гомеостаза, на компенсацию изменений во внутренней среде организма, вызванных воздействием факторов внешней среды. Например, на снижение температуры внешней среды в ночное время суток организм австралийского аборигена отвечает снижением метаболизма и температуры ядра тела (пассивный путь адаптации), а организм европейца - усилением метаболизма и теплопродукции (активный путь адаптации; рис. 24.1).

Организм человека обладает свойством *резистентности*, т. е. устойчивости или сопротивляемости к воздействию раздражителей большой силы (*стрессоров*) - механической травмы, боли, инфекции, физической работе большого объема и др., а также их разновидности - *экстремальных факторов*, т. е. *угрожающих жизнедеятельности организма географических факторов* окружающей среды (холод, жара, недостаток воды, изменения атмосферного давления, «магнитные бури», под которыми понимают колебания постоянного магнитного поля Земли, возникающие в результате вспышек на Солнце).

Различают *специфическую резистентность* - устойчивость по отношению к определенному фактору (например, иммунизированный противооспенной вакциной человек резистентен к инфицированию вирусом оспы) и *неспецифическую резистентность* организма - по отношению к различным факторам. Например, занятия спортом повышают не только резистентность организма человека к большим физическим нагрузкам, но и его устойчивость к недостатку кислорода (гипоксии). Резистентность организма обеспечивается его адаптивными реакциями на раздражитель. Адаптивные реакции организма также могут быть специфическими, если приспособление организма развивается к воздействию на него одного раздражителя, и *неспецифическими*, если физиологические системы организма (нервная, эндокринная, кровообращения и др.) отвечают общей системной реакцией при действии на организм человека различных по качеству и силе раздражителей. Так, при действии сильных, чрезвычайных раздражителей на организм в ЦНС развивается резкое возбуждение, сменяющееся запредельным торможением - *крайней мерой защиты*, проявляющейся в снижении возбудимости и чувствительности структур ЦНС к сильному раздражителю, так как адекватный ответ на этот раздражитель мог бы привести организм к гибели.

температура ядра тела (°C) и его метаболической продукции у австралийских аборигенов и европейцев в ночные часы в пустыне:

---- австралийские аборигены;

— европейцы.

Единицы измерения: Вт × м² - продукция тепла в ваттах на м² поверхности тела

24.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ БОЛЬШОЙ СИЛЫ

При адаптации организма человека к действию на него различной силы раздражителей внешней среды различают по характеру проявлений и механизмам развития нескольких *неспецифических адаптивных реакций организма*, «организуемых» нейрогормональными системами: *симпатоадреналовую реакцию*, *стресс-реакцию* (от англ. *stress* - напряжение), *реакцию тренировки* и *реакцию активации*. Все они повышают неспецифическую резистентность организма к изменяющим его жизнедеятельность факторам внешней среды.

Неспецифические адаптивные реакции - симпатоадреналовая и стрессреакция - развиваются при воздействии на организм различных стрессоров и характеризуются увеличенным поступлением в кровь и ткани адаптивных гормонов - катехоламинов, кортикостероидов, активирующих деятельность физиологических систем организма (кровообращения, дыхания, крови, иммунной системы, энергетического, водно-солевого обмена и др.), направленных на поддержание или восстановление нарушенного стрессором гомеостаза.

При воздействии стрессора на организм происходит быстрая активация симпатоадреналовой системы («запускающая» симпато-адреналовую реакцию) и системы гипоталамус - гипофиз - кора надпочечников («запускающей» стресс-реакцию), благодаря

одновременному возбуждению нервных центров головного мозга, регулирующих функцию этих систем. Центр, активация которого возбуждает симпатoadреналовую систему, расположен в продолговатом мозге - в голубом пятне (*locus coeruleus*) и является наиболее крупным скоплением норадренергических нейронов в головном мозге человека. Центр, активирующий систему гипофиз-кора надпочечников, локализован в медиодорсальной области паравентрикулярных ядер гипоталамуса и представлен в головном мозге человека скоплением мелких нейронов, секретирующих кортиколиберин. При действии на организм стрессора данные нейроны секретируют кортиколиберин, активирующий систему гипофиз - кора надпочечников, а сигнализация с терминалей этих нейронов на катехоламинергические нейроны голубого пятна активирует симпатoadреналовую систему. Возбуждающий эффект на катехоламинергические нейроны голубого пятна оказывает и кортиколиберин, секретируемый нейронами медиальной преоптической области гипоталамуса, вентромедиальных ядер.

Имеется несколько механизмов, активирующих секретирующие кортиколиберин нейроны гипоталамуса при воздействии на организм стрессора. Так, стрессоры (психоэмоциональное напряжение, боль, травма, кровопотеря и др.) вызывают сдвиги величин показателей внутренней среды организма. Сигналы об этих сдвигах, поступающие от центральных и периферических рецепторов, контролирующих показатели внутренней среды организма, к гипоталамусу, к коре головного мозга, ретикулярной формации, лимбической системе (гиппокамп, миндалевидный комплекс), стимулируют данные структуры головного мозга и активируют нейроны гипоталамуса, секретирующие кортиколиберин. Ключевая роль в активации нейросекреторных нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса принадлежит структурам лимбической системы и особенно миндалине. Активация последней стимулирует экспрессию иРНК кортиколиберина и секрецию данного гормона нейронами гипоталамуса, секрецию гипофизом кортикотропина и гормонов коры надпочечников.

При стрессе, вызванном инфекцией, макрофаги, фагоцитируя микроорганизмы, взаимодействуя с их липополисахаридным комплексом, резко усиливают секрецию интерлейкина-1 в тканевую жидкость и кровь. Интерлейкин-1, проникая в ткань головного мозга человека из плазмы крови через гематоэнцефалический барьер, стимулирует экспрессию иРНК кортиколиберина, его синтез и секрецию в нейронах медиодорсальной области паравентрикулярных ядер гипоталамуса. В свою очередь кортиколиберин стимулирует секрецию кортикотропина в гипофизе, усиливающего образование и секрецию в кровь глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников.

Симпатoadреналовая реакция

Симпатoadреналовая реакция «включает» срочные механизмы адаптации уже в первые минуты воздействия стрессора на организм человека. Например, интенсивная мышечная работа (бег, работа землекопа, лесоруба) сразу после начала ее вызывает симпатoadреналовую реакцию, усиливающую деятельность систем кровообращения, дыхания, мобилизацию энергоресурсов в организме. Симпатoadреналовая реакция при действии стрессора на организм развивается в результате рефлекторного возбуждения расположенных в области голубого пятна норадренергических нейронов, активирующих симпатический отдел вегетативной нервной системы. Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы стимулирует секрецию в кровь адреналина и норадреналина мозговым веществом надпочечников.

Адреналин:

- 1) повышает обеспечение энергетическими ресурсами и кислородом работающих мышц, сердца, ЦНС;
- 2) стимулирует образование глюкозы из гликогена, свободных жирных кислот из триглицеридов жировой ткани;
- 3) активирует функцию системы кровообращения, увеличивая число и силу сердечных сокращений, сердечный выброс и кровяное давление;

4) увеличивает минутный объем дыхания, уменьшая сопротивление воздухоносных путей при вентиляции легких (за счет расслабления гладких мышц бронхиол и увеличения их просвета);

5) увеличивает кислородную емкость крови за счет выброса в нее депонированных эритроцитов;

6) повышает свертываемость крови, что предупреждает значительную потерю крови при повреждении кровеносных сосудов;

7) облегчает восприятие сенсорной информации индивидуумом (расширяются зрачки, увеличивая поля зрения), что способствует развитию адаптивной поведенческой реакции, направленной на избегание или борьбу с угрожающей организму опасностью.

Активация функций перечисленных выше систем и метаболизма под влиянием адреналина осуществляется уже в первые минуты действия стрессора на организм, т. е. гормон способствует быстрой мобилизации энергетических ресурсов и систем транспорта кислорода (кровообращения, дыхания, крови), направленных на энергообеспечение тканей (головного мозга, сердца), восстановление нарушенного гомеостаза. Симпатoadреналовая реакция может рассматриваться как начальный этап стресс-реакции.

Стресс-реакция

Стресс-реакция обеспечивает развитие долговременной адаптации организма к длительному или часто повторяющемуся действию стрессора. Поэтому стресс-реакция является основой долговременного повышения резистентности организма к действию как вызвавшего ее развитие стрессора, так и к другим сильным раздражителям. Например, длительная тренировка человека к гипоксическим воздействиям повышает резистентность его организма и к мышечным нагрузкам большого объема. Развитие стресс-реакции связано с усилением секреции кортиколиберина нейронами медиодорсальной области паравентрикулярных ядер, ядер медиальной зоны гипоталамуса, резко усиливающего секрецию кортикотропина передней долей гипофиза и активации под влиянием последнего секреции кортикостероидов (кортизол, кортикостерон, альдостерон) надпочечниками в кровь.

Глюкокортикоиды:

1) усиливают эффекты катехоламинов, направленные на энергообеспечение тканей;

2) активируют глюконеогенез, стимулируют разрушение части лимфоидной ткани, в результате которого высвобождаются аминокислоты, используемые в глюконеогенезе;

3) препятствуют снижению проницаемости кровеносных сосудов, возникающему под влиянием биологически активных веществ, образующихся в поврежденных тканях (лейкотоксин, эксудин и др.);

4) подавляют воспаление;

5) производят анальгетический эффект;

6) понижают проницаемость гематоэнцефалического барьера, тем самым препятствуя поступлению в ЦНС токсических веществ, эндогенной и экзогенной природы (наркотиков и др.);

7) усиливают миграцию Т-хелперов в костный мозг, активирующих гранулоцитопоз, что увеличивает число нейтрофильных лейкоцитов в крови и повышает резистентность организма к инфекции, повреждению тканей;

8) угнетают выработку антител, что предупреждает аутоенсибилизацию организма (т. е. иммунизацию организма антигенами собственных поврежденных тканей, в результате чего образующиеся антитела начинают повреждать здоровые ткани собственного организма).

При развитии стресс-реакции, вызванной, например, физической работой большого объема, усиливается секреция тиреоидных гормонов, повышающих защиту от стрессовых повреждений миокарда и слизистых желудочно-кишечного тракта; вазопрессина, способствующего поддержанию объема циркулирующей крови; соматостатина, увеличивающего синтез белков в тканях.

При развитии стресс-реакции могут возникать не только приспособительные, адаптивные изменения в организме человека, но и выраженные расстройства его жизнедеятельности, характеризующиеся нарушением функций различных систем организма, даже с переходом в болезнь. Например, в современном обществе одной из распространенных форм стресса стал *эмоциональный стресс*, под которым понимают психоэмоциональное напряжение человека, развивающееся на стрессор-конфликтную ситуацию. Физиологический эмоциональный стресс - это нормальная реакция человека и животных на конфликтную ситуацию. Механизмы данной реакции развились и генетически закрепились в ходе эволюции, помогая выживанию организма, делая его устойчивым к психоэмоциональному напряжению в конфликтных ситуациях. Однако эмоциональное перенапряжение, длительно и часто повторяющийся эмоциональный стресс могут нарушать выработанные в эволюции адаптивные механизмы и приводить к развитию психосоматических заболеваний: психозов, неврозов, сопровождающихся дестабилизацией развития стадий сна, уменьшением длительности 5-сна; сердечно-сосудистых: аритмий, инфаркта миокарда, гипертонической болезни; для тяжелого стресса характерны эрозивные поражения слизистой желудка, вызывающие формирование кровоточащих язв. У некоторых практически здоровых людей при обследовании обнаруживаются очаги некроза миокарда и мелкие кисты в головном мозге (следствие нарушенного кровообращения в данном участке мозга) - следы бессимптомных («немых») инфарктов и инсультов, являющихся результатом перенесенных стрессов.

Различают положительные, физиологические (*эустресс* - от греч. «эу» - хороший) и отрицательные, патологические (*дисстресс* - от лат. «дис» - плохой) формы стресса. Переходу эустресса в дисстресс препятствуют *стресс-лимитирующие системы*, нейтрализующие, смягчающие отрицательные проявления стресс-реакции в тканях и системах организма.

24.2. СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Стресс-лимитирующие системы в организме человека подразделяют на центральные, ограничивающие развитие стресс-реакции на уровне центральной нервной системы, и локальные - в клетках и тканях, подвергающихся действию стрессовых гормонов и медиаторов.

Центральные стресс-лимитирующие системы - представлены дофаминергической (черная субстанция - стриатум) и серотонинергической системами мозга, NO-ергическими нейронами мозга, опиоидергической и ГАМК-ергической системами, гормоном эпифиза мелатонином; синтезирующимися в эмоциогенных зонах гипоталамуса олигопептидами: субстанция P, опиатные гормоны β -эндорфин и др.), пептид, вызывающий 5-сон. Перечисленные антистрессовые системы «включаются» в организме человека одновременно с началом развития стресс-реакции.

Дофаминергическая система при стрессе снижает активацию симпатoadреналовой системы, активирует NO-систему в головном мозге, сердце, кровеносных сосудах. При действии стрессора NO-ергические нейроны, иннервирующие надпочечники, снижают продукцию катехоламинов и выброс норадреналина в кровь хромаффинными клетками. Симпатические же нейроны, возбужденные при стрессе, наряду с норадреналином в своих терминалях выделяют NO, угнетая выброс норадреналина из симпатических нервных окончаний. Стресслимитирующий эффект оксида азота связан также с его способностью тормозить свободнорадикальное окисление, повышая активность и синтез антиоксидантных ферментов, активировать синтез белков теплового шока.

Меньшая устойчивость человека к эмоциональному стрессу может быть следствием сниженного функционирования серотонинергической системы мозга. Более часто

возникающее у женщин, чем у мужчин депрессивное состояние при хроническом эмоциональном стрессе объясняется большим, чем у мужчин, дефицитом серотонина в головном мозге, вероятно, обусловленным сниженной активностью фермента триптофангидроксилазы-2, под влиянием которого в головном мозге образуется серотонин. В результате снижается влияние серотонина на лимбическую систему мозга.

Усиленная секреция и повышенное содержание β -эндорфина, лейэнафилина, других опиоидных пептидов в структурах головного мозга, в том числе в гипоталамусе, в надпочечниках при стрессорных воздействиях, связанных, например, с физическими нагрузками, повышают устойчивость и физическую работоспособность организма человека, способствуют его адаптации к ним. Опиоидные пептиды повышают порог болевой чувствительности, оказывая анальгезирующий эффект.

В ткани головного мозга под влиянием стрессора одновременно активируется как секреция кортиколиберина нейронами гипоталамуса, так и секреция мелатонина эпифизом. Мелатонин, в свою очередь, угнетает выработку кортиколиберина в гипоталамусе, кортикотропина - в гипофизе и стероидных гормонов - в коре надпочечников, снижая интенсивность стресс-реакции; повышает продукцию субстанции P, также угнетающей секрецию кортиколиберина в гипоталамусе; активирует ГАМК-ергическую систему и выработку эндогенных опиоидных гормонов в тканях головного мозга. Образующийся из ГАМК тормозной метаболит - гаммаоксимасляная кислота (ГОМК) понижает возбудимость нервных центров, ответственных за развитие стресс-реакции.

Локальные стресс-лимитирующие системы. Защита организма от повреждений, возникающих на клеточном и тканевом уровнях при стрессе, осуществляется белками теплового шока. Своим названием белки теплового шока обязаны тому, что впервые они были обнаружены в клетках, подвергнутых тепловому воздействию. Однако ныне установлено, что синтез данных белков в клетках увеличивается при самых разных стрессорных воздействиях - при гипоксии, ишемии, инфекции, воспалении, лихорадке, токсических воздействиях на организм (инсектицидов, пестицидов) и т. д. Наиболее выражено клетки тканей при стрессах насыщены белками теплового шока с молекулярной массой 70 кДа.

Экспрессия генов и синтез данных белков регулируется особым «фактором транскрипции белков теплового шока». Синтез последнего активируется при воздействии на клетку внутри- и внеклеточных стрессорных раздражителей (увеличение температуры, токсические органические и неорганические химические соединения, микробные токсины, нарастание формирования активных радикалов кислорода и т. д.). Защитный эффект белков теплового шока объясняется их способностью связываться с конформационно измененными внутриклеточными белками и либо восстанавливать их функции, либо способствовать их переносу в протеосомы, где происходит их деградация. В результате клетки миокарда, эндотелия, гладких мышц сосудов, нейронов головного мозга и других тканей оказываются защищенными от отрицательного действия на них поврежденных белков, стимулируется репарация клеток.

При стрессе имеет место значительное усиление генерации в тканях головного мозга, слизистой оболочки желудка и других активных форм кислорода и образующихся при их участии свободных радикалов - супероксида (O_2^-), гидроксильного радикала и др., которые повреждают мембранные структуры клеток, липиды, белки, ДНК, вызывают гибель нейронов, клеток слизистой желудка и желудочные кровотечения. Препятствует образованию данных радикалов система естественных антиоксидантов, представленная антиоксидантными ферментами - группой супероксиддисмутаза, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами А, С, К, Р, α -токоферолом, низкомолекулярными соединениями - трансферрин, мочева кислота, карнозин (гистидинсодержащий дипептид), химическими элементами - селен, цинк, обладающими антиоксидантными свойствами.

При стрессе, вызванном инфекцией, эмоциональном стрессе повышенная секреция нейтрофильными лейкоцитами дефензинов подавляет «гиперпродукцию» глюкокортикоидов надпочечниками, блокируя действие кортикотропина на рецепторы клеток коркового слоя надпочечников и снижая угнетающее действие глюкокортикоидов на иммунную систему, уменьшает риск развития состояния иммунодефицита.

Glut-1 и Glut-4. В результате экспрессии этих генов в клетке резко активируется энергопродукция Glut-4 (в ходе гликолиза); генов сосудистого эндотелиального ростового фактора и PDGF, индуцирующих развитие и рост новых кровеносных сосудов; гена NO-синтетазы, усиливающей вазодилатацию тканей; эритропоэтина в перитубулярных клетках почек и его рецепторов на эритроидных клетках-предшественницах, что активирует продукцию эритроцитов, увеличивающую кислородную емкость крови.

Таким образом, отвечая на действие стрессора, организм «включает» генетически предопределенные механизмы приспособления к нему - симпатoadреналовую и стресс-реакцию и лимитирующие их развитие антистрессовые механизмы, что предупреждает переход эустресса в дисстресс. В результате совокупной деятельности данных механизмов поддерживается стабильность внутренней среды организма в ходе возникающих адаптивных изменений в его системах, что обеспечивает адаптацию целого организма к воздействию экстремальных факторов внешней среды.

24.3. ДИСТРЕСС

Если стрессор действует на организм длительно, если сила раздражителя велика и полная адаптация к его действию не происходит или же активность антистрессовых механизмов оказывается недостаточной для устранения отрицательных следствий стресса, то эустресс переходит в дисстресс. Дисстресс резко повышает риск развития заболевания.

Чрезмерная выраженность стресс-реакции, т. е. дисстресс, вызванный, например, микробной инфекцией, провоцирует мощную секрецию нейтрофильными лейкоцитами, макрофагами и моноцитами в кровь и тканевую жидкость супероксидных радикалов. Последние резко усиливают перекисное окисление липидов мембран Т- и В-лимфоцитов, влекущее снижение активности их мембранных ферментов (Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы, аденилатциклазы), повышение проницаемости клеточных и субклеточных мембран, снижение чувствительности лимфоцитов к гормональной и нервной регуляции. В результате функция данных иммунокомпетентных клеток нарушается, как следствие - угнетается иммунный ответ организма на инфекцию, у больных имеет место развитие «суперинфекции», делающей крайне тяжелым течение инфекционного заболевания. При физиологическом же стрессе, вызванном умеренной микробной инфекцией, также имеющее место перекисное окисление липидов мембран иммунокомпетентных клеток поддерживает обновление мембран, клеточное деление и синтез биоактивных веществ в лимфоцитах, активирует эти клетки, что способствует развитию адекватной иммунной реакции организма человека на инфекцию, и последняя уничтожается антителами и клетками иммунной системы.

24.4. ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Сочетание защитных реакций, возникающих в организме при воздействии стрессора, получило название «*общего адаптационного синдрома*», который характеризуется тремя последовательно развивающимися стадиями (рис. 24.2).

Первая стадия (реакция тревоги) может развиваться в течение 24-48 часов после действия стрессора на организм. В ее развитии выделяют две фазы - *шока* и *противошока*. В фазу шока нарушаются функции ряда систем организма (нервной системы, кровообращения, дыхания, водно-солевого обмена, терморегуляции, метаболизма и др.), вызывающих нарушение гомеостаза.

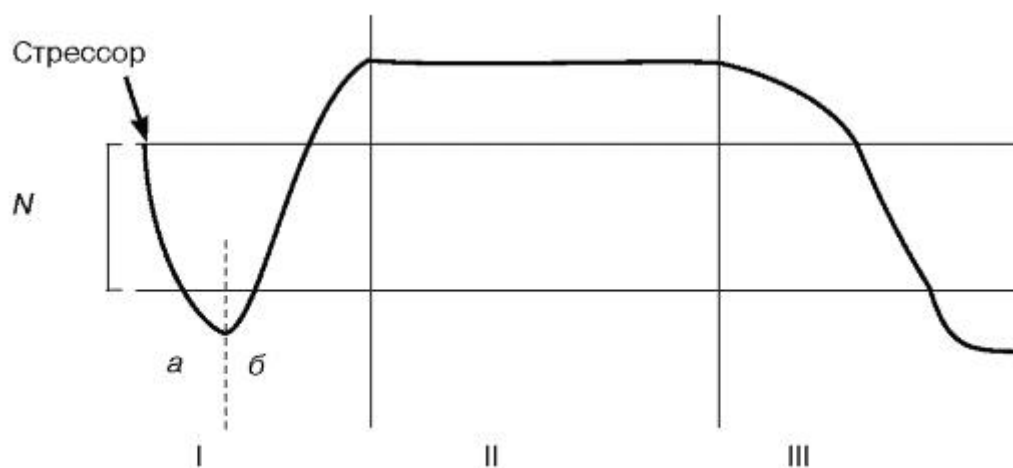


Рис. 24.2. Изменение резистентности организма в разные стадии его общего адаптационного синдрома: *N* - границы нормального уровня резистентности организма. I - стадия тревоги; II - стадия резистентности; III - стадия истощения; фазы шока: *a* - фаза шока; *б* - фаза противошока (пояснение в тексте)

Поэтому фаза шока характеризуется гипотонией (понижением кровяного давления), гипотермией (понижением температуры «ядра» тела), угнетением функций центральной нервной системы, повышением проницаемости клеточных мембран, явлениями катаболизма, вызывающими исхудание, отрицательным азотистым балансом, гипогликемией, лейкопенией, лимфо- и эозинопенией, уменьшением массы вилочковой железы и лимфатических узлов, нарушением целостности слизистой тонкого кишечника и желудка, кровоизлияниями в нее. В результате резистентность организма к стрессору снижается, что может вызвать нарушение его жизнедеятельности. Поэтому организм не может длительное время находиться в фазе шока и погибает в первые часы или дни действия на него стрессора, если не развивается фаза противошока.

В эту фазу мобилизуются приспособительные ответы физиологических систем организма в ходе симпатoadреналовой реакции и активации системы гипофиз - кора надпочечников. В крови повышается содержание адреналина, кортикотропина и кортизола. Под влиянием кортикотропина увеличивается масса коры надпочечников с усилением в них (особенно в пучковой зоне надпочечников) митотической и пролиферативной активности. Действия гормонов надпочечников в фазе противошока вызывают сдвиги, идущие в направлении, обратном фазе шока: повышаются кровяное давление и температура тела, понижается проницаемость клеточных мембран, развивается гипергликемия и т. д., которые ведут к восстановлению нарушенного гомеостаза и обуславливают переход фазы противошока во вторую стадию - *стадию резистентности*, повышающую устойчивость организма к действующему на него стрессору.

В стадию резистентности преобладают анаболические процессы (т. е. процессы биосинтеза) в различных тканях организма, что способствует их восстановлению после повреждения под влиянием стрессора, регистрируется максимальная активность эпифиза, интенсивно секретирующего мелатонин, секреты пептидной природы, снижающие отрицательное проявление стресс-реакции. В стадии резистентности для организма характерно повышение устойчивости не только к стрессору, вызвавшему развитие общего адаптационного синдрома, но и к другим сильным раздражителям, которые могут воздействовать на организм в стадии резистентности, т. е. имеет место так называемая *перекрестная резистентность*. Стадия резистентности приводит к поддержанию нормального существования организма в новых для него условиях.

Если же стрессор продолжает действовать на организм, а его антистрессорные механизмы оказываются недостаточно эффективными, то эустресс переходит в дисстресс,

и может развиваться третья стадия - *стадия истощения*, которая приводит к заболеваниям организма, к раннему его старению и даже гибели организма.

24.5. РЕАКЦИЯ ТРЕНИРОВКИ И РЕАКЦИЯ АКТИВАЦИИ

Данные формы адаптационных реакций имеют место в организме человека в ответ на действие раздражителей слабой и средней силы интенсивности. При действии на организм слабых, пороговых раздражителей (систематические занятия физической культурой, утренняя физическая зарядка, водные процедуры) организм человека отвечает формированием адаптивной реакции, получившей название *реакции тренировки*. В ходе ее повышается активность защитных систем организма (иммунной системы, неспецифических факторов резистентности); возрастает устойчивость организма человека к простудным заболеваниям, усиливается противоопухолевая резистентность организма. При реакции тренировки умеренно активируется секреторная функция передней доли гипофиза и контролируемых ее гормонами периферических эндокринных желез (половых, щитовидной железы), что усиливает обмен веществ в организме человека.

При действии на организм раздражителей средней силы происходит развитие «*реакции активации*» защитных систем организма, которая, однако, не носит характера их патологической гиперфункции. Реакция активации возникает, например, под влиянием «адаптогенов» - в результате приема человеком настойки женьшеня, эутерококка колючего, золотого корня, эфедрина и др. Ее главной чертой является резкая активация тимико-лимфатической системы (в противоположность инволюции этой системы, возникающей в стадию тревоги, вызванной действием стрессора), с гиперплазией лимфоидной ткани, активацией клеточного и гуморального иммунитета, системы фагоцитирующих мононуклеаров. Реакция активации, адаптируя организм человека к воздействию перечисленных раздражителей средней силы, повышает его устойчивость к инфекции и токсическим веществам, препятствует развитию опухолей в организме человека.

24.6. СРОЧНАЯ И ДОЛГОВРЕМЕННАЯ АДАПТАЦИЯ

При *кратковременном* воздействии экстремальных факторов на организм они компенсируются резервными возможностями человека (например, в ответ на жару возрастает секреция пота, усиливающая испарительный термолиз).

При *длительном* воздействии экстремальных факторов на организм человека функциональные перестройки определяются совместным включением процессов, поддерживающих гомеостазис, их силой и продолжительностью. Например, при длительном действии холода на организм человека повышается продукция катехоламинов и тироксина, резко активирующих несократительный термогенез, температура ядра тела повышается.

Адаптационные реакции организма осуществляются в виде срочной и долговременной адаптации. *Срочная адаптация* возникает в организме человека как реакция физиологических систем на действие раздражителя большой силы. Она развивается на основе ранее сформировавшихся приспособительных механизмов физиологических систем организма (кровообращения, дыхания, крови и др.) к среднему по интенсивности действию на организм фактору среды, например, постоянно выполняемой человеком умеренной по интенсивности физической работы. Под действием раздражителя большой силы (например, работы большой интенсивности и объема) органы и системы, неадаптированные к такой физической нагрузке, функционируют на пределе их физиологических возможностей, почти при полной мобилизации функциональных

резервов. Однако срочная адаптация не обеспечивает организму человека оптимальной адаптации, так как при ней не успевают развиться приспособительные изменения в клетках тканей органов (сердце, скелетные мышцы), обеспечивающих организму выполнение работы большого объема. Так, например, при беге на длинную дистанцию у нетренированного человека могут быть зарегистрированы близкие к максимуму показатели работы физиологических систем - кровообращения и дыхания. Однако при отсутствии адаптации к данной физической нагрузке физическая работоспособность нетренированного человека ограничивается недостаточно быстрым ходом окислительного фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц, не обеспечивающим образования количества молекул АТФ, необходимого для выполнения скелетными мышцами работы, связанной с длительным бегом.

Долговременная адаптация организма человека к действию раздражителя большой силы развивается постепенно, в результате длительного, постоянного или многократно повторяющегося действия на организм факторов среды большой интенсивности. В ходе ее развития активируются морфогенетические, биосинтетические процессы в тканях органов, наиболее интенсивно функционирующих при адаптации организма к действию определенного сильного раздражителя. Например, интенсивные физические тренировки вызывают рабочую гипертрофию сердца, в его ткани увеличивается масса миоглобина, количество митохондрий, усиливающих процессы окисления и образования энергии («сердце атлета»), увеличивается продукция 2,3-дифосфолипидов в эритроцитах, что облегчает диссоциацию оксигемоглобина, способствуя лучшему снабжению тканей кислородом. Увеличение рабочей мощности систем транспорта кислорода облегчает организму выполнение работы большого объема на основе возросших функциональных возможностей его систем. По существу долговременная адаптация к факторам среды большой интенсивности развивается на основе *длительной и многократной реализации срочной адаптации* к этим факторам. В результате организм приобретает новое качество - из неадаптированного превращается в адаптированный, что делает его способным, например, к выполнению физической работы в объеме и продолжительности, невозможных для осуществления нетренированным человеком.

24.7. НОРМА АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ, ДЕЗАДАПТАЦИЯ, ПЕРЕКРЕСТНЫЕ АДАПТАЦИИ

Норма адаптивной реакции - это пределы изменения ответов систем организма человека, возникающих под влиянием действующих на организм факторов внешней среды, при которых не нарушаются структурно-функциональные связи систем организма и их взаимодействие со средой. Превышение нормы адаптации организма вызывают явления *дезадаптации*, которая может вызывать патологические изменения в организме. Например, у спортсменов, адаптированных к большим физическим нагрузкам (марафонцы), могут регистрироваться признаки очагового кардиосклероза (т. е. развития участков соединительной ткани в миокарде), вызывающие нарушение работы сердца у спортсмена во время бега.

Выделяют *эволюционную* (филогенетическую) и *онтогенетическую*, или *индивидуальную* формы адаптации. *Эволюционная адаптация* человеческой популяции иллюстрируется наличием генотипических и фенотипических различий у рас и народов. Например, различия между расами касаются пигментации кожи. Приспособлению древних людей к условиям севера, где мало ультрафиолетовых лучей, способствовала светлая кожа, которая лучше их пропускает. *Онтогенетическая адаптация*, протекающая с момента рождения организма и до конца жизни, позволяет организму индивидуально приспосабливаться к меняющимся факторам среды. Так, у жителя средних широт основной обмен повышается с понижением

температуры воздуха зимой и снижается при повышении температуры внешней среды летом.

В жизни человека могут иметь место случаи так называемых *перекрестных форм адаптации*, когда организм, адаптированный к одному экстремальному фактору, подвергается воздействию другого экстремального фактора, к которому человек не был адаптирован. В этом случае уровень предшествующей адаптации организма к первому из экстремальных факторов существенно повышает устойчивость организма к воздействию второго из них. Например, у людей, адаптированных к физической работе большого объема, повышена устойчивость к высотной гипоксии благодаря увеличению рабочей мощности систем транспорта кислорода, развившихся в ходе адаптации организма к физическим нагрузкам.

Обратимость процессов адаптации

Прекращение действия экстремальных факторов вызывает в организме человека развитие *деадаптации*, т. е. процесса постепенного (в течение нескольких дней, недель или месяцев) исчезновения развившихся в тканях различных систем организма адаптивных морфологических и биосинтетических изменений, самой адаптации с возвратом функций к условной норме. Например, при спуске альпинистов с гор на равнину возросшая у них под влиянием высотной гипоксии во время пребывания в горах кислородная емкость крови (за счет повышенной продукции эритроцитов и массы гемоглобина, стимулированной интенсивным образованием эритропоэтина почками под влиянием гипоксии) возвращается к величинам, регистрируемым у них до подъема в горы (следствие снижения продукции эритропоэтина до нормальных величин почками благодаря устранению действия гипоксии на организм).

Контрольные вопросы

1. Как происходит физиологическая адаптация человека, и каковы ее особенности при действии слабых, умеренных и сильных раздражителей (стрессоров - в том числе экстремальных воздействий) окружающей среды на организм человека? Раскройте понятие деадаптации и реадаптации.

2. Охарактеризуйте неспецифические адаптивные реакции: симпато-адреналовую и стресс-реакцию. Каковы нейрогуморальные механизмы их развития? Опишите общий адаптационный синдром.

3. Дайте характеристику систем естественного предупреждения стрессповреждения: ГАМК-ергической, дофаминергической, серотонинергической систем; системы опиатных пептидов; локальных стресс-лимитирующих систем (боли и теплового шока); системы простагландинов, антиоксидантной системы.

4. Что такое срочная и долговременная адаптация, норма адаптивной реакции? Раскройте понятие дистресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своей Нобелевской речи 12 ноября 1904 года Иван Петрович Павлов сказал: «В сущности, нас интересует в жизни только одно - наше психическое содержание. Его механизм, однако, и был, и сейчас еще окутан для нас глубоким мраком. Все ресурсы человека: искусство, религия, литература, философия и исторические науки - все объединилось, чтобы пролить свет в эту тьму. Но в распоряжении человека есть еще один могучий ресурс - естествознание с его строго объективными методами. Эта наука, как мы все знаем, делает каждый день гигантские успехи». Призыв великого физиолога может стать программным для всего последующего развития исследовательской деятельности человека.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Основная
Основы физиология человека: в 3 т. / под ред. Б. И. Ткаченко. - СПб., 1994-1998.
Физиология человека / под ред. Н. А. Агаджаняна, В. И. Циркина. - СПб.: Соткис, 1998.
Физиология. Основы функциональных систем / под ред. К. В. Судакова. - М.: Медицина, 2000.
Физиология человека / под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. - М.: Медицина, 2003.
Нормальная физиология человека / под ред. Б. И. Ткаченко. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Медицина, 2005.
Физиология человека / под ред. В.М. Смирнова. - М. : Медицина. 2001.
- Дополнительная
Анохин П. К. Очерки физиологии функциональных систем. - М., 1975.
Атлас по нормальной физиологии / под ред. Н. А. Агаджаняна. - М.: Медицина, 1986.
Батуев А. С. Высшая нервная деятельность. - М.: Высшая школа, 2001.
Галактионов В. Г. Иммунология. - 3-е изд. - М.: Академия, 2004.
Гранит Р. Основы регуляции движений / пер. с англ. - М.: Мир, 1973.
Држевецкая И. А. Основы физиологии обмена и эндокринной системы. - М., 1983.
Иванов Л. Б., Макаров В. А. Лекции по клинической реографии. - М.: МБН, 2000.
Индивидуальный мозг / под ред. П. В. Симонова. - М.: Наука, 1993
Избранные лекции по современной физиологии / под ред М. А. Островского, А. Л. Зефирова. - Казань, 2010.
Моисеева Н. И., Сысоев В. М. Временная среда и биологические ритмы. - Л., 1981.
Мурашко В. В., Струтынский А. В. Электрокардиография. - М., 1991.
Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. - 2-е изд. - М., 2008.
Сеченов И. М. Рефлексы головного мозга. - М., 1963.
Симонов П. В. Лекции о работе головного мозга. - М.: Ин-т психологии РАН, 1998.
Словарь физиологических терминов / под ред. О. Г. Газенко. - М.: Наука, 1987.
Современный курс классической физиологии / под ред. Ю. В. Наточина, В. А. Ткачука. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
Судаков К. В. Физиология, основы и функциональные системы. - М., 2001.
Смирнов В. М. Нейрофизиология детей и подростков. - М.: Академия, 2000.
Смирнов В. М., Будылина С. М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность. - М.: Академия, 2003.
Ухтомский А. А. Принцип доминанты. - М., 1952.
Физиологические основы здоровья человека / под ред. Б. И. Ткаченко. - СПб.; Архангельск, 2001.
Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина. - М., 2008.
Шульговский В. В. Физиология центральной нервной системы. - М.: МГУ, 1997.
Яковлев В. Н. Нормальная физиология: уч. пособие. - Воронеж, 2001.