

у ч е б н и к

Медицинская физиология по Гайтону и Холлу



ДЖОН Э. ХОЛЛ



ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ
НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Медицинская физиология по Гайтону и Холлу

13TH EDITION

Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology

John E. Hall, PhD

Arthur C. Guyton Professor and Chair
Department of Physiology and Biophysics
Director, Mississippi Center for Obesity Research
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

ELSEVIER

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ
НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Медицинская физиология по Гайтону и Холлу

Джон Э. Холл

Артур К. Гайтон
Профессор и заведующий кафедрой
физиологии и биофизики, директор Центра
исследования ожирения в Миссисипи,
Медицинский центр Университета Миссисипи,
Джексон, Миссисипи



Москва
Логосфера
2018

УДК 612
ББК 28.707.3
Х-720

Данное издание представляет собой перевод с английского оригинального издания **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th edition** by **John E. Hall, PhD**. Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier Inc.

Научное редактирование перевода

Кобрин Владимир Исаакович,

доктор медицинских наук, профессор

Галагудза Михаил Михайлович,

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,

директор Института экспериментальной медицины

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Умрюхин Алексей Евгеньевич,

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой

нормальной физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский

государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

Перевод с английского

Зоненко О.Г. (главы 63–67), *Кузнецова Т.Е.* (главы 4–8, 33–62, 85),

Монгуш М.И. (главы 68–84), *Образцова Е.Н.* (главы 1–3),

Свешников Д.С. (25–32), *Трубецкая Л.В.* (главы 9–24)

Х-720 Холл, Дж.Э.

Медицинская физиология по Гайтону и Холлу / Дж.Э. Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрин, М.М. Галагудзы, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. — М.: Логосфера, 2018. — 1328 с. : ил. : 21,6 см.

ISBN 978-5-98657-060-0

В новом издании классического учебника «Медицинская физиология» сохранены все традиции Артура К. Гайтона и Джона Э. Холла в представлении ключевых концепций физиологии. Учебник разделен на короткие и легко читаемые главы, содержит много таблиц и рисунков (свыше 1200) для анализа информации, охватывает все главные системы организма человека и отражает самые последние сведения в области медицинской физиологии. Обсуждение основных концепций сопровождается клиническими примерами и описаниями молекулярно-клеточных механизмов, важных с точки зрения практической медицины. Особое внимание уделяется взаимодействию главных систем организма, вопросам гомеостаза и патофизиологическим проблемам.

Данное издание в первую очередь предназначено для студентов и аспирантов медицинских и биологических факультетов высших учебных заведений.

УДК 612
ББК 28.707.3

Предупреждение. Знания и практический опыт в области медицинской физиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. Практикующим врачам и исследователям нужно полагаться на собственный опыт и знания в оценке информации и применении методов, описанных в данной книге. При использовании этой информации или методов следует учитывать как собственную безопасность, так и безопасность тех, перед кем они несут профессиональную ответственность. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения

рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только специалист, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. В полном соответствии с законом ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям и собственности в связи с использованием материала, содержащегося в этой книге.

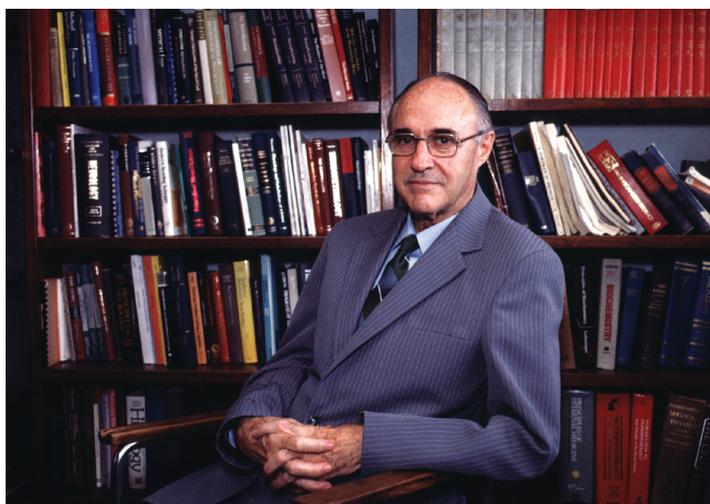
Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя.

ISBN 978-5-98657-060-0 (рус.)
ISBN 978-1-4557-7005-2 (англ.)

© Elsevier Inc., 2016
© ООО «Логосфера», перевод,
оформление русского издания, 2018

Членам моей семьи
за поддержку, терпение,
понимание и любовь

Артуру К. Гайтону
за его исследования,
полные творчества и новизны,
преданность образованию,
способность увлекать физиологией
и за роль вдохновителя многочисленных
учеников и последователей



*Артур К. Гайтон, доктор медицины
1919–2003*

Памяти автора

Внезапная гибель доктора А.К. Гайтона в автомобильной катастрофе 3 апреля 2003 г. ошеломила и опечалила всех, кому посчастливилось знать его. Артур Гайтон был гигантом в области физиологии и медицины, лидером среди лидеров, великим учителем мирового уровня и вдохновляющим примером для подражания.

Артур Гайтон родился в Оксфорде в семье доктора Билли С. Гайтона — весьма уважаемого специалиста по болезням глаз, уха, горла и носа, позднее ставшего деканом Медицинской школы Университета Миссисипи, и Кейт С. Гайтон — преподавателя математики и физики, которая до брака была миссионером в Китае.

В детстве и юности Артур любил наблюдать за работой своего отца в клинике, играть в шахматы и обмениваться сюжетами с Уильямом Фолкнером, строить парусные шлюпки (одну из которых он позднее продал Фолкнеру). Кроме того, он создавал бесчисленные механические и электрические устройства, которые продолжал делать в течение всей жизни. Его блестящий ум проявился рано — он стал первым учеником в своем классе в Университете штата Миссисипи. Позднее Артур Гайтон был лучшим студентом Гарвардской медицинской школы, а затем аспирантом, когда начал осваивать хирургию в главном госпитале штата Массачусетс.

Его медицинское образование дважды прерывалось: сначала в связи со службой во флоте во время Второй мировой войны, затем в 1946 г. из-за поразившего его полиомиелита во время последнего года прохождения вторичной специализации. Паралич правой ноги, левой руки и мышц плечевого пояса привел его в курортный город Уорм-Спрингс, где А.К. Гайтон лечился девять месяцев. Здесь он применил свой изобретательный ум для создания первого моторизованного инвалидного кресла с рычагом управления, подъемника с мотором для больных, специального фиксирующего устройства для ног и других аппаратов, предназначенных для инвалидов.

А.К. Гайтон вернулся в Оксфорд, где посвятил себя преподавательской и научной деятель-

ности в Медицинской школе Университета Миссисипи, и в 1948 г. был назначен на должность заведующего кафедрой физиологии. В 1951 г. его признали одним из 10 выдающихся людей нации. Вскоре после переезда Медицинской школы Университета Миссисипи в город Джексон в 1955 г. А.К. Гайтон разработал одну из первых всемирных программ исследований сердечно-сосудистой системы. Замечательная жизнь ученого, литератора и преданного отца подробно описана в биографии, изданной в 1989 г. [1].

Научное наследие Артура Гайтона, представленное в 600 статьях и 40 книгах, позволяет считать его одним из выдающихся физиологов. Его исследования охватили фактически все аспекты проблемы регуляции сердечно-сосудистой системы и послужили основой многих плодотворных концепций, которые ныне являются неотъемлемой частью понимания таких нарушений, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и отек. Трудно обсуждать физиологию системы кровообращения, не учитывая представлений А.К. Гайтона о сердечном выбросе и венозном возврате, отрицательном давлении интерстициальной жидкости и регуляции объема жидкости в тканях и отеке, регуляции тканевого кровотока и саморегуляции кровотока во всем организме, о натрийурезе в зависимости от почечного давления и долговременной регуляции артериального давления.

Одним из самых важных научных достижений доктора А.К. Гайтона было применение им технических принципов и системного анализа к сердечно-сосудистой регуляции. Он использовал математические и графические методы для количественной оценки разных аспектов функции системы кровообращения еще до того, как стали широко доступны компьютеры. Использование в научных исследованиях компьютеров дало ему возможность расширить модели сердечно-сосудистой системы и включить в них, наряду с сердцем и сосудами, почки и жидкости тела, гормоны и вегетативную нервную систему [2]. А.К. Гайтон провел первый всесторонний системный анализ регуляции кровяного давле-

ния. Этот уникальный подход к физиологическому исследованию предшествовал появлению биомедицинской инженерии, которую А.К. Гайтон помогал внедрять в физиологию, способствуя применению и широкому использованию количественных методов в физиологии.

Дань гению Артура Гайтона — широкое признание его концепций регуляции сердечно-сосудистой системы. Эти концепции, казавшиеся сначала «еретическими», стимулировали исследователей во всем мире проверить их экспериментально. В настоящее время многие из его представлений о механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы являются неотъемлемой частью учебных программ большинства курсов медицинской физиологии. Они остаются фундаментальными для нескольких поколений физиологов, исследующих сердечно-сосудистую систему.

Доктор А.К. Гайтон получил более 80 высших наград от разных научных и гражданских организаций и университетов всего мира, особенно за исследования в области физиологии сердечно-сосудистой системы. Среди них премия Уигерса Американского физиологического общества, премия фирмы «СИБА» от Совета по исследованию высокого кровяного давления, премия Уильяма Гарвея от Американского общества артериальной гипертензии, премия за научные достижения Американской ассоциации сердца и премия фирмы «Мерк, Шарп и Доум» Международного общества артериальной гипертензии. Неудивительно, что в 1978 г. Артур Гайтон был приглашен Королевским колледжем врачей в Лондоне для чтения лекции в честь 400-й годовщины со дня рождения Уильяма Гарвея, открывшего кровообращение.

Свою любовь к физиологии доктор А.К. Гайтон превосходно выразил в 1975 г. в президентском адресе, посвященном Американскому физиологическому обществу [3] и названном «Физиология, красота и философия». Пр процитирую лишь одно предложение из этого адреса: «Что другой человек, будь он богословом, юристом, доктором медицины, физиком или кем бы то ни было, знает больше, чем ты, физиолог, о жизни? Ведь физиология — истинное объяснение жизни. Какой другой предмет обсуждения может быть более пленительным, более захватывающим, более привлекательным, чем сама жизнь?»

Научные достижения доктора Артура Гайтона легендарны, однако его педагогическая деятельность имела еще большее значение. Одно то, что он и его замечательная жена Рут воспитали 10 детей, ставших выдающимися врачами, — несомненный педагогический успех.

Восемь детей Гайтона окончили Гарвардскую медицинскую школу, один — Медицинскую школу Университета Дьюка и один — Медицинскую

школу Университета Майами после получения степени доктора философии в Гарварде. В статье, опубликованной в Reader's Digest в 1982 г., ярко описана их удивительная семейная жизнь [4].

Успех детей Гайтона не был случайным. Философией образования для доктора А.К. Гайтона был девиз «Обучение через действие». Дети участвовали в таких бесчисленных семейных проектах, как проектирование и строительство дома и системы отопления, плавательного бассейна, теннисного корта, парусных шлюпок, электрических автомобилей, детских колясок, бытовых технических приспособлений и даже электронных аппаратов для Oxford Instruments Company. Телевизионные программы, например «Доброе утро, Америка» и «20/20», описали домашнюю атмосферу, созданную Артуром и Рут Гайтон для воспитания детей. Преданность А.К. Гайтона семье превосходно выражена в посвящении к его учебнику «Медицинская физиология» [5]:

*Моему отцу за его бескомпромиссность,
которой я руководствуюсь в жизни
Моей маме за ее способность
увлечь своих детей
миром интеллектуальных ценностей
Моей жене за ее изумительную
преданность семье
Моим детям за увлеченность
полезным делом*

Доктор А.К. Гайтон более 50 лет был преподавателем Университета в Миссисипи. Всегда занятый административными обязанностями, научными исследованиями, подготовкой к печати своих трудов и преподавательской деятельностью, он никогда не отказывался поговорить со студентом. Но не принимал приглашений прочитать престижную лекцию, если это совпадало с расписанием его учебной работы.

Вклад Артура К. Гайтона в образование связан с его помощью многим поколениям аспирантов и докторантов по физиологии. Он обучил более 150 ученых, 29 из которых возглавили кафедры, а 6 — стали президентами Американского физиологического общества.

А.К. Гайтон поддерживал в студентах веру в их способности и подчеркивал, что «в мире науки действительно успешны лишь те, кто постоянно занимается самообразованием». Он настаивал на том, чтобы его ученики интегрировали свои экспериментальные данные в широкую концептуальную структуру современной науки.

Учебник «Медицинская физиология» Артура Гайтона, впервые изданный в 1956 г., быстро стал самым востребованным в мире учебником по этой дисциплине. А.К. Гайтон обладал даром объяснять сложные понятия так ясно и занимательно, что изучение физиологии превращалось почти в развлечение. Он написал учебник не для

того, чтобы произвести впечатление на коллег, а чтобы учить своих студентов. Популярность учебника среди студентов сделала его самым используемым учебником в истории физиологии.

Свое существование учебник «Медицинская физиология» начал в виде лекционных записей, появившихся в начале 1950-х, когда А.К. Гайтон преподавал курс физиологии для студентов-медиков в Университете Миссисипи. Он узнал о трудностях с учебниками у студентов и начал раздавать им копии своих лекций. Описывая свои впечатления, доктор А.К. Гайтон утверждал: «Многие учебники по медицинской физиологии стали дискурсивными*. Пишут их в основном преподаватели физиологии для других преподавателей языком, понятным преподавателю, но трудно воспринимаемым студентом, изучающим медицинскую физиологию [6]».

Своим учебником «Медицинская физиология», переведенным на 13 языков, А.К. Гайтон, вероятно, сделал для преподавания физиологии в мире больше, чем любой другой человек. В отличие от большинства известных учебников, часто имеющих 20 и более авторов, первые восемь изданий были полностью написаны самим А.К. Гайтоном — случай беспрецедентный для большого медицинского учебника. За громадный вклад в медицинское образование доктор А.К. Гайтон получил в 1996 г. от Ассоциации американских медицинских колледжей (ААМС) премию Абрахама Флекснера. Кроме того, в его честь Американское физиологическое общество учредило ежегодную премию Артура Гайтона за заслуги в области преподавания.

Достижения доктора А.К. Гайтона выходят далеко за пределы науки, медицины и образования. Он был образцом для подражания во всем. Никто не оказал большего влияния на мою научную карьеру, чем доктор А.К. Гайтон. Он учил своих студентов не только физиологии, а гораз-

до большему — он учил нас жизни. Учил не столько тем, что говорил, сколько своим мужеством и верностью высочайшим стандартам.

У доктора А.К. Гайтона была особая способность увлекать людей своей неукротимой силой духа. Хотя у него были серьезные проблемы со здоровьем из-за полиомиелита, те из нас, кто с ним работал, никогда не воспринимали его как инвалида. Нам приходилось стараться не отставать от него! Он не поддавался болезни. Его мужество бросало нам вызов и вдохновляло нас.

Мы приветствуем великолепную жизнь Артура Гайтона, сознавая, что в неоплатном долгу перед ним. Он передал нам творческий и новаторский подход к исследованию и много новых научных концепций, предоставил студентам во всем мире возможность понять физиологию, а многим из нас подарил захватывающую научную карьеру.

А.К. Гайтон вдохновлял нас своей преданностью науке и образованию, уникальной способностью открывать лучшее в окружающих людях, теплотой и щедростью души. Его личность очаровывала каждого, кто его знал.

Доктор Артур Гайтон останется в нашей памяти ярким примером самого лучшего в человеке. Артур Гайтон был реальным героем мира, и его наследие будет жить века.

Джон Э. Холл

Литература

1. Brinson C, Quinn J. Arthur C. Guyton — His Life, His Family, His Achievements. Jackson, MS, Hederman Brothers Press, 1989.
2. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Ann Rev Physiol* 34:13-46, 1972.
3. Guyton A.C. Past-President's Address. *Physiology, Beauty and a Philosophy. The Physiologist* 8:495-501, 1975.
4. Bode R. A Doctor Who's Dad to Seven Doctors — So Far Readers' Digest, December, 1982, pp. 141-145.
5. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1956.
6. Guyton AC. An author's philosophy of physiology textbook writing. *Adv Physiol Ed* 19: sl-s5, 1998.

* Отсутствие структуры и логической последовательности в изложении материала. — *Прим. научн. ред.*

Предисловие

Учебник «*Медицинская физиология*» (первое издание) был написан Артуром К. Гайтоном почти 60 лет назад. В отличие от многих медицинских учебников, часто имеющих 20 и более авторов, первые восемь изданий учебника «*Медицинская физиология*» были написаны полностью доктором А.К. Гайтоном.

А.К. Гайтон имел талант объяснять сложное в простой и интересной форме, что делало изучение физиологии захватывающим занятием. Он писал учебник «*Медицинская физиология*» для того, чтобы помочь студентам изучать этот предмет, а не для того, чтобы поразить коллег.

Мне посчастливилось работать с доктором А.К. Гайтоном в тесном сотрудничестве в течение почти 30 лет, я был удостоен чести помогать ему при подготовке 9-го и 10-го изданий. После трагической гибели А.К. Гайтона в 2003 г. я почувствовал ответственность за подготовку следующих изданий учебника «*Медицинская физиология*».

При подготовке 13-го издания моя цель была та же, что и в работе над предыдущими изданиями, — объяснить языком, понятным студентам, как различные клетки, ткани и органы человеческого тела работают вместе для поддержания жизни. Эта была трудная задача, поскольку быстрое расширение наших знаний физиологии продолжает раскрывать тайны организма. Были разработаны новые методы изучения молекулярной и клеточной физиологии. Мы все больше представляем принципы физиологии с позиции молекулярных и физических наук, а не просто как ряд отдельных и необъяснимых биологических феноменов.

Учебник «*Медицинская физиология*», однако, не справочник по современным достижениям в области физиологии. Учебник сфокусирован на основных принципах физиологии, которые необходимо знать тем, кто начинает свою деятельность в области медицины и ухода за пациентами, тем, кто изучает биологию и смежные науки об организации жизни и здоровья.

Учебник также будет полезен врачам и медицинским работникам, которые стремятся к по-

вышению уровня понимания механизмов заболеваний человека.

В новом издании я старался сохранить прежнюю удобную для студентов унифицированную структуру текста и обеспечить полноту изложения материала для того, чтобы студенты захотели использовать книгу в качестве базы для своего профессионального роста. Надеюсь, что этот учебник сможет отразить величие человеческого организма и его функций и будет стимулировать студентов к изучению физиологии на протяжении всей профессиональной деятельности.

Физиология обеспечивает связь между фундаментальными науками и медициной. Большим достоинством физиологии является то, что она объединяет индивидуальные функции разных клеток, тканей и органов всего тела в единое целое — человеческий организм. Действительно, организм человека гораздо больше, чем просто сумма его частей, и жизнь зависит от общей функции организма, а не от функции отдельных частей тела.

Это подводит нас к важному вопросу: как отдельные органы и системы объединяются для поддержания надлежащей функции всего организма? К счастью, наш организм имеет множество регуляторных механизмов с обратной связью, что обеспечивает функциональное равновесие, без которого мы не могли бы существовать. Физиологи называют такой уровень регуляции внутренней среды *гомеостазисом*. Различные заболевания нарушают это функциональное равновесие и ослабляют гомеостазис. Критическое нарушение даже одной функции делает невозможной жизнь всего организма. В связи с этим цель этой книги — показать эффективность и красоту механизмов гомеостазиса, а также результаты нарушений их функций при болезни.

Кроме того, мы стремились к максимальной возможной точности. С этой целью были собраны различные предложения и критические замечания физиологов, студентов и клиницистов всего мира и использованы для проверки точности фактических данных. Однако при переработке нескольких тысяч битов информации

вполне возможны ошибки, поэтому я хотел бы обратиться ко всем читателям с просьбой присылать информацию о замеченных ими ошибках и неточностях. Физиологи понимают важность обратной связи для надлежащей функции человеческого организма; точно так же обратная связь важна для совершенствования этого учебника. Всем людям, которые нам помогли в подготовке учебника, я выражаю искреннюю благодарность.

Необходимо коротко объяснить особенности 13-го издания. Многие главы были пересмотрены в связи с необходимостью включения новых данных. Вместе с тем тщательно контролировалось общее количество текста с целью ограничения объема книги, чтобы ее могли эффективно использовать как студенты медицинских вузов, так и специалисты в области здравоохранения. Изменены многие рисунки: теперь они представлены в более красочном виде.

Приведенный в конце каждой главы список литературы сформирован преимущественно из современных статей, которые доступны на сайте базы данных PubMed по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Использование библиографических ссылок дает возможность читателю получить более полное представление о современном состоянии практически всех областей физиологии.

Другой особенностью учебника является использование двух размеров шрифта. Материал, напечатанный основным размером шрифта на полную колонку, представляет собой фундаментальную физиологическую информацию, которая понадобится студентам фактически во всех

видах их медицинской и научной деятельности. Более мелким шрифтом приведен материал нескольких видов: (1) анатомическая, химическая и иная информация, нужная для обсуждения, но в большинстве случаев изучаемая подробно в других курсах; (2) информация, особенно важная в определенных областях клинической медицины; (3) информация, имеющая ценность для студентов, желающих изучить физиологические механизмы более глубоко.

Хочу поблагодарить людей, которые помогли при подготовке этого издания, включая коллег по кафедре физиологии и биофизики Медицинского центра Университета в Миссисипи, за их ценные предложения. Краткая информация о научно-исследовательской и образовательной деятельности кафедры доступна по адресу <http://physiology.umc.edu/>.

Выражаю благодарность Stephanie Lucas за помощь в качестве секретаря и James Perkins за прекрасные иллюстрации. В подготовке иллюстраций также принимали участие Michael Schenk и Walter (Kyle) Cunningham. Особо хотел бы поблагодарить Elyse O'Grady, Rebecca Grulow, Carrie Stetz и других сотрудников издательства Elsevier за помощь в издании учебника.

Наконец, я в громадном долгу перед Артуром К. Гайтоном за мою захватывающую карьеру в физиологии, за его дружбу и великую привилегию в работе над учебником «*Медицинская физиология*» в последние 25 лет, за вдохновение, которым он одарил всех, кто знал его.

Джон Э. Холл

От научного редактора первого издания на русском языке

Предложение выступить в качестве научного редактора перевода на русский язык учебника «*Медицинская физиология*» Артура К. Гайтона и Джона Э. Холла мною было воспринято как большая честь. В последнее десятилетие в нашей стране появилось много учебников по физиологии человека, написанных отечественными авторами. Каждый из этих учебников имеет свои достоинства и недостатки. Очевидно, что издание зарубежного учебника на русском языке предъявляет особые требования к нему и к авторам.

Учебник «*Медицинская физиология*» А.К. Гайтона и Дж.Э. Холла широко известен во всем мире и, естественно, в нашей стране. Как совершенно справедливо указывает Джон Э. Холл в предисловии к учебнику, основной причиной беспрецедентного успеха учебника была удивительная способность Гайтона объяснять сложные физиологические процессы языком, хорошо понятным студентам.

При каждом издании учебника главной целью А.К. Гайтона было научить студентов физиологии, а не поразить коллег. Его стиль изложения всегда сохранял интонации преподавателя, говорящего со своими студентами. Таким образом, данный учебник в первую очередь предназначен для студентов и аспирантов медицинских и биологических факультетов высших учебных заведений. Авторы не ограничились исключительно данными, которые обычно относят к физиологии. Они постарались, насколько считали необходимым, дать общие сведения о смежных областях, что, естественно, привело к увеличению объема учебника. Большой объем учебника в определенном смысле является не недостатком, а, скорее, достоинством, т.к. каждый может найти для себя полезную информацию: от основных физических законов и химических процессов до изменений в организме человека при космических полетах или погружениях в глубины океана.

Развитие любой науки определяется взаимодействием между экспериментальными данными и теоретическими обобщениями. Не всегда можно согласиться с теми теоретическими вы-

водами, которые предлагают авторы учебника. Поскольку основной коллектив переводчиков данного издания составляют профессиональные физиологи, преподаватели кафедры физиологии, вполне естественно, что у них при переводе возникало желание скорректировать текст. Как научный редактор перевода, я пытался пресечь эти попытки и по возможности полностью сохранить дух и букву авторского текста, хотя и сам не всегда был согласен с авторами учебника. Можно было бы вынести эти замечания отдельно, но тогда была бы нарушена структура учебника. Внимательный читатель легко увидит эти расхождения с традиционными представлениями отечественной физиологии.

Главное достоинство и значение учебника «*Медицинская физиология*» А.К. Гайтона и Дж.Э. Холла, как нам кажется, состоят в том, что учебник помогает заложить основы клинического мышления будущего врача. Причем это осуществляется на базе современных знаний об организме: от физиологии клеток до сложнейших форм поведения человека. Большое количество клинических примеров, несомненно, помогает формировать клиническое мышление. Кроме того, читатель по достоинству оценит великолепное качество рисунков, которые облегчают восприятие и запоминание текста.

Знакомясь с широким разнообразием вопросов, составляющих учебник, вы увидите, что развитие физиологии обеспечили сотрудники лабораторий многих стран мира. К сожалению, работы отечественных авторов единичны.

При определенном критическом отношении к некоторым положениям этого учебника вдумчивый читатель сможет найти в нем много нового и полезного.

Следует приветствовать решение издательства «Логосфера» издать знаменитый учебник «*Медицинская физиология*» Артура К. Гайтона и Джона Э. Холла на русском языке.

От научных редакторов второго издания на русском языке

Физиология в качестве фундаментальной медицинской дисциплины традиционно занимает одно из центральных мест в системе высшего медицинского образования.

Основоположник экспериментальной медицины Клод Бернар в «Лекциях по экспериментальной патологии» еще в 1871 г. писал: «Я откровенно признаю, что в медицине существует лишь одна наука и что наука эта есть физиология в приложении к здоровому и к больному состоянию... Физиология — это научный стержень, на котором держатся все медицинские науки».

Несмотря на появление и бурное развитие многих других теоретических дисциплин, составляющих основу медицинского образования, трудно не согласиться с этим мнением, высказанным почти 150 лет назад. Хорошее знание физиологии, которое, в свою очередь, невозможно без глубоких познаний в физике, математике, биохимии, анатомии, необходимо врачу любой специальности.

Учебник Артура К. Гайтона и Джона Э. Холла «Медицинская физиология» по праву считается одним из лучших учебников по физиологии в мире. Успех его обусловлен многими факторами. Одним из важнейших моментов, способствующих популярности книги среди студентов медицинских университетов, является сочетание преподавательской и научной работы в профессиональной деятельности авторов учебника.

Большой опыт в преподавании физиологии отразился в четкой систематизации материала, подборе иллюстраций и использовании эффективных дидактических приемов. Материал каждой главы прекрасно структурирован на небольшие разделы, каждый из которых представляет собой завершенное описание физиологического процесса или механизма. Отдельно следует отметить яркие, наглядные, информативные рисунки.

Достоинства учебника многократно усиливаются тем обстоятельством, что авторы являются крупными учеными, внесшими огромный вклад в развитие ключевых разделов физиологии. Именно блестящее владение методологией

научного поиска, в частности экспериментальными методами исследования, столь важными для физиологии, делает материал подлинно научным и обеспечивает необходимую глубину обсуждения проблем физиологии.

Следующий аспект — клиническая направленность учебника, которая закладывает у студента при изучении им физиологии фундамент клинического мышления. Практически во всех главах учебника есть клинические наблюдения, иллюстрирующие рассматриваемые физиологические закономерности и их нарушения. Некоторые разделы полностью посвящены патологическим процессам и описанию патогенетически обоснованных подходов к терапии. В этом смысле учебник «Медицинская физиология» готовит студента к освоению такого важного предмета, как патофизиология, а затем и к погружению в клинические дисциплины — внутренние болезни, хирургию, акушерство и гинекологию.

Помимо упомянутых достоинств книги, следует отметить наличие в конце каждой главы списка тщательно подобранных литературных источников последних лет, представляющих собой в основном обзорные статьи в высокорейтинговых медицинских журналах.

Со времени первого издания учебника «Медицинская физиология» Артура К. Гайтона и Джона Э. Холла на русском языке, осуществленного издательством «Логосфера» в 2008 г., учебник 2 раза переиздавался издательством Elsevier и обогатился современными данными. В связи с этим инициатива по подготовке второго русского издания, несомненно, заслуживает поддержки.

В ходе работы по редактированию перевода учебника научные редакторы постоянно восхищались безупречным авторским стилем и полнотой изложения сложных вопросов физиологии. Хочется надеяться, что эта книга будет полезна и интересна современной читательской аудитории.

М.М. Галагудза,
А.Е. Умрюхин

Содержание

ЧАСТЬ I

Введение в физиологию: клеточная и общая физиология

ГЛАВА 1

Общие принципы функционирования организма и контроль состояния внутренней среды 3

Клетка как структурно-функциональная единица живого организма	3
Внеклеточная жидкость как внутренняя среда организма	3
Гомеостаз	4
Регуляторные системы организма	7
Кратко об автоматизме организма	11

ГЛАВА 2

Клетка и ее функции 13

Строение клетки	13
Структуры клетки	14
Сравнение животной клетки с доклеточными формами жизни	21
Функциональные системы клетки	21
Движения клеток	27

ГЛАВА 3

Генетический контроль синтеза белка, клеточных функций и деления клеток 31

Контроль синтеза белка генами в ядре клетки	31
Транскрипция — перенос генетического кода из ядра с ДНК в цитоплазму на РНК	34
Трансляция — синтез белка на рибосомах	37
Синтез других веществ в клетке	39
Регуляция активности генов и биохимических функций клетки	39
Клеточное деление, контролируемое ДНК	42
Дифференцировка клеток	45
Запрограммированная гибель клеток	46
Злокачественное перерождение клеток	47

ЧАСТЬ II

Физиология мембраны, нервы и мышцы

ГЛАВА 4

Транспорт веществ через клеточную мембрану 51

Состав клеточной мембраны: липидный бислой и белки-переносчики	51
Диффузия	52
Активный транспорт веществ через мембраны	60

ГЛАВА 5

Мембранные потенциалы и потенциалы действия 65

Физические основы мембранных потенциалов	65
Измерение мембранного потенциала	67
Мембранный потенциал покоя нервных клеток	68
Потенциал действия нервной клетки	69
Распространение потенциала действия	74
Роль энергетического метаболизма в восстановлении разности концентрации ионов после потенциалов действия	75
Плато потенциалов действия некоторых клеток	75
Ритмическая электрическая активность некоторых возбудимых тканей	76
Особые характеристики передачи сигналов в нервных стволах	77

ГЛАВА 6

Сокращение скелетной мышцы 81

Физиологическая анатомия скелетной мышцы	81
Общие механизмы мышечного сокращения	83
Молекулярные механизмы мышечного сокращения	84
Энергетика мышечного сокращения	89
Характеристики сокращения целой мышцы	90

ГЛАВА 7**Возбуждение скелетной мышцы, нервно-мышечная передача, сопряжение возбуждения и сокращения****97**

Передача импульсов от нервных окончаний к волокнам скелетной мышцы 97

Потенциал действия мышцы 102

Сопряжение возбуждения и сокращения 102

ГЛАВА 8**Сокращение и возбуждение гладких мышц****107**

Сокращение гладких мышц 107

Регуляция сокращения ионами кальция 110

Нервная и гормональная регуляция сокращений гладких мышц 112

ЧАСТЬ III**Сердце****ГЛАВА 9****Сердечная мышца, сердце как насос и функция клапанов сердца****121**

Физиология сердечной мышцы 121

Сердечный цикл 126

Регуляция насосной функции сердца 132

ГЛАВА 10**Ритмическое возбуждение сердца****137**

Проводящая система сердца 137

Контроль возбуждения и проведения в сердце 141

ГЛАВА 11**Нормальная электрокардиограмма****145**

Характеристика нормальной электрокардиограммы 145

Распространение электрического тока вокруг сердца во время сердечного цикла 148

Электрокардиографические отведения 149

ГЛАВА 12**Электрокардиограмма при нарушениях функций сердечной мышцы и коронарных сосудов, векторный анализ****153**

Принцип векторного анализа электрокардиограммы 153

Векторный анализ нормальной электрокардиограммы 156

Электрическая ось сердца и ее значение 159

Причины изменения вольтажа комплекса QRS 162

Резко измененный и удлинённый комплекс QRS 163

Токи повреждения 163

Изменения зубца Т 167

ГЛАВА 13**Сердечные аритмии и их проявления на электрокардиограмме****171**

Нарушение ритма синусового узла 171

Нарушения ритма как результат блокады проведения сигналов по проводящей системе сердца 172

Экстрасистолия 174

Пароксизмальная тахикардия 177

Фибрилляция желудочков 178

Фибрилляция предсердий 182

Трепетание предсердий 183

Остановка сердца 183

ЧАСТЬ IV**Кровообращение****ГЛАВА 14****Система кровообращения, биофизические основы давления, объемного кровотока и сопротивления****187**

Физические характеристики кровообращения 187

Теоретические основы кровообращения 189

Взаимосвязь давления, объемного кровотока и периферического сопротивления 190

ГЛАВА 15**Растяжимость сосудов и функции артериальной и венозной систем****199**

Растяжимость сосудов 199

Пульсовые колебания артериального давления 201

Вены и их функции 205

ГЛАВА 16**Микроциркуляция и лимфатическая система****211**

Строение микроциркуляторного и капиллярного русла 211

Кровоток в капиллярах и вазомоция 213

Обмен воды, питательных веществ и других веществ между кровью и интерстициальной жидкостью 213

Интерстиций и интерстициальная жидкость 215

Зависимость фильтрации от гидростатического и коллоидно-осмотического давлений и коэффициента фильтрации 215

Лимфатическая система 221

ГЛАВА 17			
Локальная и гуморальная регуляция кровотока в органах и тканях	227		
Локальная регуляция кровотока в зависимости от потребностей ткани	227		
Механизмы регуляции местного кровотока	228		
Гуморальная регуляция кровообращения	237		
ГЛАВА 18			
Нервная регуляция кровообращения и быстрые механизмы регуляции артериального давления	241		
Нервная регуляция кровообращения	241		
Особые механизмы нервной регуляции артериального давления	251		
ГЛАВА 19			
Роль почек в долгосрочной регуляции артериального давления и развитии гипертензии	255		
Почечная система регуляции объема жидкости и артериального давления	255		
Роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции давления и развитии гипертензии	263		
Многокомпонентная система регуляции артериального давления	271		
ГЛАВА 20			
Сердечный выброс, венозный возврат и их регуляция	275		
Сердечный выброс в покое и при физической нагрузке	275		
Регуляция сердечного выброса венозным возвратом	276		
Количественный анализ регуляции сердечного выброса	281		
Методы измерения сердечного выброса	288		
ГЛАВА 21			
Кровоток в скелетных мышцах и сердечный выброс во время физической нагрузки, коронарный кровоток и ишемическая болезнь сердца	291		
Регуляция кровотока в скелетных мышцах в покое и при физической нагрузке	291		
Коронарное кровоснабжение	294		
ГЛАВА 22			
Сердечная недостаточность	305		
Изменения гемодинамики при сердечной недостаточности	305		
Левожелудочковая недостаточность	309		
Сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом	310		
Отеки при сердечной недостаточности	310		
Резервные возможности сердца	312		
ГЛАВА 23			
Клапаны сердца и тоны сердца, нарушения функции клапанов и врожденные пороки сердца	317		
Тоны сердца	317		
Нарушения гемодинамики при приобретенных пороках сердца	321		
Нарушения гемодинамики при врожденных пороках сердца	322		
Аппарат искусственного кровообращения	325		
Гипертрофия миокарда при пороках сердца	325		
ГЛАВА 24			
Циркуляторный шок и физиологические основы противошоковой терапии	327		
Физиологические причины циркуляторного шока	327		
Гиповолемический шок	328		
Нейрогенный шок, связанный с увеличением емкости сосудистой системы	335		
Анафилактический шок и гистаминовый шок	335		
Септический шок	335		
Физиологические основы противошоковой терапии	336		
Остановка кровообращения	337		
ЧАСТЬ V			
Жидкие среды организма и выделение			
ГЛАВА 25			
Жидкие среды организма: внеклеточная и внутриклеточная жидкости и отеки	341		
Баланс поступления и выделения жидкости организмом в норме	341		
Распределение жидких сред организма	342		
Состав внутриклеточной и внеклеточной жидкостей	343		
Измерение объема жидких сред организма методом разведения индикатора	345		
Определение объема жидких сред организма	346		
Обмен жидкости и осмотическое равновесие между внутри- и внеклеточной жидкостями	347		
Объем и осмолярность внутриклеточной и внеклеточной жидкостей при патологии	349		
Растворы глюкозы и других веществ для парентерального питания	351		
Нарушения водного баланса: гипонатриемия и гипернатриемия	351		
Отеки	353		
Жидкость потенциальных полостей организма	358		

ГЛАВА 26**Выделительная система:
функциональная анатомия
и образование мочи в почках**

Разнообразные функции почек	361
Физиологическая анатомия почек	362
Мочеиспускание	366
Образование мочи путем фильтрации в клубочках, реабсорбции и секреции в почечных канальцах	370

ГЛАВА 27**Клубочковая фильтрация,
почечный кровоток и регуляция
этих процессов**

Клубочковая фильтрация — первый этап образования мочи	373
Факторы, определяющие скорость клубочковой фильтрации	375
Почечный кровоток	379
Физиологический контроль клубочковой фильтрации и почечного кровотока	380
Ауторегуляция скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока	382

ГЛАВА 28**Реабсорбция и секреция
в почечных канальцах**

Значительная величина и высокая избирательность канальцевой реабсорбции	387
Активный и пассивный транспорт при канальцевой реабсорбции	388
Реабсорбция и секреция в других отделах нефрона	393
Регуляция канальцевой реабсорбции	401
Определение клиренса в количественной оценке функции почек	407

ГЛАВА 29**Концентрирование и разведение
мочи, регуляция осмолярности
внеклеточной жидкости
и содержания натрия**

Удаление избытка жидкости почками путем разведения мочи	413
Способность почек сберегать воду путем концентрирования мочи	415
Регуляция осмолярности и содержания натрия во внеклеточной жидкости	425
Система осморорецепторы–АДГ как система с обратной связью	425
Значение жажды в регуляции осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия	428

ГЛАВА 30**Почечные механизмы регуляции
концентрации калия, кальция, магния,
фосфатов, объемов крови
и внеклеточной жидкости**

Регуляция концентрации калия во внеклеточной жидкости и его выделения	433
Регуляция концентрации кальция во внеклеточной жидкости и его выделения	440
Регуляция содержания магния во внеклеточной жидкости и его выделения почками	443
Интеграция почечных механизмов с целью регуляции объема внеклеточной жидкости	444
Прессорные натрийурез и диурез в поддержании баланса натрия и воды	445
Распределение внеклеточной жидкости между сосудистой системой и межклеточным пространством	448
Нервные и гормональные влияния на регуляцию почками объема жидких сред организма	448
Комплексные реакции на изменение поступления натрия	451
Условия, приводящие к значительному увеличению объема крови и внеклеточной жидкости	452
Состояния, сопровождаемые значительным увеличением объема внеклеточной жидкости и нормальным объемом крови	453

ГЛАВА 31**Регуляция кислотно-щелочного
равновесия**

Точная регуляция концентрации ионов водорода	455
Определения и значение кислот и оснований	455
Системы, препятствующие изменению концентрации ионов водорода	456
Буферизация ионов водорода в жидких средах организма	457
Гидрокарбонатная буферная система	457
Фосфатная буферная система	459
Внутриклеточные буферные системы и роль белков	460
Регуляция кислотно-щелочного равновесия процессами газообмена	461
Регуляция кислотно-щелочного равновесия почками	462
Секреция ионов водорода и реабсорбция ионов гидрокарбоната в почечных канальцах	463
Связывание избытка ионов водорода с фосфатной буферной системой и солями аммония	466
Количественная оценка выделения кислот и оснований	468
Коррекция ацидоза почками	469
Коррекция алкалоза почками	470

ГЛАВА 32			
Мочегонные средства и заболевания почек	477		
Мочегонные средства и механизмы их действия	477		
Заболевания почек	480		
Острое поражение почек	480		
Хроническая болезнь почек	482		
ЧАСТЬ VI			
Клетки крови, иммунитет и свертывание крови			
ГЛАВА 33			
Эритроциты, анемия и полицитемия	497		
Эритроциты	497		
Анемия	505		
Полицитемия	506		
ГЛАВА 34			
Устойчивость организма к инфекции: I. Лейкоциты, гранулоциты, моноцитарно-макрофагальная система и воспаление	509		
Лейкоциты	509		
Нейтрофилы и макрофаги	511		
Моноцитарно-макрофагальная система	513		
Роль нейтрофилов и макрофагов при воспалении	514		
Эозинофилы	517		
Базофилы	518		
Лейкопения	518		
Лейкоз	518		
ГЛАВА 35			
Устойчивость организма к инфекции: II. Иммунитет и аллергия	521		
Врожденный иммунитет	521		
Приобретенный иммунитет	521		
Аллергия и гиперчувствительность	532		
ГЛАВА 36			
Группы крови, переливание крови, трансплантация органов и тканей	535		
Иммунные реакции крови в ответ на антигены	535		
Группы крови системы O-A-B	535		
Группы крови системы Rh	537		
Трансплантация органов и тканей	539		
ГЛАВА 37			
Гемостаз и свертывание крови	543		
Механизмы гемостаза	543		
			Процесс свертывания крови 545
			Условия, приводящие к повышенной кровоточивости 551
			Тромбоэмболические состояния 552
			Антикоагулянтная терапия 553
			Оценка состояния свертывающей системы 554
ЧАСТЬ VII			
Дыхание			
ГЛАВА 38			
Легочная вентиляция	559		
Механика легочной вентиляции	559		
Легочные объемы и емкости	563		
Альвеолярная вентиляция	566		
ГЛАВА 39			
Легочное кровообращение, отек легких и плевральная жидкость	573		
Физиологическая анатомия легочного кровообращения	573		
Давление в легочной системе	574		
Объем крови в легочных капиллярах	574		
Кровоток в легких и его распределение	575		
Влияние гидростатического давления в легких на регионарный кровоток	575		
Динамика кровотока в легочных капиллярах	578		
Жидкость в плевральной полости	580		
ГЛАВА 40			
Физические основы газообмена, диффузия кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану	583		
Разные составы альвеолярного и атмосферного воздуха	585		
Диффузия газов через дыхательную мембрану	588		
ГЛАВА 41			
Транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью и тканевыми жидкостями	595		
Транспорт кислорода из легких в ткани тела	595		
Транспорт двуокиси углерода кровью	603		
Дыхательный коэффициент	605		
ГЛАВА 42			
Регуляция дыхания	607		
Дыхательный центр	607		
Химическая регуляция дыхания	609		
Регуляция дыхательной активности периферическими хеморецепторами	611		
Регуляция дыхания во время физической нагрузки	614		

ГЛАВА 43**Дыхательная недостаточность: патофизиология, диагностика, оксигенотерапия 619**

Методы исследования нарушений дыхания	619
Патофизиология специфических легочных болезней	621
Гипоксия и оксигенотерапия	625
Гиперкапния	627
Искусственная вентиляция легких	627

ЧАСТЬ VIII**Авиационная, космическая и гипербарическая физиология****ГЛАВА 44****Авиационная, высотная и космическая физиология 631**

Физиологические эффекты сниженного парциального давления кислорода	631
Влияние сил ускорения на организм в авиационной и космической физиологии	636
Искусственный климат в герметичном космическом корабле	638
Невесомость в космосе	639

ГЛАВА 45**Физиология глубоководных погружений и других гипербарических состояний 641**

Влияние на организм высокого парциального давления разных газов	642
Погружение с аквалангом	646
Специфические физиологические проблемы в подводных лодках	646
Гипербарическая оксигенация	647

ЧАСТЬ IX**Нервная система: А. Общие принципы и сенсорная физиология****ГЛАВА 46****Организация нервной системы, основные функции синапсов, нейромедиаторы 651**

Организация нервной системы	651
Основные уровни центральной нервной системы	654
Сравнение нервной системы с компьютером	654
Синапсы центральной нервной системы	655

Специфические характеристики синаптического проведения	668
--	-----

ГЛАВА 47**Сенсорные рецепторы и нейрональные контуры для обработки информации 671**

Типы сенсорных рецепторов и воспринимаемые ими стимулы	671
Преобразование сенсорных стимулов в нервные импульсы	673
Передача сигналов разной интенсивности в нервных путях	677
Передача и обработка сигналов в нейрональных пулах	678
Нестабильность и стабильность нейрональных контуров	682

ГЛАВА 48**Соматосенсорная система: I. Общая организация, тактильная чувствительность и чувство положения 685**

Классификация соматических ощущений	685
Восприятие и передача тактильных ощущений	685
Пути передачи соматосенсорных сигналов в центральную нервную систему	687
Проведение по системе задние столбы — медиальная петля	688
Передача сенсорных сигналов по переднебоковому пути	696

ГЛАВА 49**Соматосенсорная система: II. Боль, головная боль и температурные ощущения 699**

Типы боли и их особенности	699
Болевые рецепторы и их стимуляция	699
Два пути передачи болевых сигналов в центральную нервную систему	701
Обезболивающая система головного и спинного мозга	703
Отраженная боль	705
Висцеральная боль	705
Температурные ощущения	710

ЧАСТЬ X**Нервная система: Б. Специфические органы чувств****ГЛАВА 50**

Глаз: I. Оптика зрения 715	715
Физические основы оптики	715

Оптика глаза	719		
Система жидкостей глаза	725		
ГЛАВА 51			
Глаз: II. Функции рецепторов и нейронов сетчатки	729		
Анатомия и функция структурных элементов сетчатки	729		
Фотохимия зрения	731		
Цветовое зрение	736		
Функция нейронов сетчатки	737		
ГЛАВА 52			
Глаз: III. Центральная нейрофизиология зрения	745		
Зрительные пути	745		
Организация и функция зрительной зоны	746		
Особенности стимуляции нейронов во время анализа зрительного образа	748		
Движения глаз и их регуляция	750		
Регуляция аккомодации и диаметра зрачка вегетативной нервной системой	754		
ГЛАВА 53			
Орган слуха	757		
Барабанная перепонка и система косточек	757		
Улитка	758		
Центральные слуховые механизмы	763		
ГЛАВА 54			
Химические чувства: вкус и обоняние	769		
Чувство вкуса	769		
Обоняние	773		
ЧАСТЬ XI			
Нервная система:			
В. Нейрофизиология двигательных и интегративных функций			
ГЛАВА 55			
Двигательные функции спинного мозга и спинальные рефлексы	781		
Организация спинного мозга для осуществления двигательных функций	781		
Мышечные веретена и сухожильные органы Гольджи	783		
Сгибательный рефлекс и рефлекс отдергивания	789		
Перекрестный разгибательный рефлекс	790		
Реципрокное торможение и реципрокная иннервация	791		
Рефлексы положения и локомоции	791		
ГЛАВА 56			
Роль коры полушарий большого мозга и ствола мозга в регуляции двигательных функций	795		
Моторная кора и кортикоспинальный тракт	795		
Роль ствола мозга в регуляции двигательных функций	802		
Вестибулярные ощущения и поддержание равновесия	804		
ГЛАВА 57			
Участие мозжечка и базальных ганглиев в регуляции двигательных функций	811		
Мозжечок и его двигательные функции	811		
Базальные ганглии и их двигательные функции	821		
Интеграция разных отделов общей системы регуляции движений	827		
ГЛАВА 58			
Кора полушарий большого мозга, интеллектуальные функции мозга, обучение и память	829		
Физиологическая анатомия коры полушарий большого мозга	829		
Функции специфических областей коры полушарий большого мозга	830		
Роль мозолистого тела и передней спайки	838		
Мышление, сознание и память	838		
ГЛАВА 59			
Поведенческие и мотивационные механизмы мозга, лимбическая система и гипоталамус	845		
Активирующие системы мозга	845		
Лимбическая система	848		
Гипоталамус — главная регулирующая структура лимбической системы	850		
Специфические функции других структур лимбической системы	854		
ГЛАВА 60			
Состояния мозговой активности: сон, мозговые волны, эпилепсия, психозы и деменция	857		
Два типа сна	857		
Основные теории сна	858		
Физиологические функции сна	860		
ГЛАВА 61			
Вегетативная нервная система и мозговое вещество надпочечников	869		

Общая организация вегетативной нервной системы	869		
Характеристики симпатического и парасимпатического отделов	872		
Массивный разряд симпатического отдела	880		
ГЛАВА 62			
Мозговой кровоток, спинномозговая жидкость и метаболизм головного мозга	885		
Мозговой кровоток	885		
Спинномозговая жидкость	889		
Метаболизм головного мозга	893		
ЧАСТЬ XII			
Физиология желудочно-кишечного тракта			
ГЛАВА 63			
Основные принципы работы желудочно-кишечного тракта: двигательная активность, нервный контроль и кровообращение	897		
Основные принципы двигательной активности желудочно-кишечного тракта	897		
Нервный контроль функций желудочно-кишечного тракта	900		
Гормональный контроль двигательной активности желудочно-кишечного тракта	902		
Виды двигательной активности желудочно-кишечного тракта	904		
Чревное кровообращение	905		
ГЛАВА 64			
Перемешивание и продвижение пищи в желудочно-кишечном тракте	909		
Прием пищи	909		
Моторные функции желудка	912		
Моторная функция тонкой кишки	915		
Моторная функция толстой кишки	917		
Другие вегетативные рефлексы, влияющие на активность кишечника	919		
ГЛАВА 65			
Секреторные функции желудочно-кишечного тракта	921		
Основные принципы секреции	921		
Секреция слюны	923		
Желудочная секреция	925		
Панкреатическая секреция	929		
Секреция желчи печенью	932		
Секреция в тонкой кишке	936		
Секреция в толстой кишке	937		
		ГЛАВА 66	
		Переваривание и всасывание в желудочно-кишечном тракте	939
		Переваривание разных компонентов пищи путем гидролиза	939
		Основные принципы гастроинтестинального всасывания	943
		Всасывание в тонкой кишке	945
		Всасывание в толстой кишке	948
		ГЛАВА 67	
		Физиология желудочно-кишечных расстройств	951
		Нарушения акта глотания и функций пищевода	951
		Нарушения функций желудка	951
		Нарушения функций тонкой кишки	953
		Нарушения функций толстой кишки	954
		Общие нарушения функций желудочно-кишечного тракта	956
		ЧАСТЬ XIII	
		Метаболизм и терморегуляция	
		ГЛАВА 68	
		Метаболизм углеводов и образование аденозинтрифосфата	961
		Высвобождение энергии из пищевых продуктов	961
		Аденозинтрифосфат — «энергетическая валюта» организма	961
		Ключевая роль глюкозы в метаболизме углеводов	962
		Транспорт глюкозы через мембрану клеток	963
		Накопление гликогена в печени и мышцах	963
		Высвобождение энергии из молекулы глюкозы путем гликолиза	964
		Окислительное фосфорилирование	967
		Кратко о механизме образования АТФ при расщеплении глюкозы	968
		Анаэробный гликолиз	969
		Глюкоза — источник энергии в пентозофосфатном пути	969
		Глюконеогенез — образование углеводов из белков и жиров	970
		ГЛАВА 69	
		Метаболизм липидов	973
		Химическая структура триглицеридов	973
		Транспорт липидов в жидких средах организма	973
		ГЛАВА 70	
		Метаболизм белков	987

Аминокислоты как основные компоненты белков	987	Механизм действия гормонов	1052
Транспорт и хранение аминокислот	987	ГЛАВА 76	
Функциональное предназначение белков плазмы крови	989	Гормоны гипофиза и их регуляция гипоталамусом	1061
Гормональная регуляция метаболизма белка	992	Гипофиз и его связи с гипоталамусом	1061
ГЛАВА 71		Контроль гипоталамусом секреторной активности гипофиза	1062
Печень как орган	995	Физиологические функции гормона роста	1064
Функциональная анатомия	995	Задняя доля гипофиза и ее взаимодействие с гипоталамусом	1070
Сосудистая и лимфатическая системы печени	996	ГЛАВА 77	
Метаболические функции печени	997	Гормоны щитовидной железы и их метаболические функции	1075
Определение билирубина как диагностический прием	999	Синтез и секреция тиреоидных гормонов щитовидной железой	1075
ГЛАВА 72		Физиологические функции гормонов щитовидной железы	1079
Питание и регуляция потребления пищи, ожирение и истощение, витамины и минеральные вещества	1003	Регуляция секреции тиреоидных гормонов	1083
Баланс поступления и расхода энергии в условиях гомеостаза	1003	ГЛАВА 78	
Регуляция потребления пищи и запасаения энергии	1005	Гормоны коры надпочечников	1089
ГЛАВА 73		Виды кортикостероидов	1089
Энергетика и интенсивность метаболизма	1021	Синтез и секреция гормонов корой надпочечников	1090
Аденозинтрифосфат — «энергетическая валюта» клеточного метаболизма	1021	Функции минералокортикоидов	1093
Регуляция высвобождения энергии в клетке	1024	Функции глюкокортикоидов	1096
Интенсивность метаболизма	1025	ГЛАВА 79	
Факторы, влияющие на расход энергии	1026	Инсулин, глюкагон и сахарный диабет	1109
ГЛАВА 74		Инсулин и его метаболические эффекты	1109
Температура тела, терморегуляция, лихорадка	1031	Глюкагон и его функции	1119
Нормальная температура тела	1031	Кратко о регуляции глюкозы в крови	1121
Регуляция температуры тела путем баланса теплопродукции и теплоотдачи	1031	ГЛАВА 80	
Роль гипоталамуса в регуляции температуры тела	1036	Гормональная регуляция фосфорно-кальциевого обмена	1129
Нарушения терморегуляции	1040	Регуляция кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости и плазме	1129
ЧАСТЬ XIV		Костная ткань и ее роль в регуляции внеклеточной концентрации кальция и фосфатов	1132
Эндокринология и репродукция		Витамин D	1136
ГЛАВА 75		Паратиреоидный гормон	1138
Введение в эндокринологию	1047	Кальцитонин	1142
Координация функций организма с помощью химических посредников	1047	Кратко о регуляции концентрации кальция в крови	1143
Химическая структура и синтез гормонов	1048	Физиология зубов	1146
Секреция, транспорт и разрушение гормонов	1051	ГЛАВА 81	
		Репродуктивная и гормональная функции мужского организма и функции шишковидной железы	1151

Сперматогенез	1151	ГЛАВА 84	
Половой акт мужчины	1157	Физиология плода	
Тестостерон и другие мужские половые гормоны	1159	и новорожденного ребенка	1209
ГЛАВА 82		Рост и функциональное развитие плода	1209
Физиология женского организма вне беременности и женские половые гормоны	1169	Развитие систем органов	1209
Функциональная анатомия женских половых органов	1169	Метаболизм плода	1210
Оогенез и развитие фолликулов в яичнике	1170	Приспособление новорожденного к внеутробной жизни	1211
Гормональная система женского организма	1171	Функциональные проблемы неонатального периода	1215
Месячный женский половой цикл и функции гонадотропных гормонов	1172	Особенности недоношенных новорожденных детей	1218
Функции эстрогенов и прогестинов	1176	Рост и развитие ребенка	1219
Регуляция месячного женского полового цикла	1181		
Женский половой акт	1186		
ГЛАВА 83		ЧАСТЬ XV	
Беременность, роды и лактация	1191	Спортивная физиология	
Созревание и оплодотворение яйцеклетки	1191	ГЛАВА 85	
Питание эмбриона на ранних стадиях развития	1193	Спортивная физиология	1223
Анатомия и функции плаценты	1193	Спортсмены: женщины и мужчины	1223
Гормональные факторы во время беременности	1196	Мышцы при физической нагрузке	1223
Роды	1201	Дыхание при физической нагрузке	1229
Лактация	1204	Сердечно-сосудистая система при физической нагрузке	1231
		Температура тела при физической нагрузке	1233
		Потери жидкости и хлорида натрия при физической нагрузке	1234
		Применение лекарственных препаратов спортсменами	1234
		Влияние тренированности тела на длительность жизни	1235
		ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	1237

Список сокращений

AGRP	агути-родственный белок	АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ASL	мечение артериальных спинов	АТФ	аденозинтрифосфат
BOLD	уровень кислорода в крови	ацетил-КоА	ацетилкоэнзим А
CO ₂	двуокись углерода	ВПСП	возбуждающий постсинаптический потенциал
ENaC	эпителиальный натриевый канал	ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
GIP	глюкозозависимый инсулинотропный пептид	ГДФ	гуанозиндифосфат
GLP-1	глюкагоноподобный пептид 1	ГКГ	главный комплекс гистосовместимости
HIF	индуцируемые гипоксией факторы	Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HLA	человеческие лейкоцитарные антигены	ГМФ	гуанозинмонофосфат
Ig	иммуноглобулин	ГТФ	гуанозинтрифосфат
MCR	меланокортиновые рецепторы	ДК	дыхательный коэффициент
MSH	меланоцитостимулирующий гормон	ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
NO	оксид азота	ДФГ	2,3-дифосфолицерат
$\pi_{ИЖ}$	коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	ЕПС	единица периферического сопротивления
$\pi_{П}$	коллоидно-осмотическое давление плазмы крови	ИМТ	индекс массы тела
P _{co}	парциальное давление окиси углерода	КоА	коэнзим А
P _{co2}	парциальное давление двуокиси углерода	КРГ	кортикотропин-рилизинг-гормон
P _{H2O}	парциальное давление паров воды	Кф	коэффициент фильтрации
P _{N2}	парциальное давление азота	ЛГ	лютеинизирующий гормон
P _{O2}	парциальное давление кислорода	ЛПНП	липопротеины низкой плотности
POMC	проопиомеланокортин	МИЧ	международный индекс чувствительности
PYY	пептид YY	М-КСФ	моноцитарный колониестимулирующий фактор
P _{ИЖ}	гидростатическое давление интерстициальной жидкости	МНО	международное нормализованное отношение
P _ф	результатирующее фильтрационное давление	МРТ	магнитно-резонансная томография
REM-сон	сон с быстрым движением глаз	НАД	никотинамидадениндинуклеотид
T ₃	трийодтиронин	НАДФ	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
T ₄	тироксин	ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
AB	атриовентрикулярный	ПАГ	парааминогиппуровая кислота
АДГ	антидиуретический гормон	ПНУП	предсердный натрийуретический пептид
АДФ	аденозиндифосфат	ППТ	почечный плазмоток
АКТГ	адренокортикотропный гормон		
АМФ	аденозинмонофосфат		

ПТГ	паратиреоидный гормон	ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
РНК	рибонуклеиновая кислота	ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
СА	синаотриальный	ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
СИР	субстрат инсулинового рецептора	ХСМ	хорионический соматомаммотропин человека
СКФ	скорость клубочковой фильтрации	цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ССДН	среднее системное давление наполнения	цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ТПСП	тормозной постсинаптический потенциал	ЦНС	центральная нервная система
ТРГ	тиреотропин-рилизинг-гормон	ЭКГ	электрокардиограмма
ТСИГ	тиреоидстимулирующий иммуноглобулин	ЭХП	энтерохромаффиноподобный
ТТГ	тиреотропный гормон	ЭЭГ	электроэнцефалограмма
ФАД	флавинадениндинуклеотид	ЮГА	юктагломерулярный аппарат
ФДЭ-5	фосфодиэстераза 5		

Справочная таблица стандартных значений основных лабораторных показателей

Показатель	Среднее нормальное значение	Предел значений	Примечание
Электролиты			
Ион натрия (Na^+)	142 ммоль/л	135–145 ммоль/л	
Ион калия (K^+)	4,2 ммоль/л	3,5–5,3 ммоль/л	
Ион хлора (Cl^-)	106 ммоль/л	98–108 ммоль/л	
Анионная разница	12 мэкв/л	7–16 мэкв/л	Анионная разница = $\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$
Ион гидрокарбоната (HCO_3^-)	24 ммоль/л	22–29 ммоль/л	
Ион водорода (H^+)	40 нмоль/л	30–50 нмоль/л	
pH, артериальный	7,4	7,25–7,45	
pH, венозный	7,37	7,32–7,42	
Ион кальция (Ca^{2+})	5,0 мг/дл	4,65–5,28 мг/дл	Среднее нормальное значение может быть $\approx 1,2$ ммоль/л или 2,4 мэкв/л
Кальций, общий	10,0 мг/дл	8,5–10,5 мг/дл	
Ион магния (Mg^{2+})	0,8 мэкв/л	0,6–1,1 мэкв/л	
Магний, общий	1,8 мэкв/л	1,3–2,4 мэкв/л	
Фосфаты, общий	3,5 мг/дл	2,5–4,5 мг/дл	В плазме $\text{HPO}_4^{2-} \approx 1,05$ ммоль/л, $\text{H}_2\text{PO}_4^- 0,26$ ммоль/л
Химические элементы крови, неэлектролиты			
Альбумин	4,5 г/дл	3,5–5,5 г/дл	
Щелочная фосфатаза		М: 38–126 ед./л Ж: 70–230 ед./л	
Билирубин, общий		0,2–1,0 мг/дл	
Билирубин, конъюгированный		0–0,2 мг/дл	
Азот мочевины крови	14 мг/дл	10–26 мг/дл	
Креатинин	1,0 мг/дл	0,6–1,3 мг/дл	Величина зависит от мышечной массы, возраста и пола
Глюкоза	90 мг/дл	70–115 мг/дл	
Осмолярность	282 мОсм/л	275–300 мОсм/л	Осмолярность выражается в мОсм/кг воды
Белок, общий	7,0 г/дл	6,0–8,0 г/дл	
Мочевая кислота		М: 3,0–7,4 мг/дл Ж: 2,1–6,3 мг/дл	
Газы крови			
Кислород в артериальной крови, сатурация	98%	95–99%	Процент молекул гемоглобина, насыщенного кислородом
P_{O_2} , артериальное	90 мм рт. ст.	80–100 мм рт. ст.	
P_{O_2} , венозное	40 мм рт. ст.	25–40 мм рт. ст.	

Показатель	Среднее нормальное значение	Предел значений	Примечание
P_{CO_2} , артериальное	40 мм рт. ст.	35–45 мм рт. ст.	
P_{CO_2} , венозное	45 мм рт. ст.	41–51 мм рт. ст.	
Общий анализ крови			
Гематокрит	М: 42% Ж: 38%	М: 39–49% Ж: 35–45%	
Гемоглобин	М: 15 г/дл Ж: 14 г/дл	М: 13,5–17,5 г/дл Ж: 12–16 г/дл	
Эритроциты	М: $5,5 \times 10^8$ /мкл Ж: $4,7 \times 10^8$ /мкл	М: $4,3–5,7 \times 10^8$ /мкл Ж: $4,3–5,7 \times 10^8$ /мкл	Количество клеток на микролитр крови
Средний объем эритроцита	90 фл	80–100 фл	фл = фемтолитр
Протромбиновое время		10–14 сек	Время, необходимое для коагуляции плазмы во время специального теста
Тромбоциты		$150–450 \times 10^3$ /мкл	
Лейкоциты, общие		$4,5–11,0 \times 10^3$ /мкл	
нейтрофилы		57–67%	
лимфоциты		23–33%	
моноциты		3–7%	
эозинофилы		1–3%	
базофилы		0–1%	
Жиры			
Холестерол, общий		< 200 мг/дл	
Липопротеины низкой плотности		< 130 мг/дл	
Липопротеины высокой плотности		М: > 29 мг/дл Ж: > 35 мг/дл	
Триглицериды		М: 40–160 мг/дл Ж: 35–135 мг/дл	

Эта таблица не отражает перечень общепринятых лабораторных измерений. Большинство из приведенных значений являются усредненными по данным клинических лабораторий Медицинского центра Миссисипи; пределы нормальных значений в разных клинических лабораториях могут отличаться. Среднее нормальное значение и единицы измерения также могут отличаться от приведенных в данной книге. Например, значения электролитов часто приводятся в мэкв/л, в величинах электрического заряда электролита или в моль/л.

Ж — женщины; М — мужчины.



Введение в физиологию: клеточная и общая физиология

- 1** Общие принципы функционирования организма и контроль состояния внутренней среды
- 2** Клетка и ее функции
- 3** Генетический контроль синтеза белка, клеточных функций и деления клеток



Общие принципы функционирования организма и контроль состояния внутренней среды

Физиология — наука, стремящаяся объяснить физические и химические основы возникновения, становления и развития живого организма. Любая форма жизни — от простейших вирусов до сложнейших организмов, включая человеческий, — обладает индивидуальными функциональными характеристиками, поэтому всю область физиологии можно разделить на *физиологию вирусов, бактерий, клеток, растений, беспозвоночных и позвоночных животных*, в т.ч. *млекопитающих*, к которым относят человека (*Homo sapiens*), и т.д.

Физиология человека. Физиология человека как наука изучает особенности и механизмы функционирования человеческого организма, обеспечивающие его жизнедеятельность. Поддержание жизнедеятельности является результатом работы сложных регуляторных механизмов. Например, чувство голода заставляет нас искать пищу, чувство страха — убежище, а охлаждение — тепло. Другие стимулы побуждают нас искать друзей и стремиться к продолжению рода. Таким образом, наши чувства, ощущения и накопленный опыт представляют собой звенья автоматической последовательности событий, составляющих основу жизни, без которых существование человека невозможно.

КЛЕТКА КАК СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЕДИНИЦА ЖИВОГО ОРГАНИЗМА

Основной структурно-функциональной единицей организма является *клетка*. Каждый орган представляет собой совокупность множества различных клеток, соединенных межклеточными структурами. Каждый тип клеток приспособлен к выполнению одной или нескольких специаль-

ных функций. Например, эритроциты, общее число которых в организме человека составляет около 25×10^{12} , переносят кислород от легких к тканям. Помимо эритроцитов существуют и другие типы клеток в количестве около 75×10^{12} , выполняющие свои особые функции. Таким образом, общее число клеток в организме составляет порядка 10^{14} .

Все клетки схожи в своей основе, несмотря на существенные различия между разными типами клеток. Так, все клетки используют кислород для получения энергии, необходимой для реализации клеточных функций, в реакциях окисления углеводов, жиров и белков. Более того, общие механизмы превращения питательных веществ в энергию для всех типов клеток одинаковы, и все клетки высвобождают продукты метаболизма в окружающую их жидкость.

Практически все клетки обладают способностью к репродукции. Если по какой-либо причине часть клеток определенного типа погибает, то их численность обычно восстанавливается за счет деления оставшихся клеток того же типа.

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ КАК ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА

Жидкость, в основном водные растворы солей и других веществ, составляет около 60% массы тела взрослого человека. Большая часть ее сосредоточена в клетках и носит название *внутриклеточной жидкости*, а около 30% находится в межклеточном пространстве и называется *внеклеточной жидкостью*.

Внеклеточная жидкость находится в постоянном движении по всему организму: перемещается в кровотоке, затем путем диффузии выходит оттуда через стенки капилляров и смешивается с *интерстициальной* (тканевой) жидкостью. Вне-

клеточная жидкость содержит ионы и питательные вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности. Таким образом, все клетки живут в одном и том же окружении — во внеклеточной жидкости, поэтому ее называют *внутренней средой организма* — *milieu intérieur*, как впервые назвал ее более 150 лет назад великий французский физиолог Клод Бернар (1813–1878).

Клетки способны жить и выполнять присущие им функции до тех пор, пока будет поддерживаться необходимая концентрация кислорода, глюкозы, различных ионов, аминокислот, липидов и других составляющих внутренней среды.

Отличия внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Внеклеточная жидкость содержит большое количество ионов натрия (Na^+), хлора (Cl^-) и гидрокарбоната (HCO_3^-), а также питательные и другие нужные для функционирования клеток вещества, включая кислород (O_2), глюкозу, жирные кислоты и аминокислоты. Кроме того, внеклеточная жидкость содержит двуокись углерода, или углекислый газ (CO_2), который доставляется от клеток к легким и потом выводится из организма, и клеточные метаболиты, выведение которых осуществляют почки.

Внутриклеточная жидкость значительно отличается по составу от внеклеточной. Например, ионов калия (K^+), магния (Mg^{2+}) и фосфатов внутри клетки больше, чем ионов натрия и хлора. Различные концентрации ионов во внеклеточной и внутриклеточной жидкости поддерживаются благодаря особым механизмам ионного транспорта через мембрану (см. главу 4).

ГОМЕОСТАЗ

В 1929 г. американский физиолог Уолтер Кеннон (1871–1945) для описания процесса *поддержания относительного постоянства внутренней среды организма* ввел термин *гомеостаз*. По существу, все органы и ткани организма выполняют гомеостатические функции. Например, легкие обеспечивают пополнение запасов расходуемого клетками кислорода во внеклеточной жидкости, почки отвечают за постоянство ионного состава, желудочно-кишечный тракт — за обеспечение организма питательными веществами.

Содержание различных ионов, питательных веществ, метаболитов и других констант организма, как правило, не имеет фиксированной величины, а варьирует в пределах определенного диапазона значений. Для некоторых веществ этот диапазон чрезвычайно мал. Например, изменения концентрации ионов водорода (H^+) в крови, как правило, составляют менее 5 наномолей на 1 литр (0,000000005 моль/л). Содержание ионов натрия также жестко регулируется, меня-

ясь даже при значительных изменениях потребления натрия всего на несколько миллимолей на 1 литр. Однако подобные изменения концентрации натрия в 1 млн раз выше, чем таковые ионов водорода.

Поддержание концентрации ионов натрия, водорода и большинства других ионов, а также питательных веществ и различных соединений обеспечивают мощные системы регуляции, позволяя организму нормально функционировать на уровне клеток, тканей и органов, несмотря на значительные изменения в окружающей среде, наличие травм и заболеваний.

Значительная часть данной главы посвящена способам поддержания гомеостаза разными органами и тканями. Нормально функционирующий организм, т.е. *здоровый*, — это такой, в котором клетки, ткани, органы, а также регуляторные системы на нервном, гормональном и местном уровнях действуют вместе и слаженно, обеспечивая гомеостаз. *Патологию* часто рассматривают как состояние нарушенного гомеостаза. Тем не менее даже в этих условиях гомеостатические механизмы продолжают поддерживать жизненно важные функции благодаря множеству компенсаторных возможностей.

Однако в ряде случаев компенсаторные механизмы приводят к серьезным отклонениям показателей от нормальных значений, что затрудняет диагностику заболевания. Например, патология, при которой снижается способность почек выводить воду и соли, может привести к повышению артериального давления, в результате чего баланс между потреблением и выведением указанных веществ возвращается на прежний уровень. Это равновесие необходимо для поддержания жизни, однако с течением времени высокое артериальное давление может привести к поражению различных органов, в т.ч. почек, тем самым способствуя более интенсивному повышению артериального давления и дальнейшему нарушению почечных функций. Таким образом, компенсаторные реакции организма на травму, заболевание или выраженные изменения в окружающей среде представляют собой своеобразный компромисс, необходимый для поддержания жизненно важных функций. Однако в долгосрочной перспективе такой компромисс способен привести к развитию новой патологии. Раздел медицины, изучающий изменения различных физиологических процессов при патологии, называют *патологической физиологией*.

В данной главе сначала обсуждаются функциональные системы и их роль в поддержании гомеостаза, затем кратко излагаются основные представления о регуляторных механизмах организма, благодаря которым эти системы обеспечивают функционирование друг друга.

ТРАНСПОРТ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВЕНОСНАЯ СИСТЕМА

Внеклеточная жидкость перемещается от одних участков организма к другим в два этапа. Первый этап представляет собой циркуляцию крови по сосудам, второй — движение жидкости между капиллярами и *межклеточным пространством*.

На **рис. 1–1** показана общая схема кровообращения. В состоянии покоя время кругооборота крови в организме составляет примерно 1 мин, а при высокой активности кровь успевает обернуться за то же время приблизительно 6 раз.

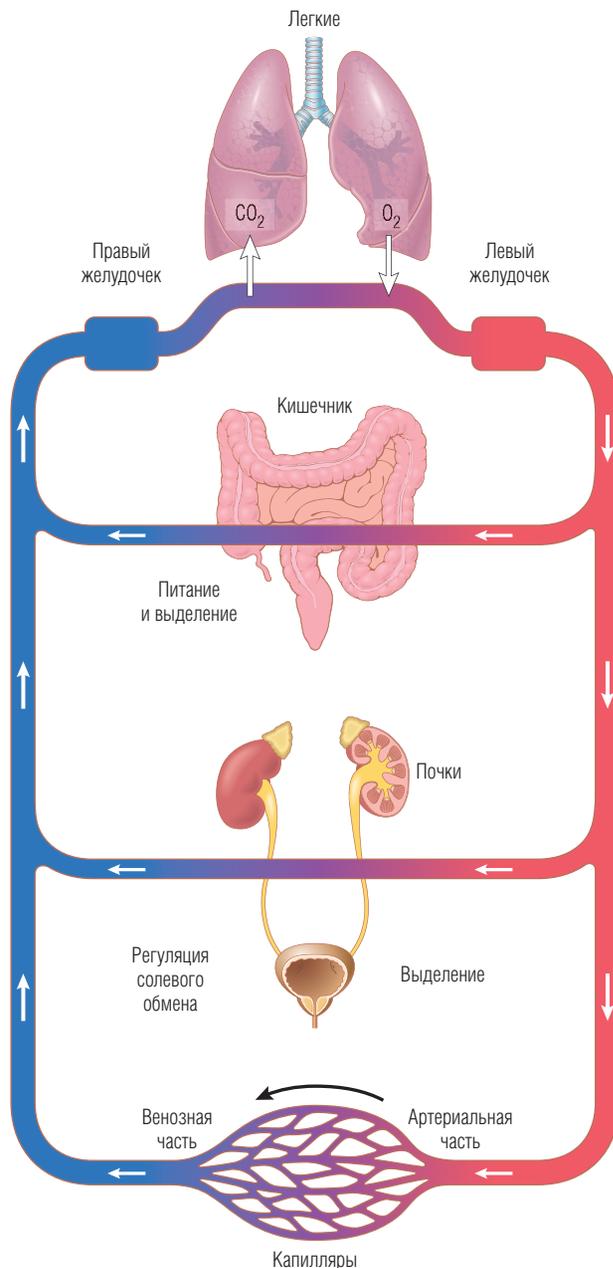


Рис. 1–1

Общая схема кровообращения. Стрелки указывают направление тока крови

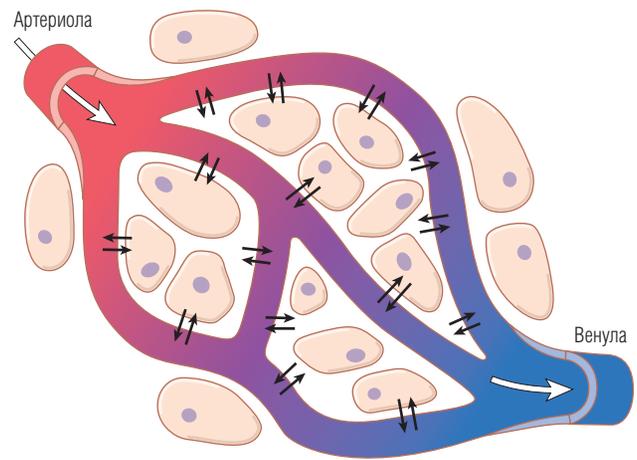


Рис. 1–2

Диффузия жидкости и растворенных веществ из крови через стенки капилляров и межклеточное пространство в клетки и обратно (черные стрелки). Белые стрелки указывают направление тока крови

Движение крови по капиллярам обеспечивает постоянный обмен между плазмой и межклеточной жидкостью. Этот процесс показан на **рис. 1–2**. Стенки капилляров проницаемы для большинства веществ, находящихся в плазме, за исключением белков, которые из-за своих больших размеров не способны пройти через стенку капилляра. Таким образом, из крови в межклеточное пространство и обратно перемещается большое количество жидкости и растворенных в ней веществ (на рисунке показано стрелками). Данный процесс, называемый *диффузией*, вызван броуновским движением частиц как плазмы, так и межклеточной жидкости. Другими словами, жидкость и растворенные молекулы непрерывно двигаются в плазме и межклеточной жидкости во всех направлениях, вследствие этого проникают через поры капилляров. Диффузия практически любого вещества из капилляра в клетку происходит за считанные секунды, поскольку расстояние от капилляров до клеток в большинстве случаев не превышает 50 мкм. Таким образом, внеклеточная жидкость, состоящая из плазмы и межклеточной жидкости, постоянно перемешивается, поддерживая однородность в любом отделе организма.

ИСТОЧНИКИ ПОСТУПЛЕНИЯ КИСЛОРОДА И ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ВО ВНЕКЛЕТОЧНУЮ ЖИДКОСТЬ

Дыхательная система. На **рис. 1–1** видно, что кровь, циркулирующая по сосудам организма, обязательно проходит через легкие. Проходя через альвеолы, кровь поглощает необходимый клеткам *кислород*. Толщина *альвеолярных мембран*

(перегородок между просветом альвеол и капилляров) составляет всего 0,4–2,0 мкм. Через эти мембраны кислород быстро диффундирует в кровь.

Желудочно-кишечный тракт. Большой объем крови, перекачиваемой сердцем, проходит через стенки желудочно-кишечного тракта. Здесь в кровь всасываются растворенные питательные вещества, включая *углеводы, жирные кислоты и аминокислоты*, образующиеся при переваривании пищи.

Печень и другие органы, выполняющие в основном метаболическую функцию. Далеко не все всосавшиеся через стенку желудочно-кишечного тракта вещества могут использоваться клетками в том виде, в каком они поступили в кровь. Печень, изменяя химический состав многих из этих веществ, переводит их в более удобную для усвоения клетками форму; другие органы и ткани, в т.ч. липоциты, слизистая желудочно-кишечного тракта, почки и железы внутренней секреции, также способствуют изменению состава этих веществ или запасают их, пока в них не появится потребность. С помощью печени также удаляется ряд продуктов обмена и поступивших в организм токсичных веществ.

Опорно-двигательный аппарат. Каким образом он обеспечивает гомеостатические функции организма? Ответ очевиден и прост: без мышц тело не способно передвигаться и получать необходимую организму пищу. Кроме того, опорно-двигательный аппарат позволяет избежать нежелательного действия факторов окружающей среды, способных разрушить организм со всеми его гомеостатическими механизмами.

УДАЛЕНИЕ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ОБМЕНА

Выведение двуокиси углерода легкими. Одновременно с захватом кислорода кровью в легочных капиллярах происходит высвобождение *двуокиси углерода* из крови в альвеолы. Во время дыхательных движений двуокись углерода из легких переносится в атмосферу. Двуокись углерода — наиболее распространенный продукт обмена.

Почки. Большинство других ненужных клеткам веществ удаляются из плазмы при прохождении крови через почки. К этим веществам относят конечные продукты клеточного метаболизма, в т.ч. мочевину и мочевую кислоту, а также избыток ионов и воды, поступающих с пищей и способных накапливаться во внеклеточной жидкости.

Функция почек заключается в фильтрации большого объема плазмы через клубочки в просвет канальцев с последующей реабсорбцией в

кровь нужных организму веществ: глюкозы, аминокислот, необходимого количества воды и разных ионов. Большинство ненужных организму соединений (особенно метаболиты, в частности мочевина) реабсорбируются хуже, поэтому из канальцев попадают непосредственно в конечную мочу.

Желудочно-кишечный тракт. Непереваренные остатки пищи, проходящие транзитом по желудочно-кишечному тракту, а также ряд ненужных продуктов обмена выводятся с калом.

Печень. Среди многих функций печени важную роль играет *детоксикация*, т.е. нейтрализация и удаление большого количества лекарственных препаратов и химических веществ, попавших в организм через желудочно-кишечный тракт. Эти соединения выделяются с желчью, а затем падают в фекалии.

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Нервная система. Нервная система состоит из трех основных звеньев: *чувствительного* (афферентного), *центрального* (интегративного) и *двигательного* (эфферентного). Рецепторы чувствительного звена воспринимают разнообразную информацию о состоянии организма или внешней среды. Так, кожные рецепторы каждый раз предупреждают о контакте любого участка кожи с каким-либо объектом. Глаз — это орган чувств, дающий визуальную информацию об окружающей обстановке. Ухо также относится к органам чувств. Центральное звено нервной системы состоит из головного и спинного мозга. Головной мозг способен хранить информацию, генерировать идеи, ставить цели и определять варианты реакции организма в ответ на ощущения. Воспринятые сигналы затем передаются на двигательное звено с целью выполнения необходимого действия.

Важным отделом нервной системы является *вегетативная (автономная) нервная система*. Незаметно для нашего сознания эта нервная система управляет работой внутренних органов, в т.ч. регулирует сердечный выброс, моторику желудочно-кишечного тракта и секрецию разными железами организма.

Эндокринная система. В организме есть 8 главных *эндокринных желез*, а также различные *органы и ткани*, которые выделяют химические вещества, называемые *гормонами*. Гормоны поступают во внеклеточную жидкость, с помощью которой транспортируются в другие участки организма с целью регуляции клеточных функций. Так, *тиреоидные гормоны* увеличивают скорость большинства химических реакций во всех клетках, способствуя таким образом установлению

определенного уровня обмена в организме. *Инсулин* регулирует обмен глюкозы, *адренокортикопонирующий гормон* — содержание ионов натрия, калия и метаболизм белков, а *паратиреоидный гормон* — содержание ионов кальция (Ca^{2+}) и фосфатов в костях. Таким образом, эндокринная система дополняет механизмы нервной регуляции. Нервная система регулирует в основном деятельность скелетных мышц, в то время как гормоны контролируют разнообразные метаболические функции. Совместное и слаженное действие нервной и гормональной систем в норме обеспечивает контроль практически всех систем организма.

ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА

Иммунная система. Иммунная система состоит из лейкоцитов, тканевых макрофагов, тимуса и лимфоидной ткани, защищающих организм от таких патогенных микроорганизмов, как бактерии, вирусы, паразиты и грибы. Иммунная система выполняет следующие задачи: (1) распознает чужеродные клетки и вещества; (2) уничтожает либо нейтрализует их путем *фагоцитоза* и с помощью *сенситивизированных лимфоцитов* или *специализированных белков* (например, *антител*).

Покровы тела. Кожа и ее придатки (в т.ч. волосы, ногти, железы и другие структуры) выполняют покровную и защитную функции в отношении глубоких тканей и органов тела, играя роль границы между внутренней средой организма и внешней средой. Покровы тела обеспечивают сенсорную связь между телом и окружающей средой, а также важны для терморегуляции и выведения продуктов обмена. Масса кожи, как правило, составляет 12–15% массы тела.

ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ

Воспроизведение не всегда относят к гомеостатическим функциям, хотя оно все же способствует поддержанию гомеостаза путем замещения погибших структур новыми. Термин *гомеостаз* в данном случае может выглядеть как некое допущение, хотя на самом деле он отражает такое устройство структур организма, которое способствует поддержанию автоматизма и целостности процессов жизнедеятельности.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

В организме человека насчитывают тысячи регуляторных систем. Наиболее сложными являются системы генетической регуляции, которые существуют во всех клетках и обеспечивают

контроль не только над внутриклеточными, но и над внеклеточными функциями (см. главу 3).

Множество других регуляторных систем действуют как на уровне органов, координируя работу их отдельных частей, так и на уровне всего организма, управляя *взаимодействием органов*. Так, дыхательная система вместе с нервной регулирует концентрацию двуокиси углерода, печень и поджелудочная железа — содержание глюкозы, почки — концентрацию ионов водорода, натрия, калия, фосфатов и других ионов во внеклеточной жидкости.

ПРИМЕРЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Регуляция содержания кислорода и двуокиси углерода во внеклеточной жидкости. Кислород — одно из важнейших веществ, необходимых для протекания химических реакций в клетках. Существует механизм, позволяющий с высокой точностью поддерживать постоянную концентрацию кислорода во внеклеточной жидкости. В основе этого механизма лежат химические свойства *гемоглобина*, содержащегося во всех эритроцитах. Гемоглобин присоединяет кислород во время прохождения крови по легочным сосудам. Если концентрация кислорода в тканевой жидкости высокая, то гемоглобин благодаря высокому сродству к кислороду удерживает его. Если же содержание кислорода слишком низкое, гемоглобин высвобождает его в количестве, необходимом для восстановления достаточной концентрации. Таким образом, регуляция уровня кислорода в тканях обеспечивается в основном химическими свойствами гемоглобина. Этот процесс называют *кислородно-буферной функцией гемоглобина*.

Для регуляции уровня двуокиси углерода во внеклеточной жидкости используется совершенно другой механизм. Двуокись углерода является основным конечным продуктом окислительных реакций в клетках. Если вся двуокись углерода, выделенная клетками, будет накапливаться в тканевой жидкости, то все клеточные реакции по выработке энергии вскоре остановятся. К счастью, при повышении уровня двуокиси углерода в крови *дыхательный центр* возбуждается, в результате повышаются частота и глубина дыхания и увеличивается выделение двуокиси углерода, а ее содержание в крови и тканевой жидкости снижается. Этот процесс продолжается, пока концентрация двуокиси углерода не придет в норму.

Регуляция артериального давления. В регуляцию артериального давления вовлечены многие системы организма. Одна из них — *барорецепторная система*, которая является простым и ярким примером быстрых механизмов регуляции (рис.

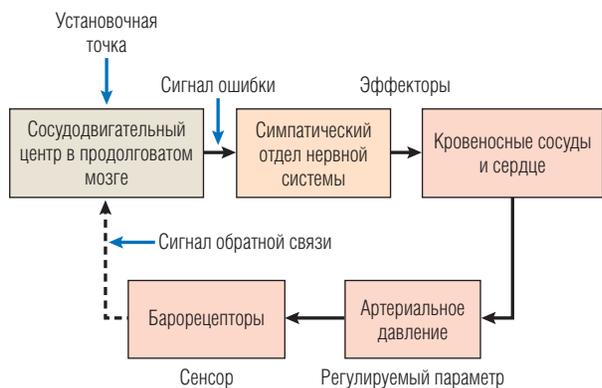


Рис. 1–3

Отрицательная обратная связь в регуляции артериального давления с помощью барорецепторов. Сигналы от сенсора направляются в продолговатый мозг, где сравниваются с установочной точкой. Повышение артериального давления выше нормы приводит к возрастанию импульсации от барорецепторов к структурам ствола мозга. После сравнения с установочной точкой поступивших в продолговатый мозг сигналов генерируется сигнал ошибки, что приводит к снижению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. В результате расширяются кровеносные сосуды и снижается насосная функция сердца, что приводит к нормализации артериального давления

1–3). В области бифуркации сонных артерий (на шее), а также на дуге аорты (в грудной клетке) находится множество *барорецепторов*, которые реагируют на растяжение артериальной стенки. Когда давление в артерии сильно повышается, поток импульсов от барорецепторов поступает в продолговатый мозг и происходит торможение *сосудодвигательного центра*, который, в свою очередь, снижает импульсацию от симпатического отдела вегетативной нервной системы к сердцу и сосудам, что приводит к снижению сердечного выброса и расширению сосудов. В

результате артериальное давление снижается до нормы.

Если артериальное давление опускается ниже нормы, активность барорецепторов, напротив, уменьшается, что приводит к стимуляции сосудодвигательного центра и, как следствие, к сужению сосудов, увеличению сердечного выброса и повышению артериального давления до нормы.

Диапазон нормальных значений и физические свойства основных компонентов внеклеточной жидкости

В **табл. 1–1** приведены некоторые нормальные показатели, границы нормы и предельно допустимые значения главных компонентов внеклеточной жидкости. Отметим, что диапазон нормальных значений каждого показателя достаточно узок, а значения, выходящие за пределы этих диапазонов, часто связаны с патологией или значительными изменениями окружающей среды.

Особенно важны предельно допустимые значения, отклонение от которых сопряжено с угрозой жизни. Так, повышение температуры тела лишь на 7°C приводит к усилению клеточного метаболизма и по типу порочного круга — к разрушению клеток. Нужно отметить, что границы нормальных значений pH также очень узки. Нормальное значение pH составляет 7,4, и его отклонение в ту или другую сторону всего на 0,5 несовместимо с жизнью. Важнейшее значение имеет также концентрация ионов калия. Снижение ее менее чем на 30% вызовет паралич, поскольку нервные волокна будут не способны проводить возбуждение. Напротив, увеличение содержания ионов калия в 2 раза и более может привести к тяжелому угнетению сократимости

Табл. 1–1

Главные компоненты и физические характеристики внеклеточной жидкости

Компоненты	Нормальное значение	Границы нормы	Сублетальные значения, предельно допустимые в течение короткого времени	Единицы измерения
Кислород (венозная кровь)	40	35–45	10–1000	мм рт. ст.
Двуокись углерода (венозная кровь)	45	35–45	5–80	мм рт. ст.
Ионы Na ⁺	142	138–146	115–175	ммоль/л
Ионы K ⁺	4,2	3,8–5,0	1,5–9,0	ммоль/л
Ионы Ca ²⁺	1,2	1,0–1,4	0,5–2,0	ммоль/л
Ионы Cl ⁻	106	103–112	70–130	ммоль/л
Ионы HCO ₃ ⁻	24	24–32	8–45	ммоль/л
Глюкоза	90	75–95	20–1500	мг/дл
Температура тела	37	37	18,3–43,3	°C
Кислотно-щелочное равновесие	7,4	7,3–7,5	6,9–8,0	pH

миокарда. Снижение уровня ионов кальция более чем в 2 раза может приводить к тетаническим сокращениям скелетных мышц вследствие спонтанного возбуждения нервов. Если уровень глюкозы уменьшается в 2 раза, возникает раздражительность, а иногда и судороги.

Из этих примеров ясно, насколько важны и даже необходимы многочисленные регуляторные системы организма для поддержания его в нормальном состоянии. Отсутствие любой из этих систем может приводить к тяжелым последствиям и даже смерти.

ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Мы привели лишь несколько примеров регуляторных систем гомеостаза. На самом деле их много тысяч, и все они обладают рядом общих свойств, которые мы рассмотрим в данном разделе.

Отрицательная обратная связь

Работа большинства регуляторных систем основана на механизме *отрицательной обратной связи*, который можно понять, вернувшись к некоторым из приведенных ранее примеров. Так, высокая концентрация двуокиси углерода во внеклеточной жидкости увеличивает вентиляцию легких. В свою очередь, это снижает уровень двуокиси углерода во внеклеточной жидкости, поскольку легкие выводят из организма большое ее количество. Другими словами, повышение концентрации двуокиси углерода запускает каскад реакций по снижению ее содержания до нормы, что является *отрицательным* по отношению к запускающему фактору. Напротив, при слишком сильном снижении уровня двуокиси углерода обратная связь приведет к его увеличению. По отношению к запускающему фактору это действие также будет отрицательным.

Примерно так же регулируется и артериальное давление: повышение показателя запускает серию реакций, способствующих его снижению, а снижение — реакций, обеспечивающих его повышение. В обоих случаях результат воздействия является отрицательным по отношению к запускающему сигналу.

Таким образом, когда некий параметр становится слишком высоким или низким, регуляторные системы включают отрицательные обратные связи, которые путем некоторых изменений возвращают параметр к усредненному значению и поддерживают гомеостаз.

Коэффициент надежности регуляторных систем. Эффективность регуляторных систем в поддержании гомеостаза определяется *коэффициентом*

надежности системы отрицательной обратной связи. Например, пациенту, у которого не функционирует барорецепторная система поддержания давления, перелили большой объем крови, и артериальное давление у него увеличилось от 100 до 175 мм рт. ст. При нормальном функционировании барорецепторной системы артериальное давление в ответ на переливание крови увеличилось бы всего на 25 мм рт. ст., т.е. система обратной связи *скорректировала* бы изменение давления на -50 мм рт. ст. (вместо 175 было бы 125 мм рт. ст.). Оставшаяся прибавка в +25 мм рт. ст., называемая *ошибкой*, показывает, что эффективность регуляторной системы составляет менее 100%. Коэффициент надежности системы (КНС) рассчитывают по формуле:

$$\text{КНС} = \frac{\text{Коррекция}}{\text{Ошибка}}$$

В примере с барорецепторной системой поддержания давления коррекция составляет -50 мм рт. ст., ошибка — +25 мм рт. ст., поэтому значение коэффициента надежности системы регуляции артериального давления будет равно -2 (-50 : 25). Итак, благодаря работе регуляторной системы повышение или снижение артериального давления оказывается в 3 раза меньше, чем могло быть при отсутствии этой системы.

Некоторые другие физиологические регуляторные системы обладают более высокой эффективностью. Так, при умеренном охлаждении тела терморегуляция обеспечивает коррекцию с коэффициентом надежности -33. Очевидно, что система терморегуляции, контролирующая температуру тела, более эффективна, чем барорецепторная система регуляции артериального давления.

Положительная обратная связь

Почему большинство регуляторных систем организма используют преимущественно отрицательную, а не положительную обратную связь? Ответ на этот вопрос следует искать в природе положительной связи, которая по сути является не стабилизирующей, а дестабилизирующей и в отдельных случаях может приводить к формированию порочного круга и гибели организма.

На **рис. 1-4** приведен пример действия положительной обратной связи с летальным исходом. На рисунке отображено изменение сердечного выброса, в норме составляющего 5 л/мин. Быстрая потеря 2 л крови приводит к такому снижению объема крови, что насосная функция сердца становится малоэффективной. В результате артериальное давление падает, и приток крови по коронарным сосудам к сердечной мышце снижается. Ослабление сердечной деятельности еще больше уменьшает сердечный

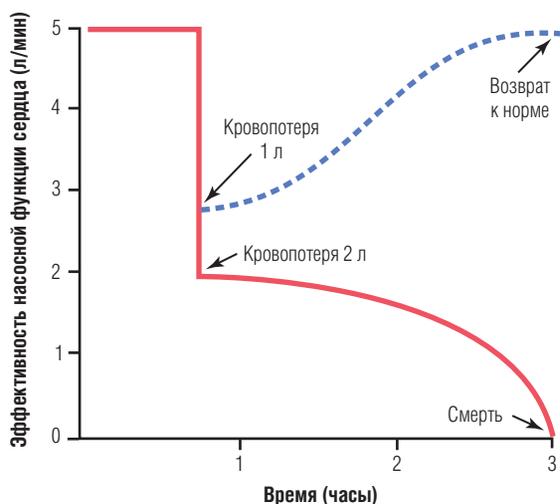


Рис. 1-4

Восстановление сердечного выброса после потери 1 л крови (отрицательная обратная связь) — пунктирная кривая. Смерть после потери 2 л крови (положительная обратная связь)

выброс и, как следствие, приводит к дальнейшему снижению коронарного кровотока и угнетению сердечной деятельности. Этот цикл повторяется вновь и вновь и в итоге приводит к смерти. Важно отметить, что каждый цикл положительной обратной связи приводит к большему ослаблению сердечной деятельности. Другими словами, запускающий стимул вызывает реакцию того же направления — *положительную обратную связь*.

Положительная обратная связь более известна как порочный круг. При умеренном нарушении порочный круг можно разорвать с помощью систем, использующих отрицательную обратную связь. Например, если объем кровопотери у вышеупомянутого больного составит только 1 л вместо 2 л, то вклад отрицательной обратной связи в регуляцию сердечного выброса и артериального давления превысит вклад положительной обратной связи и сердечный выброс восстановится, как показано на **рис. 1-4** (пунктирная кривая).

Положительная обратная связь может быть полезной. В некоторых случаях организм использует преимущества положительной обратной связи. В качестве примера можно привести процесс свертывания крови. При нарушении целостности сосуда и начале формирования тромба происходит активация множества ферментов, называемых *факторами свертывания*. Некоторые из этих факторов влияют на другие неактивные ферменты в крови, окружающей тромб, таким образом продолжая его рост. Этот процесс идет до тех пор, пока дефект сосуда не закроется тромбом и кровотечение не прекратится. Однако в некоторых случаях процесс может выходить

из-под контроля, заканчиваясь нежелательным тромбообразованием. Так, основной причиной острого приступа стенокардии может стать формирование тромба на внутренней поверхности венечной артерии в области атеросклеротической бляшки. Рост тромба продолжается вплоть до окклюзии (закупорки) просвета сосуда.

Другим примером полезного действия положительной обратной связи являются роды. Когда сокращения матки во время родов становятся настолько сильными, что головка плода достигает шейки матки и растягивает ее, сигналы от шейчных рецепторов распространяются по мышцам назад к телу матки, вызывая еще более мощные сокращения миометрия. Таким образом, сокращения матки растягивают шейку, а растяжение шейки, в свою очередь, приводит к сильным сокращениям матки. Достигнув определенной силы, этот процесс приводит к рождению ребенка. Если этот процесс недостаточно эффективен, сокращения матки обычно затухают, но через несколько дней начинаются вновь.

Еще один пример положительной обратной связи — генерация возбуждения в нервном волокне. При стимуляции нервного волокна возникает небольшая утечка ионов натрия через каналы внутрь волокна. Входящий внутрь натрий изменяет мембранный потенциал, что приводит к еще большему открытию каналов, а это, в свою очередь, — к еще большему изменению потенциала и т.д. Таким образом, небольшая утечка ионов в итоге вызывает бурный вход ионов натрия в нервное волокно, в результате формируется потенциал действия. Этот потенциал, в свою очередь, приводит к образованию петель тока, которые распространяются внутри и снаружи мембраны. Процесс повторяется неоднократно, пока импульс не достигнет окончания волокна.

В приведенных примерах положительная обратная связь является частью всеобъемлющей отрицательной обратной связи. Например, положительная обратная связь в случае с образованием тромба является частью механизма отрицательной обратной связи по поддержанию постоянного объема циркулирующей крови. То же самое относится и к положительной связи, формирующей нервный импульс, поскольку она позволяет нервным волокнам участвовать в многочисленных системах нервной регуляции на основе отрицательной обратной связи.

Сложные регуляторные системы

В главах этого учебника, посвященных нервной системе, мы увидим, что она имеет огромное количество взаимосвязанных механизмов регуляции. Некоторые из них представляют собой простые системы обратной связи, которые мы

уже обсуждали, однако другие имеют совершенно иную природу. Например, некоторые движения тела выполняются столь быстро, что не оставляют времени на передачу нервного импульса по сенсорным путям от периферических рецепторов в головной мозг, а затем по моторным путям обратно к периферии. В связи с этим для сокращения скелетных мышц нервная система использует принцип *упреждающей регуляции*. Ее суть заключается в том, что сенсорные импульсы от движущихся участков тела обычно информируют головной мозг о правильности выполнения движения. Если оно выполнено неправильно, то в *следующий* раз, когда это понадобится, центральная нервная система пошлет упреждающий сигнал к мышцам. Если потребность в коррекции движений все еще сохраняется, такой же сигнал будет послан вновь. Этот механизм носит название *приспособительной регуляции*. Такая регуляция по сути является запаздывающей отрицательной обратной связью.

Из сказанного становится ясно, насколько сложны регуляторные системы обратной связи. Поскольку все эти системы имеют жизненно важное значение, их обсуждению мы посвятили большую часть книги.

КРАТКО ОБ АВТОМАТИЗМЕ ОРГАНИЗМА

В данной главе мы поставили перед собой задачу рассказать об общем строении организма и механизмах, координирующих взаимодействие разных структур. Итак, организм представляет собой *сообщество из примерно 10^{14} клеток*, объединенных в разные функциональные структуры; некоторые из них являются *органами*. Каждая такая структура вносит свой вклад в поддержание постоянства состава внеклеточной жидкости, называемой *внутренней средой организма*. Нормальная жизнедеятельность клеток продолжается до тех пор, пока поддерживается

постоянство внутренней среды. Каждая клетка не только извлекает пользу из гомеостаза, но и вносит свой вклад в его поддержание. Подобное взаимовыгодное сотрудничество придает организму свойство автоматизма до тех пор, пока одна или несколько функциональных систем не утратят способность выполнять свою задачу. Когда это происходит, страдают все клетки организма. Выраженное нарушение функций этих систем приводит к гибели организма, а умеренное — к развитию заболеваний.

Литература

- Adolph EF. Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. *Am Sci* 60:608, 1972.
- Bernard C. Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.
- Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9(3):399, 1929.
- Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1209, 2007.
- Csete ME, Doyle JC. Reverse engineering of biological complexity. *Science* 295:1664, 2002.
- DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al. How animals move: an integrative view. *Science* 288:100, 2000.
- Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 93:107, 2013.
- Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Lett* 582:132, 2008.
- Guyton AC. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 116:1767, 2006.
- Krahe R, Gabbiani F. Burst firing in sensory systems. *Nat Rev Neurosci* 5:13, 2004.
- Orgel LE. The origin of life on the earth. *Sci Am* 271:76, 1994.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 90:859, 2010.
- Smith HW. From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.
- Srinivasan MV. Honeybees as a model for the study of visually guided flight, navigation, and biologically inspired robotics. *Physiol Rev* 91:413, 2011.
- Tjian R. Molecular machines that control genes. *Sci Am* 272:54, 1995.



Клетка и ее функции

Каждая из примерно 10^{14} клеток организма человека может жить месяцы или годы благодаря окружающей ее жидкости, в которой содержатся все необходимые вещества. Клетки являются «кирпичиками», из которых построены ткани и органы организма, обеспечивают поступление питательных веществ и превращение их в энергию, а также выполнение специализированных функций. Кроме того, клетки содержат наследственную информацию, которая управляет синтезом веществ и дает возможность клеткам копировать самих себя. Понять, каким образом работают органы и структуры организма, можно, лишь изучив строение клеток и функции отдельных клеточных структур.

СТРОЕНИЕ КЛЕТКИ

Вид типичной клетки под световым микроскопом представлен на **рис. 2–1**. Клетка состоит из двух главных частей — ядра и цитоплазмы. Ядро отделено от цитоплазмы ядерной оболочкой, а цитоплазма отгорожена от окружающей

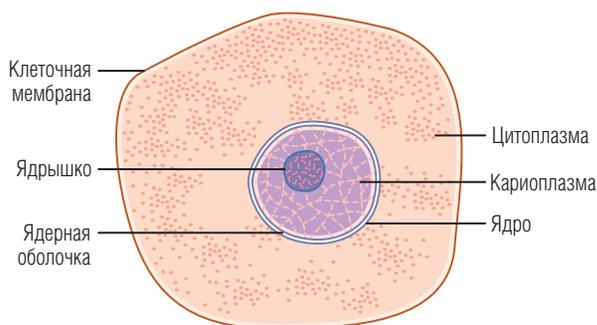


Рис. 2–1

Структура клетки под световым микроскопом

клетку жидкости *клеточной*, или *цитоплазматической мембраной*.

Различные вещества, составляющие содержимое клетки, называют *протоплазмой*. В ней выделяют 5 основных веществ: воду, электролиты, белки, жиры и углеводы.

Вода. Содержание воды во всех клетках, кроме липоцитов, составляет 70–85%. В воде растворено множество химических веществ, нерастворимые субстанции представлены в виде суспензии. При этом в химические реакции вступают вещества как растворенные, так и расположенные на поверхности взвешенных в суспензии частиц или на мембранах.

Ионы. Важными внутриклеточными ионами являются ионы калия (K^+), магния (Mg^{2+}), гидрокарбоната (HCO_3^-), фосфатов, сульфатов, а также ионы натрия (Na^+), хлора (Cl^-) и кальция (Ca^{2+}), которые присутствуют внутри клетки в небольшом количестве. Их значение подробно изложено в **главе 4**, где рассматривается взаимодействие между внутри- и внеклеточной жидкостью.

Ионы обеспечивают неорганический компонент клеточных реакций и также необходимы для некоторых механизмов клеточной регуляции. Например, для электрохимической передачи возбуждения по нервному и мышечному волокнам необходимы ионы, действующие на поверхности клеточной мембраны.

Белки. Белки занимают второе место после воды по содержанию в клетке и составляют 10–20% ее массы. Их можно подразделить на *структурные* и *функциональные*.

Структурные белки в основном представлены длинными филаментами, составленными из множества разных белков. Основное назначение внутриклеточных структурных белков — фор-

мирование *микротрубочек цитоскелета* у таких органелл, как реснички, аксоны нейронов, митотические веретена делящихся клеток, переплетенная сеть микротрубочек, удерживающих части цитоплазмы и кариоплазмы в соответствующих компартментах. Фибриллярные белки расположены вне клеток, главным образом в составе коллагеновых и эластиновых волокон соединительной ткани, стенок кровеносных сосудов, сухожилий, связок и т.п.

Функциональные белки — это совершенно иной тип белков. Обычно они представляют собой комбинацию нескольких глобулярных молекул. Большинство функциональных белков составляют клеточные *ферменты*, которые в отличие от фибриллярных белков легко перемещаются по цитоплазме. Многие функциональные белки лежат в непосредственной близости от внутриклеточных мембран. Ферменты благодаря способности вступать в непосредственный контакт с находящимися во внутриклеточной жидкости веществами выступают в роли катализаторов химических реакций в клетке. Например, каскад реакций аэробного расщепления глюкозы до воды и двуокиси углерода, в результате которых высвобождается необходимая для работы клетки энергия, в качестве катализатора использует ряд ферментов.

Липиды. Липиды представляют собой группу веществ, объединенных общим свойством — способностью растворяться в органических растворителях. Важнейшие липиды — *фосфолипиды* и *холестерол*, составляющие около 2% массы клетки. Фосфолипиды и холестерол практически нерастворимы в воде, поэтому используются для разграничения клетки на разные компартменты.

Помимо фосфолипидов и холестерина некоторые клетки содержат большое количество *триглицеридов*, называемых также *нейтральными жирами*. В *липоцитах* эти липиды составляют до 95% клеточной массы. Жир, запасенный в этих клетках, представляет собой основное депо питательных веществ, энергия которого впоследствии может быть использована организмом при необходимости.

Углеводы. Углеводы, за исключением тех, которые входят в состав гликопротеинов, большого значения в создании структур организма не имеют, однако играют важную роль в питании клеток. В большинстве клеток человека запас углеводов ограничен: в среднем они составляют около 1% массы клетки, в скелетных мышцах их содержится до 3%, а в гепатоцитах — 6%. Однако глюкоза всегда присутствует во внеклеточной жидкости в виде раствора и поэтому легкодоступна для клеток. Небольшое количество углеводов присутствует в клетке в виде отложений

гликогена, представляющего собой нерастворимый полимер глюкозы. Гликоген может быть деполимеризован и быстро использован для энергообеспечения клетки.

СТРУКТУРЫ КЛЕТКИ

Клетка содержит высокоорганизованные структуры, называемые *внутриклеточными органеллами*. Органеллы для клетки не менее важны, чем ее химические составляющие. Так, при отсутствии таких органелл, как *митохондрии*, запас энергии, извлеченной из питательных веществ, сразу же уменьшится на 95%. Наиболее важные органеллы и другие клеточные структуры изображены на **рис. 2–2**.

МЕМБРАННЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ КЛЕТКИ

Большинство органелл в клетке покрыты мембранами, состоящими в основном из липидов и белков. Различают *клеточную мембрану*, *мембраны эндоплазматического ретикулума*, *митохондрий*, *лизосом* и *аппарата Гольджи*.

Липиды в воде нерастворимы, поэтому в клетке они создают барьер, препятствующий движению воды и водорастворимых веществ из одного компартмента в другой. Однако молекулы белка делают мембрану проницаемой для разных веществ с помощью специализированных структур, называемых *порами*. Множество других мембранных белков являются *ферментами*, катализирующими многочисленные химические реакции, которые будут рассмотрены в следующих главах.

Клеточная мембрана

Клеточная мембрана представляет собой тонкую, гибкую и эластичную структуру толщиной всего 7,5–10 нм. Она состоит в основном из белков и липидов. Примерное соотношение ее компонентов таково: белки — 55%, фосфолипиды — 25%, холестерол — 13%, другие липиды — 4%, углеводы — 3%.

Липидный бислой клеточной мембраны препятствует проникновению воды. Строение клеточной мембраны приведено на **рис. 2–3**. Основу мембраны составляет *липидный бислой* — тонкая липидная пленка из двух монослоев, полностью покрывающая клетку. По всей мембране располагаются крупные глобулярные белки.

Липидный бислой состоит из трех типов молекул: *фосфолипидов*, *сфинголипидов* и *холестерола*.

Фосфолипиды — наиболее распространенные компоненты клеточной мембраны. Один конец такой молекулы является *гидрофильным*, т.е. растворимым в воде (на нем расположена

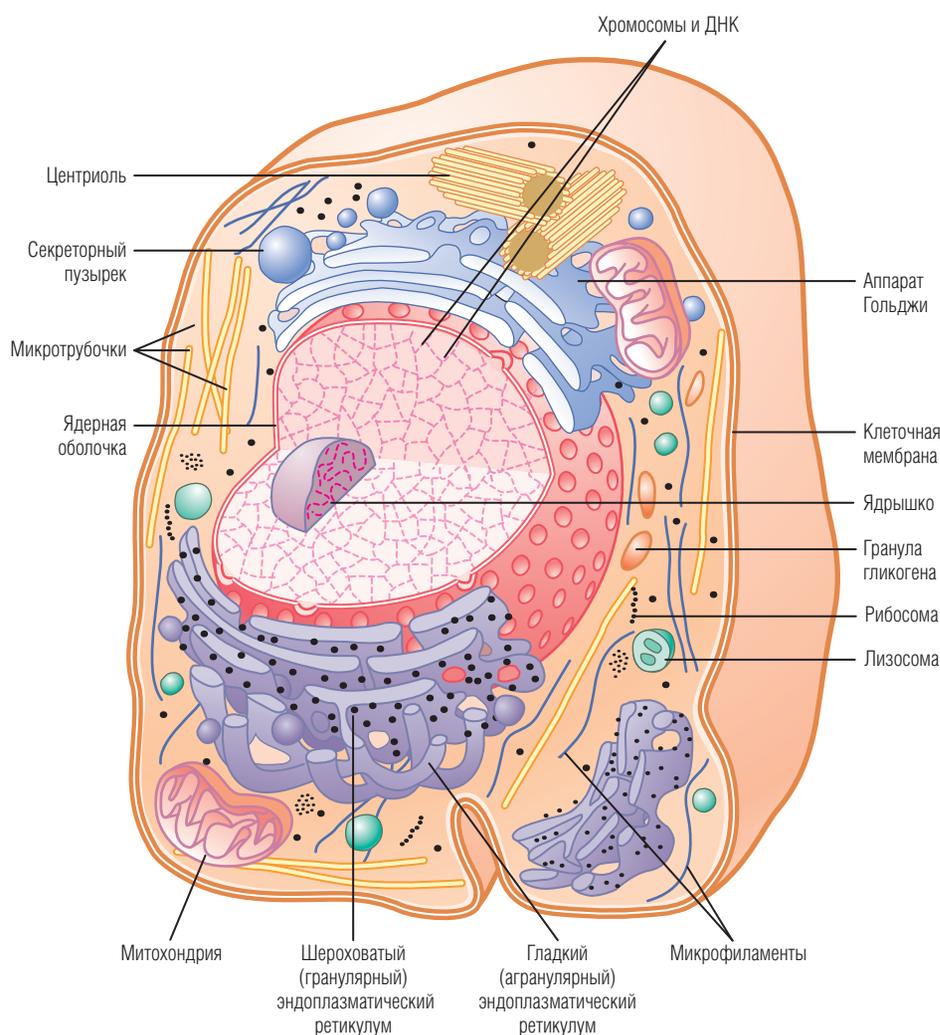


Рис. 2–2

Типичная клетка с органеллами цитоплазмы и ядром. Реконструкция на основе микрофотографий. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

фосфатная группа), другой — гидрофобным, т.е. растворимым только в жирах (на нем находится жирная кислота). Благодаря тому что гидрофобная часть молекулы фосфолипида отталкивает воду, но притягивается к подобным частям таких же молекул, фосфолипиды имеют природное свойство прикрепляться друг к другу в толще мембраны, как показано на рис. 2–3. Гидрофильная часть с фосфатной группой образует две мембранные поверхности: наружную, которая контактирует с внеклеточной жидкостью, и внутреннюю, которая контактирует с внутриклеточной жидкостью. Середина липидного слоя непроницаема для ионов и водных растворов глюкозы и мочевины. Жирорастворимые вещества, включая кислород, двуокись углерода, алкоголь, напротив, легко проникают через эту область мембраны.

Сфинголипиды — это производные аминокислоты сфингозина, которые в небольших коли-

чествах присутствуют в мембранах, особенно нервных клеток, и имеют гидрофобные и гидрофильные группы. Полагают, что сложные сфинголипиды в клеточных мембранах выполняют несколько функций, включая защиту от вредных факторов окружающей среды и передачу сигналов, а для внеклеточных белков они служат участками адгезии.

Молекулы холестерина, входящего в состав мембраны, также относятся к липидам, поскольку их стероидная структура обладает высокой растворимостью в жирах. Эти молекулы как бы растворены в липидном бислое. Их главное назначение — регуляция проницаемости (или непроницаемости) мембран для водорастворимых компонентов жидких сред организма. Кроме того, холестерин — основной регулятор жидкости мембраны.

Интегральные и периферические белки клеточной мембраны. На рис. 2–3 в липидном бислое видны

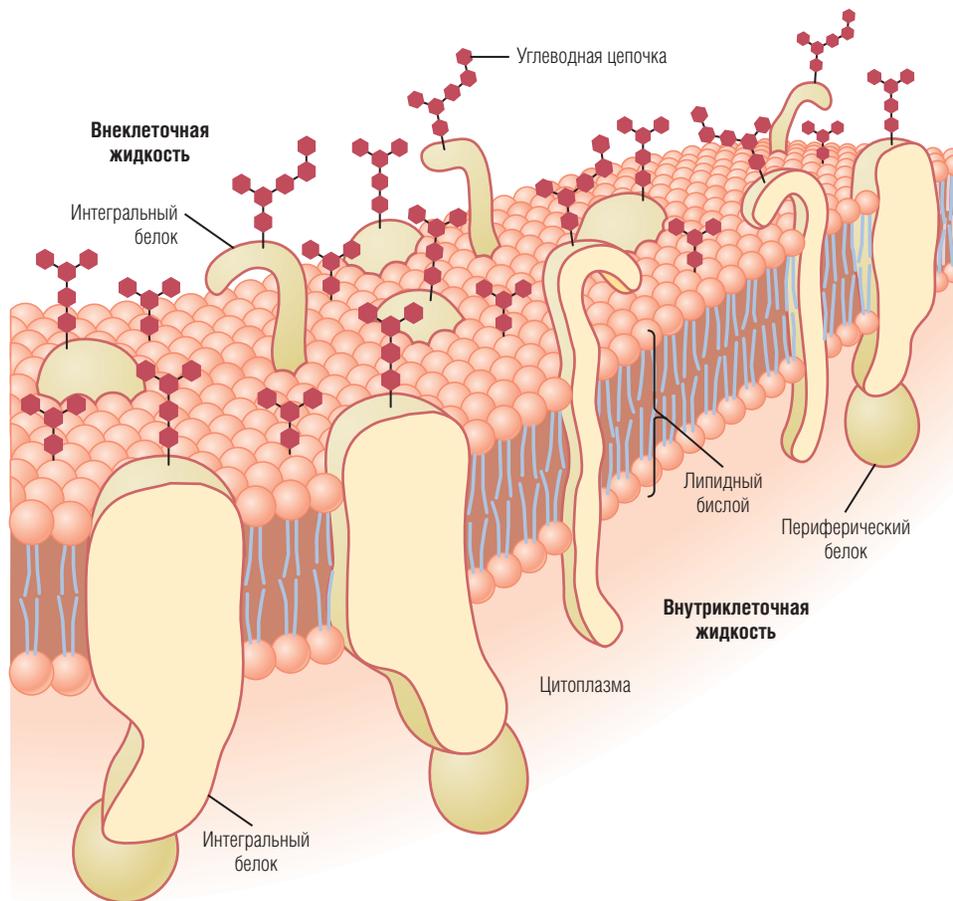


Рис. 2–3

Схематичное изображение клеточной мембраны, отражающее ее основные элементы – фосфолипидный бислой и большое количество молекул белка, выступающих над поверхностью мембраны. Углеводные цепочки прикреплены к белкам на наружной поверхности и к дополнительным молекулам белка внутри клетки (на рисунке не показано) [Lodish HF, Rothman JE. The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979]

глобулярные частицы. Это белки клеточной мембраны, в основном *гликопротеины*. Различают два типа белков: (1) *интегральные*, которые пронизывают мембрану насквозь; (2) *периферические*, которые выступают только над одной ее поверхностью, не достигая другой.

Многие интегральные белки формируют *каналы* (или *поры*), через которые во внутриклеточную и внеклеточную жидкости могут диффундировать вода и водорастворимые вещества, особенно ионы. Благодаря избирательности действия каналов одни вещества диффундируют лучше других.

Другие интегральные белки функционируют как *белки-переносчики*, осуществляя транспорт веществ, для которых липидный бислой непроницаем. Иногда белки-переносчики действуют в направлении, противоположном электрохимическому градиенту диффузии; такое перемещение называется *активным транспортом*. Некоторые интегральные белки являются *ферментами*. Интегральные белки мембраны могут служить также *рецепторами* для водорастворимых ве-

ществ, включая пептидные гормоны, поскольку мембрана для них непроницаема. Взаимодействие белкового рецептора с определенным *лигандом* приводит к конформационным изменениям молекулы белка, что стимулирует ферментативную активность внутриклеточного сегмента или передачу сигнала от рецептора внутрь клетки с помощью *вторичного посредника*.

Таким образом, интегральные белки, встроенные в клеточную мембрану, вовлекают ее в процесс передачи информации о внешней среде внутрь клетки.

Периферические белки часто связаны с интегральными белками. Большинство связанных периферических белков являются *ферментами* или играют роль *диспетчера* транспорта веществ через мембранные поры.

Углеводы мембран и клеточный гликокаликс. Углеводы мембран представлены главным образом в соединении с белками (*гликопротеины*) или жирами (*гликолипиды*). Большая часть интегральных белков являются по сути гликопротеинами, а примерно 10% всех липидных молекул мембра-

ны — гликолипидами. Углеводные части мембранных структур почти всегда направлены наружу и выступают над поверхностью клетки. Обширную группу углеводных соединений составляют *протеогликаны*, состоящие из белка с отходящими от него боковыми углеводными цепочками. Эти соединения обычно слабо связываются с мембраной и находятся на ее наружной поверхности. Таким образом, вся наружная поверхность клетки окружена углеводной оболочкой, которую называют *гликокаликсом*.

Углеводная оболочка клетки выполняет ряд важных функций: (1) большинство клеток способны отталкивать другие отрицательно заряженные частицы благодаря тому, что многие углеводные молекулы имеют отрицательный заряд; (2) гликокаликс соседних клеток скрепляет их друг с другом; (3) многие углеводные цепочки выполняют роль *рецепторных молекул* для связывания гормонов, включая инсулин. Связывание таких рецепторов с гормонами приводит к активации определенных мембранных белков, которые, в свою очередь, запускают каскад ферментативных реакций внутри клетки; (4) некоторые углеводные фрагменты вступают в иммунные реакции (см. главу 35).

ЦИТОПЛАЗМА И ЕЕ ОРГАНЕЛЛЫ

Цитоплазма заполнена взвесью частиц и органелл — от мельчайших до крупных. Свободная часть цитоплазмы, которую называют *цитозолем*, подобна гелю, в котором взвешены органеллы. Основные составляющие цитозоля — растворенные белки, электролиты и глюкоза.

По всей толще цитоплазмы рассеяны капли нейтрального жира, гранулы гликогена, рибосомы, *секреторные пузырьки* (или *секреторные гранулы*) и 5 важнейших органелл: *эндоплазматический ретикулум*, *аппарат Гольджи*, *митохондрии*, *лизосомы* и *пероксисомы*.

Эндоплазматический ретикулум

На **рис. 2–2** изображена сеть каналцев и уплощенных пузырьков, называемая *эндоплазматическим ретикулумом*. Он способствует обработке молекул, синтезированных клеткой, и осуществляет их перенос в конкретные пункты назначения внутри или вне клетки. Мембрана эндоплазматического ретикулума, как и клеточная мембрана, состоит из липидного бислоя и содержит большое количество белков. Общая площадь эндоплазматического ретикулума может в 30–40 раз превышать площадь клеточной мембраны (например, у гепатоцитов).

Небольшой фрагмент эндоплазматического ретикулума изображен на **рис. 2–4**. Канальцы и пузырьки заполнены *эндоплазматическим матриксом* — жидкостью, состав которой отлича-

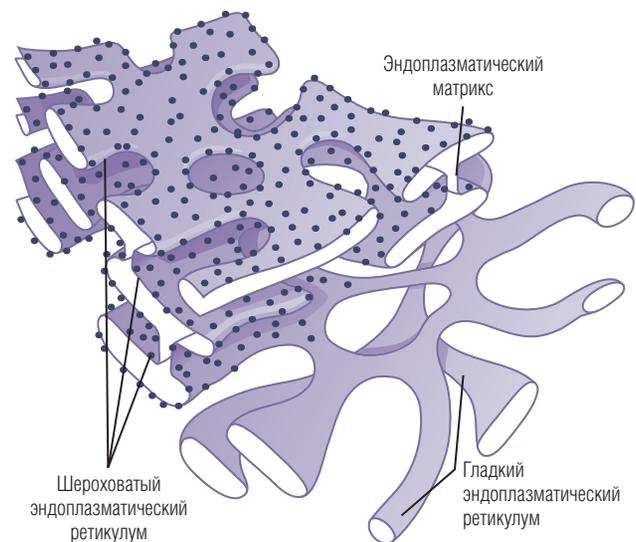


Рис. 2–4

Строение эндоплазматического ретикулума [DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF. Cell Biology, 6th ed., Philadelphia; WB Saunders, 1975]

ется от цитозоля. На электронных микрофотографиях видно, что полость эндоплазматического ретикулума сообщается с пространством между двумя слоями ядерной оболочки.

Вещества, образовавшиеся в одном участке клетки, попадают в эндоплазматический ретикулум и направляются к другим ее участкам. Благодаря обширной поверхности эндоплазматического ретикулума и наличию множества связанных с его мембраной ферментных систем он обеспечивает реализацию метаболических функций клетки.

Рибосомы и шероховатый эндоплазматический ретикулум. Эндоплазматический ретикулум во многих участках снаружи покрыт большим количеством крошечных округлых частиц — *рибосом*. Эти участки называют *шероховатым эндоплазматическим ретикулумом*. Рибосомы представляют собой комбинацию рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белков. Функция рибосом состоит в синтезе новых белков клетки (см. далее и в **главе 3**).

Гладкий эндоплазматический ретикулум. Участки эндоплазматического ретикулума, где рибосом нет, называют *гладким* (или *агранулярным*) *эндоплазматическим ретикулумом*. Он участвует в синтезе клеточных липидов и в других процессах, контролируемых ферментами просвета эндоплазматического ретикулума.

Аппарат Гольджи

Аппарат Гольджи, как видно на **рис. 2–5**, напоминает гладкий эндоплазматический ретику-

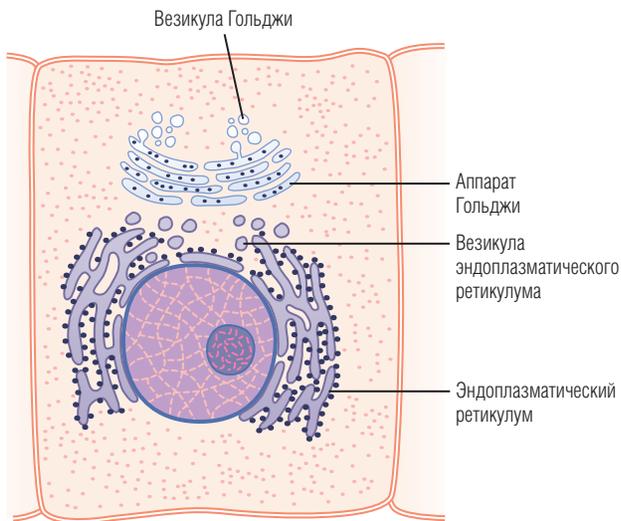


Рис. 2–5

Аппарат Гольджи и его связи с эндоплазматическим ретикулумом и ядром клетки

лум. Обычно в его состав входят не менее четырех тонких уплощенных замкнутых мембранных пузырьков, уложенных стопкой недалеко от одной из сторон ядра. Аппарат Гольджи особенно развит у секреторных клеток и находится на той их стороне, где выделяется секрет.

Функции аппарата Гольджи тесно связаны с эндоплазматическим ретикулумом. На **рис. 2–5** видно, как от него постоянно «отшнуровываются» небольшие *транспортные везикулы* (*везикулы эндоплазматического ретикулума*), которые впоследствии сливаются с аппаратом Гольджи. Таким образом, вещества, захваченные везикулами, переносятся в аппарат Гольджи, где происходит их переработка и образование лизосом, секреторных пузырьков и других структур цитоплазмы, обсуждаемых далее.

Лизосомы

Лизосомы, изображенные на **рис. 2–2**, представляют собой пузырьки, отделившиеся от аппарата Гольджи и взвешенные в цитоплазме. Лизосомы формируют *внутриклеточную пищеварительную систему*, которая позволяет клеткам перерабатывать: (1) поврежденные структуры клетки; (2) частицы питательных веществ, захваченные клеткой; (3) нежелательные элементы, например бактерии. Лизосомы разных клеток существенно отличаются друг от друга, но их диаметр, как правило, составляет 250–750 нм. Лизосома окружена обычным липидным бислоем и содержит большое количество маленьких гранул (от 5 до 8 нм в диаметре). В гранулах есть белковые агрегаты, содержащие около 40 разных *гидролаз* (*расщепляющих ферментов*).

Гидролитические ферменты способны расщеплять органические вещества на два фрагмента или более путем присоединения к одному из них иона водорода (H^+), а к другому — гидроксильного иона (OH^-). Так, белки гидролизуются до аминокислот, гликоген — до глюкозы, жиры — до глицерола и жирных кислот. Содержимое гидролитических ферментов в лизосомах высоко.

Мембрана лизосом, как правило, препятствует попаданию ферментов непосредственно в цитоплазму, таким образом не допуская самопереваривания клетки. Однако в некоторых случаях происходит нарушение целостности мембраны лизосом, что позволяет ферментам выходить в цитозоль. Эти ферменты затем расщепляют органические вещества, которые находятся в непосредственной близости, до небольших, легко диффундирующих мономеров, таких как аминокислоты и глюкоза. Некоторые особые функции лизосом изложены далее.

Пероксисомы

Пероксисомы напоминают лизосомы, однако имеют два важных отличия. Во-первых, считают, что они образуются не из аппарата Гольджи, а из эндоплазматического ретикулума путем самокопирования или отпочковывания. Во-вторых, они содержат в основном оксидазы, а не гидролазы. Многие оксидазы способны превращать кислород и ионы водорода, образующиеся в клеточных реакциях, в перекись водорода (H_2O_2). Перекись водорода — сильный окислитель, который вместе с *каталазой* (одна из оксидаз пероксисом) используется клеткой для окисления многих вредных для нее веществ. С помощью этого механизма пероксисомы клеток печени (*гепатоцитов*) превращают около 50% объема алкоголя, поступающего в организм, в молекулы уксусного альдегида. Важной функцией пероксисом является расщепление длинных цепочек жирных кислот.

Секреторные пузырьки

Одной из важных функций многих клеток является секреция тех или иных веществ. Почти все эти вещества вырабатываются с помощью эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, затем высвобождаются им в цитоплазму в виде своеобразных хранилищ — *секреторных пузырьков*. На **рис. 2–6** изображены типичные секреторные пузырьки внутри ацинарных клеток поджелудочной железы. Эти пузырьки хранят проферменты (ферменты в неактивном состоянии), которые впоследствии выделяются через мембрану клетки наружу и попадают в проток поджелудочной железы, а оттуда — в двенадцатиперстную кишку, где они активируются и используются для переваривания пищи.

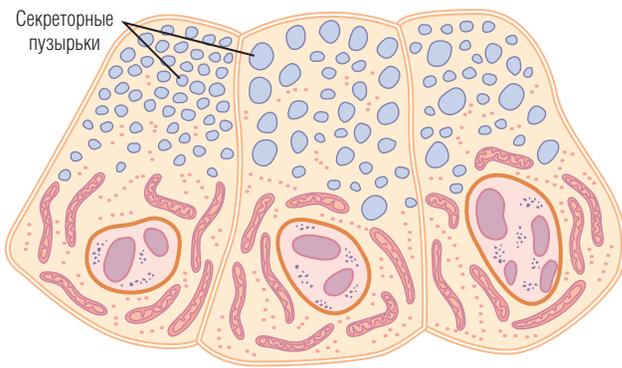


Рис. 2–6

Секреторные пузырьки ацинарных клеток поджелудочной железы

Митохондрии

Митохондрии, изображенные на **рис. 2–2** и **2–7**, образно называют *энергетическими станциями клетки*, без них клетка была бы неспособна извлекать энергию из питательных веществ и выполнять свои функции.

Митохондрии располагаются во всех отделах цитоплазмы, однако их общее количество зависит от потребности данной клетки в энергии и варьирует от нескольких десятков до нескольких тысяч. Например, клетки сердечной мышцы (*кардиомиоциты*) потребляют большое количество энергии и соответственно имеют гораздо больше митохондрий по сравнению с менее активными и потребляющими меньше энергии клетками жировой ткани (*адипоцитами*). Более того, плотность распределения митохондрий в цитоплазме наиболее высока в области с наивысшей метаболической активностью. Митохондрии могут иметь разную форму и размер.

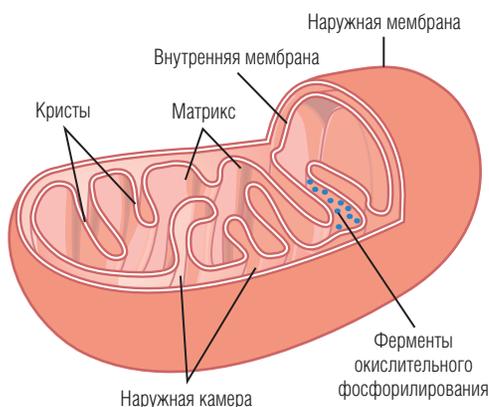


Рис. 2–7

Строение митохондрии [DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF. Cell Biology, 6th ed., Philadelphia; WB Saunders, 1975]

Они бывают округлые (диаметром всего несколько сотен нанометров), вытянутые (около 7 мкм длиной и более 1 мкм в диаметре), а также ветвящиеся и нитевидные.

Основные структуры митохондрий, изображенные на **рис. 2–7**, представлены двумя мембранами — *наружной* и *внутренней*, каждая из которых состоит из липидного бислоя и белков. Многочисленные складки внутренней мембраны формируют выступы, или трубочки, называемые *кристами*, с которыми связываются окислительные ферменты. Кристы значительно увеличивают площадь поверхности, на которой протекают химические реакции. Просвет митохондрии заполнен *матриком*, который содержит большое количество растворенных ферментов, необходимых для процессов извлечения энергии из питательных веществ. Эти ферменты вместе с окислительными ферментами, также расположенными в области крист, способствуют окислению питательных веществ до двуокси углерода и воды, приводя к высвобождению энергии, которая используется для синтеза макроэргического вещества — *аденозинтрифосфата* (АТФ). Образовавшийся АТФ перемещается из митохондрии в ту область клетки, где существует потребность в энергии для выполнения какой-либо функции. Некоторые из функций АТФ в клетке описаны далее, а подробная информация о синтезе АТФ в митохондриях изложена в **главе 68**.

Митохондрии относят к самовоспроизводящимся структурам. Это означает, что одна митохондрия при увеличении потребности в энергии АТФ может разделиться на две, три и т.д. Деление происходит благодаря наличию в митохондрии молекул *дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ДНК) — таких же, как и в ядре клетки. В **главе 3** мы увидим, что молекуле ДНК принадлежит основная роль в регуляции деления клетки. В митохондриях ДНК выполняет сходную функцию, регулируя их репликацию. В клетках с высокой потребностью в энергии, например в скелетных мышцах, подвергающихся постоянной физической нагрузке, количество митохондрий может возрастать, чтобы обеспечить мышцы дополнительной энергией.

Цитоскелет

Цитоскелет представляет собой сеть, состоящую из фибриллярных белков в виде нитей или трубочек. Молекулы этих структур синтезируются на рибосомах и сначала представляют собой белки-предшественники, которые затем полимеризуются с образованием *филаментов*.

Так, в *ектоплазме* (наружном слое цитоплазмы) отмечается большое скопление актиновых филаментов, придающих клеточной мембране эластичность. В мышечных клетках актиновые

и миозиновые филаменты собраны вместе в специальную структуру, работа которой обеспечивает мышечное сокращение. Подробно этот процесс изложен в [главе 6](#).

Особый вид неэластичных нитей, полимеризованных в виде белка тубулина, используется всеми клетками для создания жесткого трубчатого каркаса из *микротрубочек*. На [рис. 2–8](#) показаны микротрубочки жгутика сперматозоида. Другим примером являются опорные трубочки в центре каждой реснички. Они выходят из цитоплазмы и тянутся до конца реснички. Подробно эти структуры описаны далее и показаны на [рис. 2–18](#).

Центриоли и *митотические веретена*, образующиеся в процессе митоза, состоят из жестких микротрубочек.

Таким образом, главная функция микротрубочек заключается в образовании каркаса, называемого цитоскелетом, который обеспечивает жесткость отдельных структур клетки. Цитоскелет не только определяет форму клетки, но и участвует в процессе клеточного деления, перемещает органеллы внутри клеток, а также позволяет клеткам двигаться.

Ядро

Ядро является центром, из которого поступают сигналы к клеточным структурам, обеспечивающим рост, созревание, деление и запрограммированную гибель клетки.

В ядре находится большое количество молекул ДНК, состоящих из *генов*. Гены определяют свойства структурных клеточных белков и внутриклеточных ферментов, которые регулируют функции ядра и цитоплазмы. Гены также обеспечивают и регулируют клеточное деление. Сначала воспроизводятся сами гены, т.е. созда-

ется двойной набор идентичных генов. Затем клетка разделяется *путем митоза* на две дочерние клетки, каждая из которых получает только один набор ДНК. Подробно этот процесс изложен в [главе 3](#).

К сожалению, микроскопия ядра не позволяет получить полного представления о его регуляторных функциях. На [рис. 2–9](#) показано, как выглядит *интерфазное ядро* (между двумя митозами) при световой микроскопии. На фоне карิโอплазмы выделяется ярко окрашенный *хроматин*. Во время митоза хроматин организуется в *хромосомы*, хорошо различимые под световым микроскопом. Подробно это будет рассмотрено в [главе 3](#).

Ядерная оболочка. Ядерная оболочка имеет 2 слоя, называемых *внутренней мембраной* и *наружной мембраной*. Наружная мембрана является продолжением эндоплазматического ретикула; просвет его, как видно на [рис. 2–9](#), также сообщается с пространством между наружной и внутренней мембранами.

Ядерная оболочка содержит несколько тысяч *ядерных пор*, окруженных по краям крупными белковыми комплексами. Диаметр центральной части каждой поры составляет 9 нм. Такой размер пор позволяет легко пропускать частицы с молекулярной массой до 44 000.

Ядрышки и образование рибосом. Ядра большинства клеток содержат одно или несколько хорошо прокрашиваемых образований, называемых *ядрышками*. Ядрышко в отличие от других органелл не имеет мембраны. Ядрышки являются хранилищами большого количества РНК и белка, который входит в состав рибосом. При активном синтезе белка ядрышки значительно увеличиваются в размерах.



Рис. 2–8

Микротрубочки жгутика сперматозоида [Wolstenholme GEW, O'Connor M, Churchill JA, 1967]

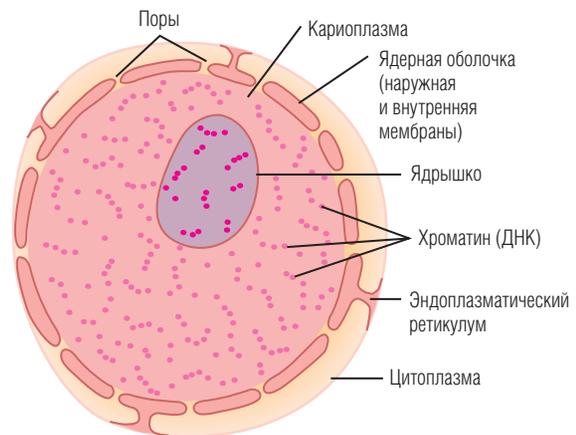


Рис. 2–9

Структура клеточного ядра. ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Образование ядрышек, как и рибосом, начинается в ядре. Вначале с помощью особых генов происходит синтез РНК, меньшая часть которой остается в ядрышке, большая часть через ядерную пору попадает в цитоплазму. Здесь при участии специальных белков происходит сборка зрелых рибосом, которые выполняют ведущую роль в образовании цитоплазматических белков. Подробно этот процесс изложен в [главе 3](#).

СРАВНЕНИЕ ЖИВОТНОЙ КЛЕТКИ С ДОКЛЕТОЧНЫМИ ФОРМАМИ ЖИЗНИ

Клетка — сложный организм, развитие которого из примитивной формы, впервые появившейся на Земле и напоминавшей нынешний *вирус*, заняло сотни миллиардов лет. На [рис. 2–10](#) приведена схема сравнения размеров: (1) мельчайшего из известных вирусов; (2) большого вируса; (3) *риккетсии*; (4) *бактерии*; (5) *ядросодержащей клетки*. На рисунке видно, что диаметр клетки в 10^3 , а объем — в 10^9 раз больше размера мельчайшего вируса. Особенности строения и функции клеток по сложности во много раз превышают таковые вирусов.

Основа жизнедеятельности вируса заключена в молекуле *нуклеиновой кислоты*, покрытой белковой оболочкой. Нуклеиновая кислота, как и в клетках млекопитающих, представлена либо ДНК, либо РНК, которые при определенных условиях способны самокопироваться. Таким

образом, вирус, как и клетки человека, воспроизводится от поколения к поколению, поддерживая свой «род».

В результате эволюции в состав организма наряду с нуклеиновыми кислотами и простыми белками вошли другие вещества, а различные отделы вируса начали выполнять специализированные функции. Вокруг вируса сформировалась мембрана, и появился жидкий матрикс. Вещества в матриксе стали выполнять особые функции, появились ферменты, способные катализировать ряд химических реакций, которые в итоге и определяют жизнедеятельность организма.

На следующих ступенях развития, в частности на стадиях *риккетсий* и *бактерий*, появились внутриклеточные *органеллы*, с помощью которых отдельные функции стали выполняться более эффективно, чем с помощью веществ, диффузно распределенных в матриксе.

Наконец, в ядросодержащей клетке возникают более сложные органеллы, важнейшей из которых является *ядро*. Наличие ядра отличает данный тип клеток от более низких форм жизни; ядро осуществляет контроль всех функций клетки и так организует процесс деления, что последующее поколение клеток оказывается почти идентичным клетке-предшественнику.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ КЛЕТКИ

В оставшейся части главы мы обсудим несколько принципиально важных функциональных систем клетки, необходимых для жизнеобеспечения.

ЭНДОЦИТОЗ — ЗАХВАТ ВЕЩЕСТВ КЛЕТКОЙ

Живая, растущая и делящаяся клетка должна получать питательные и другие вещества из окружающей жидкости. Большая часть веществ проникает через мембрану путем *диффузии* и *активного транспорта*. Под диффузией подразумевается простой неупорядоченный перенос через мембрану молекул вещества, которые проникают в клетку чаще через поры, а жирорастворимые вещества — непосредственно через липидный бислой.

Активный транспорт — это перенос веществ через толщу мембраны с помощью белка-переносчика. Активный транспорт крайне важен для деятельности клетки ([см. главу 4](#)).

Частицы большого размера попадают в клетку путем процесса, называемого *эндоцитозом*. Главные виды эндоцитоза — *пиноцитоз* и *фагоцитоз*. Пиноцитозом называют захват и пере-

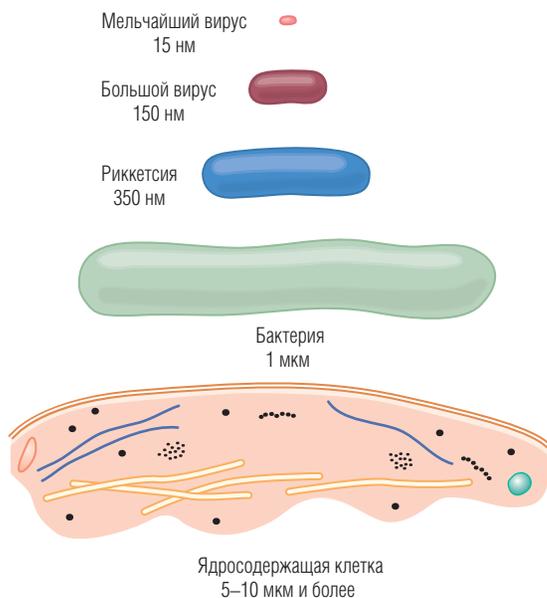


Рис. 2–10

Сравнение размеров доядерных структур с ядросодержащей клеткой человеческого организма

нос в цитоплазму небольших пузырьков с внеклеточной жидкостью и микрочастицами. Фагоцитоз обеспечивает захват крупных элементов, включая бактерии, целые клетки или фрагменты поврежденных тканей.

Пиноцитоз. Пиноцитоз происходит постоянно, а в некоторых клетках — весьма активно. Так, в макрофагах этот процесс происходит настолько интенсивно, что за 1 мин около 3% общей площади мембраны преобразуется в пузырьки. Однако размеры пузырьков крайне малы — всего 100–200 нм в диаметре, поэтому их можно увидеть только при электронной микроскопии.

Пиноцитоз — единственный механизм, благодаря которому большинство макромолекул могут проникать в клетку. Интенсивность пиноцитоза возрастает, когда такие молекулы соприкасаются с мембраной.

Рис. 2–11 отображает последовательность событий при пиноцитозе трех молекул белка. Как правило, белки присоединяются к поверхностным *рецепторам* мембраны, которые высокоспецифичны к абсорбируемым видам белков. Рецепторы концентрируются главным образом в области мельчайших углублений на наружной поверхности мембраны, которые называют *окаймленными ямками*. Дно ямок со стороны цитоплазмы выстлано сетевидной конструкцией из фибриллярного белка *клатрина*, который, как и другие сократительные белки, содержит *актиновые* и *миозиновые филаменты*. Присоединение молекулы белка к рецептору меняет форму мембраны в области ямки благодаря сократительным белкам: ее края смыкаются, мембрана все больше погружается в цитоплазму, захватывая молекулы белка вместе с небольшим количеством внеклеточной жидкости. Сразу по-

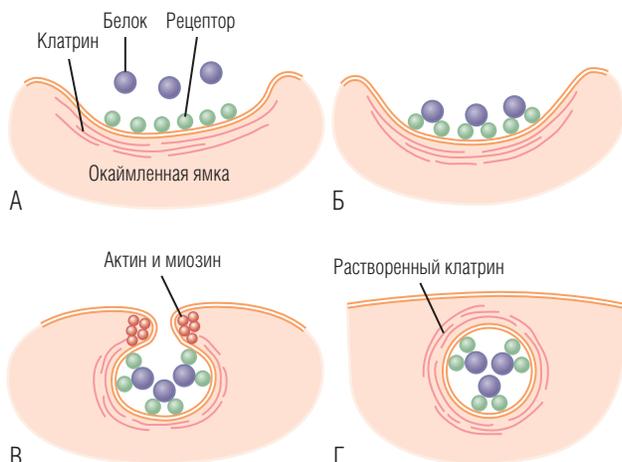


Рис. 2–11

(А–Г) Последовательность событий при пиноцитозе

сле замыкания краев происходят отрыв пузырька от наружной мембраны клетки и формирование *пиноцитозной везикулы* внутри цитоплазмы.

Пока не ясно, почему происходит деформация мембраны, необходимая для образования пузырьков. Известно, что этот процесс энергозависимый, т.е. требует макроэргического вещества АТФ, роль которого обсуждается в этой главе далее. Присутствие ионов кальция во внеклеточной жидкости, по всей вероятности, также необходимо для взаимодействия с лежащими в области дна окаймленных ямок сократительными филаментами, которые создают усилие, необходимое для отщепления пузырьков от наружной мембраны клетки.

Фагоцитоз. В целом фагоцитоз напоминает пиноцитоз, за исключением того, что при фагоцитозе происходит захват частиц более крупных, чем молекулы. К фагоцитозу способно лишь ограниченное число клеток, в основном тканевые макрофаги и некоторые лейкоциты. Фагоцитоз начинается, когда частица, например бактерия, мертвая клетка или фрагменты тканей, присоединяется к рецептору на поверхности мембраны фагоцита. При фагоцитозе бактерий они обычно уже связаны с антителом. Связанное с бактерией антитело, в свою очередь, соединяется с рецептором. Такая посредническая роль антител носит название *опсонизации* (см. главы 34, 35).

Процесс фагоцитоза состоит из следующих этапов.

1. Рецепторы клеточной мембраны соединяются с лигандами захватываемых частиц.
2. Края мембраны вокруг точек прикрепления частицы за доли секунды приподнимаются, чтобы затем окутать ее целиком. Это приводит к тому, что все больше мембранных рецепторов соединяются с лигандами частицы. Процесс образования *фагоцитарной везикулы* происходит очень быстро, напоминая работу *застежки-молнии*.
3. Фагоцитарную везикулу окружают актин и другие сократительные волокна цитоплазмы, которые, укорачиваясь вокруг наружного края, втягивают этот пузырек внутрь клетки.
4. Сократительные белки затем отщепляют готовый пузырек от наружной мембраны, как и при пиноцитозе.

ГИДРОЛИЗ ЛИЗОСОМАМИ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОСТУПАЮЩИХ В КЛЕТКУ ПУТЕМ ПИНОЦИТОЗА И ФАГОЦИТОЗА

Почти сразу после появления в цитоплазме пиноцитозных и/или фагоцитарных везикул с ними сливаются *одна или несколько лизосом*, вы-

свобождающих *кислые гидролазы* (рис. 2–12). Так внутри клетки формируется *пищеварительная везикула*. Гидролазы внутри везикулы начинают расщеплять белки, углеводы, липиды и другие вещества. Продуктами расщепления являются небольшие молекулы, которые способны к диффузии из везикулы в цитоплазму. К ним относят аминокислоты, глюкозу, фосфаты и т.п. Пищеварительные везикулы, содержащие непереваренные остатки, называют *остаточными тельцами*. В большинстве случаев они выделяются из клетки путем *экзоцитоза* — процесса, противоположного эндоцитозу.

Итак, пиноцитозные и фагоцитарные везикулы в комплексе с лизосомами можно считать *органами пищеварения клетки*.

Обратное развитие тканей и аутолиз поврежденных клеток. Ткани организма часто претерпевают обратное развитие и уменьшаются в размерах. Например, обратное развитие претерпевают матка после родов, молочные железы по окончании лактации, скелетные мышцы в результате длительного бездействия. Процесс обратного развития во многом определяется лизосомами.

Другой особой функцией лизосом является уничтожение пораженных клеток или разрушение их поврежденных частей. Повреждение клетки, вызванное действием тепла, холода, механических и химических факторов, приводит к нарушению целостности лизосом. Высвободившиеся из них гидролазы сразу начинают взаимодействовать с окружающими органическими веществами. Если повреждение небольшое, разрушается только часть клетки, а впоследствии клетка восстанавливается. Тяжелые повреждения приводят к самоперевариванию целой клетки. Данный процесс называют *аутолизом*. Вос-

становление погибшей структуры происходит за счет митотического деления соседних клеток.

Лизосомы также содержат вещества, которые обладают бактерицидными свойствами. С помощью этих веществ клетка уничтожает живые бактерии, попадающие в нее путем фагоцитоза, еще до того, как они сами начнут повреждать клетку. Бактерицидными свойствами обладают: (1) *лизоцим*, растворяющий бактериальную стенку; (2) *лизоферрин*, который связывает железо и другие вещества, препятствуя росту бактерии; (3) кислая среда (рН не выше 5,0), способствующая активации гидролаз и инактивации обменных процессов в бактерии.

Аутофагия – утилизация клеточных органелл. Лизосомы играют ключевую роль в процессе *аутофагии*, что буквально означает «самопоедание». Аутофагия — это своеобразный процесс «наведения порядка» в клетке, с помощью которого разрушаются и перерабатываются устаревшие органеллы и крупные молекулы белка (рис. 2–13). Изношенные органеллы окружаются в цитоплазме двойными мембранными структурами, называемыми *аутофагосомами*, а затем переносятся к лизосомам. Инвагинации мембран лизосом и образование везикул являются еще одним способом транспортировки содержимого цитоплазмы внутрь лизосом. Оказавшись внутри лизосомы, органеллы перевариваются, а питательные вещества повторно используются клеткой, т.е. осуществляется кругооборот компонентов цитоплазмы. Таким образом, аутофагия представляет собой важный механизм развития тканей, обеспечения выживания клеток в условиях нехватки питательных веществ, а также поддержания гомеостаза. Например, в клетках печени средняя продолжительность жизни митохондрии составляет около 10 дней, после чего происходит ее утилизация.

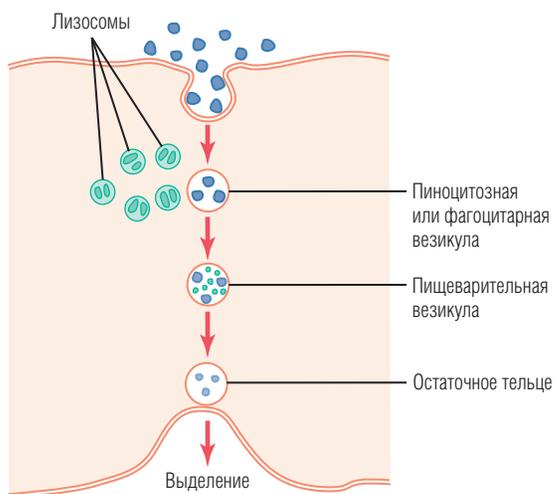


Рис. 2–12

Переработка содержимого пиноцитозных или фагоцитарных везикул с помощью лизосомальных ферментов

СИНТЕЗ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИМ РЕТИКУЛУМОМ И АППАРАТОМ ГОЛЬДЖИ

Особые функции эндоплазматического ретикулума

Мы уже подчеркивали, насколько обширны в секреторных клетках структуры эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. В основе этих структур лежат мембраны из липидных бислоев, сходные по строению с клеточной мембраной. Стенки мембран содержат ферменты, которые катализируют синтез многих веществ, необходимых клетке.

Большинство синтетических процессов происходит в эндоплазматическом ретикулуме. Затем сформированные в нем вещества направляются в аппарат Гольджи, где перед выходом в

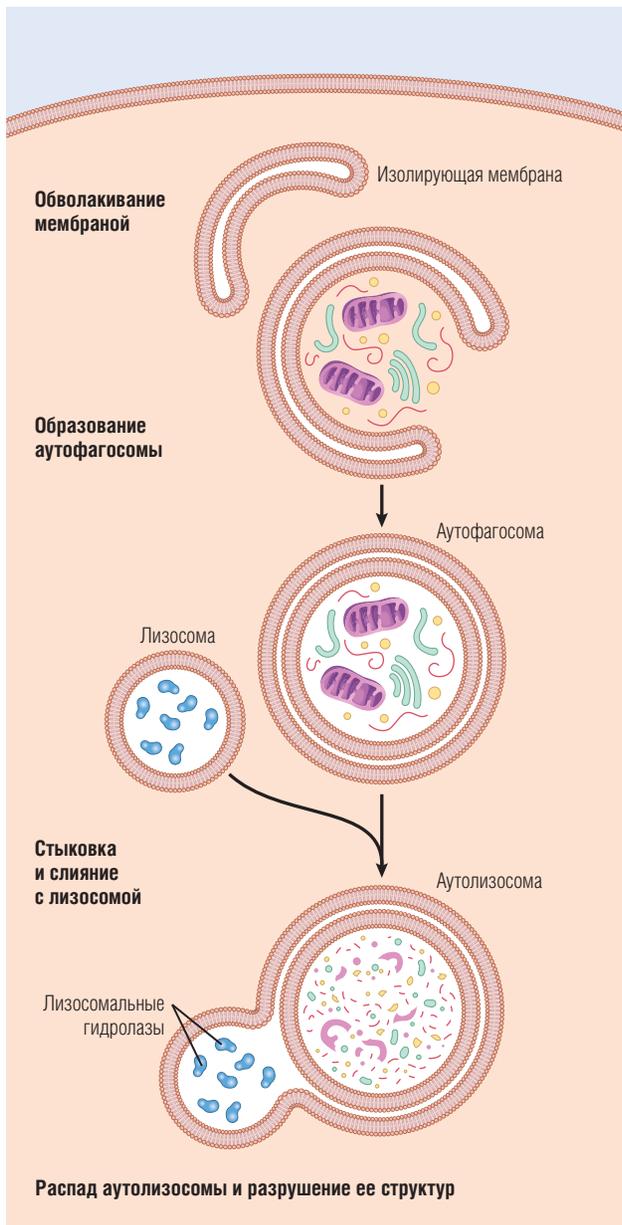


Рис. 2–13

Схема этапов аутофагии

цитоплазму подвергаются дальнейшей обработке. Сначала остановимся на веществах, которые синтезируются в отдельных областях эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи.

Синтез белков шероховатым эндоплазматическим ретикулумом. На наружной поверхности шероховатого эндоплазматического ретикулума содержится большое количество прикрепленных к нему рибосом; в них происходит синтез белка (см. главу 3), незначительное количество которого попадает в цитозоль, а основная часть — в просвет трубочек и пузырьков эндоплазматического ретикулума — в *эндоплазматический матрикс*.

Синтез липидов гладким эндоплазматическим ретикулумом. Эндоплазматический ретикулум способен синтезировать липиды, особенно фосфолипиды и холестерол. Они быстро растворяются в мембранном бислое, что способствует дальнейшему разрастанию структур эндоплазматического ретикулума, в основном гладкого.

Транспортные везикулы постоянно отделяются от мембран гладкого эндоплазматического ретикулума, предотвращая таким образом его избыточный рост. Большая часть этих транспортных везикул затем быстро направляется в аппарат Гольджи.

Другие функции эндоплазматического ретикулума. Эндоплазматический ретикулум, особенно гладкий, имеет и другие важные функции.

1. Обеспечение ферментами, расщепляющими гликоген при необходимости получения из него энергии.
2. Обеспечение ферментами, способными нейтрализовать вредные для клетки вещества, например лекарственные препараты. Способы обезвреживания включают коагуляцию, окисление, гидролиз, соединение с глюкуроновой кислотой и т.п.

Особые функции аппарата Гольджи

Синтетическая функция. Важной функцией аппарата Гольджи является дополнительная обработка веществ, синтезированных эндоплазматическим ретикулумом. Аппарат Гольджи также способен к синтезу некоторых углеводов, которые не могут синтезироваться в эндоплазматическом ретикулуме, особенно полисахаридов, соединенных с молекулой белка. Главным образом это *гиалуроновая кислота* и *хондроитинсульфат*.

Эти вещества имеют очень большое значение, поскольку: (1) являются основными компонентами протеогликанов, содержащихся в слизи и других секретах экзокринных желез; (2) входят в состав *межклеточного вещества* (или *не содержащего филаментов внеклеточного матрикса*), которое заполняет пространство между клетками и коллагеновыми волокнами; (3) являются главными компонентами органического матрикса хрящей и костей; (4) играют важную роль в различных видах клеточной активности, включая миграцию и пролиферацию.

Переработка веществ эндоплазматического ретикулума и образование секреторных пузырьков. Схема, приведенная на рис. 2–14, отражает главные функции эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Образующиеся в эндоплазматическом ретикулуме вещества, особенно белки, переносятся по его канальцам в направлении гладкого эндоплазматического ретикулума, непосредственно примыкающего к аппарату Гольджи. С помощью *транспортных везикул*, кото-

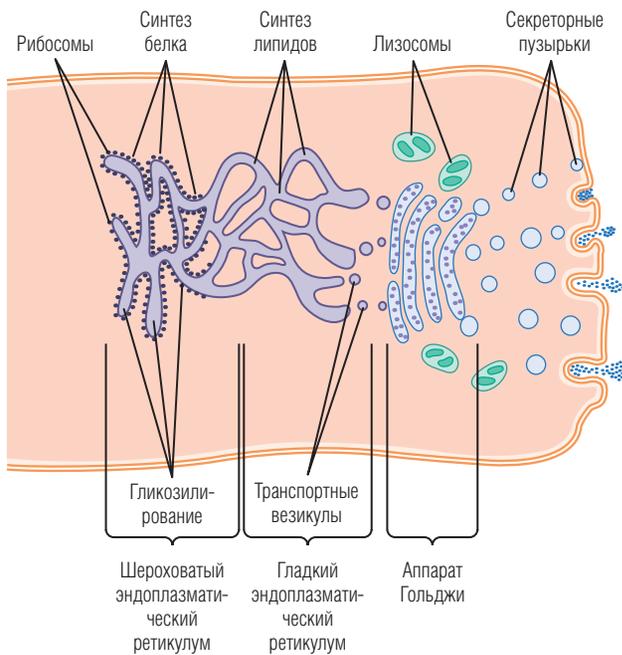


Рис. 2–14

Синтез белков, липидов и образование секреторных пузырьков с помощью эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи

рые постоянно образуются путем отщепления мембран гладкого эндоплазматического ретикулума, эти вещества (белки и другие продукты) переносятся в *самые глубокие слои аппарата Гольджи*.

Транспортные везикулы немедленно сливаются и опорожняются в просвет пузырьков аппарата Гольджи. Здесь к веществам присоединяются углеводные цепочки. Важной функцией аппарата Гольджи является также концентрация молекул секрета. Этот процесс начинается с самых глубоких слоев аппарата Гольджи, поэтому концентрация секрета по мере продвижения к поверхностным слоям все возрастает. В итоге и мелкие, и крупные пузырьки с концентрированным содержимым отрываются от мембран и распространяются по всей толще клетки.

Получить представление о затратах времени на выполнение данных процессов можно из следующего примера: если поместить железистую клетку в раствор, содержащий меченные изотопами аминокислоты, то новосинтезированные белки можно будет определить в эндоплазматическом ретикулуме уже через 3–5 мин. В течение 20 мин эти белки появятся уже в аппарате Гольджи, а через 1–2 час — будут обнаружены в виде секрета на поверхности клеток.

Везикулы, формируемые аппаратом Гольджи: секреторные пузырьки и лизосомы. В клетке с высокой секреторной активностью аппарат Гольджи произво-

дит преимущественно *секреторные пузырьки*, содержащие белковый секрет, который выделяется через мембрану наружу. Пузырьки сначала путем диффузии достигают наружной мембраны, затем сливаются с ней, опорожняя содержимое наружу с помощью процесса, называемого *экзоцитозом*. В большинстве случаев экзоцитоз начинается с поступления в клетку ионов кальция. Кальций, взаимодействуя с мембраной секреторного пузырька посредством пока неизвестного механизма, приводит к слиянию пузырьков с клеточной мембраной и экзоцитозу с образованием «окна» в мембране и изгнанием содержимого наружу. Некоторые секреторные пузырьки предназначены для использования внутри клетки.

Использование секреторных пузырьков внутри клетки для восполнения ее мембранных структур. Некоторые секреторные пузырьки, образованные аппаратом Гольджи, сливаются с клеточной мембраной или внутриклеточных структур, включая митохондрии и эндоплазматический ретикулум, и постоянно пополняют убывающий запас мембран путем увеличения их площади. Потеря мембран обычно происходит при формировании фагоцитарных или пиноцитозных везикул.

В заключение отметим, что клеточная мембранная система, состоящая из эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, характеризуется высоким уровнем обменных процессов и участвует как в образовании новых внутриклеточных структур, так и в продукции веществ, подлежащих секреции.

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ЭНЕРГИИ ИЗ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ПОМОЩЬЮ МИТОХОНДРИЙ

Основным источником энергии для клетки являются питательные вещества: углеводы, жиры и белки, которые окисляются с помощью кислорода. Практически все углеводы, прежде чем достичь клеток организма, благодаря работе желудочно-кишечного тракта и печени превращаются в *глюкозу*. Наряду с углеводами расщепляются также белки (до *аминокислот*) и липиды (до *жирных кислот*). Процессы потребления клеткой кислорода и питательных веществ отражены на **рис. 2–15**. В клетке питательные вещества окисляются под действием кислорода и при участии ферментов, контролирующих реакции высвобождения энергии и ее утилизацию. Подробно процессы пищеварения и обмена веществ изложены в **главах 63–73**.

Почти все окислительные реакции происходят в митохондриях, а высвобождаемая энергия запасается в виде макроэргического соединения — АТФ. В дальнейшем для обеспечения энергией внутриклеточных метаболических про-

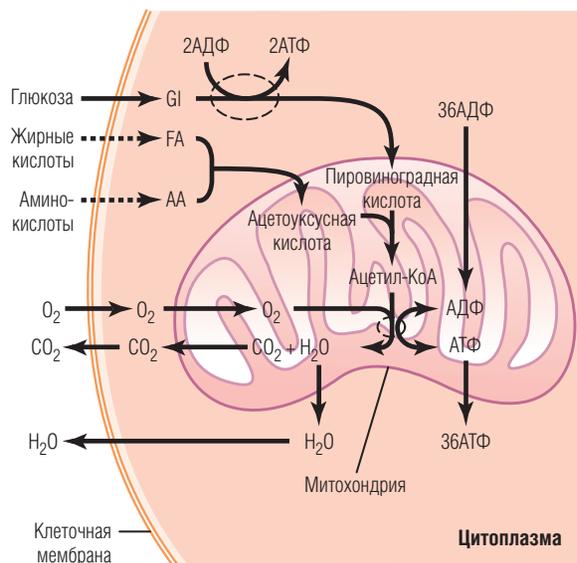
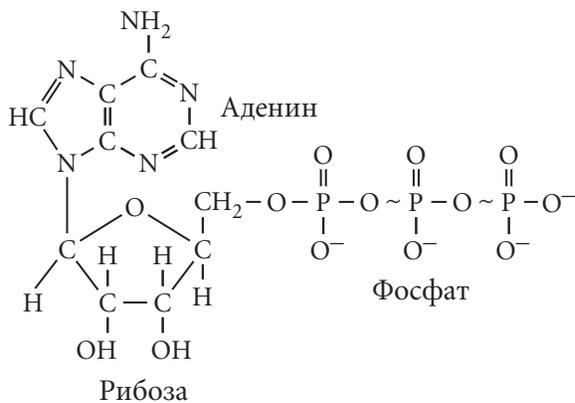


Рис. 2–15

Схема образования аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке, показывающая ключевую роль митохондрий в этом процессе. АА — аминокислота; FA — жирная кислота; GI — глюкоза; АДФ — аденозиндифосфат

цессов используется именно АТФ, а не питательные вещества.

Функциональные характеристики АТФ



Аденозинтрифосфат

Молекула АТФ содержит: (1) азотистое основание *аденин*; (2) пентозный углевод *рибозу*; (3) три остатка *фосфорной кислоты*. Два последних фосфата соединены друг с другом и с остальной частью молекулы *макроэргическими фосфатными связями*, обозначенными в формуле АТФ символом ~. При соблюдении присущих организму *физических и химических условий* энергии каждой такой связи составляет 12 000 калорий на 1 моль АТФ, что во много раз превышает энергию обычной химической связи, поэтому фосфатные связи и называют *макроэргическими*. Более того, эти связи легко разрушаются, обеспечивая внутриклеточные процессы энергией

сразу, как только в этом возникает необходимость. При высвобождении энергии АТФ отдает фосфатную группу и превращается в *аденозиндифосфат* (АДФ). Выделившаяся энергия используется для различных клеточных процессов, например в реакциях биосинтеза и сокращения мышц.

Восполнение запасов АТФ происходит путем воссоединения АДФ с остатком фосфорной кислоты за счет энергии питательных веществ. Этот процесс повторяется вновь и вновь. АТФ постоянно расходуется и накапливается, поэтому он получил название *энергетической валюты клетки*. Время оборота АТФ составляет всего несколько минут.

Роль митохондрий в химических реакциях образования АТФ.

При попадании внутрь клетки глюкоза под действием ферментов *цитоплазмы* превращается в *пировиноградную кислоту* (этот процесс называют *гликолизом*). Энергия, высвобождаемая в этом процессе, затрачивается на превращение небольшого количества АДФ в АТФ, составляющего менее 5% общих энергетических запасов клетки.

Синтез АТФ на 95% осуществляется в митохондриях. Пировиноградная кислота, жирные кислоты и аминокислоты, образующиеся соответственно из углеводов, жиров и белков, в матриксе митохондрий в итоге превращаются в *ацетилкоэнзим А*. Это соединение, в свою очередь, вступает в серию ферментативных реакций под общим названием *цикл Кребса* (или *цикл трикарбоновых кислот*), чтобы отдать свою энергию. Эти реакции имеют очень важное значение и подробно рассмотрены в *главе 68*.

В цикле Кребса ацетилкоэнзим А расщепляется до *атомов водорода* и молекул *двуоксида углерода*. Двуокись углерода удаляется из митохондрий, затем — из клетки путем диффузии и выводится из организма через легкие.

Атомы водорода химически очень активны и вступают в реакцию с кислородом, также диффундирующим в митохондриях. Большое количество энергии, выделяющейся в этой реакции, используется для превращения множества молекул АДФ в АТФ. Эти реакции достаточно сложны, в них участвует огромное количество ферментов, входящих в состав *крист* митохондрий. На начальном этапе от атома водорода отщепляется электрон, и атом превращается в ион водорода. Процесс заканчивается присоединением ионов водорода к кислороду. В результате этой реакции образуются вода и большое количество энергии, необходимой для работы *АТФ-синтазы* — крупного глобулярного белка, выступающего в виде бугорков на поверхности крист митохондрий. Под действием этого фермента, использующего энергию ионов водорода

да, АДФ превращается в АТФ. Новые молекулы АТФ направляются из митохондрий ко всем отделам клетки, включая ядро, где энергия этого соединения используется для обеспечения самых разных функций.

Данный процесс синтеза АТФ в целом называют *хемиосмотическим механизмом* образования АТФ. Подробное описание физических и химических особенностей этого механизма приводится в [главе 68](#), а роль АТФ в обменных процессах обсуждается в [главах 68–72](#).

Использование АТФ в клетке. Энергия АТФ используется клеткой для выполнения трех важнейших функций: (1) *транспорта* веществ через многочисленные клеточные мембраны; (2) *синтеза веществ* в разных участках клетки; (3) *механической работы*. На [рис. 2–16](#) приведены примеры использования АТФ для: (1) энергообеспечения транспорта ионов натрия через клеточную мембрану; (2) активации синтеза белка на рибосомах; (3) энергообеспечения процесса мышечного сокращения.

Наряду с переносом ионов натрия АТФ используется для трансмембранного переноса ионов калия, кальция, магния, хлора, фосфатов, уратов, других ионов и различных органических веществ. Мембранный транспорт настолько важен, что некоторые клетки, например клетки почечных канальцев, расходуют около 80% синтезированного ими АТФ только для выполнения этой функции.

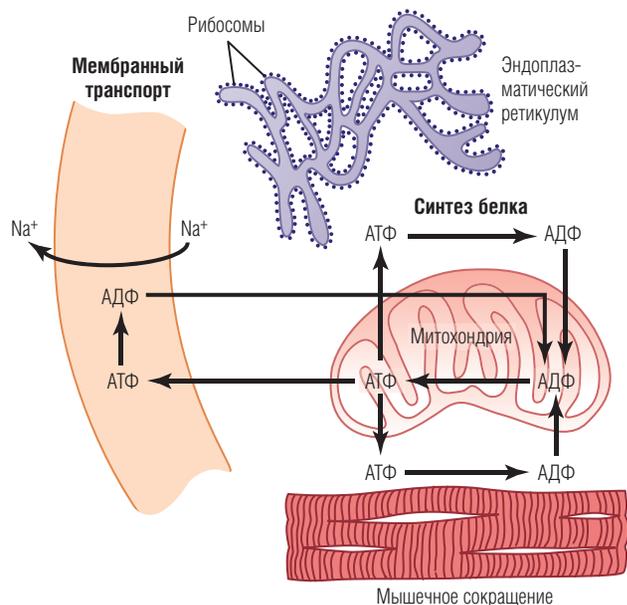


Рис. 2–16

Использование аденозинтрифосфата (АТФ) митохондрий для реализации трех важных функций клетки: мембранного транспорта, синтеза белка и мышечного сокращения. АДФ — аденозиндифосфат

Помимо белка в клетке синтезируются фосфолипиды, холестерол, пурины, пиримидины и множество других веществ, причем для синтеза большинства из них нужна энергия. Например, молекула белка может содержать несколько тысяч аминокислот, прикрепленных друг к другу пептидными связями, на каждую из которых затрачивается энергия четырех макроэргических связей. Таким образом, для синтеза одной молекулы белка нужна энергия, высвобождаемая при расщеплении нескольких тысяч молекул АТФ. Некоторые клетки расходуют примерно 75% АТФ на синтез новых соединений, особенно белков. Больше всего энергии тратится на синтез веществ в фазу роста клетки.

На выполнение механической работы также затрачивается АТФ. В [главе 6](#) указано, что на каждое сокращение мышечной клетки расходуется большое количество энергии АТФ. Остальным клеткам свойственны другие виды механической работы, например движение ресничек или амебоидные движения, которые рассматриваются в этой главе далее. Энергия, необходимая для разных видов механической работы, поступает из одного источника — АТФ.

В заключение отметим, что запасы АТФ позволяют в любой момент и при любых обстоятельствах предоставлять энергию клетке практически сразу, как только в этом возникает необходимость. Процесс пополнения запасов и синтеза новых молекул АТФ обеспечивается более медленными реакциями химического расщепления углеводов, жиров и белков. Синтез более 95% общего количества АТФ происходит в митохондриях, которые поэтому называют «энергетическими станциями» клетки.

ДВИЖЕНИЯ КЛЕТОК

Наиболее распространенным видом движений, совершаемых клетками, является движение клеток при сокращении скелетной, сердечной и гладкой мышц, на которые в целом приходится около половины массы тела (о функциях мышечных клеток см. [главы 6–9](#)). Остальным клеткам присущи другие виды двигательной активности, главным образом *амебоидное движение* и *движение ресничек*.

АМЕБОИДНОЕ ДВИЖЕНИЕ

Амебоидное движение — это движение целой клетки относительно ее окружения, например миграция лейкоцита через толщу тканей. Свое название оно получило вследствие схожести с движениями простейшего организма амобы.

Амебоидные движения, как правило, начинаются с образования с одной стороны клетки вы-

пачивания в виде ножки — *псевдоподии*. Псевдоподия вытягивается на значительное расстояние, находит точку опоры в новом месте и затем подтягивает оставшуюся часть клетки (*тело*). Этот процесс показан на **рис. 2–17**, где изображена удлинённая клетка с псевдоподией справа; мембрана правой половины клетки непрерывно движется вперед, вслед за ней движется мембрана левой половины клетки.

Механизм амебоидного движения. Схема на **рис. 2–17** отражает общий принцип амебоидного движения — постоянное формирование мембраны в передней части псевдоподии с одновременным поглощением мембраны в центральной и задней частях клетки. Кроме того, чтобы клетка продвигалась вперед, необходимо закрепление псевдоподии на окружающих тканях для ее фиксации в этом положении с последующим продвижением остальной части клетки вперед путем подтягивания к точке прикрепления. Фиксацию обеспечивают *белковые рецепторы*, выступающие дно секреторных пузырьков, которые выделяются посредством экзоцитоза. Когда пузырьки попадают в псевдоподию, их внутренняя поверхность с выступающими рецепторами выворачивается наружу, в результате эти рецепторы связываются с лигандами окружающих тканей.

На полюсе клетки, противоположном псевдоподии, связи между рецепторами и лигандами рвутся, и образуются новые пузырьки, которые вместе с током цитоплазмы направляются в сторону псевдоподии, где используются, сливаясь с мембраной.

Для перемещения тела клетки по направлению к псевдоподии необходим еще один фактор — энергия. Цитоплазма любой клетки содержит то или иное количество (от умеренного до большого) белка *актина*. Большая часть его

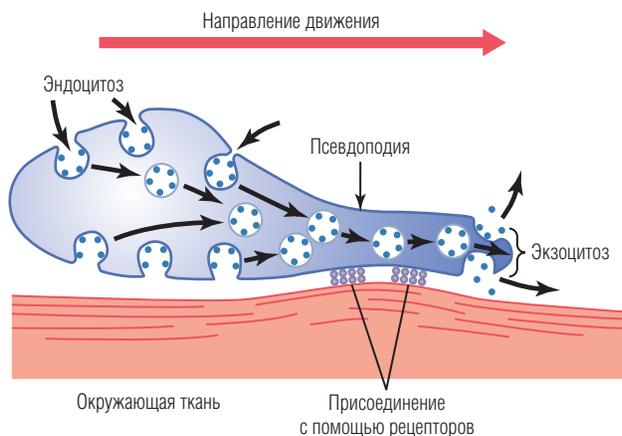


Рис. 2–17

Амебоидное движение клетки

молекул существует в виде мономеров и не создает движущей силы, однако при полимеризации они формируют из филаментов сеть. Размеры данной сети могут уменьшаться при присоединении к актину белка *миозина* и использовании энергии АТФ. Этот процесс происходит при движении клетки в ее растущей псевдоподии, где молекулы актина организуются в сеть. Сокращение актиновой сети происходит и в эктоплазме других областей клетки, имеющих сформированную сеть актиновых филаментов непосредственно под клеточной мембраной.

Типы клеток, обладающих способностью к амебоидному движению. Самыми распространенными клетками, которые используют этот тип движения, являются *лейкоциты*, мигрирующие из сосудов в ткани, в которых они превращаются в *тканевые макрофаги*. В некоторых ситуациях амебоидное движение могут использовать и другие клетки, например фибробласты, которые мигрируют в поврежденную ткань, способствуя ее восстановлению. Даже клетки росткового слоя эпидермиса, в обычной ситуации оседлые, при заживлении ран перемещаются в область кожной раны. Такой тип движения крайне важен и для оплодотворенной яйцеклетки, чтобы она смогла переместиться на значительное расстояние для последующего развития эмбриона и плода.

Управление амебоидным движением. Важнейшим инициатором амебоидных движений является процесс, называемый *хемотаксисом*. Он обусловлен появлением в тканях определенных веществ. Любое вещество, способное вызывать хемотаксис, называют *хемоттрактантом*. Большинство клеток, способных к амебоидным движениям, мигрируют по направлению к источнику хемоттрактанта, т.е. от участка с более низкой его концентрацией к участку с более высокой концентрацией. Это явление называют *положительным хемотаксисом*. Однако некоторые клетки, напротив, движутся в сторону меньшей концентрации вещества; такой хемотаксис называют *отрицательным*.

Каким же образом хемотаксис определяет направление движения клетки? Точного ответа на данный вопрос пока не существует, хотя известно, что изменение клеточной мембраны, ведущее к образованию псевдоподии, происходит на стороне, наиболее подверженной действию хемоттрактантов.

ДВИЖЕНИЕ РЕСНИЧЕК

Второй вид двигательной активности клетки — *движение ресничек*, которое напоминает движение кнута. Клетки, способные к этому типу движения, есть главным образом в слизистых

оболочках верхних дыхательных путей и маточных (фаллопиевых) труб. Движение ресничек в носовых ходах и нижних отделах дыхательных путей способствует продвижению поверхностного слоя слизи по направлению к глотке со скоростью 1 см/мин и очищению дыхательных путей от захваченных слизью частиц. Колебания ресничек в маточных трубах вызывают медленное движение жидкости внутри просвета канальцев, направляя ее в полость матки и способствуя таким образом перемещению плодного яйца из яичника в матку.

На рис. 2–18 видно, что ресничка представляет собой прямой или плавно изогнутый заостренный волосок, возвышающийся над поверхностью клетки на 2–4 мкм. Одна клетка может содержать множество ресничек; например, клетка эпителия верхних дыхательных путей содержит около 200 ресничек. Снаружи ресничка представляет собой продолжение мембраны. Поддерживающая конструкция внутри

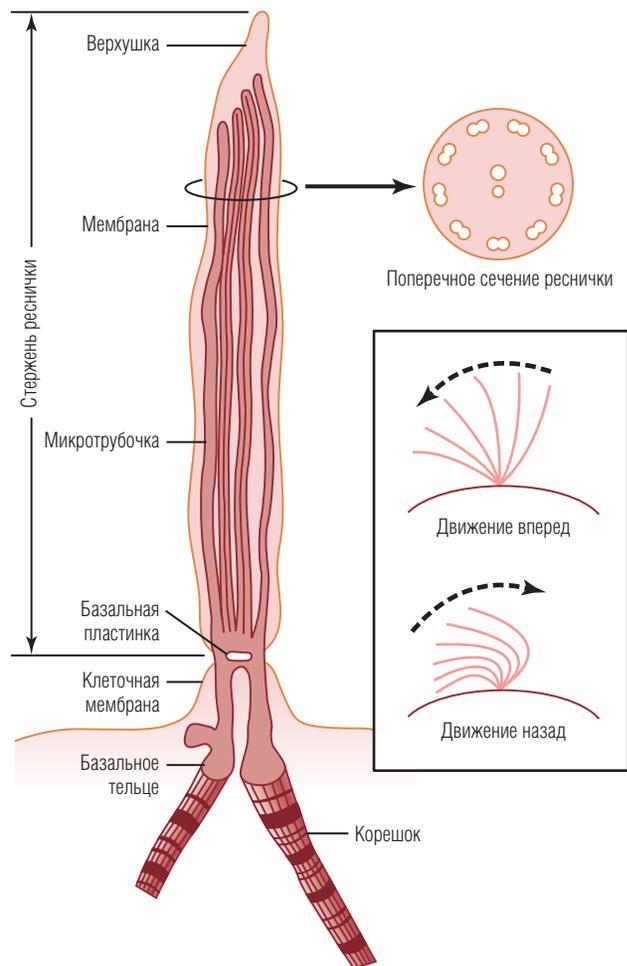


Рис. 2–18

Структура и функция реснички [Satir P. Cilia. Sci Am 204:108, 1961]

реснички представлена 11 микротрубочками, 9 из которых сдвоены и располагаются по периферии, а 2 одиночные находятся в центре, как это видно на поперечном срезе (см. рис. 2–18). Микротрубочки являются отростками *базального тельца* реснички — структуры, расположенной непосредственно под мембраной.

Жгутик сперматозоида внешне напоминает ресничку, более того, в его состав входят те же структуры, а движения обеспечиваются тем же механизмом. Однако жгутик намного длиннее реснички, его движения не бьющие, а, скорее, синусоидальные.

На врезке рис. 2–18 показаны движения реснички. Ресничка совершает резкие и быстрые бьющие движения с частотой 10–20 уд/сек, изгибаясь впереди под острым углом по отношению к поверхности клетки, и затем медленно возвращается в прежнее положение. Бияния ресничек перемещают жидкость, которая окружает клетку, вперед. Медленный возврат реснички назад практически не влияет на ток слоя жидкости, в результате она всегда течет в направлении быстрого движения ресничек. Большое количество ресничек на поверхности реснитчатых клеток и их ориентирование в одном направлении способствуют эффективному движению жидкости.

Механизм движения ресничек. Хотя механизм движения ресничек изучен не полностью, некоторые его особенности известны достаточно хорошо. Во-первых, микротрубочки (9 сдвоенных и 2 одинарные) соединены друг с другом массой поперечных связей с формированием комплекса, который называют *аксонемой*. Во-вторых, даже после разрушения мембраны и некоторых других элементов реснички, за исключением аксонемы, ее оставшаяся часть при определенных условиях может сохранять способность к движению. В-третьих, движение аксонемы продолжается только при соблюдении двух условий: (1) доступности АТФ; (2) наличия определенного ионного состава, особенно концентрации ионов магния и кальция. В-четвертых, при быстрых движениях ресничек их сдвоенные трубочки передней поверхности скользят по направлению к верхушке, а микротрубочки заднего края остаются на месте. В-пятых, между соседними сдвоенными трубочками есть многочисленные отростки («ручки») из белка *динеина*, обладающего АТФазной активностью.

На основании этих данных установлено, что в результате взаимодействия АТФазы динеина с АТФ высвобождается энергия, которая поглощается молекулами динеина. Это способствует быстрому «скольжению» головок одной сдвоенной микротрубочки вдоль соседней сдвоенной микротрубочки. Таким образом, если передняя

микротрубочка будет двигаться, а задняя останется на месте, то ресничка изогнется.

Факторы, регулирующие процесс биения ресничек, неизвестны. Некоторые генетически аномальные клетки содержат реснички, которые не способны к биениям. В центральной части таких трубочек отсутствует пара одиночных микротрубочек. Полагают, что по одиночным микротрубочкам передается какой-то сигнал, возможно электрохимический, активирующий «ручки» белка динеина.

Литература

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 6th ed. New York: Garland Science, 2007.
- Bohdanowicz M, Grinstein S. Role of phospholipids in endocytosis, phagocytosis, and macropinocytosis. *Physiol Rev* 93:69, 2013.
- Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol* 15:713, 2013.
- Brandizzi F, Barlowe C. Organization of the ER-Golgi interface for membrane traffic control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:382, 2013.
- Chen S, Novick P, Ferro-Novick S. ER structure and function. *Curr Opin Cell Biol* 25:428, 2013.
- Drummond IA. Cilia functions in development. *Curr Opin Cell Biol* 24:24, 2012.
- Eddin E. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 414, 2003.
- Guerriero CJ, Brodsky JL. The delicate balance between secreted protein folding and endoplasmic reticulum-associated degradation in human physiology. *Physiol Rev* 92:537, 2012.
- Hamasaki M, Shibutani ST, Yoshimori T. Up-to-date membrane biogenesis in the autophagosome formation. *Curr Opin Cell Biol* 25:455, 2013.
- Hla T, Dannenberg AJ. Sphingolipid signaling in metabolic disorders. *Cell Metab* 16:420, 2012.
- Insall R. The interaction between pseudopods and extracellular signaling during chemotaxis and directed migration. *Curr Opin Cell Biol* 25:526, 2013.
- Jin T. Gradient sensing during chemotaxis. *Curr Opin Cell Biol* 25:532, 2013.
- Kikkawa M. Big steps toward understanding dynein. *J Cell Biol* 202:15, 2013.
- Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:759, 2013.
- Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, et al. Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305: H459, 2013.
- Nakamura N, Wei JH, Seemann J. Modular organization of the mammalian Golgi apparatus. *Curr Opin Cell Biol* 24:467, 2012.
- Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med* 19:983, 2013.
- Smith JJ, Aitchison JD. Peroxisomes take shape. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:803, 2013.
- van der Zand A, Tabak HF. Peroxisomes: offshoots of the ER. *Curr Opin Cell Biol* 25:449, 2013.



Генетический контроль синтеза белка, клеточных функций и деления клеток

Сейчас почти каждый знает, что гены, содержащиеся в ядрах всех клеток организма, обеспечивают передачу наследственных признаков от родителей потомству. Однако мало кто догадывается, что те же гены регулируют и функции этих клеток, поскольку именно от генов зависит, какие структуры, ферменты и другие вещества будут образованы в клетке.

Общая схема генетического контроля клеточных функций приведена на **рис. 3–1**. Каждый ген представляет собой фрагмент *дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ДНК), на основе которого

синтезируется другая кислота — *рибонуклеиновая кислота* (РНК). Молекулы РНК распределяются по разным отделам клетки и отвечают за синтез конкретных белков. Процесс от *транскрипции* генетического кода в ядре до *трансляции* с помощью РНК и образования белков в цитоплазме клетки называют *экспрессией генов*.

Поскольку в каждой клетке существует приблизительно 30 000 различных генов, разнообразие клеточных белков может быть достаточно большим. Кроме того, молекулы РНК, считанные из одного и того же участка цепи ДНК (т.е. одного и того же гена), могут быть обработаны в клетке несколькими способами. Общее количество белков, образованных различными типами клеток в организме человека, составляет по меньшей мере 100 000.

Некоторые из них называют *структурными белками*, поскольку они, связываясь с липидами и углеводами, участвуют в формировании тех или иных структур клеточных органелл (**см. главу 2**). Однако основная часть белков представлена *ферментами*, которые являются катализаторами внутриклеточных химических реакций. Так, с участием ферментов идут все окислительные реакции, обеспечивающие клетку энергией, и внутриклеточный синтез липидов, гликогена, аденозинтрифосфата (АТФ) и других веществ.

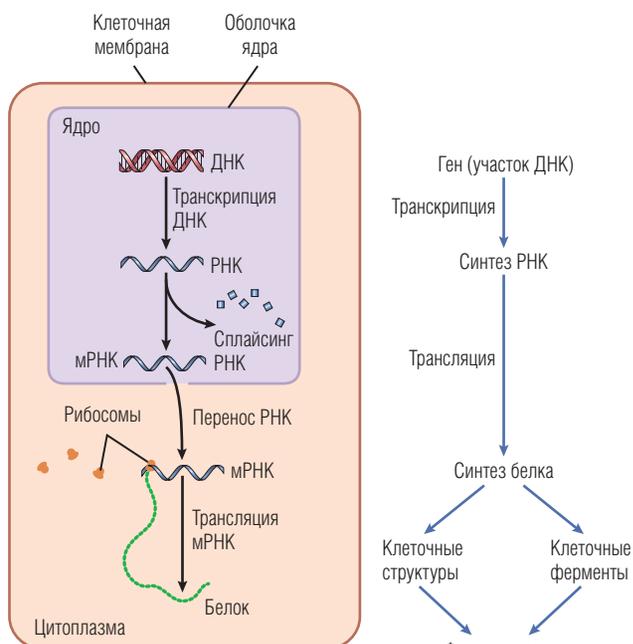


Рис. 3–1

Общая схема генетической регуляции клеточных функций. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота

КОНТРОЛЬ СИНТЕЗА БЕЛКА ГЕНАМИ В ЯДРЕ КЛЕТКИ

Гены последовательно «упакованы» один за другим в очень длинную двухцепочечную спираль ДНК, молекулярная масса которой составляет около 10^9 . На **рис. 3–2** приведен короткий фрагмент молекулы ДНК, состоящей из нескольких простых, связанных друг с другом соединений, образующих регулярную структуру.

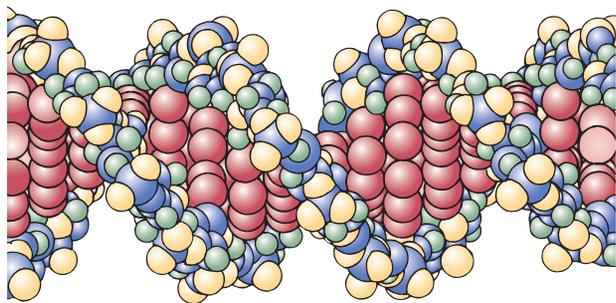


Рис. 3-2

Двойная спираль участка ДНК. Двойной спиральный каркас молекулы представлен остатками фосфорной кислоты и молекулами дезоксирибозы. Между двумя спиральями располагаются, соединяя их, пуриновые и пиримидиновые основания, составляющие генетический код

Основные структурные элементы ДНК

На рис. 3-3 приведены основные структуры молекулы ДНК: (1) фосфорная кислота; (2) моносахарид дезоксирибоза; (3) 4 азотистых основания — 2 пуриновых (аденин и гуанин) и 2 пиримидиновых (тимин и цитозин). Фосфорная кислота

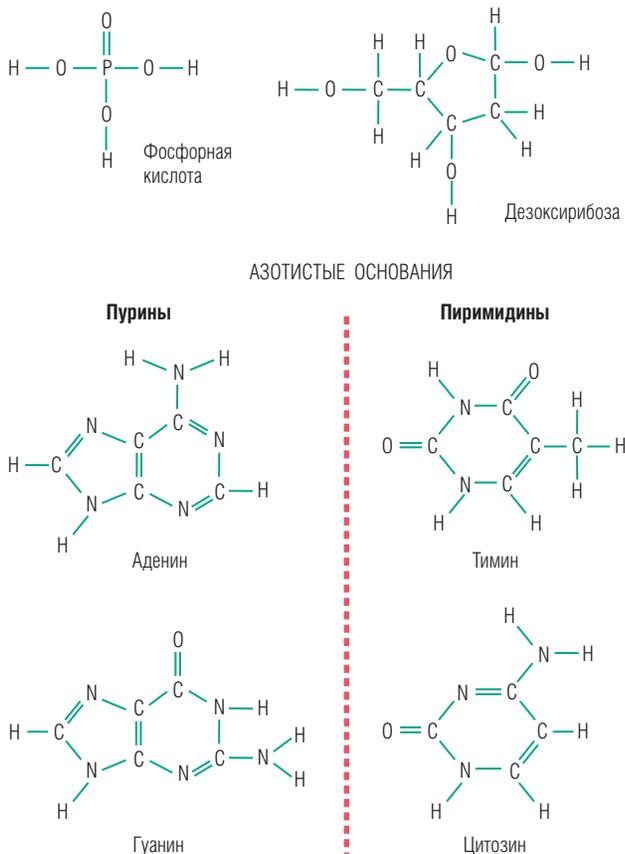


Рис. 3-3

Основные структурные элементы ДНК

и дезоксирибоза формируют каркас молекулы ДНК, представляющий собой две спиральные цепи, скрепленные расположенными между ними азотистыми основаниями (см. рис. 3-6).

Нуклеотиды

На первом этапе синтеза ДНК 1 молекула фосфорной кислоты соединяется с 1 молекулой дезоксирибозы и 1 азотистым основанием. В результате данной реакции образуются 4 разных нуклеотида — дезоксиаденозинмонофосфат, дезокситимидинмонофосфат, дезоксигуанозинмонофосфат и дезоксицитидинмонофосфат, каждый из которых содержит соответствующее азотистое основание. На рис. 3-4 приведена структура дезоксиаденозинмонофосфата, а на рис. 3-5 — символическое обозначение четырех нуклеотидов, составляющих молекулу ДНК.

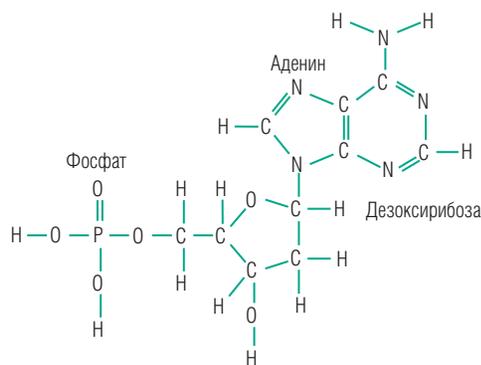


Рис. 3-4

Дезоксиаденозинмонофосфат (один из нуклеотидов, составляющих ДНК)

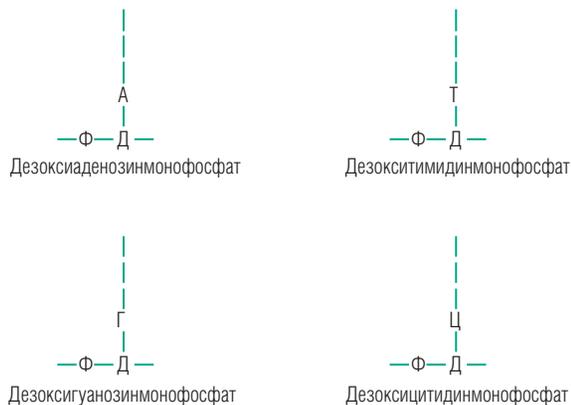


Рис. 3-5

Символическое обозначение 4 нуклеотидов, составляющих ДНК. Каждый нуклеотид состоит из остатка фосфорной кислоты (Ф), дезоксирибозы (Д) и одного из четырех азотистых оснований: аденина (А), тимина (Т), гуанина (Г) или цитозина (Ц)

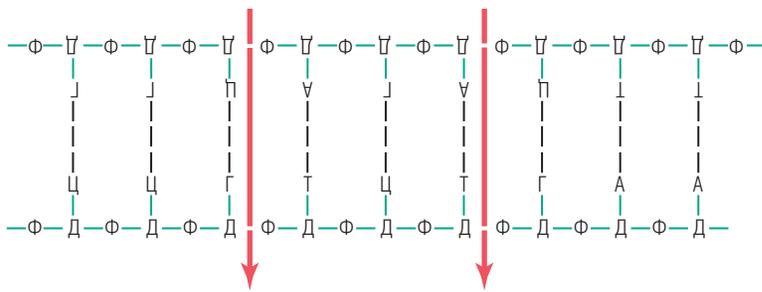


Рис. 3–6

Схема расположения дезоксирибонуклеотидов в двойной цепи ДНК. А – аденин; Г – гуанин; Д – дезоксирибоза; Т – тимин; Ф – фосфорная кислота; Ц – цитозин

Образование двух цепей ДНК

На рис. 3–6 показано, что нуклеотиды, связываясь друг с другом, образуют две цепи ДНК. На рисунке видно, что каркас цепи ДНК состоит из чередующихся остатков фосфорной кислоты и дезоксирибозы, к которой сбоку присоединяются пуриновые и пиримидиновые основания. Слабые водородные связи (пунктирные линии) между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями соединяют две цепи ДНК друг с другом.

Здесь важно отметить следующее.

1. Каждая молекула пуринового основания *аденина* на одной цепи ДНК всегда связывается с молекулой пиримидинового основания *тимина* на другой цепи.
2. Каждая молекула пуринового основания *гуанина* всегда связывается с молекулой пиримидинового основания *цитозина*.

В качестве примера на рис. 3–6 показана последовательность комплементарных пар нуклеотидов: ЦГ, ЦГ, ГЦ, ТА, ЦГ, ТА, ГЦ, АТ, АТ. Водородные связи очень слабые, поэтому две цепи ДНК могут с легкостью отделяться одна от другой, что многократно повторяется в процессе функционирования ДНК в клетке. Если мы захотим придать молекуле ДНК, изображенной на рис. 3–6, ее истинную форму, нам достаточно взяться за оба ее конца и свернуть в спираль. Как

видно на рис. 3–2, на каждый полный виток спирали ДНК приходится десять пар нуклеотидов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Значение ДНК заключается в том, что она посредством так называемого *генетического кода* определяет синтез разнообразных клеточных белков. При расхождении двух цепей ДНК пуриновые и пиримидиновые основания оказываются обращенными в одну сторону (рис. 3–7). Именно эти боковые группировки и составляют основу генетического кода.

Генетический код представляет собой последовательность триплетов азотистых оснований, в которой каждый триплет состоит из трех азотистых оснований, образующих *кодон*. Последовательность триплетов азотистых оснований в итоге определяет последовательность аминокислот в молекуле синтезируемого белка. На рис. 3–6 видно, что верхняя цепь ДНК при считывании ее слева направо несет генетический код ГГЦ, АГА, ЦТТ (триплеты разделены стрелками). Как видно на рис. 3–7 и 3–8, последовательность из трех этих триплетов отвечает за прикрепление к молекуле синтезируемого белка одной за другой трех аминокислот: *пролина, серина* и *глутаминовой кислоты*.

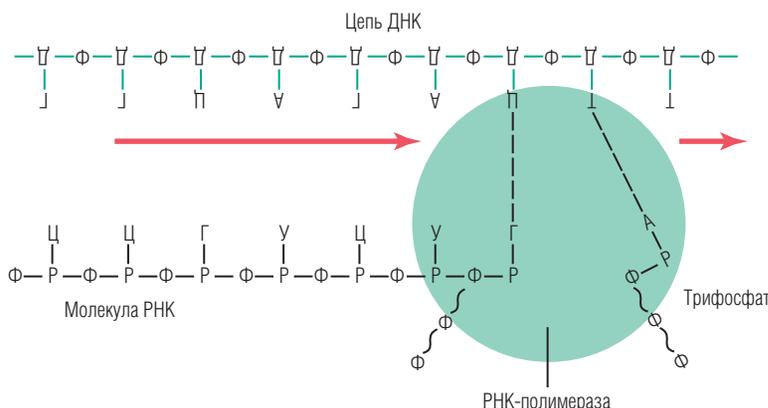


Рис. 3–7

Прикрепление рибонуклеотида к цепи дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при сборке рибонуклеиновой кислоты (РНК), являющейся переносчиком генетического кода от генов в цитоплазму. Фермент РНК-полимераза движется вдоль цепи ДНК и обеспечивает сборку РНК. А – аденин; Г – гуанин; Д – дезоксирибоза; Р – рибоза; Т – тимин; У – урацил; Ф – фосфорная кислота; Ц – цитозин

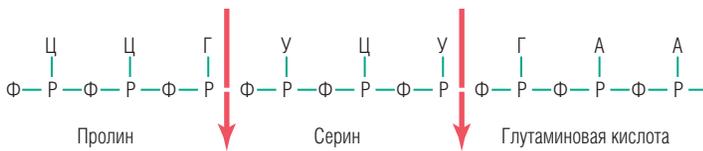


Рис. 3–8

Фрагмент молекулы РНК, содержащий три кодона — ЦЦГ, УЦУ и ГАА, которые обеспечивают прикрепление трех аминокислот — пролина, серина и глутаминовой кислоты соответственно — к растущей молекуле белка. А — аденин; Г — гуанин; Р — рибоза; У — урацил; Ф — фосфорная кислота; Ц — цитозин

ТРАНСКРИПЦИЯ — ПЕРЕНОС ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА ИЗ ЯДРА С ДНК В ЦИТОПЛАЗМУ НА РНК

ДНК находится в клеточном ядре, а большинство клеточных реакций протекает в цитоплазме, поэтому должен существовать механизм, посредством которого гены могут контролировать эти реакции. Механизм контроля заключается в том, что в клеточном ядре на основе ДНК синтезируется другая нуклеиновая кислота — РНК, которая также становится носителем генетического кода (см. **рис. 3–7**). Этот процесс получил название *транскрипции*. Вновь синтезированная РНК через поры ядерной оболочки переносится из ядра в цитоплазму, в которой на основе этой РНК происходит синтез белка.

СИНТЕЗ РНК В ЯДРЕ С МАТРИЦЫ ДНК

Для синтеза РНК нужно, чтобы две цепи ДНК на какое-то время разошлись, причем только одна из этих цепей будет использоваться в качестве матрицы для синтеза РНК. На основе каждого триплета ДНК образуется *комплементарный* триплет (*кодон*) РНК, последовательность которых, в свою очередь, определяет последовательность аминокислот в молекуле белка, синтезируемой в цитоплазме.

Основные структурные элементы РНК. Основные структурные элементы РНК и ДНК почти одинаковы, за двумя исключениями: во-первых, вместо дезоксирибозы РНК содержит близкий по строению сахар — *рибозу*, имеющую дополнительный гидроксильный ион (OH^-); во-вторых, вместо тимина в состав РНК входит другой пиримидин — *урацил*.

Образование нуклеотидов РНК. Образование *нуклеотидов* РНК из ее структурных элементов происходит точно так же, как образование нуклеотидов ДНК. В состав РНК также входят 4 нуклеотида, содержащие 4 азотистых основания: *аденин, гуанин, цитозин и урацил*. Еще раз подчеркнем, что вместо тимина РНК содержит урацил, а остальные азотистые основания у РНК и ДНК одинаковы.

Активация нуклеотидов РНК. На следующей стадии синтеза РНК происходит активация ее нуклео-

тидов под действием фермента *РНК-полимеразы*. Этот процесс заключается в присоединении к каждому нуклеотиду двух дополнительных фосфатных групп с образованием трифосфата. На **рис. 3–7** справа показаны два таких нуклеотида, присоединяющиеся к синтезируемой молекуле РНК. Два иона фосфата присоединяются к нуклеотиду за счет образования *макроэргических фосфатных связей* с использованием энергии АТФ.

В результате активации каждый нуклеотид накапливает большое количество энергии, необходимой для присоединения его к растущей цепи РНК.

СБОРКА ЦЕПИ РНК ИЗ НУКЛЕОТИДОВ НА МАТРИЦЕ ДНК

Сборка молекулы РНК из нуклеотидов происходит под действием *РНК-полимеразы* (см. **рис. 3–7**). Этот фермент представляет собой крупный белок, обладающий целым рядом свойств, необходимых на разных стадиях синтеза молекулы РНК.

1. На цепи ДНК в области считывания каждого гена лежит нуклеотидная последовательность, называемая *промотором*. Фермент РНК-полимеразы несет участки распознавания и комплементарного связывания с промотором. Связывание данного фермента с этим участком необходимо для запуска сборки молекулы РНК.
2. После связывания с промотором РНК-полимеразы расплетает спираль ДНК на участке, занимающем примерно два витка, что приводит к расхождению цепей ДНК на этом участке.
3. Затем РНК-полимеразы начинает продвигаться по молекуле ДНК, вызывая временное расплетание и расхождение двух ее цепей. По мере этого движения на каждой его стадии к концу растущей цепи РНК добавляется новый активированный нуклеотид. Этот процесс проходит следующим образом:
 - сначала между азотистым основанием концевое нуклеотида ДНК и азотистым основанием нуклеотида РНК, поступающего из кариоплазмы, образуется водородная связь;

- затем РНК-полимераза последовательно отщепляет по два иона фосфата от каждого нуклеотида РНК, высвобождая при разрыве макроэргических фосфатных связей большое количество энергии, которая сразу идет на образование ковалентной связи между оставшимся фосфатом нуклеотида и концевой рибозой растущей цепи РНК;
- когда РНК-полимераза доходит по цепи ДНК до конца гена, она вступает во взаимодействие с последовательностью нуклеотидов, которую называют *терминирующей последовательностью*; в результате этого взаимодействия РНК-полимераза и ново-синтезированная молекула РНК отрываются от цепи ДНК. После этого РНК-полимераза может вновь использоваться для синтеза новых молекул РНК;
- слабые водородные связи между новой синтезированной молекулой РНК и матрицей ДНК рвутся, а связь между комплементарными цепями ДНК восстанавливается, т.к. сродство между ними выше, чем между ДНК и РНК. Так цепь РНК отделяется от ДНК, оставаясь в кариоплазме.

Таким образом генетический код, «записанный» на ДНК, *комплементарно* переносится на цепь РНК. При этом рибонуклеотиды могут образовывать с дезоксирибонуклеотидами только следующие комбинации.

Основания ДНК	Основания РНК
Гуанин	Цитозин
Цитозин	Гуанин
Аденин	Урацил
Тимин	Аденин

Типы РНК. Как показали результаты исследований, существует несколько типов РНК. Некоторые из них участвуют в синтезе белка, другие обеспечивают регуляторные функции генов или участвуют в посттранскрипционной модификации молекул РНК. Функции некоторых типов РНК, особенно тех, которые не принимают участие в кодировании белков, пока неизвестны.

В синтезе белка принимают участие 6 независимых и абсолютно различных типов РНК:

1. *Предшественник матричной РНК* представляет собой большую незрелую единую цепь РНК, которая обрабатывается в ядре с образованием зрелой матричной РНК. Предшественник матричной РНК имеет 2 различных сегмента — *интрон*, который удаляется с помощью *сплайсинга* (сращивания), и *экзон* (кодирующий фрагмент), который остается в конечной молекуле матричной РНК.
2. *Малая ядерная РНК* регулирует процесс сплайсинга предшественника матричной РНК с образованием матричной РНК.

3. *Матричная РНК* переносит генетический код в цитоплазму для управления синтезом белка.
4. *Транспортная РНК* переносит активированные аминокислоты в рибосомы для использования при сборке молекулы белка.
5. *Рибосомная РНК* в комплексе с 75 различными белками образует *рибосомы* — органеллы клетки, в которых происходит синтез молекулы белка.
6. *Микро-РНК* — это одноцепочечные молекулы РНК, содержащие от 21 до 23 нуклеотидов. Этот тип способен регулировать процессы транскрипции и трансляции.

КОДОНЫ МАТРИЧНОЙ РНК

Матричная РНК представляет собой длинную одноцепочечную молекулу, присутствующую в цитоплазме. Эта молекула РНК содержит от нескольких сотен до нескольких тысяч нуклеотидов РНК, образующих *кодоны*, строго комплементарные триплетам ДНК. На **рис. 3–8** приведен небольшой фрагмент матричной РНК с кодонами ЦЦГ, УЦУ и ГАА для пролина, серина и глутаминовой кислоты соответственно. Схема транскрипции этого фрагмента РНК на матрице ДНК приведена на **рис. 3–7**.

Кодоны РНК для разных аминокислот. В **табл. 3–1** перечислены кодоны РНК для 20 аминокислот, составляющих молекулы белка. Из таблицы следует, что большинство аминокислот закодированы не одним, а несколькими кодонами.

Кроме того, существуют один кодон (АУГ), который запускает синтез молекулы белка (*иницирующий кодон*, или *старт-кодон*), и три кодона (УАА, УАГ, УГА), которые останавливают (*терминирующий кодон*, или *стоп-кодон*).

АНТИКОДОНЫ ТРАНСПОРТНОЙ РНК

Транспортная РНК играет важнейшую роль в синтезе белка, поскольку переносит аминокислоты к строящейся молекуле белка. Каждая молекула транспортной РНК специфически связывается только с одной из 20 аминокислот, входящих в состав молекул белка. Транспортные РНК действуют как *переносчики* специфических аминокислот и доставляют их к рибосомам, на которых происходит сборка молекул белка. Каждая транспортная РНК распознает «свой» кодон матричной РНК, прикрепившейся к рибосоме (см. далее), и доставляет соответствующую аминокислоту на соответствующую позицию в синтезируемой полипептидной цепочке.

Цепь транспортной РНК гораздо короче цепи матричной РНК, содержит всего около 80 нуклеотидов и «упакована» в форме клеверного листа (**рис. 3–9**). На одном конце транспортной

Табл. 3–1

Кодоны РНК для запуска и остановки синтеза аминокислот

Аминокислоты	Кодоны РНК					
Аланин	ГЦУ	ГЦЦ	ГЦА	ГЦГ		
Аргинин	ЦГУ	ЦГЦ	ЦГА	ЦГГ	АГА	АГГ
Аспарагин	AAU	AAЦ				
Аспарагиновая кислота	GAU	GAЦ				
Цистеин	УГУ	УГЦ				
Глутаминовая кислота	ГАА	ГАГ				
Глутамин	CAA	CAГ				
Глицин	ГГУ	ГГЦ	ГГА	ГГГ		
Гистидин	CAU	CAЦ				
Изолейцин	AUU	AUЦ	AUA			
Лейцин	CUU	CUЦ	CUA	CUГ	УUA	УУГ
Лизин	AAA	AAГ				
Метионин	AUG					
Фенилаланин	UUU	УУЦ				
Пролин	CCU	CCЦ	CCA	CCГ		
Серин	UCU	УЦЦ	UCA	УЦГ	AGЦ	AGУ
Треонин	ACU	ACЦ	ACA	ACГ		
Триптофан	UGG					
Тирозин	UAU	UAЦ				
Валин	GUU	ГУЦ	GUA	ГУГ		

Примечание. Иницирующий кодон — AUG, терминирующие кодоны — UAA, UAG, UGA.

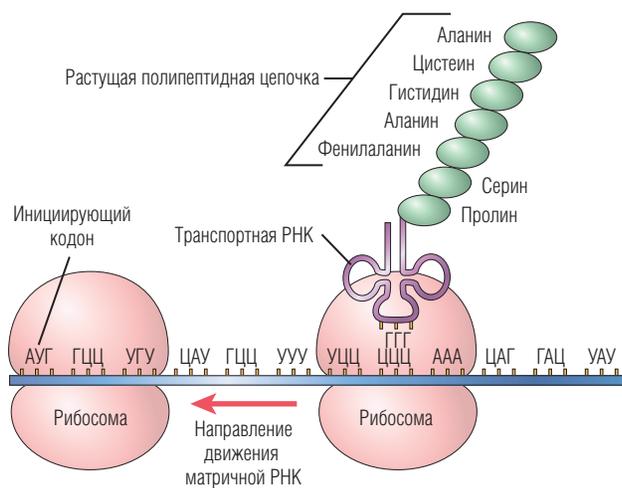


Рис. 3–9

Движение молекулы матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) по двум рибосомам. В момент прохождения кодона по поверхности рибосомы соответствующая аминокислота прикрепляется к растущей полипептидной цепочке (около правой рибосомы). Транспортная РНК доставляет аминокислоты к растущей полипептидной цепочке

РНК всегда есть аденозинмонофосфат (АМФ), к которому через гидроксильную группу рибозы прикрепляется транспортируемая аминокислота.

Поскольку транспортные РНК служат для прикрепления специфических аминокислот к строящейся молекуле белка, необходимо, чтобы каждая молекула транспортной РНК обладала специфичностью и в отношении соответствующих кодонов матричной РНК. Код, посредством которого транспортная РНК распознает соответствующий кодон на матричной РНК, также является триплетом, и его называют *антикодоном*. Антикодон располагается примерно посередине молекулы транспортной РНК (на нижней части «клеверного листа»; см. **рис. 3–9**). Во время синтеза белка азотистые основания антикодона транспортной РНК прикрепляются с помощью водородных связей к азотистым основаниям кодона матричной РНК. Таким образом, на матричной РНК аминокислоты выстраиваются в определенном порядке одна за другой, формируя соответствующую аминокислотную последовательность синтезируемого белка.

РИБОСОМНАЯ РНК

Рибосома — это цитоплазматическая органелла, на которой происходит синтез белка. Рибосома примерно на 60% состоит из рибосомной РНК. Оставшаяся часть рибосомы включает 75 структурных белков и ферментов, необходимых для синтеза белка. Рибосомы могут функционировать только в комплексе с двумя другими типами РНК — *транспортной РНК*, доставляющей аминокислоты к строящейся молекуле белка, и *матричной РНК*, служащей источником информации, необходимой для сборки заданной последовательности аминокислот. Таким образом, рибосому можно сравнить с мастерской по производству молекул белка.

Образование рибосом в ядрышках. Гены, отвечающие за синтез рибосомной РНК, располагаются в пяти парах хромосом и представлены в виде множества копий, что позволяет одновременно синтезировать большое количество рибосомной РНК, необходимой для реализации клеточных функций.

Сформировавшиеся рибосомы накапливаются в *ядрышках* — специализированных структурах ядра, связанных с хромосомами. Если клетка синтезирует много белка, в ней образуется большое количество рибосомной РНК, в результате ядрышки в этой клетке крупные. Напротив, в клетках, синтезирующих мало белка, ядрышки бывают даже не видны. Рибосомная РНК в ядрышках связывается с рибосомными белками с образованием глобулярных частиц, представляющих собой отдельные субъедини-

цы рибосомы. Эти субъединицы отделяются от ядрышка, выходят из ядра через поры ядерной оболочки и распределяются почти по всей цитоплазме. Попав в цитоплазму, субъединицы собираются в зрелую функционирующую рибосому. Зрелых рибосом в ядре нет, поэтому синтез белка осуществляется только в цитоплазме клетки.

МИКРО-РНК

Молекулы микро-РНК короткие (от 21 до 23 нуклеотидов), одноцепочечные и регулируют экспрессию генов (рис. 3–10). Микро-РНК образуются в процессе транскрипции, но не участвуют в процессе трансляции, поэтому эти молекулы часто называют *некодирующими РНК*. Молекулы микро-РНК комплементарно связываются с молекулами матричной РНК для уменьшения экспрессии генов. Микро-РНК формируются в несколько этапов.

Сначала длинные молекулы-предшественники, называемые *первичными микро-РНК* и представляющие собой первичный транскрипт гена, проходят стадию обработки в микропроцессинговом комплексе ядра клетки. В результате образуются молекулы *премикро-РНК*, состоящие из 70 нуклеотидов. Затем в цитоплазме с помощью особого фермента, называемого *дайсером*, происходят дальнейшая обработка и формирование *РНК-индуцируемого комплекса выключения гена* и микро-РНК.

Молекулы микро-РНК регулируют экспрессию генов за счет связывания с комплементарной им областью РНК. Микро-РНК подавляют процесс трансляции либо предупреждают ее путем разрушения матричной РНК до попадания на рибосому. Полагают, что микро-РНК играют важную роль в регуляции функций клеток, а изменения функций микро-РНК связаны с развитием онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Еще одним видом микро-РНК являются *малые, или короткие, интерферирующие РНК*, которые также называют *выключающими РНК*. Они представляют собой двухцепочечные молекулы длиной 20–25 нуклеотидов, изменяющие экспрессию специфических генов. Образование этих молекул направлено на то, чтобы, минуя микропроцессинговый комплекс ядра клетки, активировать РНК-индуцируемый комплекс выключения гена в цитоплазме, что приводит к блокаде трансляции матричной РНК. Поскольку малые интерферирующие РНК могут быть адаптированы к любой последовательности нуклеотидов в гене, ими можно блокировать трансляцию любых молекул матричной РНК, а следовательно, подавлять экспрессию любого гена с известной нуклеотидной последовательностью. Пред-

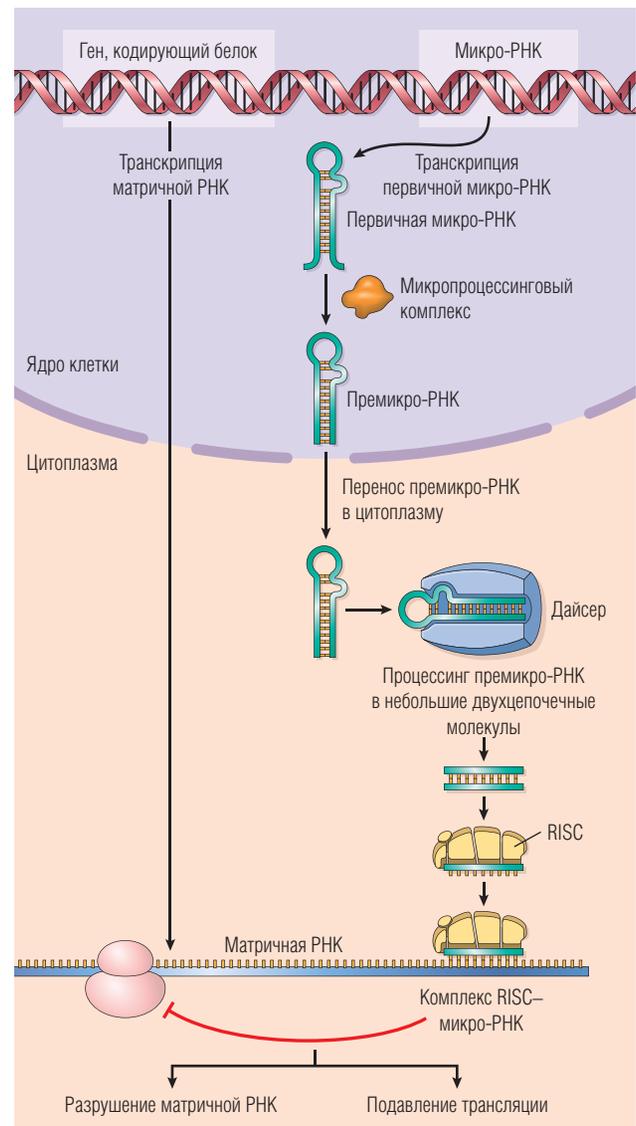


Рис. 3–10

Регуляция экспрессии генов с помощью микро-РНК. Первичная микро-РНК является первичным транскриптом гена, обработанным в микропроцессинговом комплексе ядра клетки, где она преобразуется в премикро-РНК. Затем в цитоплазме премикро-РНК подвергается действию фермента дайсера, который контролирует процесс сборки РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RISC) и образование микро-РНК. Молекулы микро-РНК регулируют экспрессию генов путем связывания с комплементарной областью РНК, подавляя трансляцию либо способствуя разрушению матричной РНК до попадания на рибосому. РНК — рибонуклеиновая кислота

полагают, что малые интерферирующие РНК могут стать полезным инструментом подавления экспрессии генов, задействованных в различных патофизиологических процессах.

ТРАНСЛЯЦИЯ — СИНТЕЗ БЕЛКА НА РИБОСОМАХ

Прикрепившись к рибосоме, молекула матричной РНК продвигается вдоль нее, начиная с того

конца, на котором находится иницирующий кодон. По мере движения матричной РНК вдоль рибосомы постепенно формируется молекула белка (см. **рис. 3–9**). Этот процесс получил название *трансляции*. Рибосома считывает кодоны матричной РНК примерно так же, как воспроизводящая магнитная головка «читает» запись на движущейся по ней магнитофонной ленте. После того как терминирующий кодон открепится от рибосомы, синтез молекулы белка прекращается и она оказывается свободно лежащей в цитоплазме.

Полирибосомы. Одна матричная РНК может осуществлять синтез молекул белка сразу на нескольких рибосомах, поскольку к ее иницирующему кодону могут поочередно прикрепляться одна рибосома за другой, как показано на **рис. 3–9** (внизу слева) и **3–11**. При этом на каждой рибосоме будут находиться молекулы одного и того же белка на разных стадиях синтеза. На одной цепи матричной РНК могут находиться от 3 до 10 рибосом, такие группы рибосом называют *полирибосомами*.

Важно подчеркнуть, что матричная РНК может осуществлять синтез белка на любой рибосоме. Другими словами, рибосомы неспецифичны по отношению к конкретному белку. Образно говоря, рибосомы — это производственные предприятия, на которых проводят химические реакции.

Рибосомы связываются с мембраной эндоплазматического ретикулума. Как известно (см. главу 2), рибосомы прикрепляются к поверхности эндоплазматического ретикулума. Этот процесс обусловлен тем, что начальные отрезки молекул белка несут аминокислотные последовательности, быстро связывающиеся со специфическими рецептора-

ми на мембране эндоплазматического ретикулума, благодаря чему молекулы белка проходят через мембрану и оказываются в просвете эндоплазматического ретикулума. Участки, на которых осуществляются синтез и транспортировка молекул белка через мембрану, имеют зернистую поверхность.

На **рис. 3–11** отражены функциональная связь матричной РНК с рибосомами и способ их прикрепления к мембране эндоплазматического ретикулума. Нужно подчеркнуть, что трансляция одной цепи матричной РНК осуществляется сразу на нескольких рибосомах и образующийся белок попадает внутрь эндоплазматического ретикулума, проходя через его мембрану.

Следует отметить, что большинство синтезированных на рибосомах белков (ферментов и внутриклеточных структурных белков) попадают непосредственно в цитозоль, а не в просвет эндоплазматического ретикулума (исключение составляют лишь железистые клетки, где белок накапливается в большом количестве секреторных пузырьков).

Стадии синтеза белка. На **рис. 3–12** на примере трех аминокислот — AA_1 , AA_2 и AA_{20} — приведены основные реакции синтеза белка. Они включают три этапа: (1) *активацию* аминокислот при взаимодействии с АТФ и *образование комплекса с АМФ*; на каждую такую реакцию затрачивается энергия двух макроэргических фосфатных связей; (2) связывание активированных аминокислот, обладающих избытком энергии, со *специфическими транспортными РНК* и *образование комплекса аминокислота — матричная РНК* с высвобождением АМФ; (3) прикрепление антикодона транспортной РНК, несущей аминокислоту, к кодону матричной РНК на рибосоме с

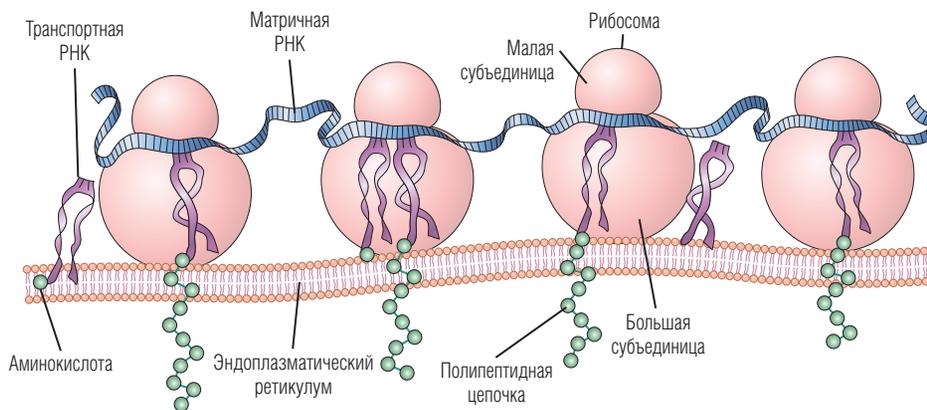


Рис. 3–11

Общий вид рибосом и их функциональная связь с матричной рибонуклеиновой кислотой (РНК), транспортной РНК и эндоплазматическим ретикулумом во время синтеза белка

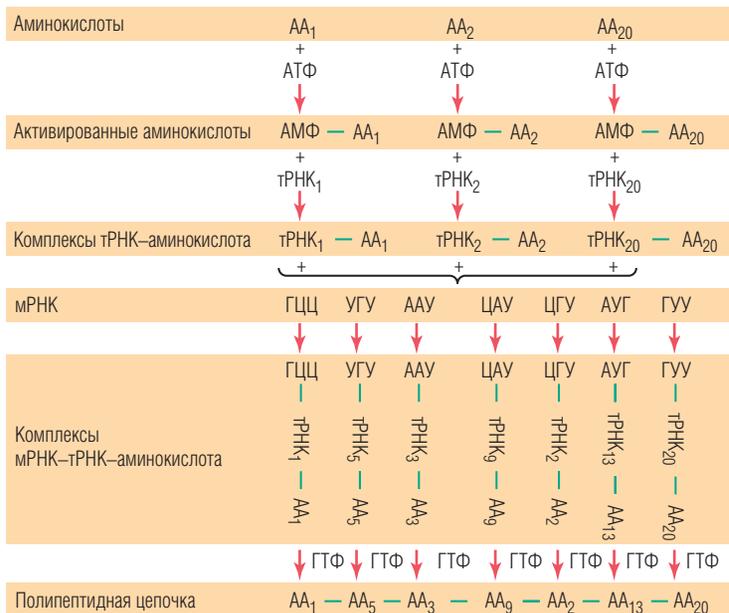


Рис. 3–12

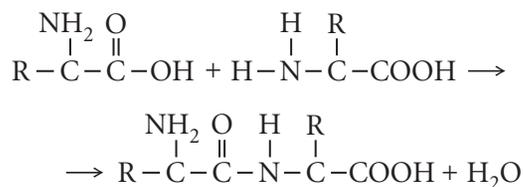
Основные реакции синтеза белка. АМФ – аденозин-монофосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота

выстраиванием определенной аминокислотной последовательности, образующей молекулу белка. Под действием фермента *пептидилтрансферазы* (одного из рибосомных белков) между соседними аминокислотами образуются *пептидные связи*, благодаря которым аминокислотная последовательность постепенно удлиняется.

Эти реакции требуют дополнительной энергии, высвобождающейся при разрыве двух макроэргических фосфатных связей, поэтому для прикрепления каждой аминокислоты к растущей пептидной цепочке используются четыре фосфатные связи.

Таким образом, синтез белка — один из самых энергоемких внутриклеточных процессов.

Пептидные связи. Каждая аминокислота связывается с другой посредством типичной реакции, описываемой следующим уравнением:



Суть этой реакции заключается в отщеплении иона OH^- от COOH -конца первой аминокислоты и иона водорода (H^+) от NH_2 -конца другой аминокислоты. Отщепленные гидроксильные ионы и ионы водорода взаимодействуют с образованием воды, а химически активные участки соседних аминокислот связываются друг с другом, превращаясь в единую молекулу. Такой вид соединения аминокислот называют

пептидной связью. С прикреплением каждой новой аминокислоты к растущей полипептидной цепочке добавляется одна пептидная связь.

СИНТЕЗ ДРУГИХ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКЕ

Тысячи ферментов, синтез которых осуществляется изложенным способом, участвуют практически во всех других реакциях, протекающих в клетке. Ферменты опосредуют синтез липидов, гликогена, пуринов, пиримидинов и сотен других веществ. Многие из этих процессов изложены в главах 68–70, посвященных метаболизму белков, жиров и углеводов. Благодаря этим веществам клетка способна выполнять различные свои функции.

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ И БИОХИМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ КЛЕТКИ

Химические и физические функции клетки регулируются генами. Однако активность самих генов также должна находиться под контролем, в противном случае накопление какого-либо компонента клетки или какая-либо биохимическая реакция будут продолжаться до тех пор, пока клетка не погибнет. Каждая клетка обладает мощными регуляторными механизмами обратной связи, координирующими разнообразные внутриклеточные процессы. Для каждого гена (их в клетке примерно 30 000) предусмотрен как минимум один такой механизм.

Для контроля биохимических функций клетки используют механизм *генетической регуля-*

ции (т.е. регуляции активности генов) и механизм ферментативной регуляции (т.е. регуляции активности синтезированных клеткой ферментов). Посредством этих механизмов в клетке поддерживается абсолютное и относительное содержание разных веществ на необходимом уровне. Эти механизмы чаще всего действуют как регуляторные системы обратной связи, которые непрерывно контролируют и при необходимости корректируют биохимический состав клетки. В ряде случаев регуляцию внутриклеточных биохимических процессов осуществляют вещества, содержащиеся вне клетки (особенно некоторые гормоны), путем активации или ингибирования одной или нескольких внутриклеточных регуляторных систем.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Генетическая регуляция, или *регуляция экспрессии генов*, охватывает весь процесс от считывания генетического кода в ядре до образования белков в цитоплазме. Регуляция экспрессии генов у живых организмов обеспечивает способность реагировать на изменения окружающей среды. Выборочная регуляция экспрессии генов позволяет множеству различных типов клеток выполнять свои специализированные функции. Например, кардиомиоцит имеет тот же набор генов, что и клетка эпителия почечного канальца, но в кардиомиоцитах экспрессируются гены, которые в клетках почечных канальцев неактивны. Результатом экспрессии генов является синтез определенного количества белков, которые выполняют функции, обусловленные генетическим кодом. Регуляция экспрессии генов может происходить на любой стадии процесса: транскрипции ДНК, синтеза и процессинга РНК и трансляции.

Регуляцию экспрессии генов осуществляет промотор. Синтез клеточных белков представляет собой сложный процесс, который начинается с транскрипции ДНК и синтеза молекулы РНК. Транскрипцию контролируют регуляторные элементы, присутствующие в промоторе (рис. 3–13). В эукариотической клетке, т.е. у всех млекопитающих, основной промотор состоит из последовательности 7 оснований (ТАТАААА), называемой *ТАТА-боксом*, участка присоединения *ТАТА-связывающего белка* и других факторов, которые называют *комплексом факторов транскрипции IID*. Помимо этого комплекса к промотору относится участок, в котором *фактор транскрипции IIV* одновременно связывается с молекулой ДНК и РНК-полимеразой II, облегчая процесс переноса информации на молекулу РНК. Основной промотор присутствует во всех генах, кодирующих белки. РНК-полимераза, прежде чем

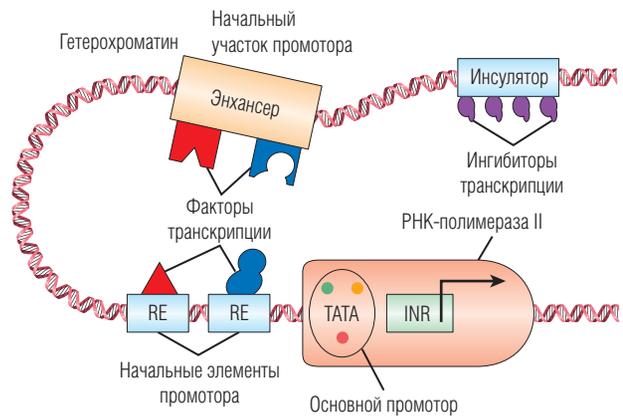


Рис. 3–13

Транскрипция генов в эукариотических клетках. Сложно организованные множественные модули энхансера перемежаются с элементами инсулятора, которые могут быть расположены выше или ниже основного промотора, содержащего ТАТА-боксы, реактивный элемент (RE) и инициатор (INR). РНК – рибонуклеиновая кислота

начать перемещаться вдоль цепи ДНК для синтеза молекулы РНК, должна связаться с промотором. Начальный участок промотора расположен выше места начала транскрипции и содержит несколько областей связывания с факторами, усиливающими или тормозящими этот процесс. В различных тканях область связывания с фактором транскрипции и структурный участок в начальном участке промотора меняются от гена к гену, давая начало различным паттернам экспрессии генов.

На транскрипцию генов у эукариот также влияют *энхансеры* — области ДНК, способные связывать факторы транскрипции. Энхансеры могут быть расположены на большом расстоянии от гена, даже на другой хромосоме, а также выше или ниже гена, который регулируют. Это расстояние сокращается, если ДНК компактно уложена в ядре. Считается, что в геноме человека находится 110 000 генов энхансеров.

При организации хромосомы важно отделить *активные гены* (где происходит транскрипция) от *репрессированных*. Решение этой задачи затрудняется тем, что гены могут быть расположены на хромосоме близко друг к другу. Процесс отделения осуществляется с помощью хромосомных *инсуляторов*. Инсулятор представляет собой последовательность ДНК, благодаря которой между отдельными участками считывания создается изолирующий барьер от факторов транскрипции окружающих генов. Инсуляторы могут значительно отличаться друг от друга как последовательностью ДНК, так и белками, которые связываются с инсуляторами. Одним из способов изменения активности инсулятора является метилирование ДНК. Этот процесс ха-

рактерен для гена инсулиноподобного фактора роста 2 млекопитающих. Материнский аллель данного гена содержит между энхансером и промотором инсулятор, к которому способен присоединиться *репрессор транскрипции*. Однако последовательность ДНК на отцовской хромосоме метилируется, в результате репрессор транскрипции не может связаться с инсулятором гена инсулиноподобного фактора роста 2. В итоге экспрессия происходит с отцовской копии гена.

Другие механизмы регуляции транскрипции промотора.

За последние 20 лет было открыто много вариантов основных механизмов контроля промотора. Не вдаваясь в подробности, опишем некоторые из них.

1. Регуляция функции промотора часто бывает опосредована *факторами транскрипции*, которые могут локализоваться на любой хромосоме. Этот ген отвечает за синтез регуляторного белка, действуя как репрессор или активатор транскрипции.
2. В ряде случаев один и тот же регуляторный белок одновременно контролирует несколько разных промоторов. При этом некоторые белки действуют как репрессоры одних и активаторы других промоторов.
3. Некоторые регуляторные белки прикрепляются к ДНК не в точке начала транскрипции, а в более отдаленных участках. Иногда регуляция осуществляется не на уровне ДНК, а при процессинге РНК до ее выхода из ядра в цитоплазму. В отдельных случаях регуляция промотора происходит в цитоплазме во время трансляции РНК на рибосоме.
4. В ядросодержащих клетках ядерная ДНК «упакована» в структуры, называемые *хромосомами*. В каждой хромосоме спираль ДНК обвивается вокруг мелких белков (*гистонов*), которые с помощью других белков связываются воедино, образуя компактные структуры. Пока ДНК находится в таком компактном состоянии, она не может участвовать в синтезе РНК. Сейчас выясняются некоторые механизмы, посредством которых отдельные участки хромосом на время утрачивают компактную структуру, что делает возможным локальный синтез РНК. Однако даже в таких случаях некоторые факторы транскрипции регулируют скорость транскрипции промотора на хромосоме. Таким образом, в поддержании клеточных функций участвуют еще более сложные, чем считалось раньше, регуляторные механизмы. Наконец, внешние сигналы, включая некоторые гормоны, могут активировать отдельные области хромосом и некоторые факторы транскрипции, регулируя таким способом биохимические процессы, нужные для функционирования клетки.

Каждая клетка несет более 30 000 разных генов, а это значит, что и способов регуляции их активности тоже должно быть очень много. Механизмы генетической регуляции играют особенно важную роль в контроле внутриклеточной концентрации аминокислот и их производных, а также промежуточных субстратов и продуктов метаболизма углеводов, жиров и белков.

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Для регуляции некоторых клеточных функций наряду с генетическими механизмами также используются ферментативные механизмы, основанные на прямом действии ингибиторов или активаторов тех или иных внутриклеточных ферментов. Таким образом, ферментативная регуляция представляет собой второй способ контроля клеткой течения биохимических процессов.

Ингибирование ферментов. Некоторые внутриклеточные вещества непосредственно действуют на участвующие в их синтезе ферменты по механизму обратной связи. Синтезируемые в клетке вещества чаще всего действуют на первый фермент метаболической цепочки, а не на последующие, обычно связываясь с ним напрямую и вызывая аллостерические конформационные изменения, которые и приводят к инактивации фермента. Нетрудно догадаться, почему инактивируется первый фермент, — это предотвращает накопление ненужных промежуточных метаболитов. Ингибирование ферментов — еще один пример механизма отрицательной обратной связи. Он отвечает за регуляцию внутриклеточной концентрации аминокислот, пуринов, пиримидинов, витаминов и других веществ.

Активация ферментов. Многие ферменты присутствуют в клетке в неактивном состоянии, но при необходимости активируются. В качестве примера можно привести феномен истощения запаса АТФ, приводящий к накоплению большого количества продукта распада — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В присутствии цАМФ сразу же активируется фермент фосфорилаза, расщепляющий гликоген до глюкозы. Последняя быстро метаболизируется, а ее энергия используется для пополнения запаса АТФ. Таким образом, цАМФ действует как активатор фермента фосфорилазы и поэтому является частью общего механизма регуляции внутриклеточной концентрации АТФ.

Интересен пример активации и одновременного ингибирования ферментов синтеза пуринов и пиримидинов. Оба эти вещества нужны клетке для синтеза ДНК и РНК примерно в одинаковом количестве. Накопление пуринов

приводит к *ингибированию* ферментов, отвечающих за их синтез, но при этом *активирует* ферменты синтеза пиримидинов. Точно так же пиримидины ингибируют «свои» ферменты и активируют ферменты пуринового синтеза. Благодаря постоянному взаимодействию двух этих систем ферментативного синтеза концентрация пуринов и пиримидинов в клетке всегда оказывается практически одинаковой.

КЛЕТОЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ, КОНТРОЛИРУЕМОЕ ДНК

Деление клеток — еще один пример, иллюстрирующий универсальность ДНК в качестве регулятора всех клеточных процессов. Гены и генетические регуляторные механизмы определяют характеристики роста клеток, время начала деления и способность к делению. Система генетической регуляции играет основную роль на всех стадиях развития организма — от оплодотворенной яйцеклетки до конца жизни. Итак, если существует какая-то основа жизни, то это, конечно же, ДНК.

Клеточный цикл

Под клеточным циклом понимают период между двумя последовательными делениями клетки. У клеток, которые *обладают нормальной активностью и пролиферируют с максимальной возможной для них скоростью*, клеточный цикл может составлять всего 10–30 час. Окончанием цикла служит цепь клеточных превращений, называемая *митозом*, в результате которого одна клетка делится на две дочерние. Последовательность событий при митозе изложена далее и отражена на **рис. 3–14**. Весь процесс митоза длится около 30 мин, следовательно, более 95% времени клеточного цикла (даже если клетки делятся очень быстро) составляет время между митозами (так называемая *интерфаза*).

Клетки почти постоянно находятся под действием ингибирующих факторов, которые замедляют или останавливают клеточный цикл, за исключением случаев, когда нужно их быстрое воспроизведение, поэтому продолжительность клеточного цикла варьирует в очень широких пределах — в зависимости от типа клеток. Так, для быстро обновляющихся гемопоэтических клеток она может составлять всего 10 час, а для большинства нервных клеток клеточный цикл занимает весь период от рождения до смерти.

Репликация ДНК — начало деления клетки

Деление клетки, как практически все остальные важнейшие клеточные процессы, начинается в ядре. Первый этап — *репликация (дупликация) всех хромосом*, только после этого сможет на-

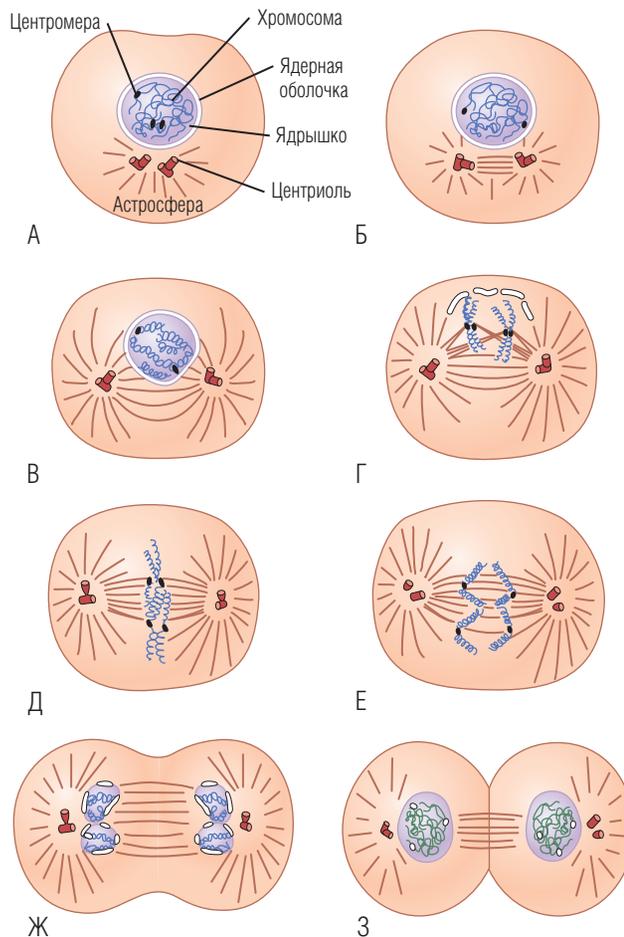


Рис. 3–14

Стадии клеточного деления: профаза (А–В), прометафаза (Г), метафаза (Д), анафаза (Е), телофаза (Ж, З)

чаться митоз. Репликация ДНК начинается за 5–10 час до митоза и длится 4–8 час. Ее результатом является образование двух точных *копий* всей ДНК. Во время митоза каждой из дочерних хромосом достается по одной из этих копий. Между завершением репликации и началом митоза проходит 1–2 час. В течение этого времени в клетке происходят подготовительные процессы, которые в итоге переходят в митоз.

Химические и физические превращения в ходе репликации ДНК. Репликация ДНК происходит почти так же, как и транскрипция РНК на матрице ДНК, за исключением нескольких важных отличий.

1. Реплицируется не одна, а обе цепи ДНК каждой хромосомы.
2. Обе цепи ДНК реплицируются полностью — от одного конца до другого, а не частично, как при транскрипции РНК.
3. В отличие от РНК-полимеразы *ДНК-полимераза* представляет собой комплекс основных

ферментов репликации. ДНК-полимераза прикрепляется к ДНК и начинает двигаться вдоль нее. Другой фермент — *ДНК-лигаза* — катализирует образование связей между соседними нуклеотидами, используя для этого энергию фосфатных связей.

4. Дочерние цепи ДНК начинают формироваться одновременно в сотнях участков обеих родительских цепей. Впоследствии концы отдельных сегментов вновь синтезированной ДНК «сшиваются» ферментом ДНК-лигазой.
5. Каждая вновь синтезированная цепь ДНК остается прикрепленной посредством слабых водородных связей к родительской цепи, используемой в качестве матрицы. Затем обе цепи ДНК вместе скручиваются в спираль.
6. Каждая цепь ДНК имеет длину около 6 см и состоит из миллионов витков, поэтому раскрутить две цепи без специального механизма было бы невозможно. Это достигается с помощью ферментов, которые регулярно разрезают каждую спираль по всей длине, поворачивают ее фрагменты так, чтобы они могли расплестись, и затем вновь восстанавливают целостность каждой спирали. Так возникают две новые спирали.

Репарация ДНК, коррекция ДНК и мутации. В течение часа после завершения репликации и начала митоза в клетке идут активные процессы репарации и коррекции ДНК. Если во время репликации к нуклеотиду материнской цепи ДНК присоединяются некомплементарные нуклеотиды дочерней цепи, то с помощью ферментов они будут вырезаны и заменены на комплементарные. Эти ферменты представляют собой те же самые ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы, которые используются в процессе репликации. Этот процесс называют *коррекцией ДНК*.

Благодаря процессам репарации и коррекции ДНК ошибки транскрипции, называемые *мутациями*, встречаются очень редко. Появление мутаций приводит к синтезу в клетке дефектных белков вместо нормальных, вследствие этого ее функции часто нарушаются и она может даже погибнуть. Геном человека содержит не менее 30 000 генов, а период между двумя поколениями составляет в среднем 30 лет, поэтому любой геном, унаследованный от родителей, может иметь не менее 10 мутаций. Однако от этих мутаций есть защита. Как известно, человеческий геном представлен двойным набором хромосом, поэтому из двух аналогичных генов хотя бы один почти наверняка будет нормальным.

ХРОМОСОМЫ И ИХ РЕПЛИКАЦИЯ

Спирали ДНК в ядре «упакованы» в хромосомы. Человеческая клетка содержит 46 хромосом, объ-

единенных в 23 пары. Большинство генов, составляющих пару в гомологичных хромосомах, почти или полностью идентичны, и часто приходится слышать, что все гены в геноме человека имеют свою пару, хотя это не совсем правильно.

Наряду с ДНК в состав хромосом входит много белка, большая часть которого представлена мелкими положительно заряженными молекулами *гистонов*. Они образуют множество небольших, похожих на катушки структур, которые, располагаясь одна за другой, обвиваются короткими сегментами ДНК. Эти структуры играют важную роль в регуляции активности ДНК, поскольку обеспечивают ее плотную «упаковку» и делают невозможным ее использование в качестве матрицы для новой ДНК. Существуют также регуляторные белки, которые, напротив, *деконденсируют* небольшие участки гистоновой «упаковки» ДНК, создавая таким образом возможность синтеза РНК.

Среди основных компонентов хромосом есть и негистоновые белки, которые, с одной стороны, являются структурными белками хромосом, а с другой — активаторами, ингибиторами или ферментами в составе регуляторных генетических систем.

Репликация хромосом в полном объеме начинается через несколько минут после завершения репликации ДНК. В течение этого времени вновь синтезированные цепи ДНК объединяются с белками. Две вновь образованные хромосомы до самого конца митоза остаются прикрепленными друг к другу в участке, близком к их центру и называемом *центромерой*. Такие разделившиеся, но не разошедшиеся хромосомы называют *хроматидами*.

МИТОЗ

Процесс деления материнской клетки на две дочерние называют *митозом*. Митоз начинается автоматически после репликации хромосом с образованием двух хроматид.

Митотический аппарат и функционирование центриолей.

Одно из самых первых изменений в цитоплазме, связанных с митозом, происходит на поздних стадиях интерфазы и затрагивает *центриоли*. Как показано на **рис. 3–14**, две пары центриолей находятся поблизости друг от друга около одного из полюсов ядра. Центриоли так же, как ДНК и хромосомы, удваиваются во время интерфазы; обычно это происходит незадолго до репликации ДНК.

Центриоль длиной около 0,4 мкм и диаметром около 0,15 мкм состоит из девяти параллельных *триплетов* — трубочек, собранных в виде цилиндра. Центриоли каждой пары лежат

под прямым углом друг к другу. Пару центриолей вместе с прилегающим к ней веществом называют *центросомой*.

Незадолго до начала митоза обе пары центриолей начинают перемещаться в цитоплазме, отдаляясь друг от друга. Это движение обусловлено полимеризацией белка микротрубочек, которые начинают расти от одной пары центриолей к другой и за счет этого расталкивать их к противоположным полюсам клетки. В то же время от каждой пары центриолей начинают расти другие микротрубочки, которые увеличиваются в длину и отходят от них радиально в виде лучей, образуя на каждом полюсе клетки так называемую *астросферу*. Отдельные ее лучи проникают через ядерную оболочку, способствуя таким образом разделению каждой пары хроматид во время митоза. Группу микротрубочек между двумя парами центриолей называют *веретеном деления*, а весь набор микротрубочек вместе с центриолями — *митотическим аппаратом*.

Профаза. Схема первой стадии митоза, *профазы*, приведена на **рис. 3–14А–В**. По мере образования веретена в ядре начинается конденсация хромосом (в интерфазе они состоят из двух слабосвязанных цепей), которые благодаря этому становятся хорошо различимы.

Прометафаза. В ходе прометафазы идущие от астросферы микротрубочки разрушают ядерную оболочку (см. **рис. 3–14Г**). В то же время другие микротрубочки, отходящие от астросферы, прикрепляются к центромерам, которые пока еще соединяют все хроматиды попарно, и начинают тянуть обе хроматиды каждой пары к разным полюсам клетки.

Метафаза. Во время метафазы (см. **рис. 3–14Д**) астросферы отдаляются друг от друга еще больше. Считается, что их движение обусловлено отходящими от них микротрубочками. Эти микротрубочки сплетаются вместе и образуют *веретено*, которое и отталкивает центриоли друг от друга. Между микротрубочками есть мелкие сократительные белки — так называемые *молекулярные моторы* (возможно, они аналогичны *актину*), обеспечивающие взаимное скольжение микротрубочек в противоположных направлениях, как это происходит при мышечном сокращении. Микротрубочки, прикрепившиеся к центромерам, подтягивают хроматиды к центру клетки и выстраивают их в виде *метафазной пластинки* по экватору веретена.

Анафаза. Во время анафазы (см. **рис. 3–14Е**) две хроматиды каждой пары отрываются друг от друга в области центромеры. Все 46 пар хроматид разделяются и образуют два самостоятельных набора из 46 *дочерних хромосом*. Каждый

набор хромосом движется к противоположным астросферам, а полюсы делящейся клетки в это время расходятся все дальше.

Телофаза. В ходе телофазы два набора дочерних хромосом полностью расходятся (см. **рис. 3–14Ж, З**), митотический аппарат постепенно разрушается, а вокруг каждого набора хромосом за счет мембраны эндоплазматического ретикулума формируется новая ядерная оболочка. Вскоре после этого между двумя новыми ядрами появляется перетяжка, которая делит клетку на две дочерние клетки. Деление обусловлено образованием в области перетяжки между дочерними клетками кольца из *микрофиламентов*, состоящих из *актина* и, возможно, *миозина* (два сократительных белка).

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ

Одни клетки делятся непрерывно, например стволовые клетки костного мозга, клетки зернистого слоя эпидермиса, эпителиальные клетки слизистой кишечника, другие клетки, включая гладкомышечные, могут не делиться в течение нескольких лет, а некоторые клетки, например нейроны и большинство клеток поперечнополосатых мышц, вообще не способны делиться (если не считать внутриутробный период).

В некоторых тканях дефицит клеточной массы устраняется за счет быстрого деления оставшихся клеток. Так, у некоторых животных после хирургического удаления 7/8 печени ее масса восстанавливается почти до исходного уровня за счет деления клеток оставшейся 1/8 части. Таким свойством обладают многие железистые клетки и большинство клеток костного мозга, подкожной клетчатки, кишечного эпителия и других тканей, за исключением высокодифференцированных мышечных и нервных клеток.

Пока мало известно, каким образом в организме поддерживается необходимое число клеток разных типов. Тем не менее экспериментальные данные говорят о существовании трех механизмов регуляции клеточного роста.

Во-первых, деление многих видов клеток находится под контролем *факторов роста*, вырабатываемых другими клетками. Некоторые из этих факторов поступают из крови, другие — из близлежащих тканей. Так, эпителиальные клетки некоторых желез, например поджелудочной, не могут делиться без фактора роста, вырабатываемого подлежащей соединительной тканью.

Во-вторых, большинство нормальных клеток перестают делиться при недостатке места для новых клеток. Этот феномен можно наблюдать в клеточных культурах, в которых клетки делятся, пока не начнут контактировать друг с другом, затем они прекращают деление.

В-третьих, многие тканевые культуры перестают расти, если в культуральную жидкость попадает даже небольшое количество вырабатываемых ими веществ.

Все перечисленные механизмы контроля клеточного роста можно рассматривать как варианты механизма отрицательной обратной связи.

Деградацию хромосом предотвращают теломеры. Теломеры — это области повторяющихся нуклеотидных последовательностей, расположенные на каждом конце хроматиды (рис. 3–15). Теломеры служат как бы защитными колпачками, предохраняя хромосому от дефектов во время клеточного деления. Во время деления перед началом репликации к цепи ДНК прикрепляется короткий отрезок РНК, называемый *праймером*. Поскольку праймер присоединяется не к самому концу цепи ДНК, копирования небольшого участка ДНК не происходит. С каждым делением клетки скопированная новая цепь ДНК теряет дополнительные нуклеотиды из области теломер. Так нуклеотидные последовательности в теломерах предотвращают деградацию генов вблизи концов хромосом. Таким образом теломеры выполняют функцию расходуемых хромосомных буферов и способствуют поддержа-

нию стабильности генов. Без теломер геномы постепенно теряли бы информацию и укорачивались после каждого деления клеток.

Клетка человека при каждом делении теряет на концах теломер в среднем от 30 до 200 пар нуклеотидов. В клетках крови новорожденного длина теломер составляет 8000 пар оснований, а в клетках пожилого человека снижается до 1500. Когда теломеры укорачиваются до критической длины, хромосомы становятся нестабильными и клетки погибают. Считают, что процесс укорочения теломер — главная причина физиологических изменений, связанных со старением. Нарушение структуры теломер может произойти и при различных заболеваниях, особенно связанных с окислительным стрессом и воспалением.

В некоторых постоянно делящихся клетках, например в стволовых клетках костного мозга или кожи, клетках зародышевого эпителия яичников и яичек, фермент теломераза добавляет к концам теломер нуклеотиды, что позволяет осуществить гораздо больше делений. Однако в большинстве клеток организма активность теломеразы обычно низка, поэтому после многих делений клетки наследуют дефектные хромосомы, стареют и перестают делиться.

Процесс укорочения теломер играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации и поддержании стабильности гена. В опухолевых клетках активность теломеразы аномально высока, в результате длина теломер поддерживается на постоянном уровне, что делает процесс деления клеток бесконтрольным (см. рис. 3–15). Есть предположение, что механизм укорочения теломер предупреждает развитие онкологических и других пролиферативных заболеваний.

Регуляция размера клеток. Размер клетки зависит в основном от количества функционирующей ДНК. Так, при отсутствии репликации ДНК клетка растет, пока не достигнет определенного объема, после этого ее рост прекращается. Если с помощью *колхицина* заблокировать процесс образования *веретена деления*, то можно остановить митоз, хотя репликация ДНК при этом будет продолжаться. Это приведет к тому, что количество ДНК в ядре значительно превысит норму, и объем клетки увеличится. Предполагается, что избыточный рост клеток в данном случае обусловлен повышенной продукцией РНК и белка.

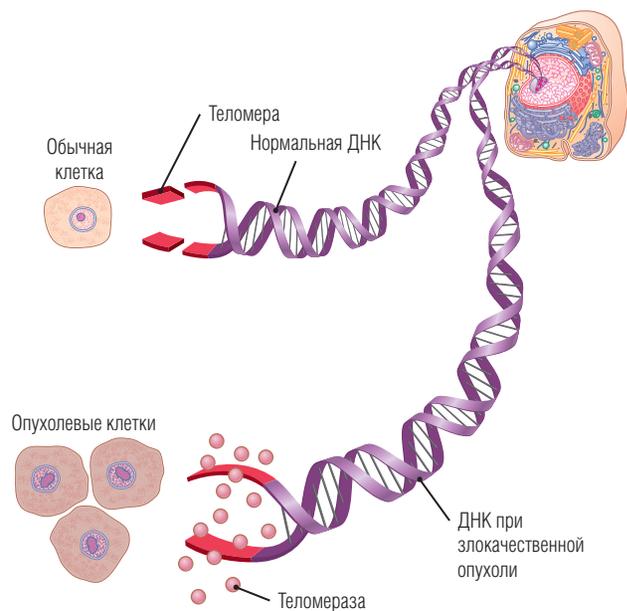


Рис. 3–15

Регуляция репликации клеток с помощью теломер и фермента теломеразы. Хромосомы имеют на концах теломеры, которые с каждым делением клеток при отсутствии активности теломеразы сокращают число делений вплоть до полного прекращения. Таким образом, большинство клеток не может делиться неограниченное число раз. В клетках злокачественных опухолей теломераза активируется и длина теломер поддерживается на постоянном уровне, поэтому клетки продолжают делиться бесконтрольно. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК

Одной из характеристик роста и деления клеток является их *дифференцировка*, под которой понимают изменение их физических и функциональных свойств в ходе эмбриогенеза с целью

образования специализированных органов и тканей организма. Рассмотрим интересный эксперимент, который помогает объяснить этот процесс.

Если из яйцеклетки лягушки с помощью специальной методики вынуть ядро и вместо него поместить ядро клетки слизистой кишечника, то из такой яйцеклетки может вырасти нормальная лягушка. Этот эксперимент показывает, что даже такие высокодифференцированные клетки, как клетки слизистой кишечника, содержат всю необходимую генетическую информацию для развития нормального организма лягушки. Из эксперимента ясно, что дифференцировка идет не за счет потери генов, а благодаря селективной репрессии различных промоторов.

Действительно, на электронных микрофотографиях можно увидеть, что некоторые сегменты ДНК, «упакованные» вокруг гистонов, конденсированы настолько сильно, что уже не могут быть расплетены и использованы в качестве матрицы для транскрипции РНК. Этому явлению можно дать такое объяснение: на определенной стадии дифференцировки клеточный геном начинает синтезировать *регуляторные белки*, которые необратимо репрессируют определенные группы генов, поэтому эти гены навсегда остаются инактивированными. Как бы то ни было, зрелые клетки человеческого организма способны синтезировать всего 8000–10 000 разных белков, хотя если бы функционировали все гены, эта цифра составила бы около 30 000.

Эксперименты на эмбрионах показывают, что некоторые клетки способны осуществлять контроль дифференцировки соседних клеток. Так, *хордомезодерму* называют *первичным организатором* эмбриона, поскольку вокруг нее начинают дифференцироваться все остальные ткани эмбриона. Превращаясь в ходе дифференцировки в сегментированную, состоящую из *сомитов дорсальную мезодерму*, хордомезодерма становится *индуктором* для окружающих тканей, запускающим формирование из них практически всех органов.

В качестве другого примера индукции можно привести развитие хрусталика. Когда глазной пузырек соприкасается с головной эктодермой, она начинает утолщаться и постепенно превращается в хрусталиковую плакodu. Плакода, в свою очередь, образует впячивание, из которого и формируется хрусталик.

Таким образом, развитие эмбриона в значительной степени обусловлено индукцией, суть которой заключается в том, что одна часть эмбриона вызывает дифференцировку другой, а та — дифференцировку остальных частей.

Итак, хотя дифференцировка клеток в целом все еще остается для нас загадкой, многие регу-

ляторные механизмы, которые лежат в ее основе, нам уже известны.

ЗАПРОГРАММИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

Клетки нашего организма, а их насчитывается около 10^{14} , являются членами высокоорганизованного сообщества, численность которого регулируется не только их делением, но и гибелью. Клетки, которые стали не нужны организму или представляют для него угрозу, совершают суицид, называемый *запрограммированной гибелью клеток* (или *апоптозом*). Этот процесс протекает с участием каскада протеолитических реакций, в результате которых клетка сжимается и сморщивается, ее цитоскелет разрушается, а мембрана приобретает такие свойства, благодаря которым макрофаги и другие фагоциты могут прикрепиться к ней, чтобы затем фагоцитировать и переварить клетку.

В отличие от апоптоза гибель клетки, обусловленная повреждением, как правило, сопровождается ее набуханием и распадом вследствие утраты целостности мембраны. Этот процесс называют *некрозом*. Содержимое некротизированных клеток может изливаться наружу, вызывая воспалительную реакцию с повреждением соседних клеток, в то время как гибель путем апоптоза представляет собой высокоупорядоченный процесс, при котором клетка фрагментируется и поглощается фагоцитами, не успев излить свое содержимое наружу, поэтому лежащие рядом с ней клетки обычно не страдают.

Апоптоз начинается с активации семейства протеаз, которые в неактивированном состоянии называют *прокаспазами*, а в активированном — *каспазами*. Механизм активации этих ферментов достаточно сложен. Активированные каспазы вызывают расщепление и активацию других прокаспаз, которые запускают ферментативный каскад, приводящий к быстрому разрушению внутриклеточных белков. В результате происходит самоуничтожение клетки, а оставшиеся ее фрагменты быстро поглощают и переваривают близлежащие фагоциты.

Огромное количество клеток гибнет путем апоптоза при формировании органов и тканей во время внутриутробного развития. Однако и во взрослом возрасте апоптозу ежедневно подвергаются миллиарды клеток слизистой кишечника, костного мозга и других тканей, а на смену погибшим клеткам приходят новые. У здоровых взрослых людей между двумя этими процессами — апоптозом и появлением новых клеток — устанавливается равновесие, без которого организм слишком быстро утрачивал бы или наращивал ткани. Недавние исследования показали,

что нарушения апоптоза могут играть важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. болезни Альцгеймера, а также опухолевого и аутоиммунного процессов. Возможно, эффективность некоторых химиотерапевтических средств, с успехом используемых для лечения злокачественных новообразований, обусловлена их способностью вызывать апоптоз опухолевых клеток.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ ПЕРЕРОЖДЕНИЕ КЛЕТОК

Злокачественное перерождение клеток в большинстве случаев обусловлено *мутациями* генов, контролирующих клеточный рост и деление, или их *аномальной активацией*.

Протоонкогены — это нормальные гены, которые кодируют белки, контролирующие клеточную адгезию, рост и миграцию. Мутация или чрезмерная активация протоонкогенов может привести к превращению их в *онкогены*, которые способны вызывать онкологические заболевания. При злокачественных новообразованиях у человека было обнаружено около 100 онкогенов.

В клетке есть также *антионкогены*, или *гены-супрессоры опухолей*, подавляющие активность онкогенов. Инактивация либо утрата клеткой антионкогена может привести к активации онкогенов и злокачественному перерождению клетки. Однако лишь некоторые мутантные клетки становятся злокачественными, что обусловлено рядом причин.

Во-первых, большинство мутантных клеток обладают слабой жизнеспособностью и быстро погибают.

Во-вторых, во многих выживших мутантных клетках сохраняются нормальные механизмы обратной связи, предотвращающие избыточную пролиферацию.

В-третьих, иммунная система способна уничтожить злокачественные клетки до того, как они образуют опухоль. Это происходит следующим образом. Мутантные клетки начинают синтезировать измененные белки, которые активируют иммунную систему. Это приводит к продукции антител или появлению цитотоксических Т-клеток, распознающих и уничтожающих опухолевые клетки. Подтверждением участия иммунной системы в борьбе со злокачественными клетками служит факт увеличения более чем в 5 раз риска злокачественных новообразований у пациентов, иммунная система которых подавлена вследствие применения иммунодепрессантов после трансплантации почки или сердца.

В-четвертых, для роста опухоли обычно нужна одновременная активация нескольких разных

онкогенов. Например, избыточный рост клеток, обусловленный активацией одного онкогена, может не привести к развитию опухоли в связи с отсутствием другого мутантного гена, отвечающего за ее васкуляризацию.

Каковы же причины изменения генов? Если учесть, что в организме ежегодно появляются триллионы новых клеток, то более правомочным был бы другой вопрос: почему у каждого из нас не появляются миллионы и миллиарды мутантных злокачественных клеток? В основном это обусловлено поразительной точностью, с которой происходит удвоение ДНК перед митозом, и процессами репарации и коррекции ДНК во время митоза. Тем не менее, несмотря на все врожденные механизмы защиты от мутантных клеток, они все же появляются, хотя на несколько миллионов нормальных клеток может приходиться всего одна злокачественная.

Таким образом, появление мутантных клеток — это не закономерность, а скорее случайность, и все онкологические заболевания можно рассматривать как следствие этих трагических случайностей. Однако риск появления мутантных клеток может значительно возрасти под действием ряда физических, химических и биологических факторов.

1. Хорошо известно, что *ионизирующее излучение* — рентгеновское, α -, β -, γ -излучение и даже ультрафиолетовые лучи — предрасполагает к развитию опухолей. Радикалы и ионы, образующиеся в тканях под действием этого излучения, химически очень активны и поэтому могут повреждать цепи ДНК, вызывая множество мутаций.
2. Некоторые *химические вещества* обладают способностью вызывать мутации. Давно замечено, что производные разных анилиновых красителей способствуют развитию злокачественных опухолей. Работники предприятий по изготовлению этих красителей, не выполняющие мер предосторожности, подвержены высокому риску образования злокачественных опухолей. Вещества, вызывающие злокачественное перерождение клеток, называют *канцерогенами*. Самой частой причиной смерти от онкологических заболеваний являются канцерогены табачного дыма (25%).
3. К развитию опухоли также может приводить *механическое раздражение*, например частое повреждение эпителия кишечника некоторой пищей. Повреждение ткани стимулирует пролиферативную активность клеток, поэтому риск мутаций возрастает.
4. Во многих семьях четко прослеживается *наследственная предрасположенность* к злокачественным новообразованиям. Как уже упоминалось, для развития опухоли в большин-

стве случаев нужна не одна, а две или более мутаций. Предполагается, что в геноме представителей семей с предрасположенностью к злокачественным новообразованиям уже есть один или несколько онкогенов, поэтому для развития у них опухоли достаточно гораздо меньше мутаций, чем у остальных людей.

5. На лабораторных животных было показано, что злокачественные опухоли, включая лейкозы, могут вызывать определенные вирусы. Это обусловлено двумя механизмами: геном ДНК-содержащих вирусов может непосредственно встраиваться в геном клетки организма-хозяина и вызывать мутацию, приводящую к злокачественному перерождению этой клетки; РНК-содержащие вирусы сначала на матрице РНК с помощью фермента *обратной транскриптазы* синтезируют ДНК, которая затем встраивается в геном клетки организма-хозяина и вызывает ее злокачественное перерождение.

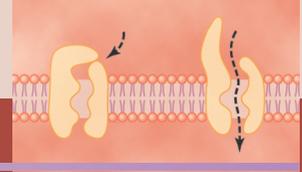
Отличительные свойства злокачественных клеток. Злокачественные клетки отличаются от нормальных клеток: (1) способностью к неограниченному росту, которая может быть обусловлена отсутствием у них потребности в факторах роста, необходимых для пролиферации нормальных клеток; (2) слабостью межклеточных контактов, позволяющей злокачественным клеткам легко проникать в ткани и кровотоки, а оттуда — в любые участки организма и формировать в них новые колонии опухолевых клеток; (3) способностью некоторых опухолевых клеток к продукции *ангиогенных факторов*, вызывающих васкуляризацию опухоли и доставку необходимых для ее роста питательных веществ.

Почему злокачественные клетки губят организм? Ответить на этот вопрос несложно. Опухолевая ткань конкурирует с нормальными тканями за питательные вещества. Злокачественные клетки непрерывно пролиферируют, их численность

день ото дня увеличивается, и вскоре они начинают поглощать все питательные вещества, которые нужны всему организму. В результате такой неравной конкуренции нормальные клетки постепенно погибают «голодной смертью».

Литература

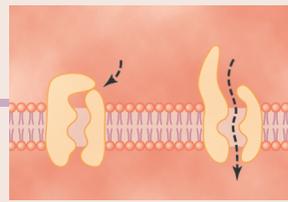
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
- Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:475, 2013.
- Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest* 123:996, 2013.
- Bickmore WA, van Steensel B. Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. *Cell* 152:1270, 2013.
- Cairns BR. The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. *Nature* 461:193, 2009.
- Castel SE, Martienssen RA. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nat Rev Genet* 14:100, 2013.
- Clift D, Schuh M. Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:549, 2013.
- Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med* 367:647, 2012.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 10:241, 2009.
- Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT. Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo. *Nature* 461:186, 2009.
- Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 361:1475, 2009.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med* 361:1570, 2009.
- Kim N, Jinks-Robertson S. Transcription as a source of genome instability. *Nat Rev Genet* 13:204, 2012.
- Kong J, Lasko P. Translational control in cellular and developmental processes. *Nat Rev Genet* 13:383, 2012.
- Müller-McNicoll M, Neugebauer KM. How cells get the message: dynamic assembly and function of mRNA-protein complexes. *Nat Rev Genet* 14:275, 2013.
- Papamichos-Chronakis M, Peterson CL. Chromatin and the genome integrity network. *Nat Rev Genet* 14:62, 2013.
- Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 91:827, 2011.
- Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet* 14:204, 2013.
- Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci (Lond)* 120:427, 2011.



ЧАСТЬ

Физиология мембраны, нервы и мышцы

- | | |
|---|--|
| 4 | Транспорт веществ через клеточную мембрану |
| 5 | Мембранные потенциалы и потенциалы действия |
| 6 | Сокращение скелетной мышцы |
| 7 | Возбуждение скелетной мышцы, нервно-мышечная передача, сопряжение возбуждения и сокращения |
| 8 | Сокращение и возбуждение гладких мышц |



Транспорт веществ через клеточную мембрану

На **рис. 4–1** перечислены примерные концентрации важнейших электролитов и других веществ во *внеклеточной* и *внутриклеточной жидкостях*. Внеклеточная жидкость содержит много *ионов натрия* (Na^+) и мало — *ионов калия* (K^+), во внутриклеточной жидкости соотношение этих ионов противоположное. Кроме того, во внеклеточной жидкости гораздо больше ионов хлора

(Cl^-) по сравнению с внутриклеточной жидкостью. В то же время концентрации фосфатов и белков внутри клеток значительно выше, чем во внеклеточной жидкости. Эти различия чрезвычайно важны для жизни клетки. Цель данной главы — объяснить, как эти различия обеспечиваются транспортными механизмами клеточных мембран.

	ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ	ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ
Na^+	142 мэкв/л	10 мэкв/л
K^+	4 мэкв/л	140 мэкв/л
Ca^{2+}	2,4 мэкв/л	0,0001 мэкв/л
Mg^{2+}	1,2 мэкв/л	58 мэкв/л
Cl^-	103 мэкв/л	4 мэкв/л
HCO_3^-	28 мэкв/л	10 мэкв/л
Фосфаты	4 мэкв/л	75 мэкв/л
SO_4^{2-}	1 мэкв/л	2 мэкв/л
Глюкоза	90 мг/дл	0–20 мг/дл
Аминокислоты	30 мг/дл	200 мг/дл ?
Холестерол	0,5 г/дл	2–95 г/дл
Фосфолипиды		
Нейтральный жир		
P_{O_2}	35 мм рт. ст.	20 мм рт. ст. ?
P_{CO_2}	46 мм рт. ст.	50 мм рт. ст. ?
pH	7,4	7,0
Белки	2 г/дл	16 г/дл
	(5 мэкв/л)	(40 мэкв/л)

Рис. 4–1

Химический состав внеклеточной и внутриклеточной жидкостей. Знак вопроса указывает на то, что точное значение показателя неизвестно. Красной линией обозначена клеточная мембрана

СОСТАВ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ: ЛИПИДНЫЙ БИСЛОЙ И БЕЛКИ-ПЕРЕНОСЧИКИ

Структура мембраны, которая покрывает каждую клетку организма, представлена на **рис. 4–2** (см. **рис. 2–3**). Клеточная мембрана почти полностью состоит из *липидного бислоя* и большого количества молекул белка, многие из которых пронизывают мембрану насквозь.

Липидный бислой не смешивается ни с внеклеточной, ни с внутриклеточной жидкостями,

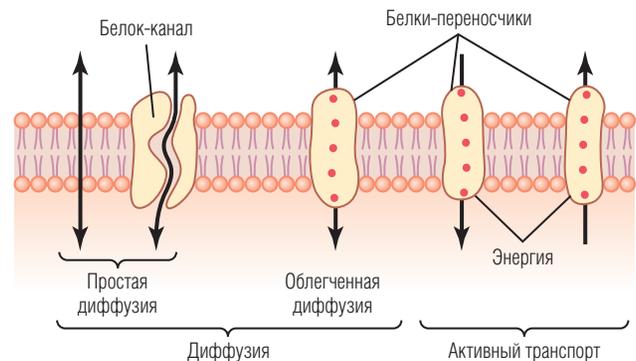


Рис. 4–2

Транспортные пути (стрелки) через клеточную мембрану и основные механизмы транспорта

что создает барьер для перемещения молекул воды и водорастворимых веществ между внеклеточным и внутриклеточным пространствами. Однако жирорастворимые вещества могут диффундировать непосредственно через липидный бислой (см. **рис. 4–2**, крайняя левая стрелка).

Молекулы белков в мембране обладают свойствами, позволяющими им транспортировать вещества через мембрану. Молекулярная структура белков нарушает непрерывность липидного бислоя, образуя альтернативный путь сквозь клеточную мембрану. Многие из пронизывающих мембрану белков могут выступать в качестве *белков-переносчиков*.

Различные белки-переносчики функционируют по-разному. Некоторые из них имеют проходящие через молекулу пространства, что делает возможным свободное движение воды и некоторых ионов или молекул. Эти белки называют *белками-каналами*. Другие белки, называемые *белками-переносчиками*, связываются с молекулами или ионами и после конформационных изменений молекул белка переносят вещества через внутреннюю структуру белка на другую сторону мембраны. И белки-каналы, и белки-переносчики обычно обладают высокой избирательностью по отношению к типам молекул или ионов, позволяя только определенным из них проходить через мембрану.

Диффузия и активный транспорт. Транспорт через клеточную мембрану непосредственно сквозь липидный бислой и/или с помощью белков осуществляется посредством одного из двух процессов: *диффузии* или *активного транспорта*.

Диффузия — это случайное движение молекул веществ через межмолекулярные пространства в клеточной мембране (*простая диффузия*) или в комбинации с белком-переносчиком (*облегченная диффузия*). Существует много вариантов этих основных механизмов. Энергией, обеспечивающей диффузию, является энергия кинетического движения материи.

Активный транспорт означает перемещение ионов или других веществ через мембрану в комплексе с белком-переносчиком, который заставляет вещество двигаться против энергетического градиента, например из области низкой концентрации в область высокой концентрации. Для такого движения нужен дополнительный источник энергии помимо кинетической энергии.

ДИФФУЗИЯ

Все молекулы и ионы в жидкостях организма, состоящих из воды и растворенных в ней веществ, находятся в постоянном движении, причем каждая частица движется в разных направ-

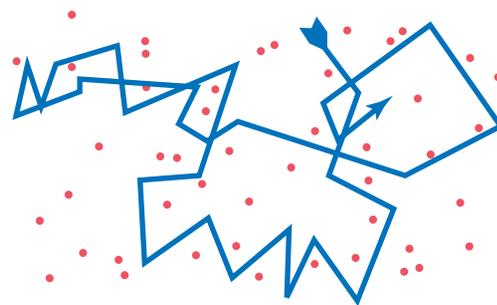


Рис. 4–3

Диффузия растворенной молекулы в течение 0,001 сек

лениях. Движение этих частиц создает то, что физики называют теплом. Чем сильнее движение, тем выше температура. Это движение никогда не прекращается, если только температура не равна абсолютному нулю. Когда движущаяся молекула А приближается к неподвижной молекуле Б, электростатические и другие ядерные силы молекулы А толкают молекулу Б, передавая ей часть энергии движения молекулы А. При этом молекула Б приобретает кинетическую энергию движения, тогда как молекула А замедляется, теряя часть своей кинетической энергии. На **рис. 4–3** показано, как одиночная молекула в растворе «отскакивает» от других молекул сначала в одном направлении, затем — в другом и т.д., совершая тысячи случайных «отскоков» в секунду. Такое непрерывное движение молекул относительно друг друга в жидкостях или газах называют *диффузией*.

Ионы диффундируют так же, как целые молекулы, и даже взвешенные коллоидные частицы рассеиваются подобным образом, однако скорость диффузии коллоидов гораздо меньше из-за их больших размеров.

ДИФФУЗИЯ ЧЕРЕЗ КЛЕТочную МЕМБРАНУ

Диффузию через клеточную мембрану разделяют на два подтипа: *простую диффузию* и *облегченную диффузию*. Простая диффузия означает, что кинетическое движение молекул или ионов происходит через отверстие в мембране или межмолекулярные пространства без какого-либо взаимодействия с мембранными белками-переносчиками. Скорость диффузии определяется количеством вещества, скоростью кинетического движения, числом и размером отверстий в мембране, через которые могут перемещаться молекулы или ионы.

Облегченная диффузия требует взаимодействия с белком-переносчиком, который способ-

ствует транспорту молекул или ионов, связываясь с ними химически и в такой форме курсируя через мембрану.

Простая диффузия через клеточную мембрану осуществляется двумя способами: (1) через межмолекулярные промежутки липидного бислоя, если диффундирующее вещество растворимо в жирах; (2) через каналы, заполненные водой и пронизывающие некоторые крупные белки-переносчики, как показано на **рис. 4–2** слева.

Диффузия жирорастворимых веществ через липидный бислой. Важным фактором, определяющим скорость диффузии вещества через липидный бислой, является *растворимость вещества в липидах*. Например, кислород, азот, двуокись углерода и спирты имеют более высокую растворимость в липидах и могут непосредственно растворяться в липидном бислое и диффундировать через клеточную мембрану точно так же, как диффундируют водорастворимые вещества в водных растворах. Скорость диффузии каждого из перечисленных веществ прямо пропорциональна их растворимости в липидах. Этим путем может транспортироваться очень большое количество кислорода. Таким образом, кислород может доставляться внутрь клеток практически так же быстро, как если бы клеточной мембраны не существовало.

Диффузия воды и других нерастворимых в липидах молекул через белки-каналы. Вода не растворяется в липидах мембраны, но легко проходит через каналы в молекулах белков, пронизывающих мембрану. Мембраны многих клеток тела содержат белковые поры, называемые *аквапоридами* (или *водными каналами*), которые избирательно проницаемы для воды, что позволяет ей быстро проходить через мембрану.

Поражает быстрота, с которой молекулы воды могут двигаться сквозь большинство клеточных мембран. Например, общее количество воды, которое перемещается в любом направлении через мембрану эритроцита в секунду, примерно в 100 раз больше, чем объем самого эритроцита.

Через белковые поры могут проходить и другие нерастворимые в липидах молекулы, если они растворимы в воде и достаточно малы. Однако увеличение размеров таких молекул быстро снижает их проникающую способность. Например, возможность проникновения мочевины через мембрану примерно в 1000 раз меньше, чем воды, хотя диаметр молекулы мочевины всего на 20% больше диаметра молекулы воды. Тем не менее проникающая способность мочевины при поразительной скорости прохождения воды обеспечивает ее быстрый транспорт через мембрану в течение нескольких минут.

ДИФфуЗИЯ ЧЕРЕЗ БЕЛКОВЫЕ ПОРЫ И БЕЛКИ-КАНАЛЫ, ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ВОРОТНЫЙ МЕХАНИЗМ КАНАЛОВ

Компьютерные трехмерные реконструкции белковых пор и белков-каналов продемонстрировали наличие трубчатых структур, пронизывающих мембрану насквозь — от внеклеточной до внутриклеточной жидкости. Вещества могут двигаться по этим порам и каналам путем простой диффузии с одной стороны мембраны на другую.

Белковые поры состоят из интегральных белков клеточной мембраны, которые формируют в мембране всегда открытые трубки. Диаметр поры и ее электрические заряды обеспечивают избирательную проницаемость, позволяя проходить через поры только некоторым молекулам. Например, *аквапорины* позволяют молекулам воды быстро проходить через клеточные мембраны, но не пропускают другие молекулы. В различных клетках тела человека обнаружены не менее 13 разных типов аквапоринов. Размер внутреннего пространства аквапоринов позволяет молекулам воды проходить через мембрану друг за другом. Пора слишком узкая, чтобы пропускать любые гидратированные ионы. Как обсуждается в **главах 28 и 76**, плотность некоторых аквапоринов (например, аквапорина 2) непостоянна и может изменяться при определенных физиологических состояниях.

Белки-каналы отличаются двумя важными характеристиками: (1) часто избирательно проницаемы для определенных веществ; (2) у многих есть *ворота*, открытие и закрытие которых регулируется электрическими сигналами (*потенциал-зависимые*, или *электроуправляемые, каналы*) или химическими веществами, которые связываются с белками-каналами (*лиганд-зависимые*, или *хемоуправляемые, каналы*).

Избирательная проницаемость белков-каналов. Многие белки-каналы высокоизбирательны для перемещения одного или нескольких специфических ионов либо молекул. Эта избирательность обусловлена характеристиками канала (диаметром и формой), а также природой электрических зарядов и химических связей выстилающих его поверхностей.

Калиевые каналы позволяют ионам калия проходить через клеточные мембраны примерно в 1000 раз быстрее, чем через них могут проходить ионы натрия. Эту высокую степень избирательности нельзя объяснить только диаметром молекул, поскольку размеры ионов калия незначительно больше размеров ионов натрия. Тогда чем же обусловлена такая избирательность? Отчасти ответ на этот вопрос был получен при определении структуры калиевого ка-

нала бактерии с помощью рентгеновской кристаллографии. Было обнаружено, что калиевый канал имеет тетрамерную структуру и состоит из четырех идентичных белковых субъединиц, окружающих пору (рис. 4–4). С внешней стороны поры есть *петли поры*, формирующие узкий *селективный фильтр*. Изнутри селективный фильтр выстлан карбонильными группами, содержащими кислород. Когда гидратированные ионы калия попадают в селективный фильтр, они взаимодействуют с карбонильными группами, содержащими кислород, и отсоединяют большинство связанных с ионами калия молекул воды. Это позволяет дегидратированному иону калия пройти через канал. Однако карбонильные группы, содержащие кислород, оказываются слишком далеко от ионов натрия из-за меньшего размера последних. В связи с этим ионы натрия не допускаются селективным фильтром к прохождению через пору.

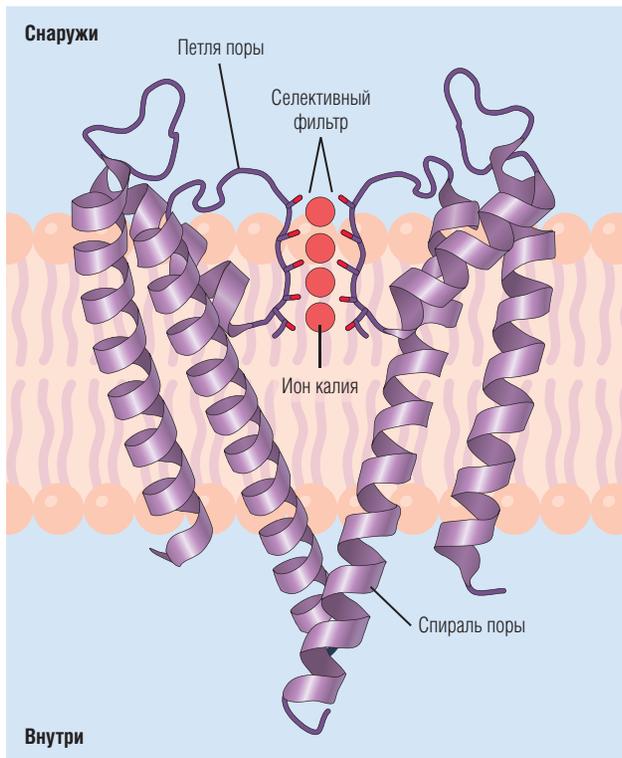


Рис. 4–4

Структура калиевого канала. Канал состоит из четырех субъединиц (показаны только две), каждая имеет две трансмембранные спирали. Узкий селективный фильтр формируется петлями поры, а стенки селективного фильтра выстланы карбонильными группами, содержащими кислород, представляющими собой места кратковременного связывания дегидратированных ионов калия. Взаимодействие ионов калия с карбонильными группами, содержащими кислород, заставляет ионы калия терять связанные с ними молекулы воды, что позволяет дегидратированному иону калия проходить через пору

Полагают, что селективные фильтры, специфические для разных ионных каналов, определяют главным образом специфичность их проницаемости для только катионов или анионов либо для отдельных ионов, например ионов натрия, калия и кальция (Ca^{2+}), которые получают доступ к каналам.

Один из важнейших белков-каналов — *натриевый канал*, который имеет диаметр от 0,3 до 0,5 нм. Внутренние поверхности этого канала выстланы аминокислотами, *заряженными сильно отрицательно* (что показано знаками минус внутри белков-каналов в верхней части рис. 4–5). Отрицательные заряды могут затягивать мелкие *дегидратированные ионы натрия* внутрь каналов, буквально вытягивая эти ионы из окружающих их молекул воды. Оказавшись в канале, ионы натрия диффундируют в любом направлении согласно обычным правилам диффузии.

Так обеспечивается избирательная проницаемость натриевых каналов для ионов натрия.

В нижней части рис. 4–5 показаны белки-каналы, избирательные для ионов калия. Эти каналы несколько меньше, чем натриевые (диаметр около 0,3 нм), однако имеют иные химические связи и *не имеют отрицательного заряда*. Следовательно, выраженной силы, затягивающей ионы внутрь канала, нет и ионы калия не освобождаются от их водной оболочки. По размеру гидратированный ион калия значительно меньше гидратированного иона натрия, т.к. ион натрия притягивает гораздо больше молекул во-

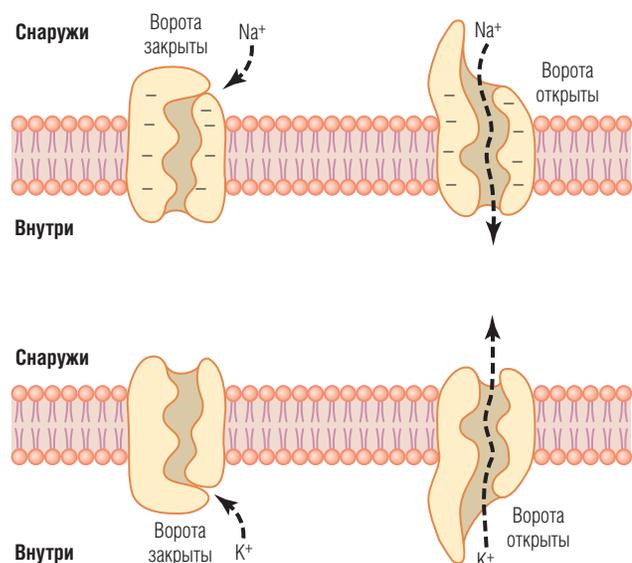


Рис. 4–5

Транспорт ионов натрия и калия через белки-каналы. Показаны также конформационные изменения молекул белка, приводящие к открытию или закрытию ворот каналов

ды. Следовательно, гидратированные ионы калия легко проходят через этот узкий канал, а более крупные гидратированные ионы натрия «выбраковываются», что и обеспечивает избирательную проницаемость калиевого канала.

Воротный механизм белков-каналов. Воротный механизм белков-каналов обеспечивает регуляцию проницаемости каналов для ионов. Этот механизм показан на **рис. 4–5** на примере управления избирательной проницаемостью для ионов натрия и калия. Полагают, что некоторые ворота фактически являются удлиненной и выступающей частью молекулы белка-переносчика, которая может закрывать или открывать отверстие канала при конформационном изменении самой молекулы белка.

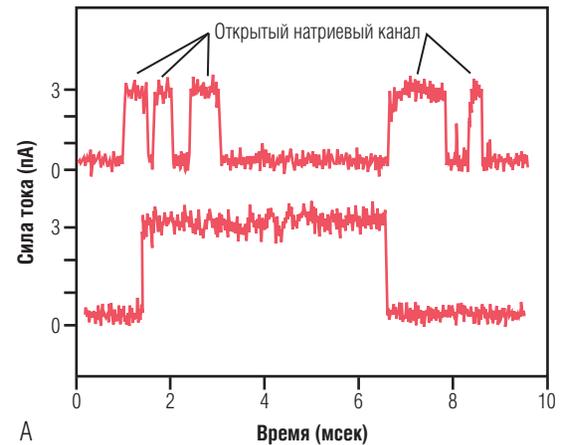
Процесс открытия и закрытия ворот регулируется двумя основными способами.

1. *Управление воротами с помощью электрического заряда.* В этом случае молекулярная конформация ворот или их химические связи изменяются в соответствии с электрическим мембранным потенциалом. Например, как показано в верхней части **рис. 4–5**, при сильном отрицательном заряде с внутренней стороны клеточной мембраны наружные ворота для натрия могут быть плотно закрыты. Напротив, когда внутренняя сторона мембраны теряет отрицательный заряд, эти ворота могут внезапно открываться, позволяя ионам натрия проходить через натриевый канал внутрь клетки. Этот процесс является основным механизмом генерации в нервах потенциалов действия, ответственных за проведение нервных сигналов. В нижней части **рис. 4–5** показаны ворота для ионов калия на внутриклеточных концах калиевых каналов, которые открываются, если внутренняя часть клеточной мембраны становится положительно заряженной. Открытие этих ворот частично обуславливает завершение потенциала действия (**см. главу 5**).

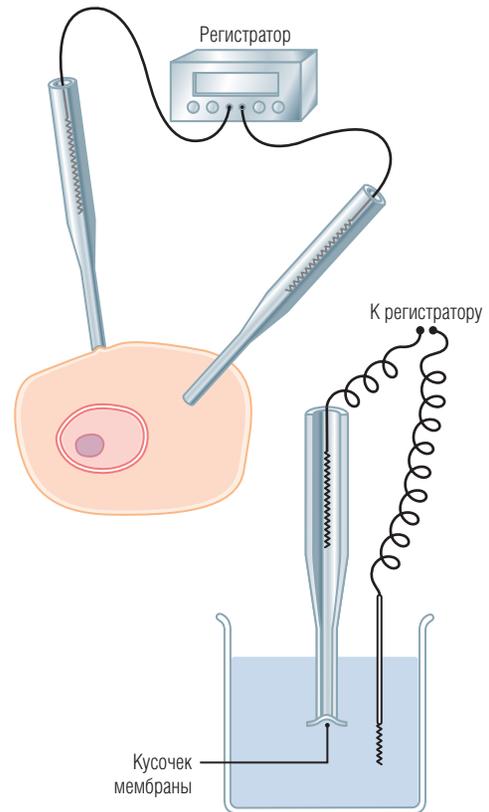
2. *Управление воротами с помощью химического вещества.* Некоторые ворота белков-каналов открываются при связывании с белком химического вещества (*лиганда*). Это ведет к конформационному или химическому изменению молекулы белка, что открывает или закрывает ворота. Одним из наиболее важных примеров такого химического вещества является ацетилхолин, который действует на так называемый *ацетилхолин-управляемый канал*. Ацетилхолин открывает ворота данного канала, представляющего собой отрицательно заряженную пору диаметром около 0,65 нм, через которую могут проходить незаряженные молекулы или положительные ионы меньшего диаметра. Эти ворота исклю-

чительно важны для передачи нервных сигналов от одной нервной клетки к другой (**см. главу 46**) и от нервных клеток к мышечным, что необходимо для мышечного сокращения (**см. главу 7**).

Открытое и закрытое состояние ворот каналов. На **рис. 4–6А** приведены наиболее важные характеристики



А



Б

Рис. 4–6

(А) Регистрация электрического тока через одиночный потенциал-зависимый натриевый канал, действующий по принципу «все или ничего» при открытии и закрытии канала. (Б) Метод пэтч-кламп для регистрации тока через одиночный белок-канал. Слева — регистрация на мембране живой клетки, справа — на кусочке мембраны, оторванном от клетки

ки большинства потенциал-зависимых каналов. Показаны две записи, полученные во время регистрации электрического тока, протекающего через одиночный натриевый канал при уровне мембранного потенциала около 25 мВ. Примечательно, что канал проводит ток по принципу «все или ничего». Это значит, что ворота канала резко открываются и затем так же резко закрываются. В открытом состоянии канал находится от долей миллисекунды до нескольких миллисекунд, что отражает скорость, с которой происходят изменения во время открытия и закрытия ворот канала. При одном уровне мембранного потенциала канал может оставаться практически все время закрытым, при другом — почти все время открытым. В случае промежуточного уровня мембранного потенциала ворота натриевого канала периодически быстро открываются и закрываются, обеспечивая усредненный ионный ток между минимумом и максимумом.

Метод пэтч-кламп для регистрации ионного тока, протекающего через одиночные каналы. Метод пэтч-кламп схематически показан на рис. 4–6Б слева. Микропипетку с диаметром кончика не более 1–2 мкм подводят вплотную к мембране с наружной стороны. Затем внутри пипетки создают отрицательное давление, благодаря чему участок мембраны подсасывается к кончику пипетки, образуя плотный контакт с его краями. В результате у верхушки пипетки можно зарегистрировать электрический ток, протекающий через данный очень маленький кусочек (пэтч) мембраны.

С помощью пипетки можно оторвать кусочек мембраны, как показано на рис. 4–6Б справа. Затем пипетку с герметически сцепленным с ней кусочком мембраны помещают в любой раствор. Это позволяет по желанию экспериментатора изменять состав раствора как внутри пипетки, так и снаружи, а также поддерживать на любом заданном уровне разность потенциалов между двумя сторонами мембраны, т.е. фиксировать (кламп) напряжение.

Можно выделить такой малый участок мембраны, что в нем обнаруживается лишь один белок-канал, доступный для изучения. Путем изменения концентраций разных ионов и напряжения по обе стороны мембраны можно определять транспортные характеристики одиночного канала и свойства его воротных механизмов.

ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФфуЗИЯ С УЧАСТИЕМ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ

Облегченную диффузию также называют *диффузией с белком-переносчиком*, поскольку вещество транспортируется через мембрану с помощью специфического белка. Данный белок-пе-

реносчик облегчает перемещение вещества на противоположную сторону мембраны.

Облегченную диффузию отличают от простой диффузии по следующей важной особенности: скорость простой диффузии через открытый канал повышается пропорционально концентрации диффундирующего вещества, а скорость облегченной диффузии по мере повышения концентрации диффундирующего вещества приближается к максимальной. Это различие между простой и облегченной диффузией показано на рис. 4–7.

Что ограничивает скорость облегченной диффузии? Ответом может быть механизм, представленный на рис. 4–8. На рисунке показаны белок-переносчик с порой, внешняя часть кото-

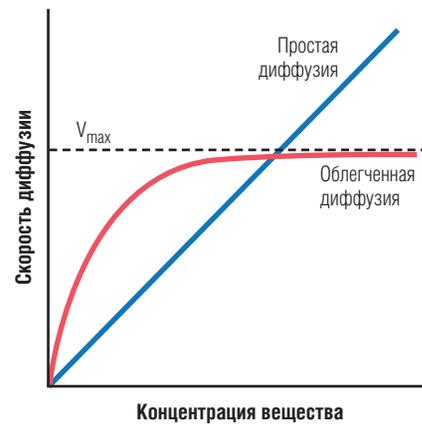


Рис. 4–7

Влияние концентрации вещества на скорость простой и облегченной диффузии через мембрану. Видно, что облегченная диффузия приближается к максимальной скорости (V_{max})

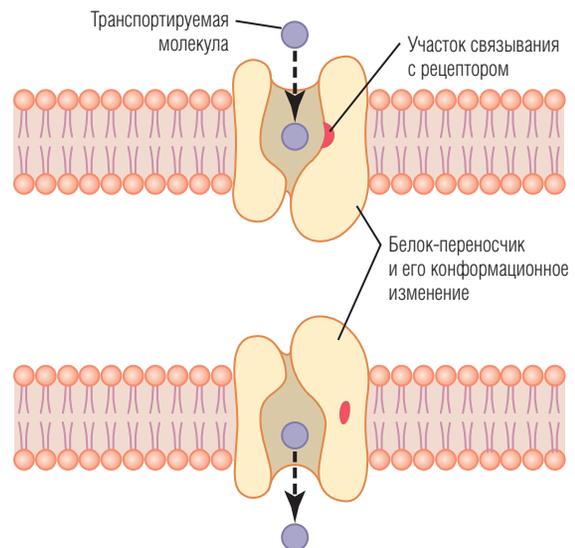


Рис. 4–8

Гипотетический механизм облегченной диффузии

рой достаточно велика для транспорта специфической молекулы, и участок связывания на внутренней стороне белка-переносчика. Транспортимая молекула входит в пору и связывается в этом участке с белком-переносчиком. Затем в течение долей секунды происходит конформационное или химическое изменение белка-переносчика, что приводит к открытию поры на противоположной стороне мембраны. Поскольку связывающая сила участка связывания слабая, тепловое движение прикрепленной молекулы позволяет ей оторваться и выйти с противоположной стороны мембраны.

Скорость перемещения молекул посредством этого механизма никогда не бывает больше скорости, с которой происходят изменения белка-переносчика при переходе его из одного состояния в другое. Следует особо отметить, что этот механизм позволяет транспортируемой молекуле двигаться, т.е. диффундировать через мембрану, в любом направлении.

К числу многих веществ, проходящих через клеточную мембрану посредством облегченной диффузии, относят глюкозу и большинство аминокислот. В разных тканях открыты не менее 14 членов семейства мембранных белков, называемых *транспортёрами глюкозы (GLUT)*. Некоторые из этих белков транспортируют другие моносахариды, имеющие структуру, подобную структуре глюкозы, включая галактозу и фруктозу. Один из этих белков — GLUT4. Он активируется инсулином и может увеличить скорость облегченной диффузии глюкозы в 10–20 раз в тканях, чувствительных к инсулину. Механизм, с помощью которого инсулин регулирует использование глюкозы в организме, обсуждается в [главе 79](#).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБЩУЮ ДИФфуЗИЮ

В настоящее время очевидно, что через клеточную мембрану могут диффундировать многие вещества. Обычно важна *общая диффузия* вещества в желаемом направлении, которая определяется рядом факторов.

Общая диффузия пропорциональна разнице концентраций веществ по обе стороны мембраны. На [рис. 4–9А](#) показана клеточная мембрана с высокой концентрацией вещества с наружной стороны и низкой концентрацией с внутренней стороны. Скорость диффузии вещества *внутрь* клетки пропорциональна концентрации молекул *снаружи*, поскольку концентрация определяет, как много молекул сталкивается с внешней стороной мембраны каждую секунду. И наоборот, скорость, с которой молекулы диффундируют *наружу*, пропорциональна их концентрации вну-

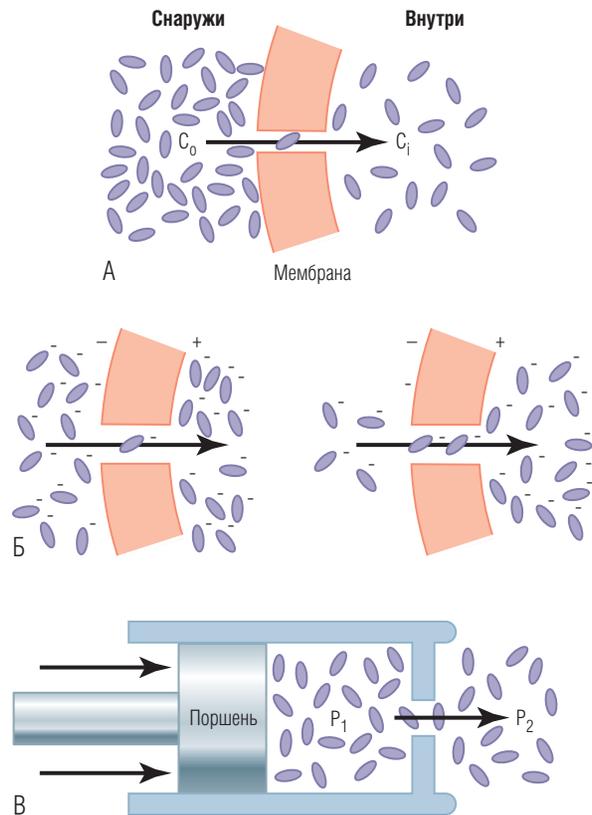


Рис. 4–9

Влияние различных концентраций (**А**), электрических потенциалов, действующих на отрицательные ионы (**Б**), и градиента давления (**В**) на диффузию молекул и ионов через клеточную мембрану. C_i — концентрация вещества внутри клетки; C_o — концентрация вещества снаружи клетки; P_1 — давление с одной стороны мембраны; P_2 — давление с другой стороны мембраны

три клетки. Следовательно, общая диффузия пропорциональна *разности* концентраций вещества снаружи (C_o) и внутри (C_i) клетки:

$$\text{Общая диффузия} \sim (C_o - C_i).$$

Влияние электрического мембранного потенциала на диффузию ионов. Как видно на [рис. 4–9Б](#), при разности электрических потенциалов по обе стороны мембраны ионы движутся через нее, даже если отсутствует движущая сила в виде разницы концентраций. В левой части [рис. 4–9Б](#) концентрация *отрицательных ионов* с обеих сторон мембраны одинакова, но, поскольку к правой стороне мембраны приложен положительный заряд, а к левой — отрицательный, создается электрический градиент. Положительный заряд притягивает отрицательные ионы, а отрицательный заряд отталкивает их. В результате происходит *общая диффузия слева направо*.

Со временем направо переходит достаточно большое количество отрицательных ионов и, как показано в правой части [рис. 4–9Б](#), возникает разность концентраций, которая действует

на ионы в направлении, противоположном действию электрического потенциала. Разность концентраций теперь способствует движению ионов *справа налево*, а электрический потенциал заставляет их двигаться *слева направо*. Когда разность концентраций становится достаточно высокой, оба процесса уравнивают друг друга. При 37°C, что соответствует нормальной температуре тела, электрический потенциал, уравнивающий разницу концентраций *одновалентных ионов*, например ионов натрия, называют *потенциалом Нернста* и определяют по уравнению Нернста:

$$\text{ЭДС (мВ)} = \frac{61}{z} \times \log \frac{C_i}{C_o},$$

где ЭДС — электродвижущая сила; C_i — концентрация иона внутри клетки; C_o — концентрация иона снаружи клетки; z — электрический заряд иона (например, +1 для иона K^+).

Это уравнение чрезвычайно важно для понимания передачи нервных импульсов и подробно обсуждается в [главе 5](#).

Влияние разности давлений по обе стороны мембраны.

Иногда между двумя сторонами доступной для диффузии мембраны появляется значительная разность давления. Это характерно, например, для стенки кровеносных капилляров всех тканей: внутри капилляра давление примерно на 20 мм рт. ст. выше, чем снаружи.

Фактически давление представляет собой сумму всех сил разных молекул, сталкивающихся с мембраной в конкретный момент времени, в расчете на единицу поверхности. Следовательно, когда давление на одной стороне мембраны выше, чем на другой, это значит, что сумма сил всех молекул, сталкивающихся с каналами, с одной стороны мембраны больше, чем с другой. В большинстве случаев это связано с тем, что количество молекул, ударяющихся о мембрану в секунду, с одной ее стороны больше, чем с другой. В результате со стороны высокого давления количество имеющейся энергии больше, что обеспечивает общее движение молекул в область низкого давления. Этот эффект демонстрирует [рис. 4–9В](#), где созданное с помощью поршня высокое давление с одной стороны поры ведет к столкновению с этой стороной большего числа молекул, в связи с чем больше молекул диффундирует к другой стороне поры.

ОСМОС ЧЕРЕЗ ИЗБИРАТЕЛЬНО ПРОНИЦАЕМЫЕ МЕМБРАНЫ

Известно, что самым распространенным веществом, которое диффундирует через клеточную мембрану, является вода. Обычно количество воды, проходящей в каждом направлении через

мембрану эритроцита в секунду, эквивалентно *100 объемам самой клетки*. Однако *в норме* количество воды, перемещающееся в обоих направлениях, сбалансировано настолько точно, что *общая диффузия воды* равна нулю. Следовательно, объем клетки остается постоянным. Однако при определенных условиях возможна *разная концентрация воды* по обе стороны мембраны. В этом случае через клеточную мембрану происходит направленное движение воды, приводящее к набуханию или сморщиванию клетки в зависимости от направления движения. Процесс направленного движения воды, обусловленный различной ее концентрацией, называют *осмосом*.

Для иллюстрации осмоса рассмотрим условия, представленные на [рис. 4–10](#), где с одной стороны мембраны — чистая вода, а с другой — раствор хлорида натрия. Молекулы воды через клеточную мембрану проходят легко, тогда как ионы натрия и хлора — с трудом. Следовательно, раствор хлорида натрия фактически является смесью проникающих через мембрану молекул воды и не проникающих через нее ионов натрия и хлора. Про такую мембрану говорят, что она *избирательно проницаема* для воды, но гораздо менее проницаема для ионов натрия и хлора. В то же время присутствие ионов натрия и хлора вытесняет часть молекул воды со стороны мембраны, где представлены эти ионы, и поэтому концентрация молекул воды здесь меньше, чем в чистой воде. В результате больше молекул воды ударяются о каналы с левой стороны, чем с правой, где концентрация воды снижена (см. [рис. 4–10](#)). Так происходит общее движение воды слева направо, т.е. осуществляется *осмос* из чистой воды в раствор хлорида натрия.

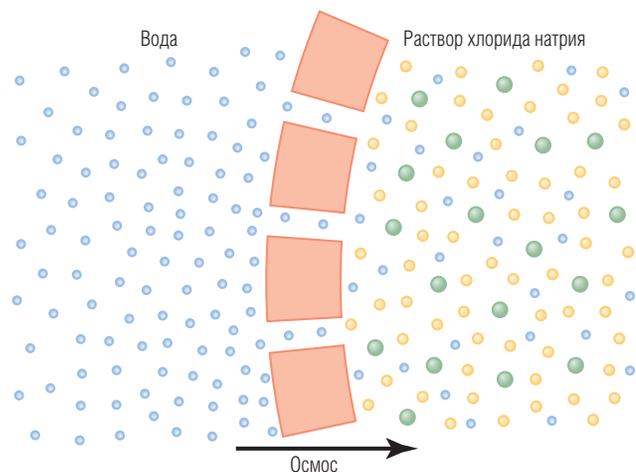


Рис. 4–10

Осмос через клеточную мембрану, с одной стороны которой находится раствор хлорида натрия, а с другой — вода

Осмотическое давление

Если в условиях, представленных на **рис. 4–10**, к раствору хлорида натрия приложить давление, осмос воды в этот раствор замедлится или прекратится либо пойдет в противоположном направлении. Давление, необходимое для прекращения осмоса, называют *осмотическим давлением*.

Принцип перепада давления, противостоящего осмосу, демонстрируется на **рис. 4–11**, где показана избирательно проницаемая мембрана, разделяющая два столба жидкости, один из которых содержит чистую воду, а другой — воду и любое растворенное вещество, не проникающее через мембрану. Осмос воды из отсека Б в отсек А ведет ко все большему перепаду уровней столбов жидкости до тех пор, пока в итоге разность давлений по обе стороны мембраны не станет достаточно большой, чтобы противостоять осмотическому эффекту. Разность давлений через мембрану в этот момент эквивалентна осмотическому давлению раствора, содержащего не проникающее через мембрану вещество.

Значение количества осмотических частиц (молярной концентрации) в определении осмотического давления.

Осмотическое давление, создаваемое растворенными частицами, независимо от того, являются ли они молекулами или ионами, определяется *количеством* частиц на единицу объема жидкости, *но не их массой*, т.к. каждая частица в растворе, независимо от ее массы, оказывает в

среднем одинаковое давление на мембрану. Так, большие частицы, имеющие большую массу (m), движутся с меньшей скоростью (v), чем малые частицы. Малые частицы движутся с более высокой скоростью, и средняя кинетическая энергия (k), определяемая уравнением

$$k = \frac{mv^2}{2},$$

одинакова как для малой, так и для большой частицы. Следовательно, фактором, определяющим осмотическое давление раствора, является концентрация, выраженная количеством частиц (что для недиссоциирующих веществ аналогично *молярной концентрации*), но не массой частиц.

Осмоляльность и осмоль. При определении концентрации раствора в показателях количества частиц вместо граммов используют единицу, называемую *осмолем*.

Один осмоль является 1 грамм-молекулой осмотически активного растворенного вещества. Так, 180 г глюкозы, т.е. 1 грамм-молекула глюкозы, эквивалентны 1 осмолю глюкозы, поскольку глюкоза не диссоциирует на ионы. Если растворенное вещество диссоциирует на 2 иона, 1 грамм-молекула растворенного вещества будет соответствовать 2 осмолям, поскольку количество осмотически активных частиц в этом случае в 2 раза больше, чем для недиссоциирующего вещества. При полной диссоциации 1 грамм-молекула хлорида натрия, или 58,5 г, эквивалентна 2 осмолям.

Следовательно, о растворе, содержащем 1 осмоль растворенного вещества в каждом килограмме воды, говорят, что его *осмоляльность равна 1 осмолю на 1 кг*. Раствор, содержащий 1/1000 осмоля растворенного вещества на 1 кг, имеет осмоляльность 1 миллиосмоль (мосм) на 1 кг. Нормальная осмоляльность внеклеточной и внутриклеточной жидкостей равна примерно 300 мосм на 1 кг воды.

Связь осмоляльности с осмотическим давлением. При 37°C, т.е. при температуре, равной нормальной температуре тела, раствор с концентрацией 1 осмоль на 1 л воды создает осмотическое давление, равное 19 300 мм рт. ст. Следовательно, концентрация 1 мосм на 1 л эквивалентна 19,3 мм рт. ст. осмотического давления. Умножение этой величины на 300 мосм, т.е. на концентрацию частиц в жидкостях организма, дает общее расчетное осмотическое давление, равное 5790 мм рт. ст. Однако измеренная реальная величина давления составляет в среднем только 5500 мм рт. ст. Причина такого различия заключается в том, что многие ионы в жидкостях организма, например ионы натрия и хлора, сильно притя-

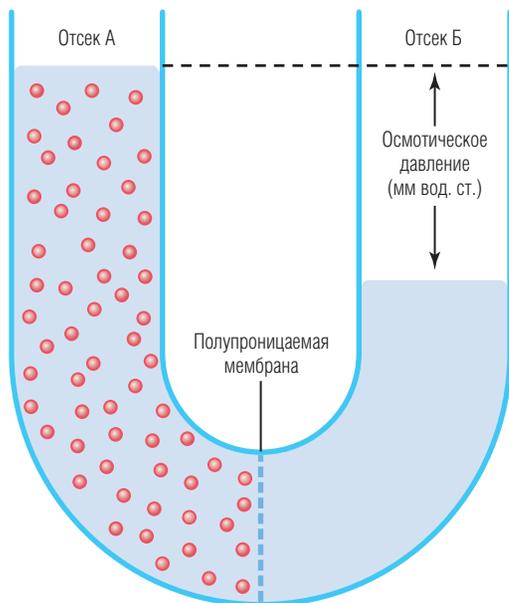


Рис. 4–11

Демонстрация осмотического давления, возникающего при осмосе через полупроницаемую мембрану

гиваются друг к другу и, следовательно, не могут двигаться совершенно свободно, реализуя свой полный осмотический потенциал. В связи с этим истинное осмотическое давление жидкостей организма составляет в среднем около 0,93 (93%) расчетного значения.

Осмолярность. *Осмолярность* — это концентрация, выраженная в *осмолях на 1 литр раствора*, а не в осмолях на 1 кг воды. Хотя, строго говоря, именно количество в осмолях на 1 кг воды (*осмоляльность*) определяет осмотическое давление для таких разбавленных растворов, как жидкости организма. Количественные различия между осмолярностью и осмоляльностью составляют менее 1%. Поскольку осмолярность измерить проще, чем осмоляльность, обычной практикой почти всех физиологических исследований является измерение осмолярности.

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

Иногда необходимо, чтобы внутри клетки концентрация вещества была высокой даже при низкой концентрации его во внеклеточной жидкости (например, для ионов калия). И наоборот, концентрацию других ионов внутри клетки важно сохранять на низком уровне, несмотря на их высокие концентрации вне клетки (это особенно важно для ионов натрия). В обеих ситуациях этого не может обеспечить простая диффузия, итогом которой всегда является уравнивание концентрации ионов по обе стороны мембраны. Для создания избыточного перемещения ионов калия внутрь клетки, а ионов натрия — наружу необходим источник энергии. Процесс перемещения молекул или ионов через клеточную мембрану против градиента концентрации (или против электрического градиента, а также градиента давления) называют *активным транспортом*.

К веществам, активно транспортируемым, по крайней мере, через некоторые клеточные мембраны, относят натрий, калий, кальций, железо, водород, хлор, йод, мочевую кислоту, некоторые сахара и большинство аминокислот.

Первично активный транспорт и вторично активный транспорт. В зависимости от источника используемой энергии активный транспорт подразделяется на два типа: *первично активный* и *вторично активный*. Для первично активного транспорта энергия извлекается непосредственно при расщеплении аденозинтрифосфата (АТФ) или некоторых других высокоэнергетических фосфатных соединений. Вторично активный транспорт обеспечивается вторичной энергией, накопленной в форме разности концентраций побочных

веществ, молекул или ионов, по обе стороны клеточной мембраны, созданной первоначально первично активным транспортом. В обоих случаях, как и при облегченной диффузии, транспорт зависит от *белков-переносчиков*, пронизывающих клеточную мембрану. Однако функции белков-переносчиков при активном транспорте отличаются от переноса облегченной диффузией, поскольку в первом случае белки способны передавать энергию транспортируемому веществу для его перемещения против электрохимического градиента. Далее приведены примеры первично активного транспорта и вторично активного транспорта с детальными объяснениями принципов их функционирования.

ПЕРВИЧНО АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

Натрий-калиевый насос

К веществам, которые транспортируются посредством первично активного транспорта, относят ионы натрия, калия, кальция, водорода (H^+), хлора и некоторые другие.

Механизм активного транспорта лучше всего изучен для *натрий-калиевого насоса* (Na^+/K^+ -насоса) — процесса, при котором ионы натрия транспортируются через мембрану из клетки, а ионы калия — в клетку. Этот насос отвечает за поддержание различной концентрации ионов натрия и калия по обе стороны мембраны, а также за наличие отрицательного электрического потенциала внутри клеток. (В *главе 5* будет показано, что он лежит в основе проведения импульсов в нервной системе.)

На **рис. 4–12** показаны основные структурные компоненты Na^+/K^+ -насоса. *Белок-переносчик* представляет собой комплекс из двух глобу-

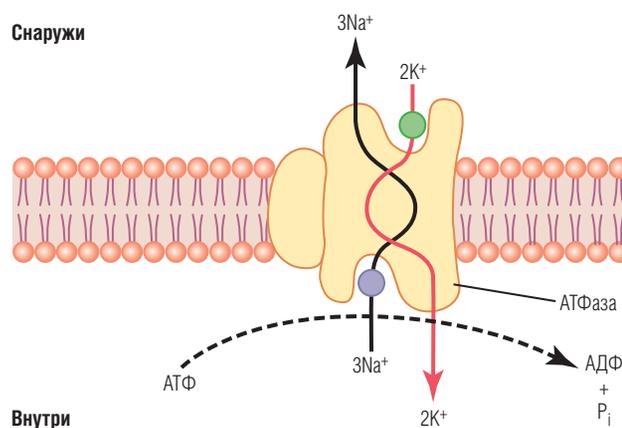


Рис. 4–12

Гипотетический механизм работы Na^+/K^+ -насоса. P_i — ион фосфата; АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; АТФаза — аденозинтрифосфатаза

лярных белков: крупного (молекулярная масса около 100 000), называемого α -субъединицей, и меньшего (молекулярная масса около 55 000), называемого β -субъединицей.

Функции β -субъединицы неизвестны (за исключением того, что она, возможно, закрепляет белковый комплекс в липидной мембране).

α -Субъединица имеет три специфические характеристики, важные для функционирования насоса.

1. На выступающей внутрь клетки части белка есть *три участка для связывания ионов натрия*.
2. На наружной части белка располагаются *два участка для связывания ионов калия*.
3. Внутренняя часть белка вблизи участков связывания ионов натрия *обладает АТФазной активностью*.

Когда 2 иона калия связываются с белком-переносчиком снаружи и 3 иона натрия связываются с ним внутри, активируется АТФазная функция белка. Это ведет к расщеплению 1 молекулы АТФ до аденозиндифосфата (АДФ) с выделением энергии высокоэнергетической фосфатной связи. Полагают, что высвобожденная энергия вызывает химическое и конформационное изменение молекулы белка-переносчика, в результате 3 иона натрия перемещаются наружу, а 2 иона калия — внутрь клетки.

Как и другие ферменты, Na^+/K^+ -АТФаза может работать и в обратном направлении. При экспериментальном увеличении электрохимических градиентов для ионов натрия и калия до такой степени, что накопленная в градиентах энергия становится выше химической энергии гидролиза АТФ, эти ионы двигаются по своим градиентам концентрации, а Na^+/K^+ -насос синтезирует АТФ из АДФ и фосфата. Следовательно, фосфорилированная форма Na^+/K^+ -насоса может или быть донором фосфатов для синтеза АТФ из АДФ, или использовать энергию для изменения своей конформации и качать натрий из клетки, а калий — в клетку. Относительные концентрации АТФ, АДФ и фосфатов, как и электрохимические градиенты для натрия и калия, определяют направление ферментативной реакции. Для некоторых клеток, например электрически активных нервных клеток, от 60 до 70% всей потребляемой клеткой энергии тратится на перемещение натрия наружу и калия внутрь.

Значение натрий-калиевого насоса для регуляции объема клетки. Одной из наиболее важных функций Na^+/K^+ -насоса является регуляция объема каждой клетки. Без функционирования этого насоса большинство клеток организма будут набухать, пока не лопнут. Механизм регуляции объема следующий: внутри клетки много белков и

других органических молекул, которые не могут покинуть клетку. Большинство из них отрицательно заряжены и потому связывают большое число ионов калия, натрия и других положительно заряженных ионов. Все эти молекулы и ионы вызывают осмос воды в клетку. Без регуляции этого процесса клетка будет неограниченно разбухать вплоть до разрыва мембраны. В норме механизмом для предупреждения направленного внутрь клетки осмоса является Na^+/K^+ -насос. Вспомним, что в результате работы насоса 3 иона натрия выводятся наружу, а 2 иона калия закачиваются внутрь. Кроме того, мембрана гораздо менее проницаема для ионов натрия, чем для калия, поэтому ионы натрия, оказавшись снаружи, в основном там и остаются. Следовательно, присутствует общая потеря ионов клеткой, что, в свою очередь, инициирует осмос воды из клетки.

Когда клетка по какой-либо причине начинает разбухать, Na^+/K^+ -насос автоматически активируется, обеспечивая удаление из клетки еще большего числа ионов вместе с водой. Таким образом, Na^+/K^+ -насос осуществляет непрерывную регуляцию объема клетки, поддерживая его в нормальных пределах.

Электрогенная природа натрий-калиевого насоса. Как известно, Na^+/K^+ -насос выкачивает 3 иона натрия наружу на каждые 2 иона калия, входящие внутрь. Это означает, что 1 положительный заряд выводится наружу при каждом цикле работы насоса. Создается избыток положительных зарядов на поверхности клетки и дефицит положительных ионов внутри клетки, т.е. внутренняя часть клетки заряжается отрицательно. В связи с этим Na^+/K^+ -насос называют *электрогенным*, поскольку он создает трансмембранную разность потенциалов, а наличие электрического потенциала является основой для передачи сигналов в нервных и мышечных волокнах (см. главу 5).

Первично активный транспорт ионов кальция

Другим важным механизмом первично активного транспорта является *кальциевый насос*. В норме ионы кальция в цитозоле практически всех клеток содержатся в чрезвычайно низкой концентрации — примерно в 10 000 раз меньше, чем во внеклеточной жидкости. Это обеспечивается главным образом двумя кальциевыми насосами. Один из них находится в клеточной мембране и выкачивает ионы кальция из клетки. Другой перекачивает ионы кальция в одну или несколько ячеистых внутриклеточных органелл, таких как саркоплазматический ретикулум в мышечных клетках или митохондрии во всех клетках. В каждом из этих случаев белок-

переносчик пронизывает мембрану насквозь и функционирует как АТФаза, имеющая такую же способность расщеплять АТФ, как и АТФаза белка-переносчика ионов натрия. Различие заключается в том, что этот белок имеет высокоспецифическое место связи для кальция, а не для натрия.

Первично активный транспорт ионов водорода

Первично активный транспорт ионов водорода важен в двух участках тела: (1) в желудочных железах; (2) в концевом отделе дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубочек почек.

В желудочных железах глубоко расположенные *париетальные клетки* имеют самый мощный механизм первично активного транспорта для переноса ионов водорода по сравнению с таковым в любой другой части тела. Этот механизм является основой секреции соляной кислоты в желудке. В секреторных концах париетальных клеток желудочных желез концентрация ионов водорода повышается в 1 млн раз, затем они выделяются в желудок вместе с ионами хлора, формируя соляную кислоту.

В концевом отделе дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубочек почек есть особые *вставочные клетки*, перемещающие ионы водорода первично активным транспортом. При этом с целью удаления избытка этих ионов из жидкостей организма большое количество ионов водорода секретируется из крови в мочу. Ионы водорода могут быть секретированы в мочу, пока концентрация ионов водорода в моче не превысит их концентрацию в крови в 900 раз.

Энергия первично активного транспорта

Количество энергии, необходимое для активного переноса вещества через мембрану, определяется степенью концентрации вещества во время переноса. Так, 100-кратное концентрирование требует энергии в 2 раза больше по сравнению с энергией, необходимой для увеличения концентрации вещества в 10 раз, а для 1000-кратного концентрирования энергии нужно в 3 раза больше. Другими словами, необходимая энергия пропорциональна десятичному логарифму степени концентрирования вещества и выражается следующей формулой:

$$\text{Энергия (кал/осм)} = 1400 \log \frac{C_i}{C_o}$$

Для концентрирования 1 осмоля вещества в 10 раз нужно около 1400 калорий, а для концентрирования в 100 раз — 2800 калорий. Очевидно, что энергия, расходуемая на концентрирование

веществ в клетках и удаление веществ из клеток против градиента концентрации, должна быть огромной. Некоторые клетки, например выстилающие почечные канальцы и многие железистые клетки, только на эти цели тратят до 90% своей энергии.

ВТОРИЧНО АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ: КОТРАНСПОРТ И КОНТРТРАНСПОРТ

Когда ионы натрия транспортируются наружу клетки с помощью первично активного транспорта, как правило, возникает высокий градиент концентрации ионов натрия: высокая концентрация снаружи клетки и низкая концентрация внутри клетки. Данный градиент является депо энергии, поскольку избыток ионов натрия снаружи клеточной мембраны всегда пытается диффундировать внутрь клетки. При соответствующих условиях энергия диффузии ионов натрия может перемещать через мембрану вместе с натрием и другие вещества. Это явление называют *котранспортом*, оно представляет собой одну из форм *вторично активного транспорта*.

Для транспорта вместе с ионами натрия другого вещества необходим механизм сопряжения. Его обеспечивает еще один белок-переносчик. В этом случае белок-переносчик служит местом прикрепления иона натрия и транспортируемого в этом же направлении другого вещества. Когда они оба прикрепляются к белку, энергетический градиент иона натрия обеспечивает совместный перенос иона натрия и другого вещества внутрь клетки.

При контртранспорте (переносе в направлении, противоположном движению первичного иона) ионы натрия также пытаются диффундировать внутрь клетки в связи с их высоким градиентом концентрации. Однако на этот раз транспортируемое вещество находится внутри клетки и должно быть выведено наружу. В такой ситуации ион натрия связывается с участком белка-переносчика на наружной стороне мембраны, а транспортируемое в обратном направлении вещество связывается участком белка-переносчика, выступающим внутрь клетки. Сразу после связывания происходят конформационные изменения, и энергия, высвобождаемая при движении иона натрия внутрь клетки, обеспечивает движение другого вещества наружу.

Котранспорт глюкозы и аминокислот с ионами натрия

Глюкоза и многие аминокислоты транспортируются внутрь большинства клеток против значительного градиента концентрации. Осуществляется это исключительно механизмом котранспорта (**рис. 4–13**). Белок-переносчик имеет на своей наружной стороне 2 участка связыва-

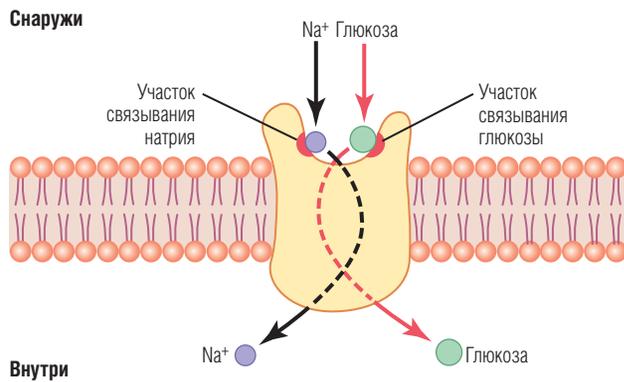


Рис. 4–13

Гипотетический механизм котранспорта натрия и глюкозы

ния: 1 — для ионов натрия и 1 — для глюкозы. Концентрация ионов натрия снаружи клетки высокая, внутри низкая, что обеспечивает энергию для транспорта. Белок-переносчик обладает специфическим свойством: его конформационное изменение не позволяет натрию двигаться внутрь клетки до тех пор, пока не присоединится молекула глюкозы. Когда прикрепляются оба вещества, происходит конформационное изменение белка-переносчика, в результате натрий и глюкоза транспортируются внутрь одновременно — это механизм *котранспорта ионов натрия и глюкозы*. Этот механизм особенно важен для транспорта глюкозы в эпителиальных клетках кишечника и почек (см. главы 28, 66).

Котранспорт натрия и аминокислот происходит так же, как и глюкозы, но участвуют другие белки-переносчики. Установлены не менее 5 белков для транспорта аминокислот, каждый из которых способен транспортировать одну группу аминокислот со специфическими молекулярными характеристиками.

Натриевый котранспорт глюкозы и аминокислот особенно характерен для эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта и почечных канальцев и обеспечивает всасывание этих веществ в кровь, что будет обсуждаться в следующих главах.

Другие механизмы котранспорта включают котранспорт ионов хлора, йода, железа и мочевой кислоты.

Натриевый контртранспорт ионов кальция и водорода

Двумя наиболее важными механизмами натриевого контртранспорта являются *натрий-кальциевый обменник* и *натрий-водородный обменник* (рис. 4–14).

Контртранспорт ионов натрия и кальция осуществляется практически во всех клеточных мембранах, причем ионы натрия движутся внутрь, а ионы кальция — наружу. Оба иона связыва-

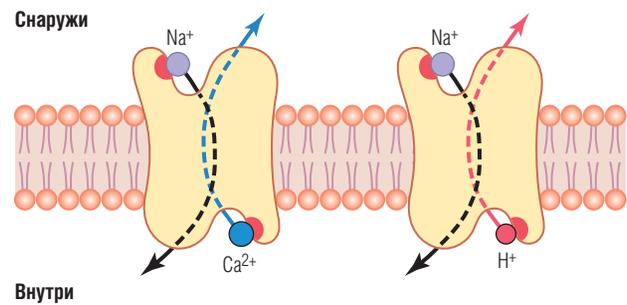


Рис. 4–14

Натриевый контртранспорт ионов кальция и водорода

ются с одним белком, функционирующим в режиме контртранспорта. Этот механизм является дополнением к первично активному транспорту кальция, который происходит в некоторых клетках.

В некоторых тканях осуществляется контртранспорт ионов натрия и водорода. Примером являются *проксимальные канальцы* почек, где ионы натрия движутся из просвета канальца внутрь клетки, тогда как ионы водорода перемещаются в просвет канальца. В сравнении с первично активным транспортом ионов водорода в более дистальных почечных канальцах, роль контртранспорта в концентрировании ионов водорода не столь значительна. Однако с помощью этого механизма может транспортироваться чрезвычайно *большое количество ионов водорода*, что делает этот механизм ключевым в регуляции содержания этих ионов в жидкостях организма (см. главу 31).

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ СЛОИ

Во многих частях организма вещества должны транспортироваться не просто через клеточную мембрану, а через слой клеток. Такой транспорт осуществляется через: (1) кишечный эпителий; (2) эпителий почечных канальцев; (3) эпителий экзокринных желез; (4) эпителий желчного пузыря; (5) мембрану хориоидного сплетения головного мозга и другие мембраны.

Основными механизмами транспорта через клеточные слои являются: (1) *активный транспорт* через клеточную мембрану на одной стороне транспортирующих клеток; (2) *простая или облегченная диффузия* через мембрану на противоположной стороне этих клеток.

На рис. 4–15 показан механизм транспорта ионов натрия через эпителиальный слой в кишечнике, желчном пузыре и почечных канальцах. На стороне, обращенной в просвет, эпителиальные клетки плотно контактируют друг с другом посредством специальных соединений.

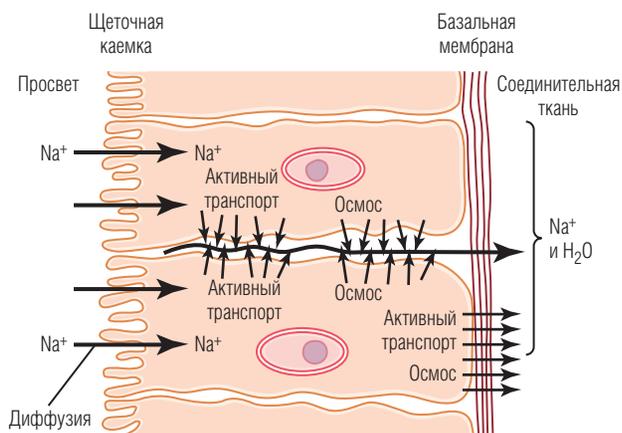


Рис. 4–15

Основной механизм активного транспорта через клеточный слой

Щеточная каемка на обращенной в просвет поверхности проницаема для ионов натрия и воды, поэтому они легко диффундируют из просвета внутрь клетки. Затем ионы натрия активно транспортируются через *базолатеральную мембрану* (базальный и латеральный участки клеточной мембраны, называемые также *базальной* и *латеральной мембраной* соответственно) во внеклеточную жидкость окружающей соединительной ткани и в кровеносные сосуды. В результате создается высокий градиент концентрации натрия, что вызывает осмос воды.

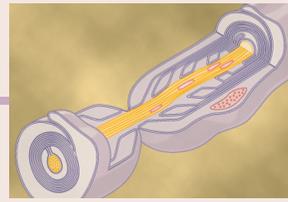
Таким образом, активный перенос ионов натрия через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток приводит к транспорту воды.

Эти механизмы обеспечивают поступление многих ионов, питательных веществ и других соединений из кишечника в кровь; этим же путем различные соединения реабсорбируются из клубочкового фильтрата в почечных канальцах.

Во всех разделах этого учебника есть примеры различных видов транспорта, обсуждаемых в этой главе.

Литература

- Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett* 555:72, 2003.
- Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension* 53:291, 2009.
- Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. *Physiol Rev* 93:599, 2013.
- DiPolo R, Beauge L. Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions. *Physiol Rev* 86:155, 2006.
- Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC. Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis. *Hypertension* 51:1265, 2008.
- Eastwood AL, Goodman MB. Insight into DEG/ENaC channel gating from genetics and structure. *Physiology* (Bethesda) 27:282, 2012.
- Fischbarg J. Fluid transport across leaky epithelia: central role of the tight junction and supporting role of aquaporins. *Physiol Rev* 90:1271, 2010.
- Gadsby DC. Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:344, 2009.
- Hilge M. Ca²⁺ regulation of ion transport in the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *J Biol Chem* 287:31641, 2012.
- Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* 82:503, 2002.
- Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med* 34:121, 2013.
- Orlov SN, Platonova AA, Hamet P, Grygorczyk R. Cell volume and monovalent ion transporters: their role in cell death machinery triggering and progression. *Am J Physiol Cell Physiol* 305:C361, 2013.
- Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 14:265, 2013.
- Sachs F. Stretch-activated ion channels: what are they? *Physiology* 25:50, 2010.
- Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MG, Fredriksson R. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. *Mol Aspects Med* 34:571, 2013.
- Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C. Role of ion channels and transporters in cell migration. *Physiol Rev* 92:1865, 2012.
- Sherwood TW, Frey EN, Askwith CC. Structure and activity of the acid-sensing ion channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 303:C699, 2012.
- Tian J, Xie ZJ. The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. *Physiology* (Bethesda) 23:205, 2008.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 91:733, 2011.



Мембранные потенциалы и потенциалы действия

Электрические мембранные потенциалы есть практически у всех клеток организма. Некоторые клетки, например нервные и мышечные, генерируют быстроизменяющиеся электрохимические импульсы, которые используются для передачи сигналов вдоль мембран этих клеток. В клетках других типов, например железистых, макрофагах и реснитчатых, локальные изменения мембранных потенциалов также активируют многие клеточные функции. В данной главе обсуждаются основные механизмы, с помощью которых мембранные потенциалы генерируются нервными и мышечными клетками в покое и при их активации.

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕМБРАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

МЕМБРАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ИОНОВ ПО ОБОЕ СТОРОНЫ МЕМБРАНЫ

На **рис. 5-1А** концентрация ионов калия (K^+) с *внутренней стороны* мембраны нервной клетки — высокая, а с *наружной* — очень низкая. Предположим, что в этом случае мембрана проницаема для ионов калия, но непроницаема для других ионов. Из-за большого градиента концентрации существует тенденция к диффузии из клетки через мембрану большого количества ионов калия. В процессе диффузии они выносят наружу положительные электрические заряды, в результате мембрана с наружной стороны заряжается положительно, а с внутренней — отрицательно, т.к. оставшиеся внутри анионы не диффундируют из клетки вместе с ионами калия. В течение примерно 1 мсек разность потенциалов между внутренней и наружной сторонами мембраны, называемая *диффузионным потенциалом*, становится достаточно большой,

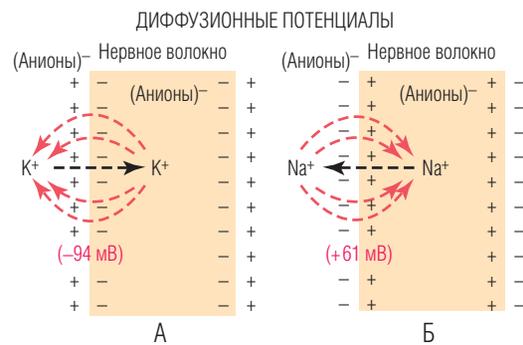


Рис. 5-1

(А) Установление диффузионного потенциала по обе стороны мембраны нервной клетки в связи с диффузией ионов калия из клетки наружу через мембрану, избирательно проницаемую только для калия. (Б) Установление диффузионного потенциала, если мембрана нервной клетки проницаема только для ионов натрия. Обратите внимание, что внутренняя сторона мембраны отрицательна, когда диффундируют ионы калия, и положительна, когда диффундируют ионы натрия, вследствие противоположных градиентов концентрации этих двух ионов

чтобы блокировать диффузию ионов калия наружу, несмотря на их высокий градиент концентрации. В этом случае для нервных волокон млекопитающих *мембранный потенциал составляет около 94 мВ с отрицательным зарядом на внутренней стороне мембраны нервной клетки.*

На **рис. 5-1Б** показано то же явление, что и на **рис. 5-1А**, но в этом случае присутствует высокая концентрация ионов натрия (Na^+) *снаружи* мембраны и низкая — с ее *внутренней стороны*. Эти ионы также имеют положительный заряд, но на этот раз мембрана высокопроницаема для ионов натрия и непроницаема для других ионов. Диффузия положительно заряженных ионов натрия внутрь волокна создает мембранный потенциал противоположной полярности по срав-

нению с мембранным потенциалом на **рис. 5–1А** (отрицательный заряд снаружи мембраны и положительный с внутренней стороны мембраны). Как и в первом случае, мембранный потенциал в течение миллисекунд становится достаточным для прекращения диффузии ионов натрия внутрь волокна. В этом случае для нервных волокон млекопитающих *мембранный потенциал равен примерно 61 мВ с положительным зарядом на внутренней стороне мембраны нервной клетки.*

Таким образом, разность концентраций ионов через избирательно проницаемую мембрану при соответствующих условиях может создавать мембранный потенциал. В этой главе мы покажем, что быстрые изменения мембранных потенциалов, наблюдаемые при передаче нервных и мышечных импульсов, возникают в результате быстрого изменения диффузионных потенциалов.

Уравнение Нернста описывает связь диффузионного потенциала с разностью концентраций иона по обе стороны мембраны. Значение диффузионного потенциала, при котором полностью прекращается общая диффузия определенного иона через мембрану, называют *потенциалом Нернста* для данного иона (**см. главу 4**).

Величина потенциала Нернста определяется *отношением концентраций иона по обе стороны мембраны.* Чем больше отношение, тем больше стремление иона диффундировать в одном направлении и, следовательно, выше потенциал Нернста, который необходим для предупреждения общей диффузии.

С помощью *уравнения Нернста* можно вычислить потенциал Нернста для любых одновалентных ионов при нормальной температуре тела (37°C):

$$\text{ЭДС (мВ)} = \frac{61}{z} \times \log \frac{C_i}{C_o},$$

где ЭДС — электродвижущая сила; C_i — концентрация иона внутри клетки; C_o — концентрация иона снаружи клетки; z — электрический заряд иона (например, +1 для иона калия).

При использовании этой формулы потенциал внеклеточной жидкости с наружной стороны мембраны обычно принимают равным нулю, а потенциал Нернста соответствует потенциалу с внутренней стороны мембраны. Кроме того, потенциал положительный, если диффундирующий наружу ион имеет отрицательный заряд, и отрицательный, если ион имеет положительный заряд. Следовательно, если концентрация положительных ионов калия внутри в 10 раз больше, чем снаружи, десятичный логарифм 10 равен 1, соответственно, потенциал внутри, согласно уравнению Нернста, равен –61 мВ.

Уравнение Гольдмана используют для расчета диффузионного потенциала, когда мембрана проницаема для нескольких различных ионов. Когда мембрана проницаема для нескольких различных ионов, суммарный диффузионный потенциал зависит от трех факторов: (1) полярности электрического заряда каждого иона; (2) проницаемости мембраны (P) для каждого иона; (3) концентраций (C) соответствующих ионов с внутренней стороны мембраны (i) и с наружной стороны мембраны (o). *Уравнение Гольдмана, или уравнение Гольдмана–Ходжкина–Катца, позволяет рассчитать мембранный потенциал на внутренней стороне мембраны, если она проницаема для 2 одновалентных положительных ионов натрия и калия и 1 одновалентного отрицательного иона хлора (Cl^-).*

$$\text{ЭДС (мВ)} = -61 \times \log \frac{C_{\text{Na}^+} P_{\text{Na}^+} + C_{\text{K}^+} P_{\text{K}^+} + C_{\text{Cl}^-} P_{\text{Cl}^-}}{C_{\text{Na}^+ o} P_{\text{Na}^+} + C_{\text{K}^+ o} P_{\text{K}^+} + C_{\text{Cl}^-} P_{\text{Cl}^-}}.$$

Из уравнения Гольдмана становятся очевидными несколько ключевых моментов. Во-первых, ионы натрия, калия и хлора — самые важные ионы, участвующие в генерации мембранных потенциалов нервных и мышечных клеток, а также в нейронах нервной системы. Градиент концентрации каждого из этих ионов по обе стороны мембраны помогает определить величину мембранного потенциала.

Во-вторых, степень вклада каждого из этих ионов в величину мембранного потенциала пропорциональна проницаемости мембраны для данного иона. Так, если мембрана имеет нулевую проницаемость для ионов калия и хлора, мембранный потенциал полностью определяется только градиентом концентрации ионов натрия, и результирующий потенциал равен потенциалу Нернста для натрия. Это справедливо для любого из двух других ионов, если мембрана избирательно проницаема только для одного из них.

В-третьих, градиент концентрации положительного иона, направленный *изнутри наружу*, ведет к появлению отрицательного заряда на внутренней стороне мембраны. Это связано с тем, что при более высокой концентрации положительных ионов с внутренней стороны мембраны (по сравнению с наружной) их избыток диффундирует наружу. При этом положительные ионы выходят наружу, а не способные к диффузии анионы остаются на внутренней стороне мембраны, создавая там электроотрицательность. Если существует градиент для анионов, возникает противоположный эффект. Например, при избытке ионов хлора на *наружной* стороне мембраны заряд на *внутренней* стороне становится отрицательным, поскольку эти ио-

ны диффундируют внутрь клетки, оставляя снаружи не способные к диффузии положительные ионы.

В-четвертых, как будет объяснено далее, проницаемость натриевых и калиевых каналов подвергается быстрым изменениям во время передачи нервных импульсов, тогда как проницаемость хлорных каналов во время этого процесса существенно не меняется. Следовательно, за передачу сигналов по нервным волокнам ответственны главным образом быстрые изменения натриевой и калиевой проницаемости.

ИЗМЕРЕНИЕ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА

Метод измерения мембранного потенциала теоретически прост, однако его осуществление на практике часто бывает сложным из-за малого размера большинства волокон. На **рис. 5–2** показана микропипетка с раствором электролита, в которой зафиксирован хлорсеребряный электрод. Клеточную мембрану прокалывают насквозь микропипеткой и вводят ее внутрь. Другой электрод, называемый *индифферентным*, располагают во внеклеточной жидкости и с помощью соответствующего вольтметра измеряют разность потенциалов между внутренней и наружной сторонами мембраны.

Вольтметр представляет собой весьма сложное электронное устройство, которое позволяет измерять очень малые напряжения, несмотря на чрезвычайно высокое сопротивление электрическому току кончика микропипетки, диаметр которого составляет менее 1 мкм, а сопротивление — более 1 млн Ом. Для регистрации *быстрых изменений мембранного потенциала* при передаче нервных импульсов электрод соединяют с осциллографом.

Нижняя часть **рис. 5–3** демонстрирует величину электрического потенциала, измеряемого в любой точке внутри нервной клетки или ее

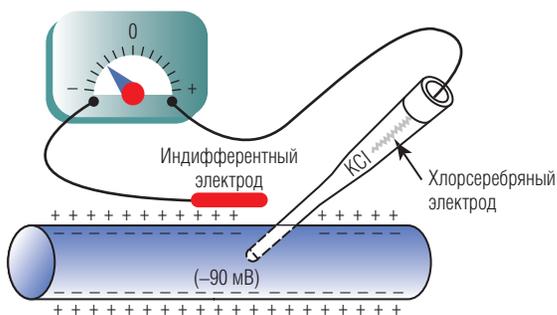


Рис. 5–2

Измерение мембранного потенциала нервной клетки с помощью микроэлектрода

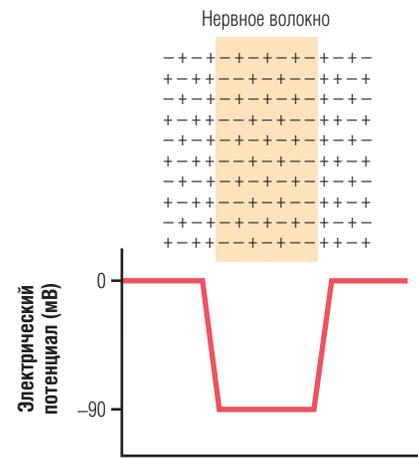


Рис. 5–3

Распределение положительных и отрицательных ионов во внеклеточной жидкости, окружающей нервное волокно, и во внутриклеточной жидкости. Обратите внимание на выстраивание отрицательных зарядов вдоль внутренней поверхности мембраны и положительных зарядов вдоль наружной поверхности. Нижняя часть рисунка демонстрирует резкие изменения мембранного потенциала, которые регистрируются у мембраны с обеих сторон волокна

мембраны (на рисунке слева направо). Пока электрод находится снаружи мембраны нервной клетки, регистрируется нулевой потенциал, соответствующий потенциалу внеклеточной жидкости. При прохождении электрода через зону изменения напряжения на клеточной мембране (*электрический дипольный слой*) потенциал резко снижается до -90 мВ. Во время движения электрода через центр потенциал остается на постоянном уровне -90 мВ, однако возвращается к нулю в момент прохождения электрода через мембрану на противоположную сторону волокна.

Чтобы зарядить мембрану отрицательно изнутри, нужно транспортировать наружу положительные ионы в количестве, достаточном лишь для развития электрического дипольного слоя на самой мембране. Все остальные ионы внутри нервного волокна могут быть и положительными, и отрицательными, как показано в верхней части **рис. 5–3**. Следовательно, для установления нормального потенциала покоя величиной в -90 мВ внутри волокна через мембрану должно перейти наружу очень небольшое количество положительно заряженных ионов, т.е. около $1/3\ 000\ 000$ – $1/100\ 000\ 000$ от общего числа положительных ионов внутри волокна. Соответственно, перемещение через мембрану столь же небольшого числа положительных ионов снаружи внутрь волокна может обеспечить изменение (реверсию) потенциала от -90 мВ до $+35$ мВ менее чем за $1/10\ 000$ сек. Такие быстрые перемещения ионов лежат в основе развития нервных сигналов, обсуждаемых далее в этой главе.

МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Мембранный потенциал покоя крупных нервных волокон, когда по ним не проводятся сигналы, составляет около -90 мВ. Это значит, что потенциал *внутри* волокна на 90 мВ отрицательнее, чем потенциал внеклеточной жидкости *снаружи* волокна. Далее рассмотрим транспортные свойства мембраны нервной клетки для ионов натрия и калия в условиях покоя и факторы, определяющие потенциал покоя.

Активный транспорт ионов натрия и калия через мембрану. Вспомним (см. главу 4), что все клеточные мембраны имеют мощный Na^+/K^+ -насос, постоянно выкачивающий ионы натрия наружу клетки и закачивающий внутрь нее ионы калия, как показано слева на рис. 5-4. Это *электрогенный насос*, поскольку положительных зарядов наружу перекачивается больше, чем внутрь (3 иона натрия на каждые 2 иона калия соответственно). В результате внутри клетки создается дефицит положительных ионов, ведущий к отрицательному потенциалу с внутренней стороны клеточной мембраны.

Na^+/K^+ -насос создает также большой градиент концентрации ионов натрия и калия через мембрану нервной клетки в покое:

Na^+ снаружи	142 мэкв/л
Na^+ внутри	14 мэкв/л
K^+ снаружи	4 мэкв/л
K^+ внутри	140 мэкв/л

Соответственно, отношение концентраций этих ионов с внутренней и наружной сторон мембраны составляет:

$$\frac{\text{Na}^+_{\text{внутри}}}{\text{Na}^+_{\text{снаружи}}} = 0,1$$

$$\frac{\text{K}^+_{\text{внутри}}}{\text{K}^+_{\text{снаружи}}} = 35,0$$

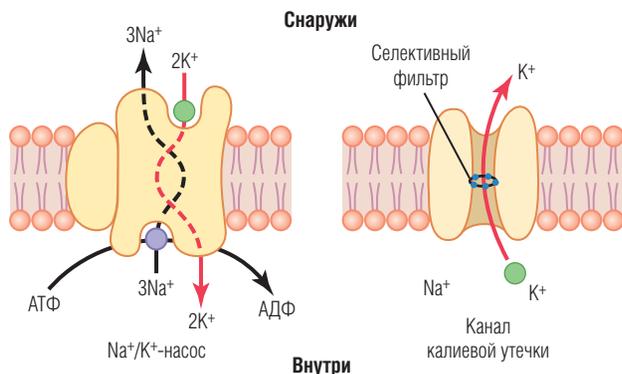


Рис. 5-4

Функциональные характеристики Na^+/K^+ -насоса и канала калиевой утечки. Канал калиевой утечки немного проницаем для ионов натрия, но гораздо более проницаем для ионов калия. АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат

Утечка калия через мембрану нервной клетки. Справа на рис. 5-4 показан белок, называемый также *калиевым каналом, доменом тандемных пор* или *каналом калиевой утечки*. Через этот канал ионы могут «вытечь» даже из клетки, находящейся в покое. Структура калиевых каналов описана в главе 4 (см. рис. 4-4). Каналы калиевой утечки немного проницаемы для ионов натрия, но гораздо больше — для ионов калия (примерно в 100 раз). Это различие в проницаемости является ключевым фактором при определении уровня нормального мембранного потенциала покоя.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ НОРМАЛЬНОГО МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПОКОЯ

На рис. 5-5 представлены условия, нужные для установления нормального мембранного потенциала покоя -90 мВ.

Вклад калиевого диффузионного потенциала. Предположим, что единственным движением ионов через мембрану является диффузия ионов калия, что на рис. 5-5А демонстрируется с помощью открытых каналов между символами калия (K^+) с наружной и внутренней сторон мембраны. При высокой разности концентраций ионов калия по разные стороны мембраны (35 : 1) потенциал Нернста равен -94 мВ (результат умножения логарифма 35, равного 1,54, на -61 мВ). Следовательно, если бы единственным фактором, создающим мембранный потенциал покоя, были ионы калия, потенциал с *внутренней* стороны мембраны был бы равен -94 мВ.

Вклад диффузии натрия через мембрану нервной клетки. На рис. 5-5Б ситуация дополнена небольшой проницаемостью мембраны нервной клетки для ионов натрия, связанной с незначительной диффузией ионов натрия через каналы калиевой и натриевой утечки. Отношение концентраций ионов натрия с внутренней и наружной сторон мембраны составляет 0,1, следовательно, потенциал Нернста с внутренней стороны мембраны равен $+61$ мВ. На рис. 5-5Б показан потенциал Нернста для диффузии ионов калия, равный -94 мВ. Каков будет суммарный мембранный потенциал при взаимодействии градиентов концентрации ионов натрия и калия? Для ответа нужно использовать уравнение Гольдмана (см. ранее). Интуитивно можно предположить, что если мембрана высокопроницаема для ионов калия и лишь немного проницаема для ионов натрия, то диффузия ионов калия вносит гораздо больший вклад в создание мембранного потенциала, чем диффузия ионов натрия. В норме проницаемость мембраны нервной клетки для ионов калия примерно в 100 раз выше, чем для ионов натрия. Использование этого значения в

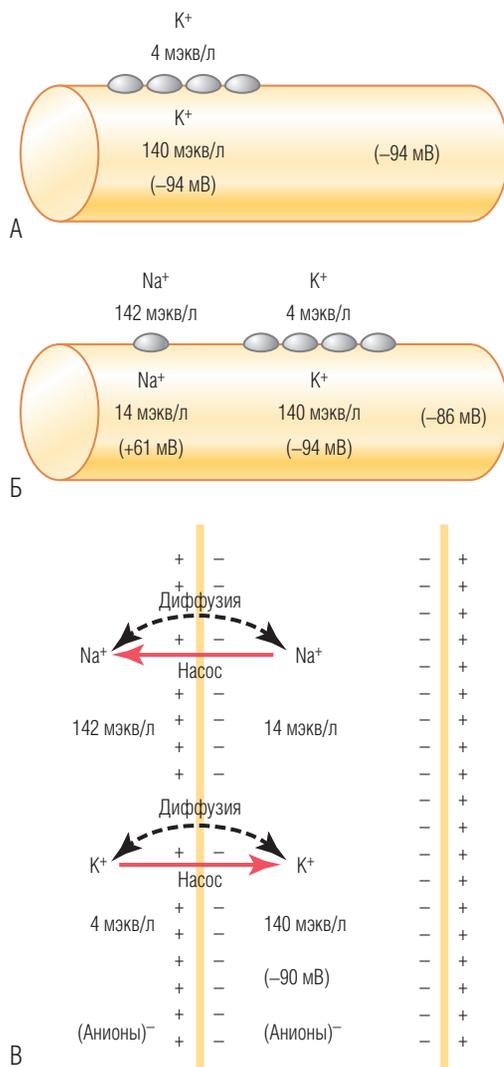


Рис. 5–5

Три условия формирования мембранных потенциалов в нервных клетках. (А) Мембранный потенциал связан с диффузией только ионов калия. (Б) Мембранный потенциал связан с диффузией и ионов натрия, и ионов калия. (В) Мембранный потенциал связан с диффузией ионов натрия и калия на фоне их активного транспорта Na⁺/K⁺-насосом

уравнении Гольдмана дает потенциал с внутренней стороны мембраны около -86 мВ, что весьма близко к величине калиевого потенциала.

Вклад натрий-калиевого насоса. Как показано на рис. 5–5В, Na⁺/K⁺-насос обеспечивает дополнительный вклад в величину потенциала покоя за счет постоянного выкачивания 3 ионов натрия наружу в обмен на закачивание внутрь 2 ионов калия, что является причиной постоянной потери положительных зарядов с внутренней стороны мембраны. Это увеличивает степень электроотрицательности на внутренней стороне мембраны примерно на -4 мВ в дополнение к создаваемой простой диффузией. Следовательно, как показано на рис. 5–5В, суммар-

ный мембранный потенциал при совместном действии всех факторов составляет -90 мВ.

Итак, одни только диффузионные потенциалы ионов калия и натрия дают величину мембранного потенциала около -86 мВ, причем это значение почти полностью определяется диффузией ионов калия. Кроме того, постоянное функционирование электрогенного Na⁺/K⁺-насоса вносит дополнительные -4 мВ, давая суммарный мембранный потенциал, равный -90 мВ.

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ НЕРВНОЙ КЛЕТКИ

В нервных волокнах сигналы передаются с помощью потенциалов действия, которые представляют собой быстрые изменения мембранного потенциала, быстро распространяющиеся вдоль мембраны нервной клетки. Каждый потенциал действия начинается со стремительного сдвига потенциала покоя от нормального отрицательного значения до положительной величины, затем он почти так же быстро возвращается к отрицательному потенциалу. При проведении нервного сигнала потенциал действия движется вдоль нервного волокна вплоть до его окончания.

В верхней части рис. 5–6 показаны изменения, возникающие на мембране во время потенциала действия, с переносом положительных зарядов внутрь волокна вначале и возвращением положительных зарядов наружу в конце. В нижней части рис. 5–6 графически представлены последовательные изменения мембранного потенциала в течение нескольких $1/10\ 000$ сек, иллюстрирующие взрывное начало потенциала действия и почти столь же быстрое восстановление.

Стадия покоя. Этой стадии соответствует мембранный потенциал покоя, предшествующий потенциалу действия. Во время этой стадии мембрана поляризована, т.е. присутствует отрицательный мембранный потенциал, равный -90 мВ.

Стадия деполяризации. На этой стадии мембрана внезапно становится высокопроницаемой для ионов натрия, позволяя огромному числу положительно заряженных ионов натрия диффундировать внутрь волокна. Нормальное поляризованное состояние в -90 мВ немедленно нейтрализуется поступающими внутрь положительно заряженными ионами натрия, в результате потенциал стремительно нарастает в положительном направлении. Этот процесс называют *деполяризацией*. В крупных нервных волокнах значительный избыток входящих внутрь положительно заряженных ионов натрия обычно приводит к тому, что мембранный потенциал «проскакивает» за пределы нулевого уровня, становясь слег-

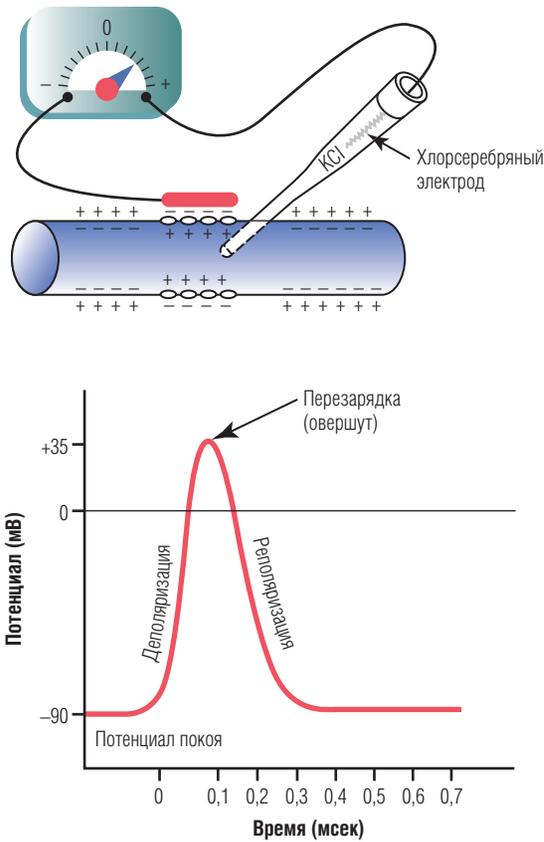


Рис. 5-6

Типичный потенциал действия, зарегистрированный с помощью метода, представленного в верхней части рисунка

ка положительным. В некоторых более мелких волокнах, как и в большинстве нейронов центральной нервной системы, потенциал достигает нулевого уровня, не «перескакивая» его.

Стадия реполяризации. В течение нескольких долей миллисекунды после резкого повышения проницаемости мембраны для ионов натрия натриевые каналы начинают закрываться, а калиевые открываются в большей степени, чем в норме. В результате быстрая диффузия ионов калия наружу восстанавливает нормальный отрицательный мембранный потенциал покоя. Этот процесс называют *реполяризацией*.

Для более полного понимания факторов, являющихся причиной деполаризации и реполяризации, необходимо изучить особенности двух других типов транспортных каналов в мембране нервной клетки: потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов.

ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ НАТРИЕВЫЕ И КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ

Необходимым участником процессов деполаризации и реполяризации во время развития потенциала действия в мембране нервной клетки

является *потенциал-зависимый натриевый канал*. Потенциал-зависимый калиевый канал также играет важную роль в увеличении скорости реполяризации мембраны. Помимо этих каналов существуют Na^+/K^+ -насос и каналы калиевой утечки.

Активация и инактивация потенциал-зависимого натриевого канала

В верхней части **рис. 5-7** показан потенциал-зависимый натриевый канал в трех различных состояниях. Этот канал имеет двое ворот: одни — вблизи наружной части канала, которые называют *активационными воротами*, другие — у внутренней части канала, которые называют *инактивационными воротами*. В верхней левой части рисунка изображено состояние этих ворот в покое, когда мембранный потенциал покоя равен -90 мВ. В этих условиях активационные ворота закрыты и препятствуют поступлению ионов натрия внутрь волокна.

Активация натриевого канала. Когда мембранный потенциал покоя смещается в направлении менее отрицательных значений, поднимаясь от -90 мВ в сторону нуля, на определенном уровне (обычно между -70 и -50 мВ) происходит внезапное конформационное изменение активи-

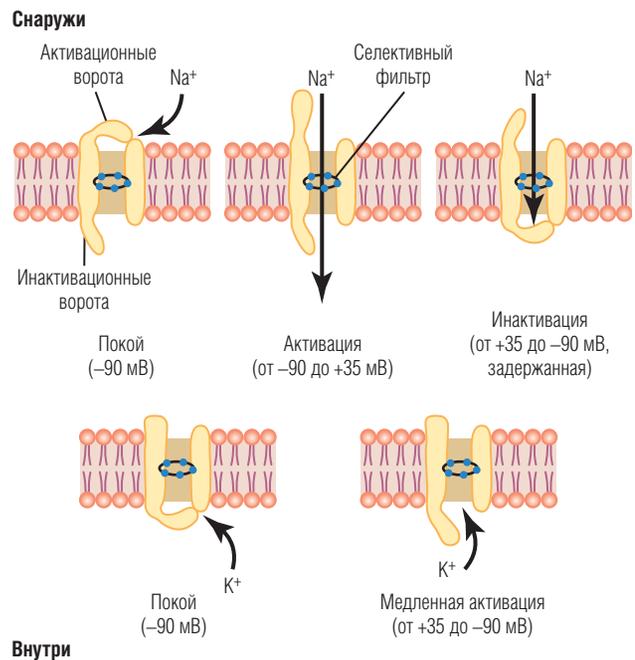


Рис. 5-7

Типичные изменения состояния потенциал-зависимых натриевых (вверху) и калиевых (внизу) каналов при изменении мембранного потенциала от нормального отрицательного значения до положительных величин. Показаны последовательная активация и инактивация натриевых каналов и задержанная активация калиевых каналов

онных ворот, в результате они переходят в полностью открытое состояние. Это состояние канала называют *активированным*. Во время него ионы натрия могут свободно входить внутрь; при этом натриевая проницаемость мембраны возрастает от 500 до 5000 раз.

Инактивация натриевого канала. В верхней правой части **рис. 5–7** показано третье состояние натриевого канала. Увеличение потенциала, открывающее активационные ворота, закрывает инактивационные ворота. Однако инактивационные ворота закрываются в течение нескольких десятых долей миллисекунды после открытия активационных ворот. Это значит, что конформационное изменение, приводящее к закрытию инактивационных ворот, — более медленный процесс, чем конформационное изменение, открывающее активационные ворота. В результате через несколько десятых долей миллисекунды после открытия натриевого канала инактивационные ворота закрываются, и ионы натрия не могут более проникать внутрь волокна. С этого момента мембранный потенциал начинает возвращаться к уровню покоя, т.е. начинается процесс реполяризации.

Существует другая важная характеристика процесса инактивации натриевого канала: инактивационные ворота не открываются повторно до тех пор, пока мембранный потенциал не вернется к значению, равному или близкому к уровню исходного потенциала покоя. В связи с этим повторное открытие натриевых каналов обычно невозможно без предварительной реполяризации нервного волокна.

Активация потенциал-зависимого калиевого канала

Нижняя часть **рис. 5–7** демонстрирует потенциал-зависимый калиевый канал в двух состояниях: в покое (слева) и в конце потенциала действия (справа). В условиях покоя ворота калиевого канала закрыты, и это препятствует выходу ионов калия во внешнюю среду. Когда мембранный потенциал смещается от -90 мВ в направлении к нулевому уровню, это изменение потенциала вызывает конформационное открытие ворот, что обеспечивает усиленную диффузию ионов калия наружу через канал. Однако поскольку открытие калиевых каналов происходит с некоторой задержкой, большинство из них открываются в то время, когда натриевые каналы начинают закрываться в связи с их инактивацией. Таким образом, уменьшение входа натрия в клетку и одновременное увеличение выхода калия из клетки вместе ускоряют процесс реполяризации, приводя к полному восстановлению мембранного потенциала покоя в течение нескольких долей миллисекунды.

Метод фиксации потенциала, позволяющий исследовать влияние уровня потенциала на открытие и закрытие потенциал-зависимых каналов. Первое исследование, которое позволило количественно оценить работу натриевых и калиевых каналов, было настолько оригинальным, что выполнившие его ученые А. Ходжкин и Э. Хаксли были удостоены Нобелевской премии. Сущность этих исследований показана на **рис. 5–8** и **5–9**.

На **рис. 5–8** представлена схема метода фиксации потенциала, применяемого для измерения ионных токов, протекающих через различные каналы. Для этого внутрь нервного волокна вводят два электрода. С помощью одного из них измеряют величину мембранного потенциала, а через другой пропускают ток внутрь волокна или из него. Исследователь решает, какой потенциал нужно установить внутри нервного волокна. Электронную часть аппарата настраивают на заданный потенциал, при этом через токовый электрод автоматически вводится положительный или отрицательный электрический ток такой величины, которая нужна для поддержания

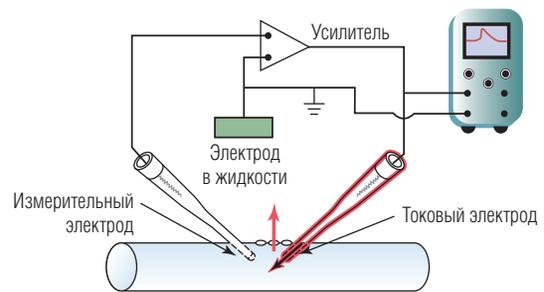


Рис. 5–8

Метод фиксации потенциала для изучения ионных токов через специфические каналы

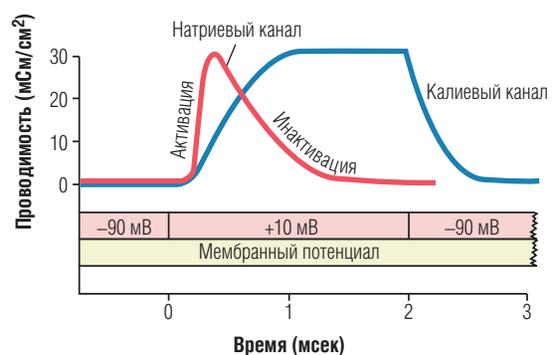


Рис. 5–9

Типичные изменения проводимости натриевых и калиевых ионных каналов при внезапном повышении в течение 2 мсек мембранного потенциала от нормального значения в покое -90 мВ до уровня $+10$ мВ. Видно, что натриевые каналы открываются (активируются) и затем закрываются (инактивируются) до окончания 2 мсек, в то время как калиевые каналы только открываются (активируются), и скорость их открытия намного медленнее, чем у натриевых каналов

измеряемого другим электродом потенциала на уровне, установленном оператором. Когда мембранный потенциал внезапно повышается оператором с -90 мВ до нуля, потенциал-зависимые натриевые и калиевые каналы открываются, и ионы натрия и калия текут через каналы. Чтобы противостоять влиянию переноса зарядов этих ионов на уровень внутриклеточного потенциала, через токовый электрод автоматически подается электрический ток, необходимый для удержания внутриклеточного потенциала на заданном нулевом уровне. Для достижения этого результата подаваемый ток должен быть равен суммарному току, протекающему через мембранные каналы, но иметь противоположную полярность. С целью измерения величины тока, протекающего в каждый момент, токовый электрод соединяется с осциллографом, который регистрирует протекающий ток (как видно на экране осциллографа, показанного на рис. 5–8). Наконец, исследователь может изменять концентрации ионов относительно нормального уровня внутри или снаружи волокна и вновь повторять эксперимент. Это легко сделать при использовании в эксперименте крупных нервных волокон ракообразных, особенно гигантского аксона кальмара, диаметр которого иногда достигает 1 мм. Когда в жидкостях внутри и снаружи аксона кальмара единственным ионом, проникающим через мембрану, является натрий, система «вольт-клемп» измеряет ток, протекающий только через натриевые каналы. Когда единственным проникающим ионом является калий, измеряется ток, протекающий только через калиевые каналы.

Другим способом изучения тока ионов через специфические каналы является их блокирование. Например, натриевые каналы можно блокировать с помощью *тетродотоксина* при действии его снаружи клеточной мембраны, где находятся активационные ворота для ионов натрия. И наоборот, *тетраэтиламмоний* блокирует калиевые каналы при его действии изнутри нервного волокна.

На рис. 5–9 показаны типичные изменения проводимости потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов при внезапном изменении мембранного потенциала с помощью системы фиксации потенциала от -90 до $+10$ мВ с последующим (через 2 мсек) возвращением к уровню -90 мВ. Видно, что в ответ на увеличение мембранного потенциала до положительного значения происходит стремительное (в течение долей миллисекунды) открытие натриевых каналов (стадия активации). Однако в течение примерно следующей миллисекунды натриевые каналы автоматически закрываются (стадия инактивации).

Обратите внимание на открытие калиевых каналов. Они открываются медленно и достигают максимального открытия после того, как натриевые каналы почти полностью закрылись. Сразу после открытия калиевые каналы остаются в открытом состоянии во время всего периода поддержания положительного уровня мембранного потенциала и не закрываются до тех пор,

пока мембранный потенциал не вернется к своему отрицательному значению.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ, ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

На рис. 5–10 показаны последовательные события, возникающие во время и вскоре после потенциала действия. В нижней части рисунка показаны изменения проводимости мембраны для ионов натрия и калия. В покое до начала потенциала действия проводимость мембраны для ионов калия в 50–100 раз выше, чем для ионов натрия. Это связано со значительно более высокой проницаемостью каналов утечки для ионов калия по сравнению с ионами натрия. Однако при возникновении потенциала действия натриевые каналы мгновенно активируются, и проводимость мембраны для ионов натрия возрастает до 5000 раз. Затем в течение долей миллисекунды процесс инактивации закрывает натриевые каналы. Начало развития потенциала действия также влияет на потенциал-зависимые калиевые каналы, при этом их более медленное

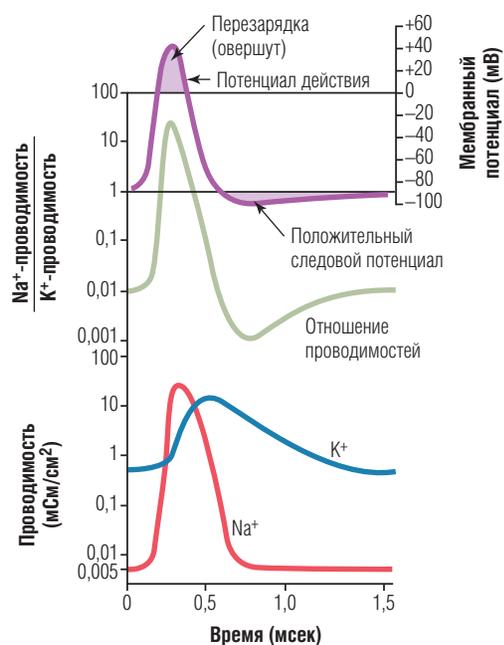


Рис. 5–10

Изменения натриевой и калиевой проводимости в ходе потенциала действия. На ранней стадии развития потенциала действия натриевая проводимость возрастает в несколько тысяч раз, тогда как калиевая проводимость увеличивается лишь примерно в 30 раз на поздней стадии развития потенциала действия и в течение короткого периода после его завершения. Эти кривые построены на основании теории Ходжкина и Хаксли, но данные, полученные на аксоне кальмара, преобразованы с учетом мембранных потенциалов крупных нервных волокон млекопитающих

открытие начинается через долю миллисекунды после открытия натриевых каналов. В конце потенциала действия возврат мембранного потенциала к отрицательному уровню заставляет калиевые каналы опять вернуться в исходное закрытое состояние, но только после задержки длительностью в миллисекунду или более.

В средней части **рис. 5–10** показано соотношение проводимости для ионов натрия и калия в каждый момент потенциала действия; выше представлен сам потенциал действия. Во время его начальной части соотношение натрий-калиевой проводимости повышается более чем в 1000 раз. Следовательно, внутрь волокна входит гораздо больше ионов натрия, чем ионов калия выходит наружу, поэтому в начале генерации потенциала действия мембранный потенциал становится положительным. Затем натриевые каналы начинают закрываться, а калиевые каналы открываются, и отношение проводимости смещается в пользу высокой калиевой проводимости и низкой натриевой проводимости. Это обеспечивает очень быстрый выход ионов калия наружу при фактически нулевом токе ионов натрия внутрь. В результате потенциал действия быстро возвращается к исходному уровню.

Роль других ионов в развитии потенциала действия

До сих пор мы рассматривали роль ионов натрия и калия в генерации потенциала действия, но следует обсудить и другие отрицательно заряженные ионы (анионы) и ионы кальция (Ca^{2+}).

Не проникающие через мембрану отрицательно заряженные ионы. Внутри аксона нервной клетки много отрицательно заряженных ионов, которые не могут проходить через мембранные каналы: анионы молекул белка и многих органических фосфатных, сульфатных соединений и др. Поскольку эти ионы не могут покинуть аксон, любой дефицит положительных ионов внутри аксона приводит к избытку не проникающих через мембрану отрицательных ионов. Следовательно, анионы ответственны за отрицательный заряд внутри волокна при наличии общего дефицита положительно заряженных ионов калия и других положительных ионов.

Ионы кальция. Мембраны почти всех клеток организма имеют кальциевый насос, сходный с натриевым, а в некоторых клетках ионы кальция вместе с ионами натрия (или вместо них) участвуют в развитии потенциала действия.

Кальциевый насос перекачивает ионы кальция из клетки наружу или в эндоплазматический ретикулум, создавая градиент концентрации ионов кальция с разницей в 10 000 раз. При этом концентрация кальция внутри клетки составляет около 10^{-7} моль/л, а вне клетки — примерно 10^{-3} моль/л.

Кроме того, есть *потенциал-зависимые кальциевые каналы*. Поскольку концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости более чем в

10 000 раз выше, чем во внутриклеточной, формируется значительный диффузионный градиент для пассивного тока кальция внутрь клетки. Эти каналы немного проницаемы и для ионов натрия, но в нормальных физиологических условиях их проницаемость для ионов кальция примерно в 1000 раз больше, чем для ионов натрия. Когда канал открывается в ответ на действие стимула, деполяризующего клеточную мембрану, ионы кальция поступают внутрь клетки.

В некоторых клетках главной функцией потенциал-зависимых кальциевых каналов является участие на стадии деполяризации потенциала действия. Однако воротный механизм кальциевых каналов медленный, и для его активации необходимо в 10–20 раз больше времени, чем для активации натриевых каналов. В связи с этим кальциевые каналы часто называют *медленными каналами* (в противоположность натриевым каналам, называемым *быстрыми каналами*). Следовательно, открытие кальциевых каналов обеспечивает более длительную деполяризацию, а натриевые каналы играют ключевую роль в инициации потенциалов действия.

Множество кальциевых каналов представлено в сердечной и гладких мышцах. По существу, в некоторых типах гладких мышц быстрых натриевых каналов почти нет, поэтому потенциалы действия связаны практически полностью с активацией медленных кальциевых каналов.

Повышенная проницаемость натриевых каналов при недостаточном количестве ионов кальция. Концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости также оказывает существенное влияние на уровень потенциала, при котором происходит активация натриевых каналов. В условиях недостатка ионов кальция натриевые каналы активируются при очень небольшом повышении мембранного потенциала от нормального, сильно отрицательного уровня. Следовательно, нервное волокно становится высоковозбудимым, временами спонтанно разряжаясь повторными импульсами без стимуляции. Действительно, лишь при падении концентрации ионов кальция на 50% ниже нормы в некоторых периферических нервах появляются спонтанные разряды, часто приводящие к *тетании*. Иногда из-за тетанического сокращения дыхательных мышц у пациента возможен летальный исход.

Влияние ионов кальция на натриевые каналы, возможно, объясняется тем, что эти ионы связываются с внешней частью молекулы белка натриевого канала. Положительные заряды ионов кальция могут менять электрическое состояние канала, в результате уменьшается уровень потенциала, необходимый для открытия ворот для натрия.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

До сих пор мы обсуждали изменения натриевой и калиевой проницаемости мембраны при развитии потенциала действия, не объясняя, что

стимулирует его возникновение. Перейдем к объяснению.

Положительная обратная связь открывает натриевые каналы. В покое потенциал действия в мембране нормальной нервной клетки не возникает. Однако если какое-либо воздействие приведет к смещению мембранного потенциала от -90 мВ в направлении нуля, то откроются потенциал-зависимые натриевые каналы. Это обеспечит быстрый вход ионов натрия внутрь клетки и дальнейший подъем мембранного потенциала. В результате количество открытых потенциал-зависимых натриевых каналов возрастет, что будет сопровождаться дальнейшим увеличением потока ионов натрия внутрь. Этот циклический процесс работает по механизму *положительной обратной связи*. Если обратная связь достаточно сильна, процесс продолжается до тех пор, пока не активируются все потенциал-зависимые натриевые каналы. Затем в течение доли миллисекунды увеличение мембранного потенциала вызывает закрытие натриевых и открытие калиевых каналов, и потенциал действия вскоре завершается.

Порог стимуляции потенциала действия. Потенциал действия не возникает до тех пор, пока начальный сдвиг мембранного потенциала не станет достаточным для возникновения положительной обратной связи. Это произойдет, когда количество ионов натрия, входящих внутрь волокна, станет больше, чем количество ионов калия, выходящих из волокна. Обычно для этого нужен подъем мембранного потенциала на 15 – 30 мВ. Следовательно, в крупных нервных волокнах внезапный подъем мембранного потенциала от -90 мВ до примерно -65 мВ обычно приводит к взрывному развитию потенциала действия. В этом случае уровень -65 мВ называют *порогом стимуляции*.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

В предыдущих разделах мы обсуждали процесс возникновения потенциала действия в одном участке мембраны. Однако потенциал действия, возникший в любом участке возбудимой мембраны, обычно возбуждает прилегающие части мембраны, приводя к распространению потенциала действия по мембране. Этот механизм демонстрирует **рис. 5–11**. На **рис. 5–11А** показано нервное волокно в покое, а на **рис. 5–11Б** — нервное волокно, возбужденное в средней его части, т.е. в середине волокна резко увеличена проницаемость для натрия. Стрелками показаны *локальные круговые токи*, протекающие от деполяризованных областей мембраны к прилегающим

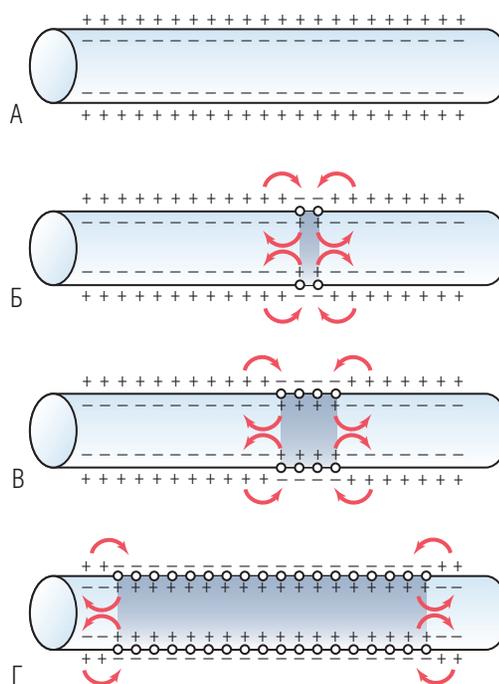


Рис. 5–11

Распространение потенциалов действия в обоих направлениях вдоль нервного волокна. (А) Нервное волокно в покое. (Б) Возбуждение нервного волокна в средней его части. (В, Г) Открытие натриевых каналов

невозбужденным ее областям. Эти токи возникают в связи с переносом через деполяризованную мембрану положительных электрических зарядов в виде диффундирующих внутрь волокна ионов натрия, которые затем распространяются на нескольких миллиметрах вдоль оси аксона в обоих направлениях. В крупных миелинизированных нервных волокнах эти положительные заряды на расстоянии 1 – 3 мм повышают мембранный потенциал до значений выше пороговых. В результате в данных областях открываются натриевые каналы, как показано на **рис. 5–11В** и **Г**, что и лежит в основе распространения потенциала действия. Эти вновь деполяризованные области усиливают локальные круговые токи, текущие дальше вдоль мембраны, постепенно деполяризуя все более отдаленные ее участки. Таким образом, процесс деполяризации распространяется по всей длине волокна. Проведение деполяризации вдоль нервного или мышечного волокна называют *нервным* или *мышечным импульсом* соответственно.

Направление распространения. Как показано на **рис. 5–11**, потенциал действия распространяется по возбудимой мембране во всех направлениях от места действия стимула, в т.ч. вдоль всех ветвей нервного волокна, до тех пор, пока не деполяризуется вся мембрана.

Принцип «все или ничего». Сразу после возникновения потенциала действия в любом участке мембраны нормального волокна процесс деполяризации при соответствующих условиях распространяется по всей мембране, но совсем не распространяется, если условия нарушены. Это называют *принципом «все или ничего»*, справедливым для всех возбудимых тканей. Иногда потенциал действия достигает участка мембраны, в котором он не генерирует потенциал, достаточный для стимуляции соседней области мембраны. В этом случае распространение деполяризации прекращается. Следовательно, для непрерывного распространения импульса отношение амплитуды потенциала действия к порогу возбуждения *должно быть всегда больше 1*. Это необходимое условие для распространения возбуждения называют *фактором надежности*.

РОЛЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ВОССТАНОВЛЕНИИ РАЗНОСТИ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ ПОСЛЕ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ

Проведение каждого потенциала действия вдоль нервного волокна слегка уменьшает разницу концентраций ионов натрия и калия с внутренней и наружной сторон мембраны, поскольку ионы натрия диффундируют внутрь во время деполяризации, а ионы калия — наружу во время реполяризации. Для одиночного потенциала действия эти изменения столь малы, что их нельзя измерить. Действительно, от 100 тыс. до 50 млн импульсов могут пройти по крупному нервному волокну, прежде чем разности концентраций достигнут уровня, при котором проведение потенциала действия прекращается. Со временем возникает необходимость восстановить разность концентраций ионов натрия и калия по обе стороны мембраны. Восстановление разности концентраций этих ионов обеспечивает Na^+/K^+ -насос так же, как это происходит при возникновении потенциала покоя (см. ранее). Это значит, что ионы натрия, вошедшие в клетку во время потенциала действия, и ионы калия, вышедшие наружу, должны быть возвращены Na^+/K^+ -насосом в их исходное положение. Поскольку для работы этого насоса необходима энергия, «подзарядка» нервного волокна является активным метаболическим процессом, использующим энергию, доставляемую энергетической системой клетки, синтезирующей аденозинтрифосфат. На **рис. 5–12** показано, что при повышении частоты импульсов нервные волокна продуцирует избыток тепла, который является мерой расхода энергии на «подзарядку».

Особым свойством Na^+/K^+ -насоса является резкое усиление его активности при избытке

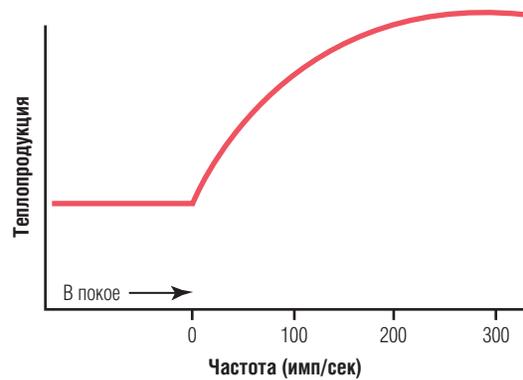


Рис. 5–12

Теплопродукция в нервном волокне в покое и при постепенном увеличении частоты стимуляции

ионов натрия внутри волокна. Активность насоса повышается пропорционально примерно третьей степени изменения концентрации ионов натрия внутри клетки. Это значит, что при повышении концентрации ионов натрия внутри клетки с 10 до 20 мэкв/л активность насоса не удваивается, а возрастает примерно в 8 раз. Отсюда легко понять, каким образом процесс «подзарядки» нервного волокна быстро приводится в действие, когда разность концентраций ионов натрия и калия начинает снижаться.

ПЛАТО ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ КЛЕТОК

Иногда возбужденная мембрана не реполяризуется немедленно после деполяризации; вместо этого потенциал остается вблизи пика потенциала действия, на уровне плато, в течение многих миллисекунд, и только после этого начинается реполяризация (**рис. 5–13**). Видно, что плато зна-

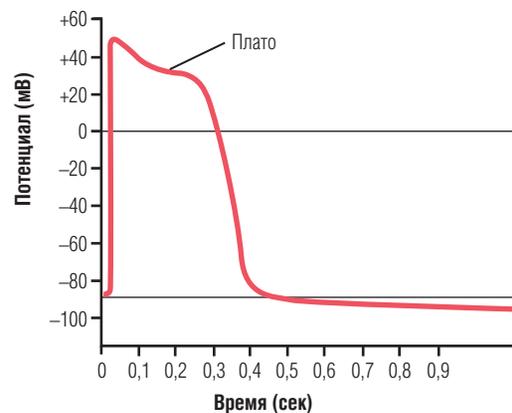


Рис. 5–13

Потенциал действия волокна Пуркинье сердца с характерным для него плато

чительно увеличивает период реполяризации. Такой тип потенциала действия характерен для сердечных мышечных волокон, где длительность плато достигает 0,2–0,3 сек и возникающее при этом сокращение сердечной мышцы продолжается столь же долго.

Причиной плато является комбинация нескольких факторов. Во-первых, в сердечной мышце в процессе деполяризации участвуют два типа каналов: (1) потенциал-зависимые натриевые каналы (или *быстрые каналы*); (2) потенциал-зависимые кальциевые каналы (или *медленные каналы*, Ca^{2+}/Na^{+} -каналы, *кальциевые каналы L-типа*). Открытие быстрых каналов обеспечивает восходящую часть потенциала действия, а медленные, длительно остающиеся открытыми каналы, через которые внутрь клетки входят главным образом ионы кальция, отвечают за плато потенциала действия.

Второй возможный фактор, частично ответственный за плато: потенциал-зависимые калиевые каналы открываются медленнее, чем обычно, часто практически не открываясь до конца плато. Это задерживает возвращение мембранного потенциала к его нормальному отрицательному значению от -80 до -90 мВ. Плато завершается, когда кальциевые каналы закрываются, а проницаемость для ионов калия возрастает.

РИТМИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ

Периодическое самовозбуждение в норме характерно для миокарда, большинства гладких мышц и многих нейронов центральной нервной системы. Эти ритмические разряды лежат в основе: (1) ритмических сокращений сердца; (2) ритмической перистальтики кишечника; (3) ритмического дыхательного цикла.

Кроме того, почти все другие возбудимые ткани могут периодически возбуждаться, если порог стимуляции клеток тканей в достаточной мере снижается. Например, даже крупные нервные волокна и волокна скелетной мышцы, которые в обычных условиях высоко стабильны, периодически возбуждаются при помещении их в раствор, содержащий лекарственный препарат *вератридин*, который активизирует натриевые каналы, либо при падении концентрации ионов кальция ниже критического уровня. В обоих случаях повышается проницаемость мембраны для ионов натрия.

Процесс повторного самовозбуждения нужен для спонтанной ритмической активности. Для возникновения спонтанной ритмической активности мембрана даже в ее естественном состоянии должна быть достаточно проницаема для ионов натрия

(или для ионов кальция и натрия через кальциевые каналы), что позволяет ей автоматически деполяризоваться. На **рис. 5–14** видно, что уровень мембранного потенциала покоя в клетках водителя ритма сердца составляет лишь от -60 до -70 мВ. Это недостаточно отрицательный потенциал для сохранения всех натриевых и кальциевых каналов в закрытом состоянии. В связи с этим происходит следующая последовательность событий: (1) часть ионов натрия и кальция поступает внутрь; (2) возникающее при этом смещение мембранного потенциала в положительном направлении повышает проницаемость мембраны; (3) еще больше ионов натрия и кальция поступает внутрь; (4) проницаемость повышается еще больше. Это продолжается до тех пор, пока не генерируется потенциал действия. Затем в конце потенциала действия мембрана реполяризуется. После задержки длительно в миллисекунды или секунду спонтанная деполяризация приводит к повторному потенциалу действия. Этот цикл повторяется снова и снова, что является причиной самопроизвольного ритмического возбуждения ткани.

Почему мембрана водителя ритма не деполяризуется немедленно после ее реполяризации, что задерживает этот процесс примерно на секунду до возникновения очередного потенциала действия? Ответ можно найти при внимательном рассмотрении кривой калиевой проводимости на **рис. 5–14**. Видно, что к концу каждого потенциала действия и в течение короткого периода после него мембрана становится высокопроницаемой для ионов калия. Избыточный выход ионов калия выносит множество положительных зарядов наружу мембраны, приводя к значительному увеличению отрицательного заряда с внутренней стороны мембраны. Это

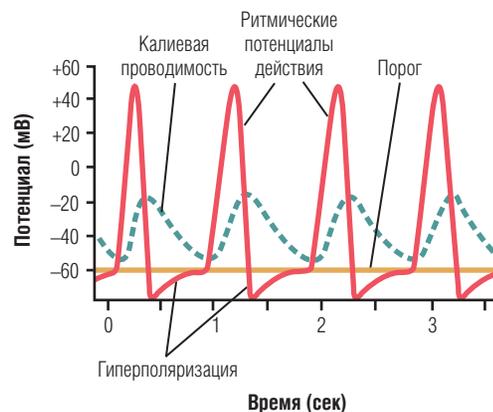


Рис. 5–14

Ритмические потенциалы действия, аналогичные потенциалам, регистрируемым в водителе ритма сердца. Очевидна их связь с калиевой проводимостью и гиперполяризацией

продолжается почти секунду после завершения предшествующего потенциала действия, что приближает мембранный потенциал к уровню потенциала Нернста для калия. Такое изменение потенциала, называемое *гиперполяризацией*, показано на **рис. 5–14**. На фоне этого состояния повторное возбуждение не происходит. Однако, как видно на рисунке, избыточное увеличение калиевой проводимости (и состояние гиперполяризации) после каждого потенциала действия постепенно исчезает, что позволяет мембранному потенциалу вновь повышаться до *порога* возбуждения. В этот момент появляется *новый* потенциал действия, и процесс повторяется.

ОСОБЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ В НЕРВНЫХ СТВОЛАХ

Миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна. На **рис. 5–15** показан поперечный срез типичного небольшого нерва. На срезе видно много крупных нервных волокон, занимающих большую часть среза. При внимательном рассмотрении между крупными волокнами можно обнаружить множество очень мелких волокон. Крупные волокна миелинизированы, а мелкие нет. В среднем нервный ствол содержит в 2 раза больше *немиелинизированных* (безмякотных) нервных волокон, чем *миелинизированных* (мякотных).

На **рис. 5–16** показано типичное миелинизированное волокно. Центральной его частью является *аксон*, по мембране которого проводится

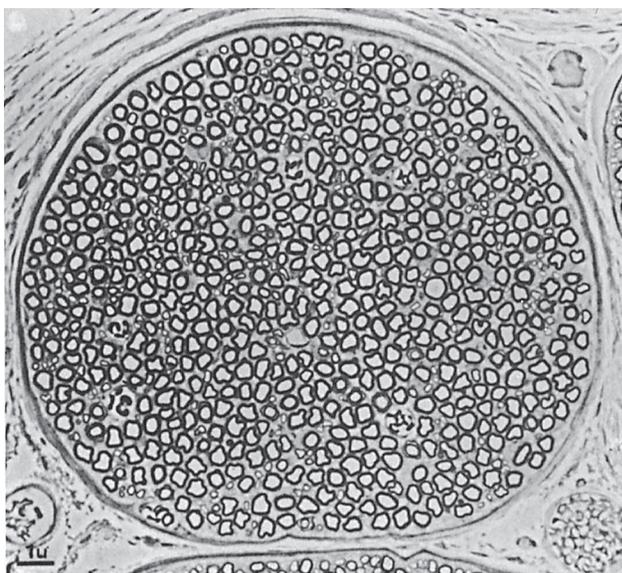


Рис. 5–15

Поперечное сечение небольшого нервного ствола, содержащего миелинизированные и немиелинизированные волокна

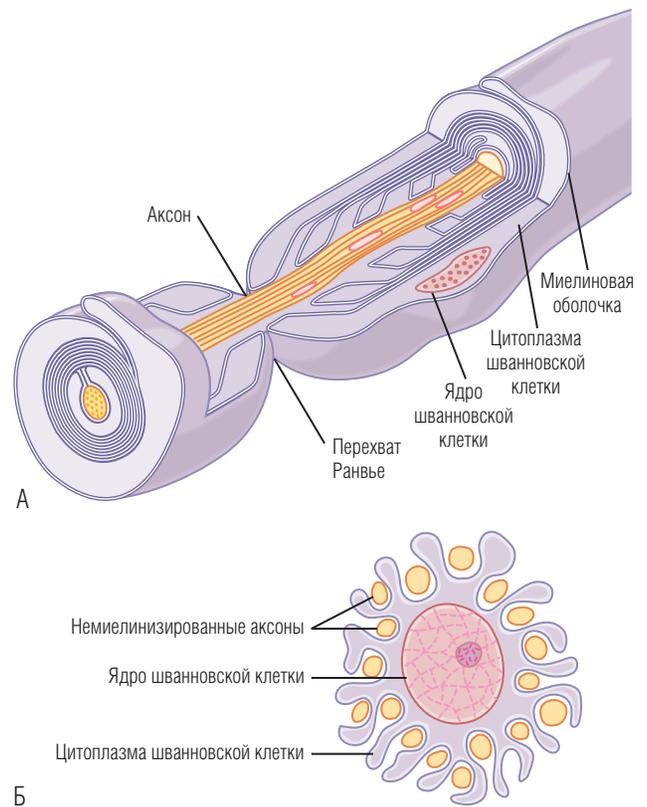


Рис. 5–16

Значение шванновских клеток для изоляции нервных волокон. **(А)** Охватывание крупного аксона мембраной шванновской клетки формирует миелиновую оболочку миелинизированного нервного волокна. **(Б)** Частичное охватывание многих немиелинизированных нервных волокон мембраной и цитоплазмой шванновской клетки (поперечное сечение) [Leeson TS, Leeson R. Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1979 – А]

потенциал действия. Аксон заполнен *аксоплазмой* (вязкой внутриклеточной жидкостью) и окружен *миелиновой оболочкой*, которая часто намного толще аксона. Вдоль миелиновой оболочки примерно через каждые 1–3 мм располагаются *перехваты Ранвье*.

Миелиновую оболочку вокруг аксона формируют шванновские клетки. Мембрана шванновской клетки сначала охватывает аксон, затем клетка многократно вращается вокруг аксона, образуя многочисленные мембранные слои, содержащие липидное вещество *сфингомиелин*. Это вещество является отличным изолятором и снижает ионный ток через мембрану аксона примерно в 5000 раз. Между каждыми двумя последовательно расположенными шванновскими клетками по ходу аксона остается маленькая неизолированная область длиной *всего 2–3 мкм*, где ионы могут свободно переходить через мембрану аксона из внеклеточной жидкости во внутриклеточную и обратно. Эту область называют *перехватом Ранвье*.

Сальтаторное проведение в миелиновых волокнах от перехвата к перехвату. Ионы практически не могут проходить через толстую миелиновую оболочку мягкотных волокон, однако легко диффундируют через перехваты Ранвье. Следовательно, потенциалы действия возникают *только в перехватах Ранвье* и проводятся от перехвата к перехвату (рис. 5–17). В этом случае электрический ток течет через внеклеточную жидкость снаружи миелиновой оболочки, а также через аксоплазму внутри аксона от перехвата к перехвату, следовательно возбуждая один перехват за другим. Нервный импульс как бы прыгает вдоль волокна, поэтому такое проведение называют *сальтаторным (скачкообразным) проведением*.

Сальтаторное проведение имеет два преимущества. Во-первых, заставляя процесс деполяризации «прыгать» через большие промежутки вдоль аксона, этот механизм повышает скорость проведения в миелинизированных волокнах в 5–50 раз. Во-вторых, сальтаторное проведение сохраняет энергию для аксона, поскольку деполяризуются только перехваты, что позволяет приблизительно в 100 раз снизить потерю ионов по сравнению с возможными потерями в других условиях. В связи с этим снижаются траты энергии, необходимые для восстановления трансмембранной разности концентраций ионов натрия и калия после серии нервных импульсов.

Отличная изоляция, обеспечиваемая миелиновой оболочкой, и 50-кратное снижение мембранной емкости позволяют также осуществлять реполяризацию путем перемещения очень незначительного количества ионов.

Скорость проведения в нервных волокнах. Скорость проведения потенциалов действия в нервных волокнах варьирует от 0,25 м/сек в очень тонких немиелинизированных волокнах до 100 м/сек в очень толстых миелинизированных волокнах.

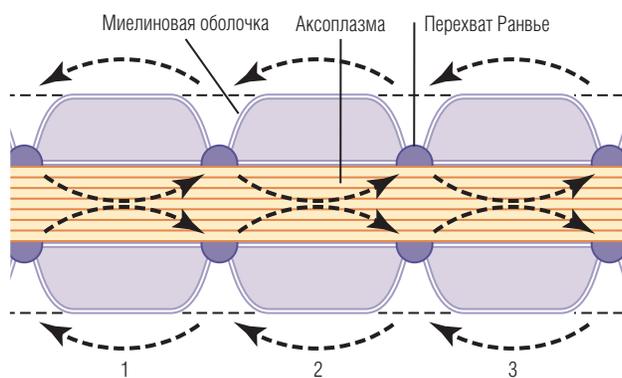


Рис. 5–17

Сальтаторное проведение по миелинизированному аксону. Стрелки указывают направление движения электрического тока от перехвата к перехвату

ВОЗБУЖДЕНИЕ — ПРОЦЕСС ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

По существу, любой фактор, способный вызвать диффузию достаточного количества ионов натрия через мембрану внутрь клетки, может запустить процесс открытия потенциал-зависимых натриевых каналов. Это возможно в результате влияний на мембрану *механических, химических или электрических стимулов*. Все они могут генерировать потенциалы действия в нервах или мышцах в разных участках тела: механическое давление возбуждает сенсорные нервные окончания в коже, химические нейромедиаторы передают сигналы от одного нейрона к другому в головном мозге, электрический ток передает сигналы между прилежащими мышечными клетками в сердце и кишечнике. Чтобы понять процесс возбуждения, обсудим принципы электрической стимуляции.

Возбуждение нервного волокна отрицательно заряженным металлическим электродом. В условиях эксперимента обычным способом возбуждения нерва или мышцы является электрическая стимуляция через размещенные на их поверхности два небольших электрода, один из которых — отрицательный, другой — положительный. При прохождении электрического тока мембрана стимулируется в области отрицательного электрода.

Рассмотрим причины влияния отрицательного электрода. Вспомните, что потенциал действия инициируется открытием потенциал-зависимых натриевых каналов, а эти каналы, как известно, открываются при снижении нормального потенциала покоя мембраны. Ток отрицательного электрода снижает положительный потенциал на наружной стороне мембраны, приближая его к отрицательному значению потенциала на внутренней стороне мембраны. Это уменьшает трансмембранную разность потенциалов и открывает натриевые каналы, в результате возникает потенциал действия. Напротив, у положительного электрода, где на наружную поверхность мембраны нерва попадают положительные заряды, трансмембранная разность потенциалов повышается и возникает гиперполяризация — состояние, снижающее возбудимость, что не способствует развитию потенциала действия.

Порог возбуждения и локальные потенциалы. Слабый отрицательный электрический стимул может не возбудить волокно. Однако при усилении стимула наступает момент, когда возбуждение возникает. На рис. 5–18 показано влияние последовательно наносимых стимулов возрастающей силы. Очень слабый стимул в точке А изменяет мембранный потенциал с -90 до -85 мВ, но этого изменения недостаточно для развития автоматических регенеративных процессов, необходимых для возникновения потенциала действия.

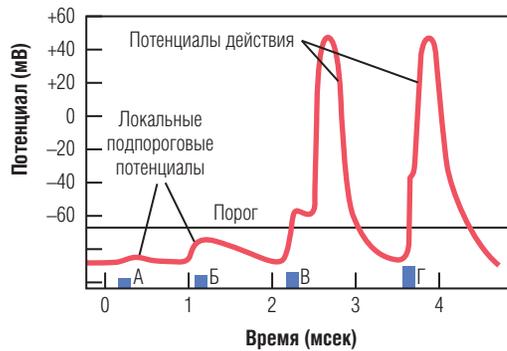


Рис. 5–18

Значение увеличения силы стимула для возникновения потенциала действия. Развитие локальных подпороговых потенциалов в ответ на стимулы, сила которых ниже порогового значения, необходимого для появления потенциала действия

В точке Б сила стимула больше, однако интенсивность его все же недостаточна. Тем не менее каждый из этих слабых стимулов вызывает местное изменение мембранного потенциала длительностью в 1 мсек и более. Местные изменения потенциала называют *локальными потенциалами*, но, если они не способны вызвать потенциал действия, их называют *подпороговыми потенциалами*. В точке В на рис. 5–18 стимул еще сильнее. На этот раз локальный потенциал достиг минимального уровня, необходимого для возникновения потенциала действия, называемого *пороговым уровнем*, однако потенциал действия возникает лишь после короткого латентного периода. В точке Г стимул еще сильнее, амплитуда локального потенциала больше, и потенциал действия возникает после более короткого латентного периода.

Следовательно, даже очень слабый стимул вызывает местные изменения мембранного потенциала, но интенсивность локального потенциала должна подняться до порогового уровня, прежде чем возникнет потенциал действия.

РЕФРАКТЕРНЫЙ ПЕРИОД

В возбудимой ткани невозможно вызвать новый потенциал действия, пока мембрана возбужденного волокна остается деполяризованной после предыдущего потенциала действия. Снижение способности ткани к возбуждению называют *рефрактерным периодом*. Это связано с тем, что вскоре после возникновения потенциала действия натриевые и/или кальциевые каналы инактивируются, и возбуждающий сигнал, действующий на ткань в этот момент, не может открыть инактивационные ворота. Единственным условием для их повторного открытия является возврат мембранного потенциала к исходному или

близкому к исходному уровню. Затем в течение небольшой доли секунды инактивационные ворота каналов открываются, и становится возможным развитие нового потенциала действия.

Период, в течение которого невозможно вызвать второй потенциал действия даже сильным стимулом, называют *абсолютным рефрактерным периодом*. Для крупных миелинизированных нервных волокон этот период составляет примерно 1/2500 сек. Легко рассчитать, что такое волокно может максимально передавать около 2500 имп/сек.

Снижение возбудимости стабилизаторами и местными анестетиками

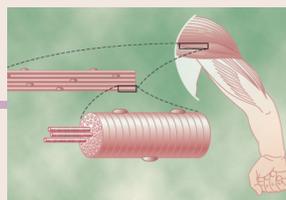
Помимо факторов, повышающих возбудимость нервного волокна, существуют *мембраностабилизирующие факторы, способные снизить возбудимость*. Например, высокая концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости уменьшает проницаемость мембраны для ионов натрия, снижая возбудимость. В связи с этим ионы кальция называют *стабилизатором*.

Местные анестетики. К наиболее важным стабилизаторам относят многие вещества, используемые в клинике в качестве местных анестетиков, включая *прокаин* и *тетракаин*. Большинство из этих веществ действуют непосредственно на активационные ворота натриевых каналов, затрудняя их открытие, что сопровождается снижением возбудимости мембран. После снижения возбудимости до уровня, при котором отношение *амплитуды потенциала действия к порогу возбуждения* (называемое *фактором надежности*) опускается ниже 1,0, импульсы по анестезированному нерву не проходят.

Литература

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
- Bean BP. The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci* 8:451, 2007.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalakakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev* 89:847, 2009.
- Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K. Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron* 61:820, 2009.
- Dai S, Hall DD, Hell JW. Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. *Physiol Rev* 89:411, 2009.
- Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al. *Axon physiology*. *Physiol Rev* 91:555, 2011.
- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12:139, 2011.
- Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci* 14:49, 2013.
- Hodgkin AL, Huxley AF. Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
- Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 84:431, 2004.
- Luján R, Maylie J, Adelman JP. New sites of action for GIRK and SK channels. *Nat Rev Neurosci* 10:475, 2009.

- Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 83:117, 2003.
- Poliak S, Peles E. The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci* 12:968, 2003.
- Rasband MN. The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. *Nat Rev Neurosci* 11:552, 2010.
- Ross WN. Understanding calcium waves and sparks in central neurons. *Nat Rev Neurosci* 13:157, 2012.
- Schafer DP, Rasband MN. Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier. *Curr Opin Neurobiol* 16:508, 2006.
- Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS. Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. *Physiol Rev* 88:1407, 2008.



Сокращение скелетной мышцы

Около 40% массы тела человека составляют скелетные мышцы, и, вероятно, 10% приходится на долю гладких мышц и мышцы сердца (*миокард*). Некоторые из основных принципов сокращения являются общими для всех типов мышц. Эта глава посвящена в основном функции скелетных мышц; особые функции гладких мышц обсуждаются в [главе 8](#), а сердечная мышца рассматривается в [главе 9](#).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

ВОЛОКНО СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

На [рис. 6–1](#) показана схема организации скелетной мышцы. Все скелетные мышцы содержат множество волокон диаметром от 10 до 80 мкм, каждое из этих волокон состоит из последовательно соединенных более мелких элементов.

В большинстве скелетных мышц каждое волокно вытянуто во всю длину мышцы и, за исключением примерно 2% волокон, иннервируется лишь одним нервным окончанием обычно вблизи середины волокна.

Сарколемма. Это тонкая мембрана, окружающая волокно скелетной мышцы. Сарколемма состоит из клеточной мембраны, называемой *плазматической мембраной*, и наружной оболочки, состоящей из тонкого слоя полисахаридного материала, который содержит множество тонких коллагеновых нитей. На концах мышечного волокна поверхностный слой сарколеммы сливается с сухожильными волокнами. Сухожильные волокна, в свою очередь, собираются в пучки и формируют мышечные сухожилия, которые соединяют мышцы с костями.

Миофибриллы состоят из актиновых и миозиновых филаментов. Каждое мышечное волокно содержит от

нескольких сотен до нескольких тысяч *миофибрилл* (см. [рис. 6–1В](#)). Каждая миофибрилла (см. [рис. 6–1Г, Д](#)) собрана примерно из 1500 *миозиновых филаментов* и 3000 *актиновых филаментов*, представляющих собой большие полимеризованные молекулы белка, ответственные за мышечное сокращение. Филаменты в продольном сечении показаны на электронной микрофотографии ([рис. 6–2](#)) и представлены схематически на [рис. 6–1Д–М](#). Толстые филаменты — *миозиновые*, тонкие — *актиновые*.

Обратите внимание, что на [рис. 6–1Д](#) актиновые и миозиновые филаменты частично перекрываются, в связи с чем миофибриллы имеют чередующиеся светлые и темные полосы (см. [рис. 6–2](#)). Светлые полосы, содержащие только актиновые филаменты, называют *I-полосками*, поскольку они *изотропны* в поляризованном свете. Темные полосы содержат миозиновые филаменты и концы актиновых филаментов, которые частично накладываются на миозиновые филаменты. Эти полосы называют *A-полосками*, поскольку они *анизотропны* в поляризованном свете.

На [рис. 6–1Д](#) и **М** видны маленькие выступы по сторонам миозиновых филаментов. Это так называемые *поперечные мостики*. Их взаимодействие с актиновыми филаментами лежит в основе мышечного сокращения.

На [рис. 6–1Д](#) показано также, что концы актиновых филаментов прикреплены к *Z-дису*. Отсюда актиновые филаменты распространяются в обе стороны, проходя между миозиновыми филаментами. *Z-диск*, который состоит из нитевидных белков, отличающихся от актиновых и миозиновых филаментов, проходит в поперечном направлении через миофибриллу, а также через все мышечное волокно, переходя от одной миофибриллы к другой, скрепляя их между собой. В связи с этим целое мышечное волокно,

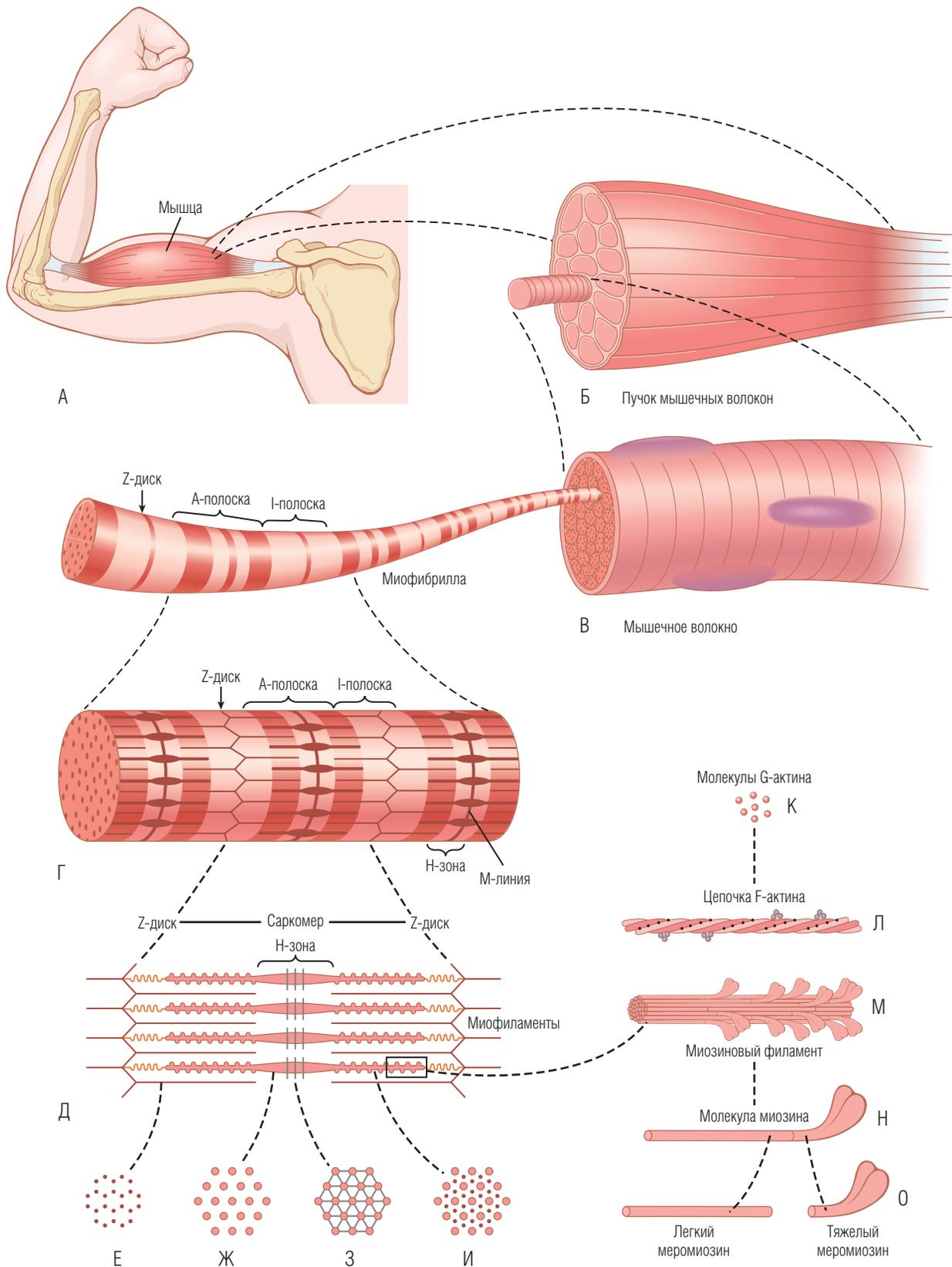


Рис. 6-1

(А-О) Организация скелетной мышцы от макроscopicкого до молекулярного уровня (Е, Ж, З, И – поперечное сечение на указанном уровне)

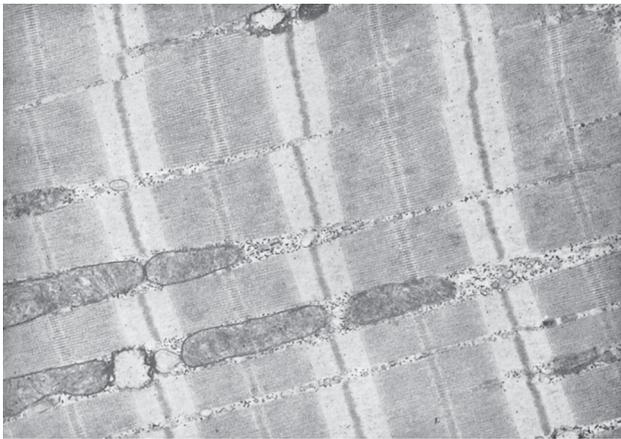


Рис. 6–2

Электронная микрофотография миофибриллы, демонстрирующая расположение актиновых и миозиновых филаментов. Видны митохондрии, лежащие между миофибриллами [Fawcett DW. The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981]

как и отдельные миофибриллы, имеет светлые и темные полосы. Эти полосы придают скелетным и сердечной мышцам характерный полосатый вид.

Часть миофибриллы (или целого мышечного волокна), расположенную между двумя последовательными Z-дисками, называют *саркомером*. В сокращенном мышечном волокне, показанном внизу **рис. 6–5**, длина саркомера равна примерно 2 мкм. При такой длине саркомера актиновые филаменты полностью перекрывают миозиновые, кончики актиновых филаментов начинают перекрывать друг друга и мышца способна генерировать максимальную силу сокращения (см. далее).

Нитевидные молекулы титина удерживают актиновые и миозиновые филаменты на месте. Параллельное расположение актиновых и миозиновых филаментов обеспечивается с помощью большого количества нитевидных молекул белка, называемого *титином* (**рис. 6–3**). Молекула титина имеет молекулярную массу около 3 000 000, что делает ее одной из самых крупных молекул белка в организме. Кроме того, поскольку молекула титина волокнистая, она *очень упруга*.

Молекулы титина образуют каркас, удерживающий актиновые и миозиновые филаменты в положении, обеспечивающем нормальную работу сократительного аппарата саркомера.

Один конец молекулы титина, прикрепленный к Z-дису, эластичный и действует как пружина, изменяя свою длину при сокращении и расслаблении саркомера. Другим концом молекула титина тесно связана с толстым миозиновым филаментом. Молекула титина, по видимому, является матрицей для начального

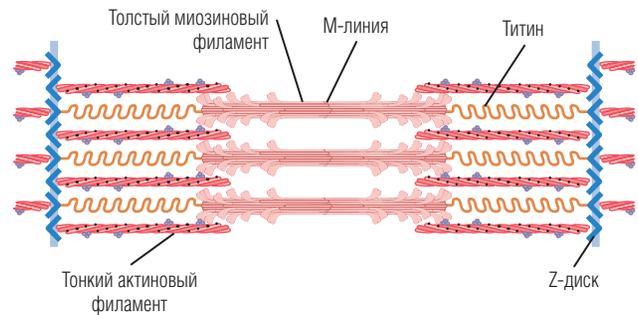


Рис. 6–3

Организация белков в саркомере. Каждая молекула титина тянется от Z-диска до М-линии. Одним концом молекула титина тесно связана с толстым миозиновым филаментом, другой конец молекулы титина действует как пружина, изменяя свою длину при сокращении и расслаблении саркомера

формирования участков сократительных филаментов саркомера, особенно миозиновых.

Саркоплазма. В каждом мышечном волокне многочисленные миофибриллы расположены рядом, бок о бок. Пространство между ними заполнено внутриклеточной жидкостью, содержащей большое количество ионов калия (K^+), магния (Mg^{2+}) и фосфатов, а также множество ферментов. Эту жидкость называют *саркоплазмой*. Кроме того, есть огромное количество *митохондрий*, располагающихся параллельно миофибриллам. Митохондрии снабжают сокращающиеся миофибриллы большим количеством энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

Саркоплазматический ретикулум. В саркоплазме, которая окружает миофибриллы каждого мышечного волокна, есть хорошо развитый специализированный эндоплазматический ретикулум (**рис. 6–4**), называемый *саркоплазматическим ретикулумом*. Он имеет структуру, исключительно важную для хранения, выделения и обратного захвата кальция и, следовательно, для регуляции мышечного сокращения (**см. главу 7**). Саркоплазматический ретикулум особенно развит в быстро сокращающихся мышечных волокнах.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Выделяют несколько последовательных этапов запуска и осуществления мышечного сокращения.

1. Потенциал действия распространяется по двигательному нервному волокну до его окончаний на мышечных волокнах.
2. Каждое нервное окончание секретирует небольшое количество нейромедиатора *ацетилхолина*.

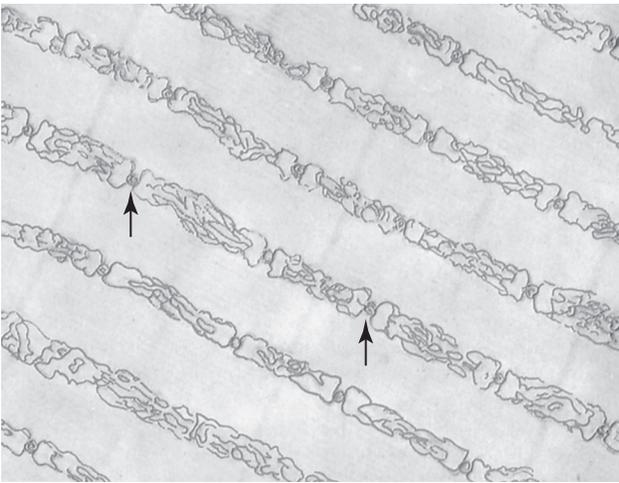


Рис. 6-4

Саркоплазматический ретикулум с системой L-трубочек, параллельных миофибриллам. Показаны также T-трубочки (стрелки) в поперечном сечении, которые отвечают за проведение электрического сигнала в центр мышечного волокна [Fawcett DW. The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981]

3. Ацетилхолин действует на ограниченную область мембраны мышечного волокна, открывая ацетилхолин-управляемые каналы, проходящие сквозь молекулы белка, встроенные в мембрану.
4. Открытие ацетилхолин-управляемых каналов позволяет большому количеству ионов натрия (Na^+) диффундировать внутрь мышечного волокна. В результате происходит локальная деполяризация, которая вызывает открытие потенциал-зависимых натриевых каналов, что ведет к возникновению потенциала действия на мембране.
5. Потенциал действия проводится по мембране мышечного волокна так же, как и по мембране нервного волокна.
6. Потенциал действия деполяризует мембрану мышечного волокна, и большая часть возникающего при этом электричества течет через центр мышечного волокна. Это ведет к выделению из саркоплазматического ретикулума большого количества ионов кальция (Ca^{2+}), которые в нем хранятся.
7. Ионы кальция инициируют силы сцепления между актиновыми и миозиновыми филаментами, вызывающие скольжение их относительно друг друга, что и составляет основу мышечного сокращения.
8. Спустя долю секунды с помощью кальциевого насоса в мембране саркоплазматического ретикулума ионы кальция закачиваются обратно и сохраняются в ретикулуме до появления нового потенциала действия. Удаление ионов кальция от миофибрилл ведет к прекращению мышечного сокращения.

Далее подробно обсудим молекулярные механизмы мышечного сокращения.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Мышечное сокращение осуществляется посредством скольжения филаментов. На рис. 6-5 показан основной механизм мышечного сокращения. В расслабленном состоянии концы актиновых филаментов, отходящие от двух последовательных Z-дисков, перекрываются лишь незначительно. В сокращенном состоянии актиновые филаменты втягиваются внутрь между миозиновыми таким образом, что их концы максимально перекрывают друг друга. При этом Z-диски притягиваются актиновыми филаментами к концам миозиновых филаментов. Таким образом, мышечное сокращение осуществляется посредством *скольжения филаментов*.

Что заставляет актиновые филаменты скользить внутрь миозиновых филаментов? Это связано с действием сил, генерируемых при взаимодействии поперечных мостиков, идущих от миозиновых филаментов, с актиновыми филаментами. В условиях покоя эти силы не проявляются, однако распространение потенциала действия вдоль мышечного волокна приводит к выделению из саркоплазматического ретикулума большого количества ионов кальция, которые быстро окружают миофибриллы. В свою очередь, ионы кальция активируют силы взаимодействия между актиновыми и миозиновыми филаментами, в результате начинается сокращение. Для осуществления процесса сокращения необходима энергия. Ее источником яв-

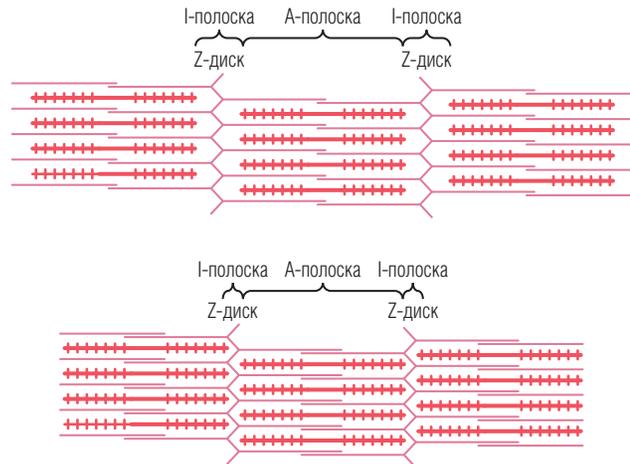


Рис. 6-5

Миофибрилла в расслабленном состоянии (вверху) и сокращенном состоянии (внизу). Видно, что при сокращении актиновые филаменты (розовые) входят в пространства между миозиновыми филаментами (красные) и Z-диски сближаются

ляются высокоэнергетические связи молекулы АТФ, которая разрушается до АДФ с высвобождением энергии. В следующих разделах мы приведем известные детали молекулярных процессов сокращения.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ ФИЛАМЕНТОВ

Миозиновый филамент. Этот филамент состоит из множества молекул миозина. Молекулярная масса каждой молекулы составляет около 480 000. На **рис. 6–6А** показана отдельная молекула миозина; на **рис. 6–6Б** — объединение многих молекул миозина в **миозиновый филамент**, а также взаимодействие одной стороны этого филамента с концами двух актиновых филаментов.

В состав молекулы миозина входят 6 полипептидных цепочек: 2 *тяжелые цепочки* с молекулярной массой около 200 000 каждая и 4 *легкие цепочки* с молекулярной массой около 20 000 каждая. Тяжелые цепочки закручиваются вокруг друг друга и формируют двойную спираль, которую называют *миозиновым хвостом*. На одном конце двойной спирали обе тяжелые цепочки изгибаются в противоположных направлениях, формируя глобулярные полипептидные структуры, называемые *миозиновыми головками*. Таким образом, на этом конце двойной спирали молекулы миозина есть 2 миозиновые головки. В состав миозиновых головок входят 4 легкие цепочки (по 2 для каждой тяжелой цепочки),

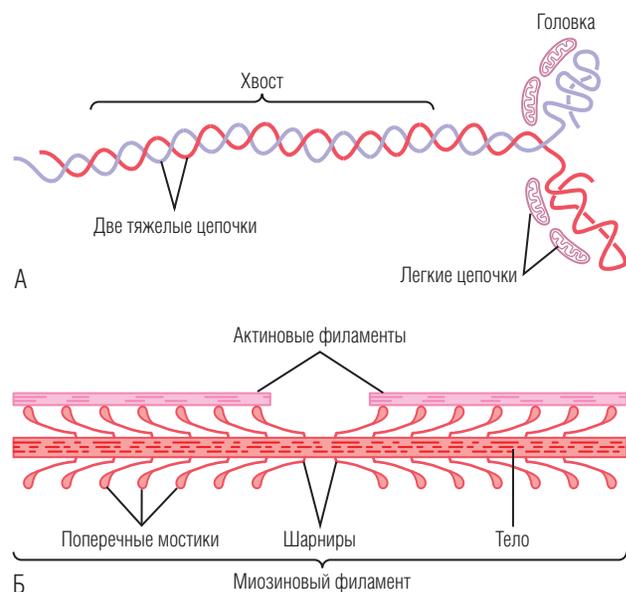


Рис. 6–6

(А) Молекула миозина. (Б) Объединение многих молекул миозина в один миозиновый филамент. Показаны также поперечные мостики и взаимодействие миозиновых головок с прилежащими актиновыми филаментами

которые помогают регулировать функцию миозиновых головок во время мышечного сокращения.

Миозиновый филамент состоит из 200 или более отдельных молекул миозина. Центральная часть одного филамента показана на **рис. 6–6Б**. Миозиновые хвосты объединяются, формируя *тело* филамента, а многочисленные миозиновые головки выдаются наружу по сторонам тела. Кроме того, в сторону выступает часть хвоста каждой молекулы миозина, образуя *плечо*, которое выдвигает миозиновую головку от тела. Плечи и головки вместе называют *поперечными мостиками*. Каждый поперечный мостик может сгибаться в двух точках, называемых *шарнирами*. Один из них расположен в месте, где плечо отходит от тела миозинового филамента, другой — где миозиновая головка крепится к плечу. Движение плеча позволяет миозиновой головке либо выдвигаться далеко от тела миозинового филамента, либо приближаться к телу. Так миозиновые головки участвуют в процессе сокращения.

Общая длина каждого миозинового филамента остается постоянной и составляет почти 1,6 мкм. В центре миозинового филамента на протяжении 0,2 мкм поперечных мостиков нет, поскольку снабженные шарнирами плечи отходят в стороны от центра.

Миозиновый филамент сплетен таким образом, что каждая последующая пара поперечных мостиков смещается по оси относительно предыдущей на 120° , что обеспечивает распределение поперечных мостиков во всех направлениях вокруг филамента.

АТФазная активность миозиновой головки. У миозиновой головки есть и другая особенность, необходимая для мышечного сокращения: миозиновая головка функционирует как *фермент АТФаза*. Это позволяет миозиновой головке расщеплять АТФ и использовать энергию, выделяемую при расщеплении высокоэнергетической фосфатной связи, для процесса сокращения (см. далее).

Актиновый филамент. Актиновый филамент состоит из молекул *актина*, *тропомиозина* и *тропоина*. Основой актинового филамента являются 2 цепочки молекулы *F-актина* (**рис. 6–7**). Эти цепочки закручиваются в спираль так же, как и цепочки молекулы миозина.

Каждая цепочка F-актина состоит из полимеризованных молекул *G-актина* молекулярной массой около 42 000. К каждой молекуле G-актина прикреплена 1 молекула аденозиндифосфата (АДФ). Полагают, что эти молекулы АДФ являются активными участками на актиновых филаментах, с которыми взаимодействуют поперечные мостики миозиновых филаментов, обеспечивая мышечное сокращение. Активные

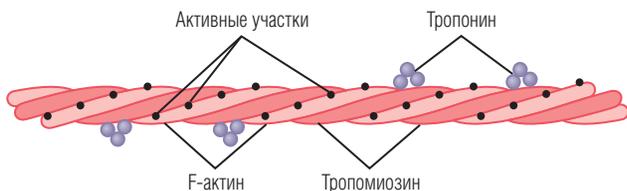


Рис. 6–7

Актиновый филамент, состоящий из двух цепочек молекул F-актина и двух цепочек молекул тропомиозина, расположенных в желобках между цепочками молекул F-актина. К одному концу каждой молекулы тропомиозина прикреплен тропонин, который запускает сокращение

участки на обеих цепочках двойной спирали F-актина расположены со смещением таким образом, что вдоль всей поверхности актинового филамента встречается один активный участок примерно через каждые 2,7 нм.

Длина каждого актинового филамента около 1 мкм. Основания актиновых филаментов прочно встроены в Z-диски; концы этих филаментов выступают в обоих направлениях, располагаясь в пространстве между молекулами миозина, как показано на рис. 6–5.

Тропомиозин. Актиновый филамент также содержит белок *тропомиозин*. Каждая молекула тропомиозина имеет молекулярную массу 70 000 и длину 40 нм. Эти молекулы спирально оплетают цепочку F-актина. В состоянии покоя молекулы тропомиозина располагаются поверх активных участков актиновых филаментов, препятствуя их взаимодействию с миозиновыми филаментами, лежащими в основе сокращения.

Тропонин и его роль в мышечном сокращении. По ходу молекул тропомиозина к ним периодически прикрепляются молекулы *тропонина*. Этот белок представляет собой комплекс трех слабосвязанных белковых субъединиц, каждая из которых играет специфическую роль в регуляции мышечного сокращения. Одна из субъединиц (*тропонин I*) имеет высокое сродство к актину, другая (*тропонин T*) — к тропомиозину, третья (*тропонин C*) — к ионам кальция. Считают, что этот комплекс прикрепляет тропомиозин к актину. Как полагают, высокое сродство тропонина к ионам кальция инициирует процесс сокращения.

Взаимодействие одного миозинового филамента, двух актиновых филаментов и ионов кальция для осуществления сокращения

Торможение актинового филамента тропонин-тропомиозиновым комплексом. Актиновый филамент без тропонин-тропомиозинового комплекса в присутствии ионов магния и АТФ немедленно и прочно связывается с миозиновыми головками.

Однако при добавлении к актиновому филаменту тропонин-тропомиозинового комплекса связывания между актином и миозином не происходит. В связи с этим считают, что в расслабленной мышце активные участки нормального актинового филамента тормозятся либо физически закрыты тропонин-тропомиозиновым комплексом. В результате эти участки не могут прикрепляться к миозиновым головкам, чтобы вызвать сокращение.

Для осуществления сокращения сначала необходимо снять тормозное влияние тропонин-тропомиозинового комплекса.

Активация актинового филамента ионами кальция. В присутствии большого количества ионов кальция тормозное влияние тропонин-тропомиозинового комплекса на актиновые филаменты устраняется. Механизм этого торможения неизвестен, однако можно предположить следующее. Когда ионы кальция соединяются с тропонином C, каждая молекула которого прочно связывает до 4 ионов кальция, тропонин, вероятно, подвергается конформационному изменению. Это сопровождается появлением небольшого тянущего влияния на молекулу тропомиозина, и она продвигается глубже в желобок между двумя актиновыми филаментами. В результате активные участки актина «открываются», что позволяет им прикрепляться к миозиновым головкам, обеспечивая сокращение. Это гипотетический механизм, но он подчеркивает, что именно ионы кальция изменяют взаимодействие между тропонин-тропомиозиновым комплексом и актином, создавая новое состояние, приводящее к сокращению.

Взаимодействие активированного актинового филамента и поперечных мостиков. Как только ионы кальция активируют актиновый филамент, миозиновые головки прикрепляются к активным участкам актина, запуская процесс сокращения. Точный механизм, с помощью которого взаимодействие между поперечными мостиками и актином вызывает сокращение, остается теоретическим, но одной из гипотез, подтвержденной многочисленными данными, является *теория храпового механизма* (или *теория зубчатого колеса*).

Рис. 6–8 иллюстрирует храповой механизм мышечного сокращения. На рисунке показаны миозиновые головки двух поперечных мостиков, которые прикрепляются к активным участкам актинового филамента и отсоединяются от них. Предполагается, что в момент прикрепления миозиновой головки к активному участку происходят глубокие изменения внутримолекулярных сил между миозиновой головкой и плечом. Новое центрирование сил заставляет миозиновую головку наклониться к плечу и потянуть за собой актиновый филамент. Этот наклон

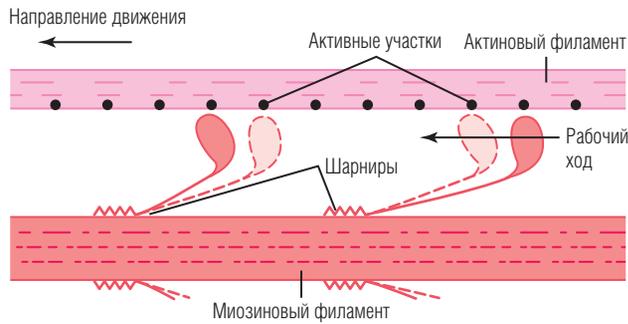


Рис. 6–8

Храповой механизм сокращения мышцы

называют *рабочим ходом*. Сразу после наклона миозиновая головка автоматически отсоединяется от активного участка, затем возвращается в выпрямленное положение. В этом положении она соединяется с новым активным участком, расположенным далее вдоль актинового филамента. Затем миозиновая головка вновь сгибается, и актиновый филамент совершает следующий шаг. Таким образом миозиновые головки, сгибаясь и выпрямляясь, шаг за шагом продвигаются вдоль актинового филамента, притягивая концы двух соседних актиновых филаментов к центру миозинового филамента.

Предполагается, что каждый из поперечных мостиков работает независимо от других, непрерывно повторяя цикл присоединения и притягивания. Следовательно, теоретически чем больше поперечных мостиков контактируют с актиновым филаментом в определенный момент, тем больше сила сокращения.

АТФ как источник энергии для мышечного сокращения. Химические явления при движении миозиновых головок. При мышечном сокращении выполняется работа и расходуется энергия. Во время сокращения расщепляется много молекул АТФ с формированием АДФ. Чем больше работа, выполняемая мышцей, тем больше расщепляется АТФ. Это называют *эффектом Фена*. При этом, как полагают, происходит следующее.

1. До начала сокращения миозиновые головки связываются с АТФ. АТФазная активность миозиновой головки приводит к немедленному расщеплению АТФ, но продукты расщепления (АДФ и ион фосфата) остаются связанными с миозиновой головкой. В этом состоянии конформация головки такова, что она располагается перпендикулярно актиновому филаменту, но еще не прикрепляется к нему.
2. Когда тропонин-тропомиозиновый комплекс связывается с ионами кальция, открываются активные участки актинового филамента, и миозиновые головки соединяются с ними (см. рис. 6–8).

3. Связь между миозиновой головкой и активным участком на актиновом филаменте вызывает конформационное изменение в головке, заставляющее ее наклониться к плечу. Это обеспечивает *рабочий ход* для протягивания актинового филамента. Рабочий ход активируется энергией, хранящейся в миозиновой головке, как во «взведенной» пружине, за счет конформационного изменения, произошедшего ранее во время расщепления молекулы АТФ.
4. Наклон миозиновой головки позволяет высвободить АДФ и ион фосфата, соединенные с миозиновой головкой. К месту, от которого отделилась АДФ, прикрепляется новая молекула АТФ, что ведет к отсоединению миозиновой головки от актина.
5. После отсоединения миозиновой головки от актина новая молекула АТФ расщепляется и начинается следующий цикл. Энергия снова «взводит» головку в перпендикулярное положение, из которого она готова начать новый рабочий ход.
6. Когда «взведенная» головка с запасом энергии, извлеченной из расщепленной АТФ, связывается с новым активным участком на актиновом филаменте, она «разряжается», обеспечивая новый рабочий ход.

Процесс повторяется снова и снова до тех пор, пока актиновые филаменты не притянут Z-диски вплотную к концам миозиновых филаментов или пока нагрузка на мышцу не станет слишком большой для осуществления дальнейшей тяги.

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ПЕРЕКРЫТИЯ АКТИНОВЫХ И МИОЗИНОВЫХ ФИЛАМЕНТОВ НА НАПРЯЖЕНИЕ, РАЗВИВАЕМОЕ СОКРАЩАЮЩЕЙСЯ МЫШЦЕЙ

На рис. 6–9 демонстрируется влияние длины саркомера и степени перекрытия миозиновых и актиновых филаментов на напряжение, развиваемое сокращающимся мышечным волокном. Справа сверху показаны разные степени перекрытия миозиновых и актиновых филаментов при различной длине саркомера. В точке Г на кривой актиновый филамент по всей длине оттянут от конца миозинового филамента и перекрытия между актином и миозином отсутствует. В этом случае напряжение, развиваемое активированной мышцей, равно нулю. Затем по мере укорочения саркомера актиновый филамент начинает перекрывать миозиновый филамент и напряжение постепенно увеличивается до тех пор, пока длина саркомера не уменьшится примерно до 2,2 мкм. В этом случае актиновый филамент перекрывает все поперечные мостики

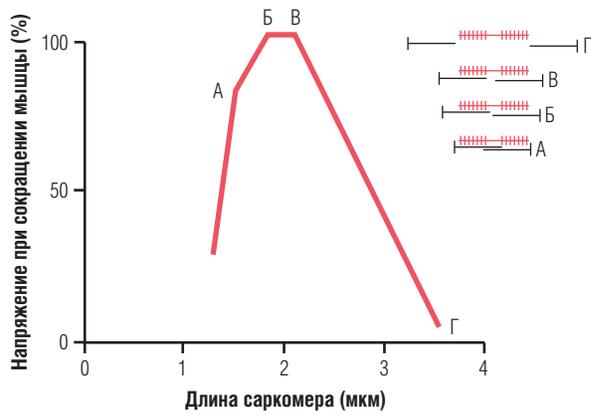


Рис. 6-9

Кривая «длина-напряжение» для одиночного саркомера в условиях изометрического сокращения. Видно, что максимальное напряжение развивается при длине саркомера 2,0–2,2 мкм. Вверху справа показано относительное расположение актиновых и миозиновых филаментов при разной длине саркомера соответственно точкам от А до Г [Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J Physiol 171:28P, 1964]

миозинового филамента, но еще не достигает его центра. При дальнейшем укорочении саркомер сохраняет максимальное напряжение до тех пор, пока длина саркомера не уменьшится до 2 мкм, что соответствует точке Б на кривой. В этом случае концы двух актиновых филаментов начинают перекрывать друг друга в дополнение к перекрытию миозиновых филаментов. По мере уменьшения длины саркомера от 2 мкм вплоть до 1,65 мкм, как в точке А, сила сокращения быстро уменьшается. В этой точке два Z-диска саркомера примыкают к концам миозиновых филаментов. Если осуществляется сокращение с целью еще большего укорочения саркомера, концы миозиновых филаментов изгибаются и, как видно на рисунке, сила сокращения приближается к нулю, однако вся мышца теперь сжата до своей минимальной длины.

Влияние длины мышцы на силу сокращения в целой интактной мышце. Верхняя кривая на рис. 6-10 подобна кривой на рис. 6-9, но показывает напряжение целой интактной мышцы, а не одиночного мышечного волокна. Целая мышца содержит большое количество соединительной ткани; кроме того, саркомеры в разных частях мышцы не всегда сокращаются с одинаковой силой. В результате данная кривая по сравнению с кривой для отдельного мышечного волокна имеет в определенной степени иные размерности, но демонстрирует ту же основную форму наклона в области *нормального диапазона сокращения*, отмеченного на рис. 6-10.

На рис. 6-10 видно, что при длине мышцы, соответствующей ее состоянию покоя (т.е. когда длина саркомера около 2 мкм), активация мыш-

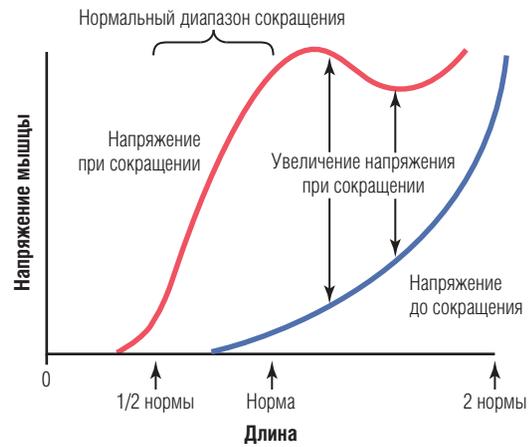


Рис. 6-10

Связь между длиной и напряжением мышцы до мышечного сокращения и во время него

цы приводит к ее сокращению, сила которого близка к максимальной. Однако *увеличение* напряжения, происходящее во время сокращения и называемое *активным напряжением*, снижается по мере растяжения мышцы за пределы ее нормальной длины (т.е. за пределы длины саркомера примерно в 2,2 мкм). Этот феномен демонстрируется на рисунке уменьшением длины стрелки при длине мышцы больше нормы.

Связь между скоростью сокращения и нагрузкой

Без нагрузки скелетная мышца сокращается быстро, достигая максимума примерно за 0,1 сек для усредненной мышцы. При наличии нагрузки по мере ее возрастания скорость сокращения постепенно снижается (рис. 6-11). Когда нагрузка возрастает до величины, равной максимальной силе, которую способна развить мышца, скорость сокращения становится нулевой, и в результате укорочения мышцы нет, несмотря на ее актив-

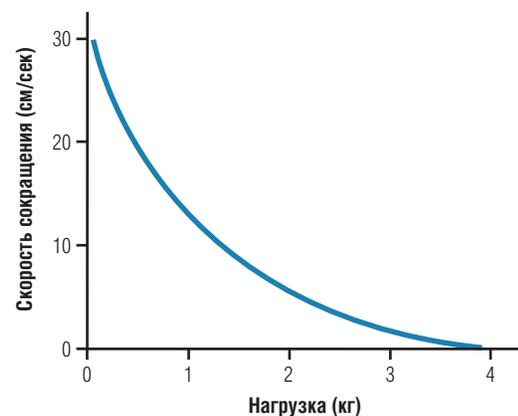


Рис. 6-11

Связь между нагрузкой и скоростью сокращения в скелетной мышце с поперечным сечением 1 см² и длиной 8 см

цию. Снижение скорости сокращения мышцы при увеличении нагрузки связано с тем фактом, что нагрузка на сокращающуюся мышцу противостоит силе, развиваемой мышцей при сокращении. Следовательно, общая сила, доступная для развития скорости укорочения, соответственно уменьшается.

ЭНЕРГЕТИКА МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬ ВО ВРЕМЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

При сокращении против нагрузки мышца выполняет *работу*. Это значит, что *энергия* перемещается от мышцы к внешней нагрузке, чтобы поднять объект до большей высоты или преодолеть сопротивление движению.

В математическом выражении работа определяется следующим уравнением:

$$W = L \times D,$$

где W — выполняемая работа; L — нагрузка; D — расстояние движения против нагрузки.

Источником энергии, необходимой для выполнения работы, являются химические реакции в мышечных клетках во время сокращения.

ТРИ ИСТОЧНИКА ЭНЕРГИИ ДЛЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Большая часть энергии, необходимой для мышечного сокращения, используется на приведение в действие храпового механизма, с помощью которого поперечные мостики тянут актиновые филаменты. Однако небольшое количество энергии нужно: (1) для откачивания ионов кальция из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум после завершения сокращения; (2) на активное перемещение ионов натрия и ионов калия через мембрану мышечного волокна с целью поддержания соответствующей ионной среды для распространения потенциалов действия.

Концентрации АТФ в мышечном волокне около 4 ммоль/л достаточно для поддержания максимального сокращения в течение не более 1–2 сек. АТФ расщепляется с формированием АДФ и выделением энергии, которая передается механизму сокращения мышечного волокна. В течение следующей доли секунды (см. главу 2) АДФ рефосфорилируется, формируя новую молекулу АТФ, что позволяет мышце продолжать свое сокращение. Существуют несколько источников энергии для восстановления АТФ.

Первым источником энергии, используемым для восстановления АТФ, является *фосфокреатин* — вещество с высокоэнергетической фосфатной связью, подобной связям АТФ. Высоко-

энергетическая фосфатная связь фосфокреатина имеет немного больше свободной энергии, чем каждая связь АТФ (см. главы 68, 73). Фосфокреатин немедленно расщепляется, и высвобожденная энергия вызывает связывание нового фосфатного иона с АДФ, восстанавливая АТФ. Однако общее количество фосфокреатина в мышечном волокне незначительно (лишь в 5 раз больше количества АТФ). Таким образом, общий запас энергии в виде АТФ и фосфокреатина в мышце способен обеспечить ее максимальное сокращение в течение лишь 5–8 сек.

Вторым важным источником энергии, используемым для восстановления как АТФ, так и фосфокреатина, является процесс расщепления *гликогена* (*гликолиз*), предварительно накопленного в мышечных клетках. Быстрое ферментативное разрушение гликогена до пировиноградной кислоты, а затем до молочной кислоты высвобождает энергию, которая используется для превращения АДФ в АТФ. Затем АТФ может непосредственно участвовать в обеспечении энергией дополнительного мышечного сокращения и восстановлении запасов фосфокреатина.

Механизм гликолиза имеет двойное значение. Во-первых, гликолитические реакции могут происходить даже при отсутствии кислорода, и мышечное сокращение может поддерживаться в течение нескольких секунд, а иногда более 1 мин, даже если доставка кислорода из крови невозможна. Во-вторых, скорость образования АТФ с помощью гликолиза примерно в 2,5 раза выше, чем при образовании АТФ в реакциях питательных веществ клетки с кислородом. Однако конечных продуктов гликолиза в мышечных клетках накапливается так много, что примерно через 1 мин гликолиз теряет способность поддерживать максимальное мышечное сокращение.

Третьим и решающим источником энергии является *окислительный метаболизм*, т.е. комбинирование кислорода с конечными продуктами гликолиза и различными другими клеточными питательными веществами с высвобождением энергии. *Более 95% всей энергии, используемой мышцей для непрерывного длительного сокращения, извлекается из этого источника.* Потребляемыми питательными веществами являются углеводы, жиры и белки. Для длительной максимальной мышечной активности, продолжающейся в течение многих часов, основная часть энергии поступает из жиров, а при мышечной активности длительностью 2–4 час до 50% энергии может поступать из накопленных углеводов. Механизмы этих энергетических процессов подробно обсуждаются в главах 68–73, а значение механизмов высвобождения энергии при занятиях спортом — в главе 85.

Эффективность мышечного сокращения. Эффективность двигателя или автомашины рассчитывают как процент потребляемой энергии, которая превращается в работу вместо тепла. В мышцах количество энергии, способной превращаться в работу, даже при наилучших условиях составляет менее 25% всей энергии, которая доставляется к мышце (химической энергии питательных веществ), остальные 75% превращаются в тепло. Причина такой низкой эффективности связана с тем, что примерно 50% энергии питательных веществ теряется во время образования АТФ, и только 40–45% энергии самой АТФ может позднее превратиться в работу.

Максимальная эффективность мышечного сокращения возможна только при сокращении с умеренной скоростью. При медленном мышечном сокращении либо без укорочения мышцы во время сокращения высвобождается небольшое количество *поддерживающего тепла*, хотя работа практически не выполняется, что снижает эффективность до нуля. Напротив, если сокращение слишком быстрое, большая часть энергии используется на преодоление трения внутри самой мышцы, что также снижает эффективность мышечного сокращения. Обычно максимальная эффективность развивается при скорости мышечного сокращения, составляющей около 30% максимальной.

ХАРАКТЕРИСТИКИ СОКРАЩЕНИЯ ЦЕЛОЙ МЫШЦЫ

Многие особенности сокращения мышцы можно продемонстрировать на примере *одиночных мышечных сокращений*. Такие сокращения вызывают с помощью одиночного электрического возбуждения нерва, иннервирующего мышцу, или короткого электрического раздражения самой мышцы, что ведет к развитию одиночного сокращения, продолжающегося долю секунды.

Изометрические и изотонические сокращения. Мышечное сокращение называют *изометрическим*, если мышца во время него не укорачивается, и *изотоническим* — если мышца укорачивается, но ее напряжение на протяжении всего сокращения остается постоянным. Системы для регистрации этих двух типов мышечного сокращения показаны на **рис. 6–12**.

В изометрической системе мышца сокращается без уменьшения своей длины (см. **рис. 6–12**, внизу), а в изотонической системе мышца укорачивается против фиксированной нагрузки (см. **рис. 6–12**, вверху) и поднимает груз. Сила изотонического сокращения мышцы зависит от величины нагрузки и инерции нагрузки, а сила изометрического сокращения мышцы от инерции нагрузки не зависит. В связи с этим при сравнении функциональных особенностей различных типов мышц чаще всего используют изометрическую систему.

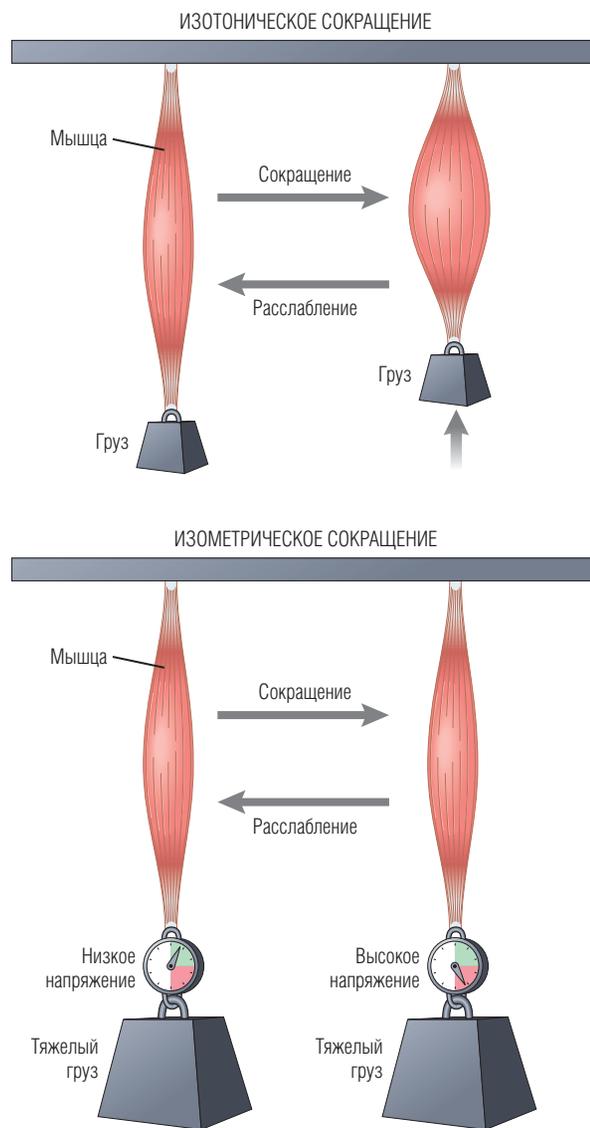


Рис. 6–12

Изотоническая и изометрическая системы регистрации мышечного сокращения. Изотоническое сокращение происходит, когда сила мышечного сокращения больше нагрузки и напряжение мышцы во время сокращения постоянно. Когда мышца сокращается, она укорачивается и перемещает груз. Изометрическое сокращение происходит, когда нагрузка больше силы мышечного сокращения. При сокращении мышца развивает напряжение, но ее общая длина не изменяется

Особенности одиночных изометрических сокращений, зарегистрированных от разных мышц. В теле человека есть много мышц разного размера — от очень маленькой стременной мышцы в среднем ухе, длиной в несколько миллиметров и диаметром около 1 мм, до очень большой четырехглавой мышцы, в 500 000 раз крупнее стременной. При этом диаметр волокон может быть маленьким (10 мкм) или большим (80 мкм). Наконец, энергетика мышечных сокращений значительно варьирует от одной мышцы к другой. Поэтому не удивительно, что механические характеристики сокращений разных мышц различаются.

На **рис. 6–13** показаны кривые регистрации изометрических сокращений трех типов скелетных мышц: глазной мышцы (длительность сокращения менее 1/50 сек), икроножной мышцы (длительность сокращения около 1/15 сек) и камбаловидной мышцы (длительность сокращения примерно 1/5 сек). Интересно, что эти длительности сокращений соответствуют функциям мышц. Движения глаз должны быть чрезвычайно быстрыми, чтобы поддерживать фиксацию на объекте для обеспечения четкого зрения. Икроножная мышца должна сокращаться умеренно быстро, чтобы обеспечить скорость движения нижней конечности, достаточную для бега или прыжков. Камбаловидная мышца в основном сокращается медленно для непрерывной длительной поддержки тела против силы тяжести.

Медленные и быстрые мышечные волокна. Как будет обсуждаться в **главе 85**, посвященной спортивной физиологии, каждая мышца тела состоит из совокупности так называемых *медленных* и *быстрых мышечных волокон*, а также волокон с переходными свойствами. В состав быстро реагирующих мышц, включая переднюю большеберцовую мышцу, входят в основном быстрые волокна и лишь небольшое число медленных. И наоборот, такие мышцы, как камбаловидная, которые реагируют медленным, но длительным сокращением, состоят главным образом из медленных волокон.

Медленные мышечные волокна (тип I, красные мышечные волокна) имеют следующие особенности: (1) меньше быстрых; (2) иннервируются более мелкими нервными волокнами; (3) отличаются от быстрых мышечных волокон более развитой системой кровеносных сосудов и капилляров для доставки большого количества кислорода; (4) содержат значительно больше

митохондрий для обеспечения высокой интенсивности окислительного метаболизма; (5) содержат большое количество миоглобина (железосодержащего белка, подобного гемоглобину эритроцитов), который связывается с кислородом и хранит его до момента, когда в нем возникнет потребность (это также значительно увеличивает скорость транспорта кислорода в митохондрии). Миоглобин придает медленным волокнам красноватый вид, поэтому их называют *красными мышечными волокнами*.

Быстрые мышечные волокна (тип II, белые мышечные волокна) имеют следующие особенности: (1) крупные, обеспечивают большую силу сокращения; (2) содержат хорошо развитый саркоплазматический ретикулум для быстрого выделения ионов кальция, которые инициируют сокращение; (3) содержат много гликолитических ферментов для быстрого высвобождения энергии путем гликолиза; (4) имеют сравнительно бедное кровоснабжение, поскольку окислительный метаболизм имеет второстепенное значение; (5) имеют меньше митохондрий, чем медленные мышечные волокна, также в связи с второстепенностью окислительного метаболизма. Из-за небольшого количества миоглобина в быстрых мышечных волокнах их называют *белыми мышечными волокнами*.

МЕХАНИКА СОКРАЩЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Моторная единица. Каждый мотонейрон, аксон которого покидает спинной мозг, иннервирует много мышечных волокон (количество их зависит от типа мышцы). Все мышечные волокна, которые иннервируются одним нервным волокном, называют *моторной единицей* (**рис. 6–14**). В целом небольшие и быстрореагирующие мышцы, управление которыми требует высокой точности, имеют большее количество нервных волокон на меньшее количество мышечных волокон. Например, в некоторых мышцах гортани на каждую моторную единицу приходится всего 2–3 мышечных волокна. Напротив, в крупных мышцах, не требующих тонкого контроля, например в камбаловидной мышце, в состав моторной единицы могут входить несколько сотен мышечных волокон. Средний показатель для всех мышц тела: приблизительно 80–100 мышечных волокон на моторную единицу.

В мышце волокна каждой моторной единицы не собираются в единый пучок, но частично заходят в другие моторные единицы в виде микропучков из 3–15 волокон. Такое переплетение позволяет отдельным моторным единицам при сокращении поддерживать друг друга, а не вести себя как совершенно обособленные сегменты.

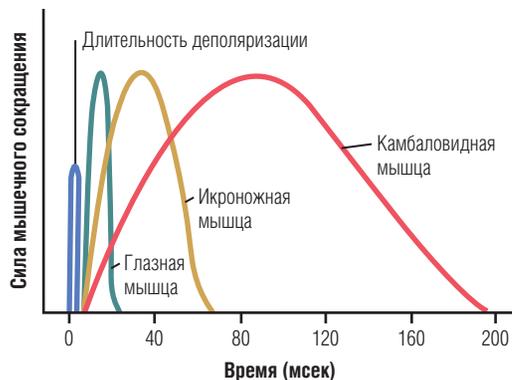


Рис. 6–13

Длительность изометрических сокращений различных типов скелетных мышц млекопитающих. Обратите внимание на короткий латентный период между деполяризацией и мышечным сокращением

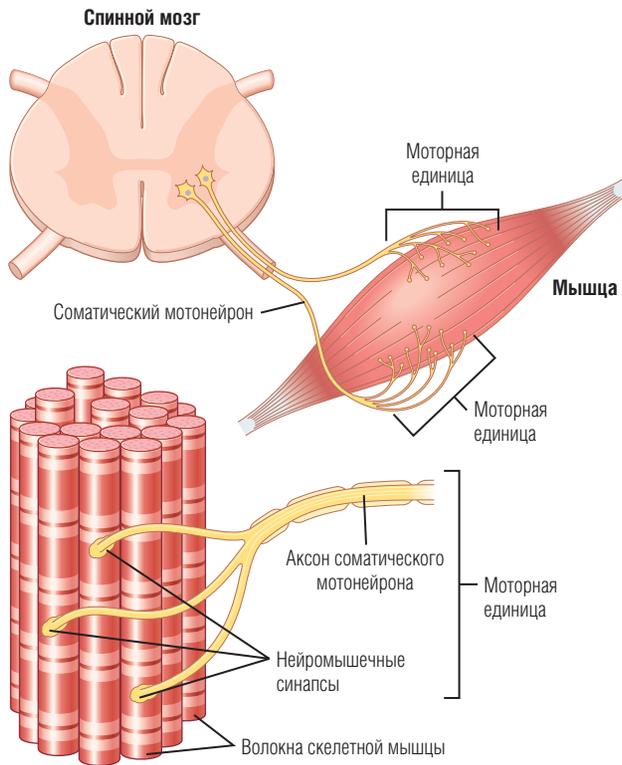


Рис. 6–14

Моторная единица состоит из мотонейрона и волокон скелетной мышцы, которые он иннервирует. Одиночный аксон мотонейрона может ветвиться, иннервируя отдельные мышечные волокна, которые функционируют вместе как единая группа. Каждое мышечное волокно иннервируется одним мотонейроном, а вся мышца может иннервироваться сотнями различных мотонейронов

Суммация. Суммация означает сложение отдельных одиночных сокращений, ведущее к увеличению интенсивности общего сокращения мышцы. Суммация осуществляется двумя путями: (1) увеличением количества моторных единиц, сокращающихся одновременно, что называют суммацией сокращений многих волокон; (2) увеличением частоты сокращений, что называют временной (частотной) суммацией сокращений, которая может привести к тетанизации.

Суммация сокращений многих волокон. Когда центральная нервная система посылает к мышце слабый сигнал, стимулируются преимущественно более мелкие, а не крупные моторные единицы. По мере увеличения силы сигнала начинают возбуждаться все более крупные моторные единицы, вплоть до самых крупных, часто имеющих сократительную силу, превышающую до 50 раз силу мельчайших единиц. Этот феномен называют принципом размера. Он важен, поскольку во время слабых сокращений мышцы позволяет изменять силу сокращения постепенно, «шаг за шагом». При необходимости разви-

тия сил большой величины «шаги» постепенно возрастают. Принцип размера основан на том, что более мелкие моторные единицы управляются тонкими двигательными нервными волокнами, т.е. аксонами небольших мотонейронов спинного мозга, которые по сравнению с крупными мотонейронами более возбудимы и, естественно, возбуждаются первыми.

Другое важное свойство суммации сокращений волокон: разные моторные единицы управляются спинным мозгом асинхронно, поэтому в сокращение вовлекаются поочередно, одна за другой, что обеспечивает плавное сокращение даже при низких частотах нервных сигналов.

Временная суммация и тетанизация. На рис. 6–15 показаны принципы временной суммации и тетанизации. Слева видны одиночные сокращения, возникающие одно за другим при низкой частоте стимуляции. При увеличении частоты стимуляции наступает момент, когда каждое новое сокращение возникает раньше, чем завершится предшествующее. В результате второе сокращение частично суммируется с первым, и с увеличением частоты стимуляции общая сила мышечного сокращения постепенно возрастает.

Когда частота стимуляции достигает критического уровня, последовательные сокращения становятся такими быстрыми, что сливаются друг с другом. Этот процесс называют тетанизацией. При дальнейшем небольшом увеличении частоты сила сокращения достигает своего максимума, и любое дополнительное увеличение частоты больше не приводит к усилению сокращения. Тетанизация происходит в связи с тем, что в саркоплазме мышечных волокон сохраняется достаточное количество кальция даже между потенциалами действия, поэтому полное состояние сокращения поддерживается без возможности какого-либо расслабления между потенциалами действия.

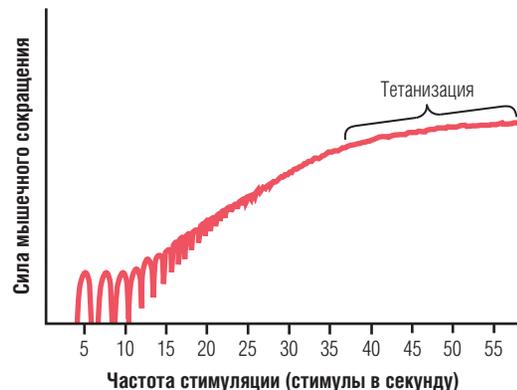


Рис. 6–15

Временная (частотная) суммация и тетанизация

Максимальная сила сокращения. Максимальная сила тетанического сокращения действующей мышцы при нормальной ее длине в среднем равна 3–4 кг на 1 см² мышцы. Поскольку четырехглавая мышца может иметь брюшко размером до 103 см², к сухожилию надколенника может быть приложена сила до 363 кг. Таким образом, легко понять, почему отрываются сухожилия мышц от мест их крепления к кости.

Изменение силы в начале мышечного сокращения. Когда мышца начинает сокращаться после длительного периода покоя, сила ее первого сокращения обычно очень слабая и часто составляет всего 50% силы сокращения, которую она развивает позднее, во время 10–50-го сокращения. Феномен постепенного увеличения силы сокращения до плато называют *эффектом лестницы* (или *лестницей Бюджича*).

Все возможные причины эффекта лестницы неизвестны, однако полагают, что феномен связан в основном с увеличением ионов кальция в цитозоле, поскольку все больше ионов высвобождаются из саркоплазматического ретикула с каждым последующим мышечным потенциалом действия, а убрать их из саркоплазмы немедленно не удается.

Тонус скелетных мышц. Даже в состоянии покоя в мышцах обычно сохраняется некоторый уровень напряжения. Это явление называют *мышечным тонусом*. В норме волокна скелетных мышц не сокращаются без стимулирующих их нервных импульсов, поэтому тонус является результатом низкой частоты импульсов, исходящих из спинного мозга. Эти импульсы отчасти регулируются сигналами, передаваемыми из головного мозга к соответствующим передним мотонейронам спинного мозга, и частично — сигналами от *мышечных веретен*, расположенных в самой мышце. И то и другое обсуждается в [главе 55](#) в связи с функцией мышечных веретен и спинного мозга.

Утомление мышц. Длительное и сильное сокращение мышц ведет к хорошо известному состоянию мышечного утомления. Результаты исследований с участием спортсменов показали, что утомление мышц увеличивается практически прямо пропорционально скорости истощения мышечного гликогена. Следовательно, утомление — результат неспособности сократительных и метаболических процессов в мышечных волокнах обеспечивать ту же производительность. Однако эксперименты показали также, что передача нервного сигнала через нервно-мышечное соединение ([см. главу 7](#)) может, по крайней мере в небольшой степени, ослабляться после длительной и интенсивной мышечной активности, уменьшая еще больше мышечное сокращение.

Нарушение кровотока через сокращающуюся мышцу ведет к практически полному ее утомлению в течение 1 или 2 мин из-за ухудшения снабжения питательными веществами, особенно кислородом.

Рычажные системы тела. Мышцы функционируют путем приложения напряжения к местам их прикрепления к костям, а кости, в свою очередь, формируют различные типы рычажных систем. На [рис. 6–16](#) показана рычажная система, активируемая двуглавой мышцей для поднятия предплечья. Если предположить, что большая двуглавая мышца имеет площадь поперечного сечения, равную около 39 см², максимальная сила сокращения будет равна примерно 136 кг. Когда предплечье находится под прямым углом по отношению к плечу, место прикрепления сухожилия двуглавой мышцы расположено примерно на 5 см впереди от точки вращения у локтевого сустава. При этом общая длина рычага предплечья составляет около 35,5 см. Следовательно, грузоподъемность двуглавой мышцы у кисти будет равна лишь 1/7 от 136 кг мышечной силы, или около 19,5 кг. Когда рука полностью вытянута, место прикрепления бицепсов оказывается впереди от точки вращения на расстоянии гораздо меньше 5 см, и возможная сила действия на кисть также гораздо меньше 19,5 кг.

Для анализа рычажных систем тела нужно знать: (1) место прикрепления мышцы; (2) отдаленность места прикрепления мышцы от точки вращения рычага; (3) длину плеча рычага; (4) положение рычага.

Тело выполняет много видов движений, некоторые из них нуждаются в большой силе, а другим нужна большая амплитуда движения, поэтому есть много разных типов мышц, неко-

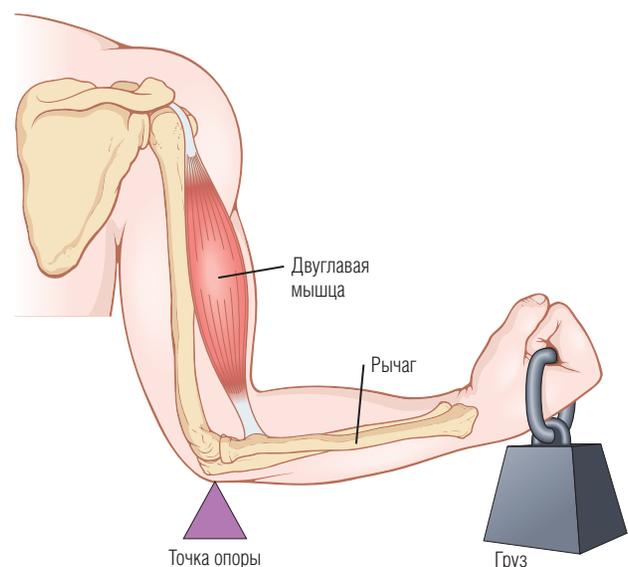


Рис. 6–16

Рычажная система, активируемая двуглавой мышцей

торые из них длинные и сокращаются на большем расстоянии, а другие — короткие, но имеют большие площади поперечного сечения и могут обеспечить чрезвычайную силу сокращения на меньшем расстоянии. Изучение типов мышц, рычажных систем и движений называют *кинезиологией* (*физиологией движений*), что является важным разделом физиологической анатомии человека.

Позиционирование части тела за счет сокращения мышц-агонистов и мышц-антагонистов на противоположных сторонах сустава. Практически все движения связаны с одновременным сокращением мышц-агонистов и мышц-антагонистов на противоположных сторонах сустава, что называют *коактивацией*. Коактивация контролируется двигательными центрами головного и спинного мозга.

Положение каждой части тела, например руки или ноги, определяется относительными степенями сокращения мышц-агонистов и мышц-антагонистов. Предположим, что рука или нога должна находиться в среднем положении. Для этого мышцы-агонисты и мышцы-антагонисты возбуждаются примерно в одинаковой степени. Вспомните, что мышцы при удлинении сокращаются с большей силой, чем при укорочении (см. рис. 6–10): мышца развивает максимальную силу сокращения при ее полной функциональной длине и не развивает почти никакой силы при длине, равной половине исходной. Следовательно, удлиненная мышца на одной стороне сустава может сокращаться с гораздо большей силой, чем более короткая мышца на противоположной стороне. По мере того как рука или нога движется в направлении своего среднего положения, сила сокращения более длинной мышцы уменьшается, тогда как сила сокращения более короткой мышцы возрастает до тех пор, пока обе силы не уравняются. В этот момент движение руки или ноги останавливается. Таким образом, нервная система управляет положением руки или ноги, изменяя степень активации мышц-агонистов и мышц-антагонистов.

Мы узнаем в главе 55, что соматическая нервная система имеет важные дополнительные механизмы для компенсации различных мышечных нагрузок при управлении процессом позиционирования.

ПЕРЕСТРОЙКА МЫШЦЫ ДЛЯ ПРИВЕДЕНИЯ ЕЕ В СООТВЕТСТВИЕ С ФУНКЦИЕЙ

Мышцы тела, приспособляясь к предназначенной им функции, постоянно перестраиваются: изменяются их диаметр, длина, развиваемая сила, снабжение сосудами и даже типы мышечных волокон (в небольшой степени). Этот процесс нередко происходит довольно быстро — в течение нескольких недель. Эксперименты на животных показали, что в некоторых мелких активных мышцах сократительные белки замещаются в течение 2 нед.

Мышечная гипертрофия и мышечная атрофия. Увеличение общей массы мышцы называют *мышечной гипертрофией*, а уменьшение — *мышечной атрофией*.

Мышечная гипертрофия практически всегда является результатом увеличения количества актиновых и миозиновых филаментов в каждом мышечном волокне, что ведет к их укрупнению. Это называют простой *гипертрофией мышечных волокон*. Степень гипертрофии значительно возрастает, если во время сокращения мышца нагружена. Для развития значительной гипертрофии достаточно лишь нескольких сильных сокращений в день в течение 6–10 нед.

Механизм, с помощью которого сильное сокращение ведет к гипертрофии, не ясен. Известно, что при развитии гипертрофии резко ускоряется синтез мышечных сократительных белков. Это способствует постепенному увеличению числа актиновых и миозиновых филаментов в миофибриллах, количество которых часто возрастает до 50%. Отмечено также, что некоторые миофибриллы в гипертрофированной мышце сами расщепляются с формированием новых миофибрилл, но важность этого процесса при обычной мышечной гипертрофии еще неизвестна.

Наряду с увеличением размера миофибрилл также усиливаются ферментные энергообразующие системы. Это особенно выражено у ферментов для гликолиза, который обеспечивает быструю доставку энергии во время мощного кратковременного сокращения мышцы.

Если мышца в течение длительного времени не используется, скорость распада сократительных белков в ее волокнах становится выше скорости их восстановления. В результате развивается мышечная атрофия. За деградацию белков в мышце, подвергающейся атрофии, в значительной степени отвечает *АТФ-зависимый убиквитин-протеасомный сигнальный путь*. *Протеасомы* — это крупные белковые комплексы, разрушающие поврежденные или уже ненужные белки путем *протеолиза* (химической реакции, которая расщепляет пептидные связи). *Убиквитин* — это регуляторный белок, помечающий клетки, которые станут мишенью для протеасомной деградации.

Приспособление длины мышцы. Когда мышцы растягиваются за пределы их нормальной длины, развивается другой тип гипертрофии. Это ведет к добавлению новых саркомеров на концах мышечных волокон, где они прикрепляются к сухожилиям. Известно, что во вновь развивающейся мышце новые саркомеры могут добавляться очень быстро — до нескольких саркомеров в минуту, что характеризует возможную скорость развития такого типа гипертрофии. Напротив,

если мышца длительное время остается короче нормальной длины, саркомеры на концах мышечных волокон могут фактически исчезнуть. С помощью этих процессов мышцы постоянно реконструируются, чтобы иметь соответствующую длину для надлежащего мышечного сокращения.

Гиперплазия мышечных волокон. В редких случаях, когда мышца развивает чрезмерную силу сокращения, помимо гипертрофии волокон возрастает и их количество, но лишь на несколько процентов. Такое увеличение количества волокон называют *гиперплазией*. Во время этого процесса происходит линейное расщепление предварительно увеличенных волокон.

Денервация мышц – причина быстрой их атрофии. В случае нарушения связи мышцы с иннервирующим ее нервом она больше не получает сигналов к сокращению, что необходимо для поддержания нормального размера мышцы. Практически сразу начинается атрофия мышцы. Через примерно 2 мес дегенеративные изменения начинают проявляться в самих мышечных волокнах. При быстром восстановлении иннервации мышцы (в течение примерно 3 мес) возможно полное восстановление функции, но с этого времени способность к функциональному восстановлению постепенно снижается вплоть до невозможности какого-либо дальнейшего восстановления функции через 1–2 года.

В конечной стадии денервационной атрофии большинство мышечных волокон разрушаются и замещаются фиброзной и жировой тканью. Сохранившиеся волокна состоят из длинной клеточной мембраны мышечной клетки с различимыми ядрами, но со слабыми сократительными свойствами или полным их отсутствием. При восстановлении нервного снабжения эти волокна практически не способны к регенерации миофибрилл.

Фиброзная ткань, которая замещает мышечные волокна при денервационной атрофии, тоже имеет тенденцию к дальнейшему укорочению в течение многих месяцев, что называют *контрактурой*. Одна из наиболее важных проблем в практике физиотерапии состоит в удержании подвергающихся атрофии мышц от развития контрактур, которые обезображивают и нарушают работоспособность. Это достигается ежедневным растягиванием мышц или использованием аппаратов, удерживающих мышцы в растянутом состоянии.

Восстановление мышечного сокращения при полиомиелите за счет формирования макромоторных единиц. Когда разрушается часть иннервирующих мышцу нервных волокон (что обычно происходит при полиомиелите), оставшиеся волокна разветвляются, формируя новые аксоны, которые за-

тем иннервируют многие из парализованных мышечных волокон. Так формируются крупные моторные единицы, называемые *макромоторными единицами*. Количество мышечных волокон в них может в 5 раз превышать нормальное количество волокон на каждый мотонейрон спинного мозга. Это снижает точность управления большими мышцами, но позволяет им в некоторой степени восстановить силу.

Трупное очоечение. Через несколько часов после смерти все мышцы тела приходят в состояние, называемое *трупным очоечением* (один из видов контрактуры), при котором мышцы сохраняют сокращенное состояние, становясь ригидными даже без потенциалов действия. Ригидность мышц обусловлена потерей АТФ, необходимого для отдаления поперечных мостиков от актиновых филаментов для осуществления расслабления. Мышцы остаются ригидными до тех пор, пока не распадутся мышечные белки (примерно через 15–25 час), преимущественно в результате аутолиза (самопереваривания) под действием ферментов, выделяющихся из лизосом. Все эти процессы происходят быстрее в условиях повышенной температуры.

Мышечная дистрофия. К мышечным дистрофиям относятся несколько врожденных заболеваний, проявляющихся прогрессирующей слабостью и дегенерацией мышечных волокон, которые замещаются жировой тканью и коллагеном.

Одна из наиболее распространенных мышечных дистрофий — *мышечная дистрофия Дюшена*. Она поражает только лиц мужского пола, поскольку передается как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак. Мышечная дистрофия Дюшена обусловлена мутацией гена, который кодирует белок *дистрофин*, привязывающий актины к белкам мембраны мышечной клетки. Дистрофин и связанные с ним белки обеспечивают взаимодействие внутриклеточного сократительного аппарата и внеклеточного соединительнотканного матрикса.

Точные функции дистрофина не совсем понятны, однако утрата дистрофина или мутация его гена приводит к дестабилизации мембраны мышечных клеток, активации множественных патофизиологических процессов, в т.ч. нарушению управления внутриклеточным кальцием и восстановления мембраны после повреждения. Одним из важных эффектов аномального дистрофина является увеличение кальциевой проницаемости мембраны. Это позволяет внеклеточному кальцию входить в мышечное волокно и инициировать изменения ферментов внутри клетки, что в конечном счете приводит к протеолизу и разрушению мышечных волокон.

Симптомы мышечной дистрофии Дюшена включают мышечную слабость, которая проявляется в раннем детстве и быстро прогрессирует. Обычно к 12 годам больные могут передвигаться только в инвалидном кресле и часто умирают от дыхательной недостаточности до достижения 30 лет.

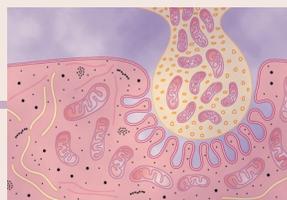
Более легкая форма мышечной дистрофии — *мышечная дистрофия Беккера*. Ее также вызыва-

ют мутации гена, кодирующего дистрофин, но мышечная дистрофия Беккера имеет более позднюю манифестацию, чем мышечная дистрофия Дюшена, и пациенты с дистрофией Беккера живут дольше.

Частота мышечной дистрофии Дюшена и мышечной дистрофии Беккера составляет 1 случай на 5600–7700 лиц мужского пола в возрасте от 5 до 24 лет. В настоящее время эффективного лечения этих мышечных дистрофий не существует, однако характерные генетические особенности данных заболеваний дают надежду на возможность генетической терапии в будущем.

Литература

- Adams GR, Bamman MM. Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. *Compr Physiol* 2:2829, 2012.
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88:287, 2008.
- Baldwin KM, Haddad F, Pandorf CE, et al. Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. *Front Physiol* 4:284, 2013.
- Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 82:291, 2002.
- Fitts RH. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* 104:551, 2008.
- Glass DJ. Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.
- Gunning P, O'Neill G, Hardeman E. Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space. *Physiol Rev* 88:1, 2008.
- Heckman CJ, Enoka RM. Motor unit. *Compr Physiol* 2:2629, 2012.
- Huxley AF, Gordon AM. Striation patterns in active and passive shortening of muscle. *Nature (Lond)* 193:280, 1962.
- Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A. Skeletal muscle fatigue. *Compr Physiol* 2:997, 2012.
- Leung DG, Wagner KR. Therapeutic advances in muscular dystrophy. *Ann Neurol* 74:404, 2013.
- MacIntosh BR, Holash RJ, Renaud JM. Skeletal muscle fatigue — regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. *J Cell Sci* 125:2105, 2012.
- Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 381:845, 2013.
- Schaeffer PJ, Lindstedt SL. How animals move: comparative lessons on animal locomotion. *Compr Physiol* 3:289, 2013.
- Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J* 280:4294, 2013.
- Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 91:1447, 2011.
- Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al. Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles. *J Physiol* 587:3071, 2009.
- van Breemen C, Fameli N, Evans AM. Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. *J Physiol* 591:2043, 2013.



Возбуждение скелетной мышцы, нервно-мышечная передача, сопряжение возбуждения и сокращения

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСОВ ОТ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ К ВОЛОКНАМ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Волокна скелетных мышц иннервируются толстыми миелинизированными нервными волокнами, исходящими от крупных мотонейронов передних рогов спинного мозга. Как отмечалось в главе 6, каждое нервное волокно после вхождения в брюшко мышцы ветвится и иннервирует от 3 до нескольких сотен волокон скелетной мышцы. Каждое нервное окончание в области средней части мышечного волокна образует синапс, который называют *нервно-мышечным соединением*. Потенциал действия, возникающий под влиянием нервного сигнала в мышечном волокне, распространяется в обе стороны к его концам. На каждом мышечном волокне, за исключением примерно 2%, формируется только один синапс.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

На рис. 7-1А и Б показано нервно-мышечное соединение между толстым миелинизированным нервным волокном и мышечной клеткой. Нервное волокно формирует совокупность *разветвляющихся нервных окончаний*, которые погружаются в поверхность мышечного волокна, оставаясь снаружи цитоплазматической мембраны. Всю структуру называют *двигательной концевой пластинкой*. Она покрыта одной или несколькими шванновскими клетками, которые изолируют пластинку от окружающей жидкости.

На рис. 7-1В показано место контакта окончания аксона и мембраны мышечного волокна. Углубление в мембране мышечного волокна называют *синаптическим желобком* (или *синапти-*

ческой впадиной), а пространство между мембранами нервного окончания и мышечного волокна — *синаптическим пространством* (или *синаптической щелью*). Ширина синаптического пространства — 20–30 нм.

На дне синаптического желобка есть множество более мелких *складок мембраны*, называемых *субневральными углублениями*. Их наличие существенно увеличивает площадь поверхности, на которую может действовать синаптический медиатор.

В окончании аксона содержится большое количество митохондрий, поставляющих аденозинтрифосфат — источник энергии, необходимой для синтеза возбуждающего медиатора *ацетилхолина*, который, в свою очередь, возбуждает мембрану мышечного волокна. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончания и быстро абсорбируется в многочисленные мелкие *синаптические везикулы* (пузырьки), около 300 000 которых в норме находятся в нервных окончаниях одной концевой пластинки. В синаптической щели много *ацетилхолинэстеразы* — фермента, разрушающего ацетилхолин в течение нескольких миллисекунд после его выделения из синаптических везикул.

СЕКРЕЦИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА НЕРВНЫМИ ОКОНЧАНИЯМИ

Когда нервный импульс достигает нервно-мышечного соединения, около 125 везикул, содержащих ацетилхолин, раскрываются из терминалей в синаптическое пространство. Некоторые детали этого механизма можно увидеть на рис. 7-2, где представлено увеличенное изображение синаптического пространства с мембраной нервного окончания и мембраной мышечного волокна с субневральными углублениями.

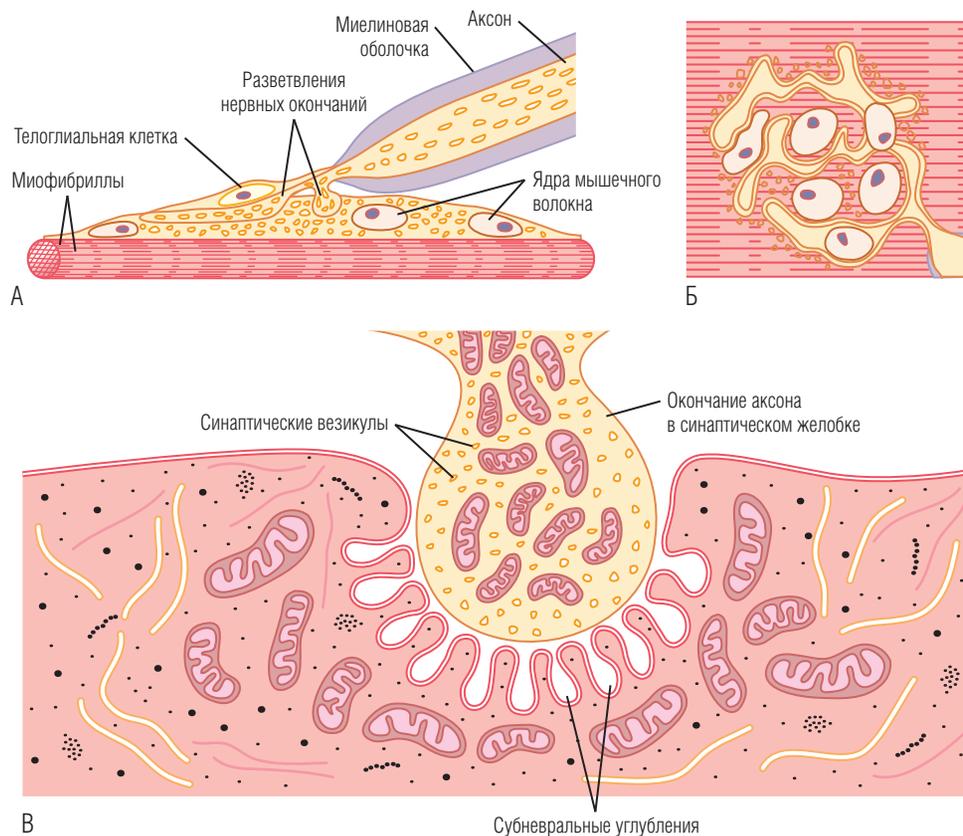


Рис. 7-1

Различные проекции двигательной концевой пластинки. (А) Продольный срез через концевую пластинку. (Б) Вид концевой пластинки снаружи. (В) Место контакта окончания аксона и мембраны мышечного волокна [Fawcett DW. A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986]

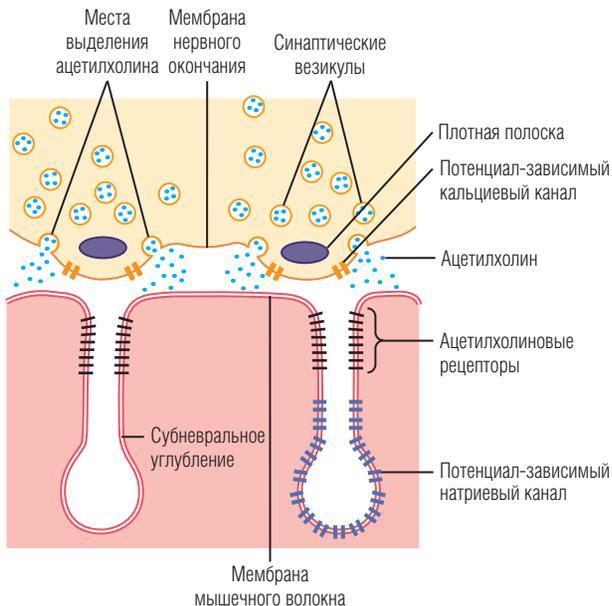


Рис. 7-2

Выделение ацетилхолина из синаптических везикул в пресинаптической мембране нервно-мышечного соединения. Обратите внимание на близость участков высвобождения медиатора в пресинаптической мембране к ацетилхолиновым рецепторам мембраны мышечного волокна в устьях субневральных углублений

На внутренней поверхности мембраны нервного окончания расположены линейные *плотные полосы*, поперечный срез которых виден на **рис. 7-2**. По сторонам каждой плотной полосы расположены белковые частицы, пронизывающие мембрану нервного волокна, — *потенциал-зависимые кальциевые каналы*. Когда потенциал действия распространяется по терминали, каналы открываются, позволяя ионам кальция (Ca^{2+}) диффундировать из синаптического пространства внутрь нервного окончания. Как полагают, ионы кальция, в свою очередь, активируют *кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу*, которая фосфорилирует белки *синапсина*, прикрепляющие везикулы с ацетилхолином к цитоскелету пресинаптической терминали. Фосфорилирование синапсина отделяет везикулы с ацетилхолином от цитоскелета и позволяет им двигаться к *активным зонам* пресинаптической мембраны нервного волокна, прилежащей к плотным полоскам. Затем везикулы перемещаются к местам выделения ацетилхолина и выделяют его в синаптическое пространство путем *экзоцитоза*.

Хотя некоторые детали этого процесса гипотетичны, известно, что действенным стимулом, вызывающим выделение ацетилхолина из вези-

кул, является вход ионов кальция и что ацетилхолин из везикул выделяется через мембрану нервного волокна, прилежащую к плотным полоскам.

Ацетилхолин открывает ионные каналы на постсинаптической мембране. На рис. 7–2 показаны многочисленные *ацетилхолиновые рецепторы* в мембране мышечного волокна, представляющие собой *ацетилхолин-управляемые каналы*. Практически все эти каналы расположены вблизи устьев субневральных углублений, которые лежат непосредственно под местом локализации плотных полосок, где ацетилхолин выделяется в синаптическое пространство.

Каждый рецептор представляет собой белковый комплекс с общей молекулярной массой около 275 000. Фетальный комплекс ацетилхолинового рецептора состоит из пяти белковых субъединиц, две из которых являются α -субъединицами, а три представлены β -, δ - и γ -субъединицами. У взрослых в этом комплексе γ -субъединица заменена ϵ -субъединицей. Эти молекулы белка пронизывают мембрану насквозь, располагаются бок о бок по кругу и формируют трубчатый канал (рис. 7–3). Канал остается суженным (см. рис. 7–3А), пока две молекулы ацетилхолина не прикрепятся соответствующим образом к двум α -субъединицам. Это приводит к конформационному изменению, открывающему канал (см. рис. 7–3Б).

Открытый ацетилхолин-управляемый канал имеет диаметр около 0,65 нм — достаточно большой, чтобы позволить положительным ионам натрия (Na^+), калия (K^+) и кальция легко перемещаться через отверстие. Методом пэтч-кламп было установлено, что один открытый ацетилхолин-управляемый канал может пропустить от 15 000 до 30 000 ионов натрия за 1 мсек. Напротив, отрицательные ионы, например ионы хлора (Cl^-), не проходят через канал, поскольку их отталкивает сильный отрицательный заряд устья канала.

Фактически через ацетилхолин-управляемые каналы течет гораздо больше ионов натрия, чем других ионов, по двум причинам. Во-первых, только 2 положительно заряженных иона имеются в высокой концентрации: ионы натрия во внеклеточной жидкости и ионы калия во внутриклеточной жидкости.

Во-вторых, отрицательный потенциал внутри мышечного волокна (от -80 до -90 мВ) притягивает положительно заряженные ионы натрия внутрь волокна, одновременно предотвращая утечку положительно заряженных ионов калия, когда они пытаются выйти наружу.

Как показано на рис. 7–3Б, основным эффектом открытия ацетилхолин-управляемых каналов является обеспечение возможности входа

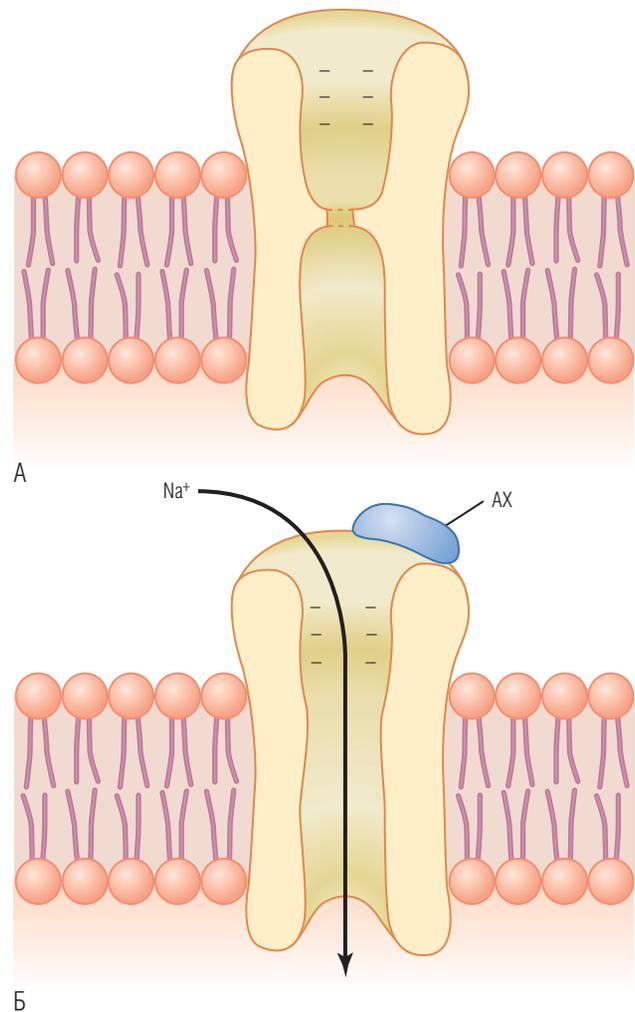


Рис. 7–3

Ацетилхолин-управляемый канал. (А) Закрытое состояние канала. (Б) После прикрепления ацетилхолина (АХ) и конформационного изменения, открывающего канал, ионы натрия входят внутрь мышечного волокна, вызывая появление потенциала конечной пластинки. Обратите внимание, что отрицательный заряд устья канала препятствует перемещению отрицательных ионов, например ионов хлора

внутри большого количества ионов натрия, несущих положительные заряды. При этом с внутренней стороны мембраны мышечного волокна возникает положительный потенциал, называемый *потенциалом конечной пластинки*. Этот потенциал, в свою очередь, инициирует потенциал действия, который распространяется вдоль мембраны мышечного волокна, вызывая мышечное сокращение.

Разрушение ацетилхолинэстеразой выделенного ацетилхолина. Ацетилхолиновые рецепторы продолжают активироваться, пока ацетилхолин остается в синаптическом пространстве. Однако он быстро удаляется двумя способами: (1) основная часть разрушается ферментом *ацетилхолинэстеразой*, который связан в основном с рыхлым слоем мелкопористой соединительной ткани,

которая заполняет синаптическое пространство между пресинаптическим нервным окончанием и постсинаптической мышечной мембраной; (2) небольшое количество ацетилхолина диффундирует из синаптического пространства, и он больше не может воздействовать на мембрану мышечного волокна.

Короткий период времени, в течение которого ацетилхолин остается в синаптическом пространстве (обычно несколько миллисекунд), в норме достаточен для возбуждения мышечного волокна. Быстрое удаление ацетилхолина предупреждает непрерывное повторное возбуждение мышечного волокна после того, как оно восстановилось после первичного потенциала действия.

Потенциал концевой пластинки и возбуждение волокна скелетной мышцы. Внезапное поступление ионов натрия внутрь мышечного волокна при открытии ацетилхолин-управляемых каналов приводит к сдвигу электрического потенциала внутри волокна в локальной области концевой пластинки в положительном направлении вплоть до $-50...-75$ мВ, создавая местный потенциал, называемый потенциалом концевой пластинки. Внезапного повышения мембранного потенциала в нервном волокне более чем на 20–30 мВ достаточно для инициации процесса открытия все большего количества натриевых каналов, что сопровождается возникновением потенциала действия на мембране мышечного волокна (см. главу 5).

На рис. 7–4 показан принцип, лежащий в основе развития потенциала действия при возникновении потенциала концевой пластинки. Потенциалы А и В слишком слабы для возбуждения потенциала действия, а потенциал Б гораздо сильнее и вызывает открытие достаточного количества натриевых каналов, поэтому саморегенеративный эффект входа все большего количества ионов натрия внутрь волокна приводит к появлению потенциала действия. Низкая амплитуда потенциала А обусловлена отравлением мышечного волокна *кураре* — веществом, блокирующим действие ацетилхолина на ацетилхолин-управляемые каналы в связи с конкуренцией за места связи ацетилхолиновых рецепторов. Снижение амплитуды потенциала В является результатом действия *ботулинового токсина* — бактериального яда, который уменьшает количество ацетилхолина, выделяемого нервными окончаниями.

Фактор надежности проведения возбуждения в нервно-мышечном соединении и утомление синапсов. Как правило, каждый импульс, приходящий к нервно-мышечному соединению, вызывает примерно в 3 раза больший потенциал концевой пластинки, чем необходимо для возбуждения мы-

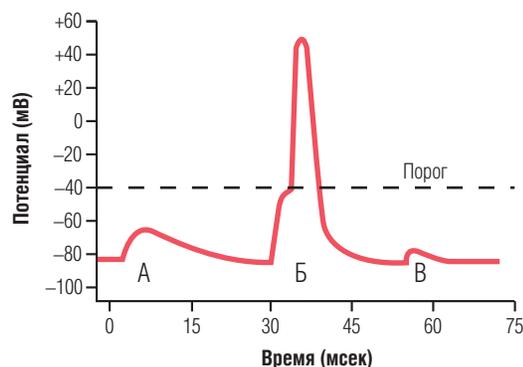


Рис. 7–4

Потенциалы концевой пластинки: низкоамплитудный потенциал концевой пластинки, зарегистрированный от мышцы, находящейся под воздействием кураре, и недостаточный для вызова потенциала действия (потенциал А); нормальный потенциал концевой пластинки, вызывающий потенциал действия в мембране мышечного волокна (потенциал Б); низкоамплитудный потенциал концевой пластинки, появляющийся на фоне действия ботулинового токсина, уменьшающего выделение ацетилхолина (потенциал В). Амплитуда потенциала В также недостаточна для развития потенциала действия в мембране мышечного волокна

шечного волокна. В связи с этим говорят, что нормальное нервно-мышечное соединение имеет высокий *фактор надежности*. Однако стимуляция нервного волокна с частотой выше 100 раз в секунду в течение нескольких минут нередко уменьшает количество везикул с ацетилхолином настолько, что импульсы перестают передаваться на мышечное волокно. Данное явление называют *утомлением нервно-мышечного соединения*. Такой же эффект приводит к *утомлению синапсов* центральной нервной системы при их перевозбуждении. При нормальных функциональных состояниях утомление нервно-мышечного соединения возникает редко и лишь при истощающем уровне мышечной активности.

Молекулярная биология образования и выделения ацетилхолина

Известны следующие фазы процесса образования и выделения ацетилхолина в нервно-мышечном соединении.

1. В аппарате Гольджи в теле мотонейрона спинного мозга формируются маленькие везикулы (размером около 40 нм). Затем они транспортируются аксоплазмой, которая «течет» внутри аксона на всем его протяжении от тела клетки в спинном мозге до периферических нервных окончаний аксона в нервно-мышечном соединении. Около 300 000 этих маленьких везикул собираются в нервных окончаниях одиночной концевой пластинки в скелетной мышце.
2. Ацетилхолин синтезируется в цитозоле окончания нервного волокна и сразу транспортируется через мембраны везикул внутрь, где хранится в высокой концентрации (в каждой везикуле около 10 000 молекул ацетилхолина).

3. Поступление потенциала действия в нервное окончание открывает в его мембране большое количество потенциал-зависимых кальциевых каналов. В результате концентрация кальция с внутренней стороны мембраны окончания повышается более чем в 100 раз, что, в свою очередь, увеличивает скорость слияния везикул с ацетилхолином с мембраной нервного окончания примерно в 10 000 раз. Это слияние приводит к разрыву множества везикул и делает возможным *экзоцитоз* ацетилхолина в синаптическое пространство. В ответ на каждый потенциал действия обычно разрываются около 125 везикул. Через несколько миллисекунд ацетилхолин расщепляется ацетилхолинэстеразой на ион ацетата и холин, который активно реабсорбируется внутрь нервного окончания, где используется для образования нового ацетилхолина. Эта последовательность событий происходит в течение 5–10 мсек.
4. В нервном окончании количества доступных для использования везикул достаточно для передачи лишь нескольких тысяч импульсов с нерва на мышцу. Следовательно, для непрерывного функционирования нервно-мышечного соединения необходимо быстрое образование новых везикул. В течение нескольких секунд после окончания каждого потенциала действия в мембране нервного окончания появляются *окаймленные ямки*. Их появление связано с функцией сократительных белков нервного окончания, особенно белка *клатрина*, который прикрепляется к мембране в области образования везикул. В течение приблизительно 20 сек белки сокращаются, вызывая отрыв окаймленных ямок от внутренней стороны мембраны с формированием новых везикул. Через несколько секунд внутрь везикул транспортируется ацетилхолин, и везикулы готовы для нового цикла выделения ацетилхолина.

Лекарственные средства, усиливающие или блокирующие передачу в нервно-мышечном соединении

Лекарственные средства, стимулирующие мышечное волокно подобно ацетилхолину. Некоторые химические соединения, включая *метахолин*, *карбахол* и *никотин*, оказывают примерно такое же влияние на мышечное волокно, как и ацетилхолин. Различие между действием этих лекарственных веществ и ацетилхолина заключается в том, что лекарства не расщепляются ацетилхолинэстеразой или разрушаются так медленно, что их действие часто продолжается от нескольких минут до нескольких часов. Эти лекарственные вещества вызывают локальную деполяризацию мембраны мышечного волокна в области двигательной концевой пластинки, где располагаются рецепторы для ацетилхолина. В результате каждый раз после восстановления мышечного волокна от предыдущего сокращения эти деполяризованные за счет утечки ионов области инициируют новый потенциал действия, вызывая состояние мышечного спазма.

Лекарственные средства, стимулирующие нервно-мышечное соединение путем инактивации ацетилхолинэстеразы. Известны три лекарственных препарата (*неостигмин*, *физостигмин* и *диизопропилфторфосфат*), которые инактивируют ацетилхолинэстеразу в синапсах, в результате гидролиз ацетилхолина не происходит. С каждым последующим нервным импульсом происходит накопление дополнительного ацетилхолина, повторно стимулирующего мышечное волокно. Это вызывает *мышечный спазм* даже при незначительном числе нервных импульсов, поступающих к мышце. К сожалению, это может привести к смерти за счет удушья из-за ларингоспазма.

Неостигмин и физостигмин, соединившись с ацетилхолинэстеразой, могут тормозить ее действие в течение нескольких часов, затем данные вещества отделяются от ацетилхолинэстеразы, и она вновь становится активной.

Напротив, диизопропилфторфосфат (боевой отравляющий нервно-паралитический газ), инактивирует ацетилхолинэстеразу на несколько недель, что делает диизопропилфторфосфат смертельно опасным.

Лекарственные средства, блокирующие передачу в нервно-мышечном соединении. Группа лекарственных средств, известных как *курапеподобные вещества*, могут предупреждать проведение импульсов с нервного окончания на мышцу. Например, D-тубокурарин блокирует действие ацетилхолина на ацетилхолиновые рецепторы мышечного волокна, предупреждая повышение проницаемости каналов в мембране мышечного волокна до уровня, достаточного для появления потенциала действия.

Миастения гравис

Миастения гравис (*myasthenia gravis*) встречается примерно у 1 из 20 000 людей. При этом заболевании из-за неспособности нервно-мышечных соединений передавать достаточное количество сигналов от нервных волокон к мышечным возникает мышечная слабость. В крови большинства пациентов с миастенией гравис выявлены антитела к ацетилхолиновым рецепторам. Это позволяет предполагать, что миастения гравис является аутоиммунным заболеванием, при котором появляются антитела, блокирующие либо разрушающие ацетилхолиновые рецепторы в постсинаптической мембране нервно-мышечного соединения. Возникающие в мышечных волокнах потенциалы концевой пластинки обычно слишком слабы, чтобы инициировать открытие потенциал-зависимых натриевых каналов, следовательно, деполяризации мышечных волокон не происходит. При тяжелом поражении большой может умереть от дыхательной недостаточности из-за выраженной слабости дыхательных мышц. Обычно состояние возможно облегчить на несколько часов путем введения *неостигмина* или других антихолинэстеразных средств, которые позволяют ацетилхолину накапливаться в синаптическом пространстве в концентрациях выше нормы. После введения в течение нескольких минут моторные функции у некоторых боль-

ных могут почти восстановиться, но через несколько часов понадобится новая доза неостигмина.

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ МЫШЦЫ

Почти все, что изложено в **главе 5** о возникновении и проведении потенциалов действия в нервных волокнах, в равной степени касается и волокон скелетной мышцы, за исключением количественных различий. Некоторые из количественных аспектов мышечных потенциалов перечислены далее.

1. Мембранный потенциал покоя скелетно-мышечного волокна, как и у крупных миелинизированных нервных волокон, составляет примерно от -80 до -90 мВ.
2. Длительность потенциала действия в скелетно-мышечных волокнах примерно от 1 до 5 мсек, т.е. в 5 раз больше, чем в крупных миелинизированных нервных волокнах.
3. Скорость проведения потенциала действия в волокнах скелетной мышцы — 3–5 м/сек, т.е. примерно 1/13 скорости его проведения в крупных миелинизированных нервных волокнах, возбуждающих скелетную мышцу.

Распространение потенциала действия внутрь мышечного волокна по Т-трубочкам

Волокно скелетной мышцы так велико, что потенциал действия, распространяющийся по поверхностной мембране, почти не вызывает тока в глубине волокна. Однако для генерации максимального мышечного сокращения ток должен проникать глубоко в мышечное волокно, подходя как можно ближе к отдельным миофибриллам. Это обеспечивается проведением потенциалов действия по *Т-трубочкам* (называемым также *поперечными трубочками*), которые идут через все мышечное волокно с одной его стороны до другой (**рис. 7–5**). Потенциалы действия Т-трубочек приводят к выделению ионов кальция внутри мышечного волокна в непосредственной близости от миофибрилл, затем ионы кальция вызывают сокращение. Весь этот процесс называют сопряжением *возбуждения и сокращения*.

СОПРЯЖЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

СИСТЕМА Т-ТРУБОЧЕК И САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

На **рис. 7–5** показаны миофибриллы, окруженные системой Т-трубочек и саркоплазматическим ретикулулом. Т-трубочки очень малень-

кие и располагаются относительно миофибрилл поперечно. Эти трубочки начинаются у мембраны клетки и проходят сквозь мышечное волокно от одной его стороны до противоположной. Т-трубочки разветвляются и формируют вокруг каждой миофибриллы сплошные *слои* (на рисунке не показано).

В *месте отхождения Т-трубочек от клеточной мембраны они открываются во внеклеточное пространство*. Следовательно, Т-трубочки сообщаются с окружающей мышечное волокно внеклеточной жидкостью, которая содержится в их просвете. Иными словами, *Т-трубочки являются направленными внутрь выростами клеточной мембраны*. В связи с этим при распространении потенциала действия по мембране мышечного волокна изменение потенциала распространяется также по Т-трубочкам в глубь мышечного волокна. Электрические токи, возникающие вокруг Т-трубочек, вызывают мышечное сокращение.

На **рис. 7–5** желтым цветом обозначен *саркоплазматический ретикулум*, состоящий из двух основных частей: (1) больших камер, называемых *терминальными цистернами*, которые прилегают к Т-трубочкам; (2) длинных *Л-трубочек* (или *продольных трубочек*), со всех сторон окружающих сократительные миофибриллы.

ВЫДЕЛЕНИЕ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ ИЗ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

Одним из специфических свойств саркоплазматического ретикулума является наличие внутри его везикулярных трубочек с высокой концентрацией ионов кальция, множество которых выделяются из каждой везикулы при возникновении потенциала действия в прилежащей Т-трубочке.

На **рис. 7–6** и **7–7** показано, что потенциал действия Т-трубочки ведет к появлению местных токов, проникающих внутрь цистерн саркоплазматического ретикулума в местах их прилегания к Т-трубочке.

Когда потенциал действия достигает Т-трубочки, он воспринимается *дигидропиридиновыми рецепторами*, связанными с кальциевыми каналами в мембране цистерны саркоплазматического ретикулума, называемыми *каналами рианодинового рецептора* (см. **рис. 7–6**). В результате активации дигидропиридиновых рецепторов кальциевые каналы цистерн саркоплазматического ретикулума открываются и остаются открытыми несколько миллисекунд. За это время в саркоплазму, окружающую миофибриллы, выделяется достаточное количество ионов кальция, что инициирует мышечное сокращение (см. **главу 6**).

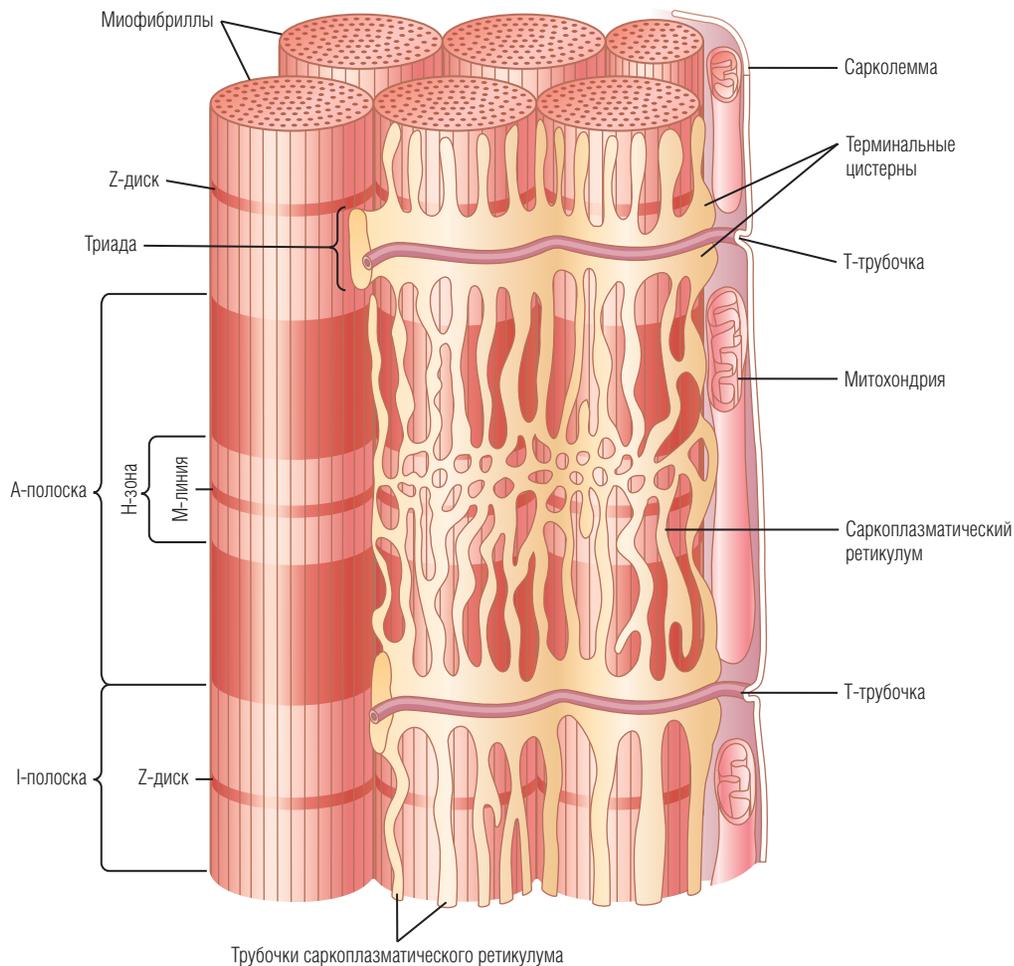


Рис. 7–5

Система Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума. Обратите внимание, что Т-трубочки связаны с наружной стороной клеточной мембраны и, погружаясь в мышечное волокно, тесно прилегают к концам L-трубочек саркоплазматического ретикулума, окружающих со всех сторон сокращающиеся миофибриллы. На рисунке представлена мышца лягушки, в волокнах которой на каждый саркомер приходится одна Т-трубочка, расположенная на уровне Z-диска. Аналогичная структура обнаружена в сердечной мышце млекопитающих, но в скелетной мышце млекопитающих на каждый саркомер приходится две Т-трубочки, расположенные на уровне соединений А- и I-полосок

Кальциевый насос удаляет ионы кальция из внутриклеточной жидкости после мышечного сокращения. После того как ионы кальция выделились из саркоплазматических трубочек и диффундировали в пространство между миофибриллами, мышечное сокращение продолжается до тех пор, пока сохраняется высокая концентрация ионов кальция. Однако постоянно активный кальциевый насос, расположенный в стенках саркоплазматического ретикулума, удаляет ионы кальция из внутриклеточной жидкости в систему L-трубочек (см. рис. 7–7). Данный насос может увеличивать концентрацию ионов кальция внутри трубочек примерно в 10 000 раз. Кроме того, внутри саркоплазматического ретикулума есть белок *кальсеквестрин*, способный дополнительно связать в 40 раз больше кальция.

Выброс ионов кальция при возбуждении. В покое нормальная концентрация ионов кальция (менее 10^{-7} моль/л) в цитозоле, омывающем миофибриллы, слишком мала для возникновения сокращения. В связи с этим тропонин-тропомиозиновый комплекс продолжает тормозить активные филаменты, поддерживая расслабленное состояние мышцы.

Возбуждение системы Т-трубочек приводит к выделению из саркоплазматического ретикулума достаточного числа ионов кальция и повышению их концентрации в миофибриллярной жидкости до 2×10^{-4} моль/л, т.е. в 500 раз, что примерно в 10 раз превышает уровень, необходимый для возникновения максимального мышечного сокращения. Сразу после этого кальциевый насос вновь откачивает ионы кальция.

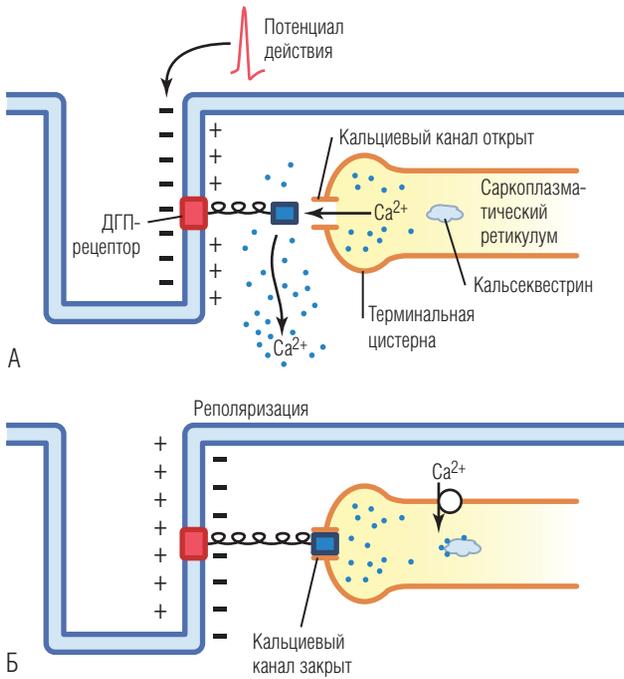


Рис. 7-6

Сопряжение возбуждения и сокращения в скелетной мышце. (А) Потенциал действия в Т-трубочке вызывает конформационное изменение в потенциал-зависимых дигидропиридиновых (ДГП) рецепторах, открывая кальциевые каналы в терминальной цистерне саркоплазматического ретикулума и позволяя ионам кальция быстро диффундировать из саркоплазматического ретикулума в саркоплазму и инициировать мышечное сокращение. (Б) Во время реполяризации конформационное изменение в ДГП-рецепторе закрывает кальциевые каналы, и ионы кальция транспортируются из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум АТФ-зависимым кальциевым насосом

Общая продолжительность кальциевого выброса в волокне обычной скелетной мышцы составляет примерно 1/20 сек, хотя в некоторых волокнах может быть в несколько раз больше, а в других — в несколько раз меньше. (В сердечной мышце кальциевый выброс может продолжаться примерно 1/3 сек в связи с большой длительностью потенциала действия волокон сердечной мышцы.)

Во время кальциевого выброса происходит мышечное сокращение. Для непрерывного сокращения в течение длительного периода времени необходима серия выбросов кальция, происходящих под действием непрерывной серии повторных потенциалов действия (см. главу 6).

Литература

Beeson D. Synaptic dysfunction in congenital myasthenic syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1275:63, 2012.
 Budnik V, Salinas PC. Wnt signaling during synaptic development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 21:151, 2011.
 Cheng H, Lederer WJ. Calcium sparks. *Physiol Rev* 88:1491, 2008.
 Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1275:123, 2012.
 Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 103:108, 2009.
 Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. *Curr Opin Neurol* 23:489, 2010.
 Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 99:132, 2007.
 Konieczny P, Swiderski K, Chamberlain JS. Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 47:649, 2013.
 Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA. Insights into channel function via channel dysfunction. *J Clin Invest* 111:436, 2003.

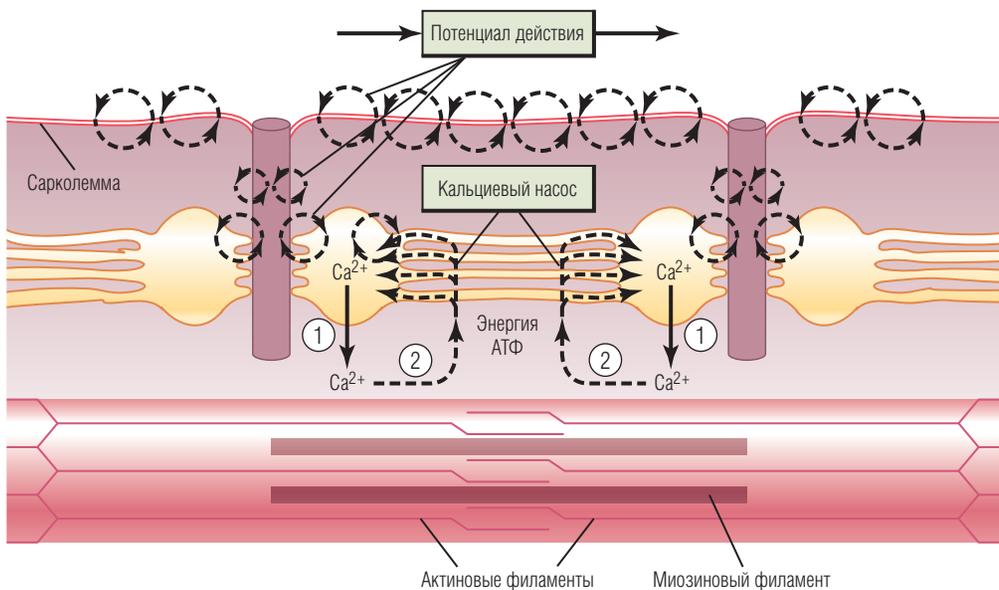
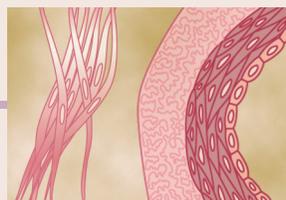


Рис. 7-7

Сопряжение возбуждения и сокращения в мышце: (1) потенциал действия, вызывающий выделение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума; (2) обратный транспорт ионов кальция кальциевым насосом. АТФ — аденозинтрифосфат

- Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol* 8:427, 2012.
- Rahimov F, Kunkel LM. The cell biology of disease: cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. *J Cell Biol* 201:499, 2013.
- Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev* 80:767, 2000.
- Rosenberg PB. Calcium entry in skeletal muscle. *J Physiol* 587:3149, 2009.
- Ruff RL. Endplate contributions to the safety factor for neuromuscular transmission. *Muscle Nerve* 44:854, 2011.
- Sine SM. End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. *Physiol Rev* 92:1189, 2012.
- Vincent A. Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 10:797, 2002.



Сокращение и возбуждение гладких мышц

СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКИХ МЫШЦ

В главах 6 и 7 обсуждение касалось скелетных мышц. Теперь обратимся к гладким мышцам, которые состоят из гораздо более мелких волокон¹, диаметром обычно от 1 до 5 мкм и длиной лишь 20–500 мкм. Волокна скелетных мышц примерно в 30 раз больше в диаметре и в сотни раз длиннее. Многие из основных принципов сокращения применимы как к скелетным, так и к гладким мышцам. Особенно важно, что и в скелетных, и в гладких мышцах сокращение вызывают одни и те же силы притяжения между миозиновыми и актиновыми филаментами, но внутренняя структура гладкомышечных клеток отличается от таковой клеток скелетной мышцы.

ТИПЫ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Гладкие мышцы каждого органа отличаются от гладких мышц большинства других органов по нескольким признакам: (1) общим размером; (2) организацией в пучки или пласты; (3) реакцией на разные типы стимулов; (4) особенностями иннервации; (5) функцией. С целью упрощения гладкие мышцы можно разделить на два основных типа (рис. 8–1): *мультиунитарные* и *унитарные*.

Мультиунитарные гладкие мышцы. Мышцы данного типа состоят из отдельных изолированных волокон гладких мышц. Каждое волокно функционирует независимо от других и часто иннерви-

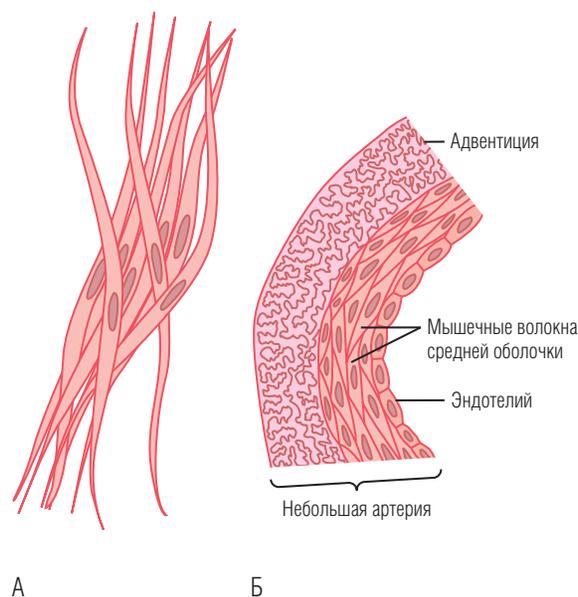


Рис. 8–1

Мультиунитарная (А) и унитарная (Б) гладкие мышцы

руется одиночным нервным окончанием, что характерно для волокон скелетных мышц. Более того, наружные поверхности этих волокон, как и волокон скелетных мышц, покрыты тонким слоем вещества, подобного базальной мембране и представляющего собой мелкодисперсную смесь коллагена и гликопротеинов, которые помогают изолировать отдельные волокна друг от друга.

Важная особенность мультиунитарных мышечных волокон: каждое из них может сокращаться независимо от других, а регуляция осуществляется главным образом нервными сигналами. И наоборот, большая доля управления унитарной гладкой мышцей осуществляется не нервными сигналами. Примерами мультиуни-

¹ Структурной и функциональной единицей волокон гладких мышц являются клетки веретеновидной формы (в отличие от скелетных мышц, волокна которых состоят из клеток, располагающихся цепочками и сливающихся друг с другом в области концов клеток с образованием мышечных трубочек). — Прим. научн. ред. перев.

тарных гладких мышц могут служить ресничная мышца, мышца радужки (радужной оболочки глаза) и мышца, поднимающая волос при стимуляции симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Унитарные гладкие мышцы. Термин *унитарный* подразумевает массу из сотен и тысяч волокон гладких мышц, которые сокращаются вместе как единое целое. Волокна обычно организованы в пласты или пучки, и их клеточные мембраны плотно прилегают друг к другу во множестве точек, поэтому сила, развиваемая одним мышечным волокном, может передаваться следующему. Кроме того, клеточные мембраны соединяются многочисленными *целевыми контактами*, через которые ионы могут свободно перетекать из одной мышечной клетки в другую, и потенциалы действия (или просто ионный ток, без потенциалов действия) могут распространяться от одного волокна к следующему, способствуя одновременному сокращению мышечных волокон. Эти гладкие мышцы также называют *синцитиальными гладкими мышцами* из-за синцитиальных взаимосвязей между волокнами или *висцеральными гладкими мышцами*, поскольку они обнаруживаются в стенках большинства внутренних органов, включая желудочно-кишечный тракт, желчные пути, мочеточники, матку и многие кровеносные сосуды.

МЕХАНИЗМ СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Химическая основа сокращения гладких мышц

Гладкие мышцы содержат *актиновые* и *миозиновые филаменты*, имеющие химические характеристики, подобные характеристикам актиновых и миозиновых филаментов скелетных мышц. Однако в гладких мышцах нет тропонина, необходимого для запуска сокращения скелетной мышцы, следовательно, механизм инициации сокращения в них другой. Этот механизм подробно обсуждается далее в этой главе.

Химические исследования показали, что актиновые и миозиновые филаменты, извлеченные из гладких мышц, взаимодействуют друг с другом во многом так же, как и в скелетной мышце. Более того, процесс сокращения активируется ионами кальция (Ca^{2+}), а энергия для сокращения обеспечивается разрушением аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозиндифосфата (АДФ).

Существуют, однако, значительные различия в морфологической организации гладких и скелетных мышц, а также в сопряжении возбуждения и сокращения, механизме запуска ионами кальция сократительного процесса, длительно-

сти сокращения и количестве энергии, необходимой для сокращения.

Морфологическая основа сокращения гладких мышц

Гладкие мышцы не имеют такой упорядоченной организации актиновых и миозиновых филаментов, которая присуща скелетным мышцам и придает им полосатый вид. У гладких мышц с помощью электронной микрофотографии выявлена иная гистологическая организация (**рис. 8-2**): большое количество актиновых филаментов прикреплены к *плотным тельцам*. Некоторые плотные тельца соединены с клеточной

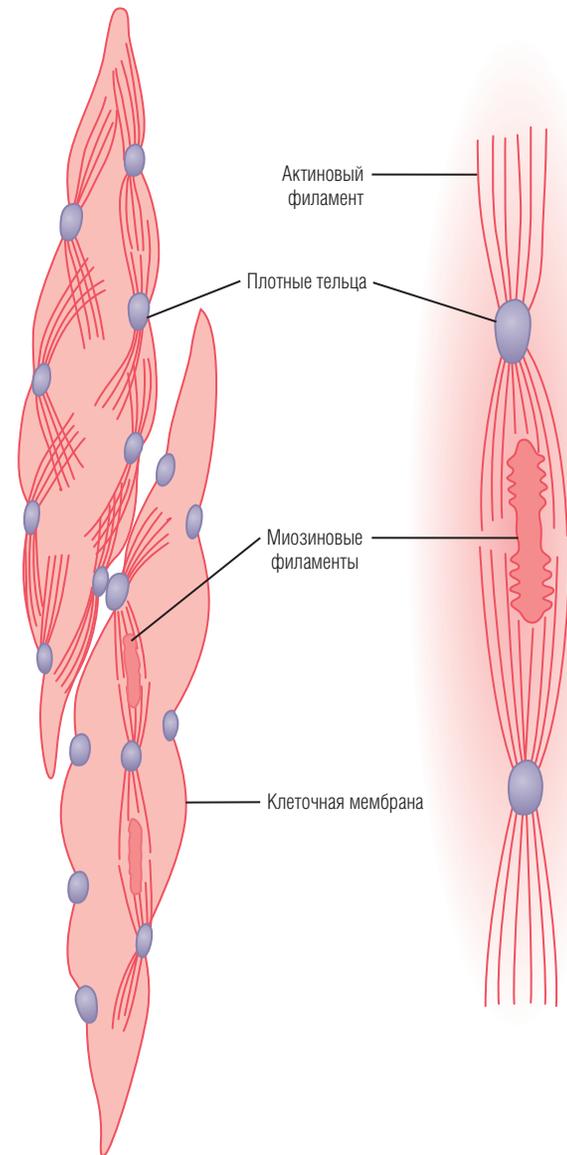


Рис. 8-2

Морфологическая структура гладкой мышцы. В волокне слева вверху видны актиновые филаменты, исходящие из плотных телец. В волокнах слева внизу и справа на рисунке показано взаимоотношение между миозиновыми и актиновыми филаментами

мембраной, другие распределяются внутри клетки. Некоторые плотные тельца соседних клеток связываются вместе мостиками из межклеточных белков. Через эти мостики в основном передается сила сокращения от одной клетки к другой. В мышечном волокне среди актиновых филаментов разбросаны миозиновые филаменты. Их диаметр более чем в 2 раза превышает диаметр актиновых филаментов. На электронных микрофотографиях обычно обнаруживают в 5–10 раз больше актиновых филаментов, чем миозиновых.

Справа на рис. 8–2 представлена предполагаемая структура сократительной единицы внутри гладкомышечной клетки. Видно большое количество актиновых филаментов, исходящих от двух плотных телец. Концы этих филаментов перекрывают миозиновый филамент, расположенный посередине между плотными тельцами. Эта сократительная единица похожа на сократительную единицу скелетной мышцы, но без специфической регулярности структуры. В сущности, плотные тельца гладкой мышцы играют такую же роль, что и Z-диски в скелетной мышце.

Существует и другое различие. Большинство миозиновых филаментов имеют поперечные мостики с *боковой полярностью*. Мостики организованы следующим образом: на одной стороне они шарнирно фиксируются в одном направлении, а на другой — в противоположном направлении. Данная конфигурация позволяет миозину тянуть актиновый филамент с одной стороны в одном направлении, одновременно продвигая другой актиновый филамент с другой стороны в противоположном направлении. Это позволяет гладкомышечным клеткам сокращаться с укорочением до 80% их длины (волокна скелетных мышц сокращаются с укорочением менее чем на 30%).

Сравнение сокращений гладкой и скелетной мышц

Большинство скелетных мышц сокращаются и расслабляются быстро, но сокращения гладких мышц в основном являются длительными тоническими сокращениями, которые иногда продолжаются в течение нескольких часов или даже дней. Следовательно, можно ожидать, что морфологические и химические особенности гладких мышц должны отличаться от соответствующих характеристик скелетных мышц. Далее обсуждаются некоторые из этих отличий.

Медленная циклическая активность миозиновых поперечных мостиков. В гладкой мышце по сравнению со скелетной гораздо меньше скорость циклической активности миозиновых поперечных мостиков, т.е. скорость их прикрепления к актину,

отсоединения от актина и повторного прикрепления для осуществления следующего цикла. Фактически частота циклов составляет лишь от 1/10 до 1/300 этого показателя в скелетной мышце. Однако считают, что *относительное количество времени*, в течение которого поперечные мостики остаются прикрепленными к актиновым филаментам, в гладкой мышце значительно больше. Это является главным фактором, определяющим силу сокращения. Возможной причиной медленного циклирования является гораздо меньшая по сравнению со скелетной мышцей АТФазная активность головок поперечных мостиков, в связи с чем скорость разрушения АТФ (источника энергии для движения головок поперечных мостиков) значительно снижена с соответствующим замедлением скорости циклов.

Для поддержания сокращения гладкой мышцы нужно мало энергии. При сокращении гладкой мышцы нужно лишь 1/10–1/300 энергии, потребляемой скелетной мышцей для поддержания той же степени напряжения. Полагают, что это тоже результат медленных циклов прикрепления и открепления поперечных мостиков, поскольку на каждый цикл независимо от его длительности нужна только 1 молекула АТФ. Такое малое потребление энергии гладкой мышцей важно для экономии общей энергии организма, поскольку гладкие мышцы таких органов, как кишечник, мочевого пузыря, желчный пузырь и другие практически постоянно находятся в состоянии тонического сокращения.

Замедленность начала сокращения и расслабления всей гладкой мышцы. Типичная гладкая мышца начинает сокращаться спустя 50–100 мсек после возбуждения и примерно через 0,5 сек достигает максимального сокращения, затем снижает силу сокращения в течение следующих 1–2 сек. Таким образом, общее время сокращения составляет 1–3 сек. Это примерно в 30 раз больше продолжительности одиночного сокращения обычного волокна скелетной мышцы. Существует очень много типов гладких мышц, которые отличаются продолжительностью сокращения: у некоторых мышц этот период может быть коротким (0,2 сек), а у других — длительным (30 сек).

Медленное начало сокращения гладкой мышцы, как и продолжительность сокращения, связано с замедленностью прикрепления к актиновым филаментам и открепления от них поперечных мостиков. Кроме того, запуск сокращения в ответ на ионы кальция осуществляется гораздо медленнее, чем в скелетной мышце (см. далее).

Максимальная сила сокращения гладких мышц часто выше, чем скелетных мышц. Несмотря на относительно небольшое количество миозиновых фи-

ламентов и замедленность циклов поперечных мостиков в гладких мышцах, максимальная сила их сокращения часто выше, чем сила сокращения скелетных мышц (4–6 кг/см² площади поперечного сечения для гладкой мышцы по сравнению с 3–4 кг/см² для скелетной мышцы). Эта большая сила сокращения гладких мышц является результатом длительного периода прикрепления миофиламентов к актиновым филаментам.

Механизм «защелки» способствует длительному удержанию гладкой мышцы в сокращенном состоянии. Сразу после развития гладкой мышцей полной силы сокращения количество продолжающегося возбуждения обычно снижается до уровня гораздо ниже исходного, однако мышца сохраняет полную силу своего сокращения. Более того, для сохранения полной силы сокращения часто требуется очень небольшое количество энергии (иногда около 1/300 энергии, необходимой для сопоставимого по длительности сокращения скелетной мышцы). Это называют *механизмом «защелки»*. Важность этого механизма заключается в том, что с его помощью возможно поддерживать длительное тоническое сокращение гладкой мышцы в течение нескольких часов при использовании незначительного количества энергии. От нервных волокон или гормональных источников требуется лишь слабый непрерывный возбуждающий сигнал.

Релаксация напряжения гладкой мышцы. Другой важной особенностью гладкой мышцы (особенно унитарных гладких мышц многих полых органов) является ее способность возвращаться практически к своей *первоначальной силе сокращения* через секунды или минуты после удлинения или укорочения. Например, растяжение гладкой мышцы стенки мочевого пузыря при внезапном увеличении объема жидкости в нем сразу ведет к значительному подъему давления в пузыре. Однако вслед за этим в течение периода от 15 сек до примерно 1 мин, несмотря на продолжающееся растяжение стенки пузыря, давление возвращается практически к исходному уровню. Затем, когда объем увеличивается еще на один шаг, тот же эффект повторяется вновь. И наоборот, когда объем внезапно уменьшается, давление сначала падает до очень низких значений, но в течение следующих нескольких секунд или минут возвращается назад к исходному или близкому к нему уровню. Эти явления называют *релаксацией напряжения* и *обратной релаксацией напряжения*. Значение этих явлений состоит в том, что, за исключением коротких периодов времени, они позволяют по лому органу поддерживать в его просвете примерно одно и то же давление, несмотря на долговременные значительные по величине изменения объема.

РЕГУЛЯЦИЯ СОКРАЩЕНИЯ ИОНАМИ КАЛЬЦИЯ

Как и в скелетной мышце, пусковым стимулом для сокращения большинства гладких мышц является увеличение количества внутриклеточных ионов кальция. В разных типах гладких мышц увеличение может быть вызвано нервной стимуляцией, гормональной стимуляцией, растяжением волокна или даже изменением химического состава окружающей волокно среды. Однако в гладких мышцах нет тропонина (регуляторного белка, который активируется кальцием). Сокращение гладкой мышцы активируется совершенно другим механизмом, изложенным далее.

Соединение ионов кальция с кальмодулином для активации миозинкиназы и фосфорилирования миозиновой головки. Вместо тропонина гладкомышечные клетки содержат большое количество другого регуляторного белка, называемого *кальмодулином* (рис. 8–3). Хотя этот белок похож на тропонин, он отличается способом запуска сокращения. Кальмодулин делает это путем активации миозиновых поперечных мостиков. Активация и сокращение осуществляются в следующей последовательности.

1. Концентрация кальция в цитозоле гладкомышечной клетки увеличивается в результате входа кальция из внеклеточной жидкости через кальциевые каналы и/или выделения кальция из саркоплазматического ретикулума.
2. Ионы кальция обратимо связываются с кальмодулином.
3. Комплекс кальмодулин–кальций соединяется с фосфорилирующим ферментом *киназой легких цепей миозина* и активирует его.
4. Одна из легких цепей каждой миозиновой головки, называемая *регуляторной цепочкой*, фосфорилируется под действием киназы легких цепей миозина. Если регуляторная цепочка не фосфорилирована, циклического прикрепления и отделения миозиновой головки от актинового филамента не происходит. Однако при фосфорилировании регуляторной цепочки миозиновая головка приобретает способность к повторному связыванию с актиновым филаментом и осуществлению всего циклического процесса периодических «подтягиваний», лежащих в основе сокращения, как и в скелетной мышце.

Источники ионов кальция, вызывающих сокращение

В гладкой мышце, как и в скелетной, сократительный процесс активируется ионами кальция, однако источники этих ионов различны. Важное различие заключается в том, что саркоплазматиче-

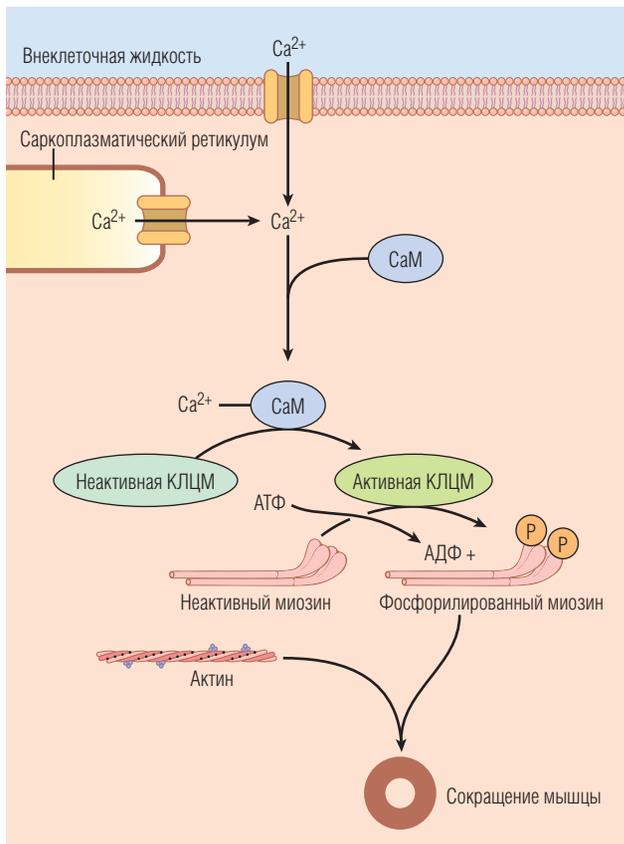


Рис. 8–3

Внутриклеточная концентрация ионов кальция увеличивается, когда они входят в клетку через кальциевые каналы в клеточной мембране или высвобождаются из саркоплазматического ретикула. Кальций связывается с кальмодулином (CaM), формируя комплекс кальций–кальмодулин, который затем активирует киназу легких цепей миозина (КЛЦМ). Активная КЛЦМ фосфорилирует легкие цепи миозина, что ведет к соединению миозиновой головки с актиновым филаментом и сокращению гладкой мышцы. P – фосфат; АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат

ческий ретикулум, обеспечивающий практически все количество ионов кальция для сокращения скелетной мышцы, в большинстве гладких мышц очень слабо развит. Вместо этого почти все ионы кальция, вызывающие сокращение, входят в мышечную клетку из внеклеточной жидкости во время потенциала действия или под влиянием другого стимула. Поскольку концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости выше 10^{-3} моль/л, а внутри гладкомышечной клетки — менее 10^{-7} моль/л, открытие кальциевых каналов позволяет кальцию быстро диффундировать в клетку из внеклеточной жидкости. Время, необходимое для этой диффузии, в среднем составляет 200–300 мсек. Его называют *латентным периодом сокращения*. Латентный период для гладкой мышцы примерно в 50 раз больше, чем для скелетной мышцы.

Роль саркоплазматического ретикула гладкомышечных клеток. На рис. 8–4 показаны несколько слабо-

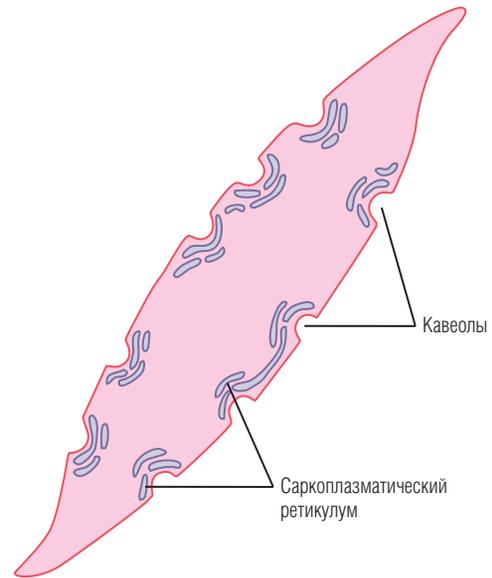


Рис. 8–4

Трубочки саркоплазматического ретикула в крупной гладкомышечной клетке. Показана связь трубочек с инвагинациями клеточной мембраны, которые называют кавеолами

развитых трубочек саркоплазматического ретикула, которые лежат около клеточной мембраны в некоторых более крупных гладкомышечных клетках. К этим трубочкам примыкают небольшие инвагинации клеточной мембраны, называемые *кавеолами*. Кавеолы представляют собой рудиментарный аналог системы Т-трубочек скелетной мышцы. Появление потенциала действия в кавеолах, как полагают, приводит к высвобождению ионов кальция из прилежащих трубочек саркоплазматического ретикула так же, как потенциалы действия в области Т-трубочек в скелетных мышцах вызывают выход ионов кальция из Т-трубочек саркоплазматического ретикула. В целом чем лучше развит саркоплазматический ретикулум в волокне гладкой мышцы, тем быстрее оно сокращается.

Сокращение гладкой мышцы зависит от концентрации ионов кальция вне клетки. Изменение концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости практически не влияет на силу сокращения скелетных мышц, однако для большинства гладких мышц это не так. При снижении концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости примерно до 1/3–1/10 нормы сокращение гладких мышц обычно прекращается. Следовательно, сила сокращения гладкой мышцы в большой степени зависит от концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости.

Для расслабления гладкой мышцы необходим кальциевый насос. Для расслабления гладкой мышцы после ее сокращения необходимо удаление ионов кальция из внутриклеточной жидкости. Это

осуществляется с помощью *кальциевого насоса*, который выкачивает ионы кальция из гладкомышечной клетки назад во внеклеточную жидкость или саркоплазматический ретикулум (при его наличии) (рис. 8–5). Кальциевый насос действует медленно (по сравнению с быстродействующим насосом саркоплазматического ретикулума скелетной мышцы), и для его работы необходим АТФ. В связи с этим одиночное сокращение гладкой мышцы часто продолжается в течение секунд, а не сотых или десятых долей секунды, что характерно для скелетной мышцы.

Фосфатаза легких цепей миозина важна для прекращения сокращения. Расслабление гладкой мышцы происходит, когда закрываются кальциевые каналы, и кальциевый насос удаляет ионы кальция из цитозоля. Когда концентрация ионов кальция падает ниже критического уровня, изложенные процессы автоматически идут в обратном направлении, кроме фосфорилирования миози-

новой головки. Для дефосфорилирования нужен другой фермент — *фосфатаза легких цепей миозина* (см. рис. 8–5). Он локализуется в цитозоле гладкомышечной клетки и отщепляет фосфат от регуляторной цепочки. После этого циклическая активность, а значит и сокращение, прекращается. Следовательно, время, необходимое для расслабления мышцы, в большой степени определяется количеством активной фосфатазы легких цепей миозина в клетке.

Возможный механизм регуляции механизма «защелки». В связи с важностью механизма «защелки» в функции гладких мышц предпринимаются попытки объяснить это явление, поскольку оно делает возможным долговременное поддержание тонуса гладких мышц многих органов без значительных энергетических затрат. Среди многих предложенных механизмов приведем один из простейших.

Когда сильно активированы и киназа легких цепей миозина, и фосфатаза легких цепей миозина, частота циклов миозиновых головок и скорость сокращения высокие. Когда активация ферментов снижается, частота циклов уменьшается, но деактивация этих ферментов позволяет миозиновым головкам оставаться прикрепленными к актиновому филаменту в течение все более длительной части цикла. Следовательно, количество миозиновых головок, прикрепленных к актиновому филаменту в любой момент времени, остается большим. Поскольку количество прикрепленных к актину миозиновых головок определяет статическую силу сокращения, напряжение удерживается, или «защелкивается». Однако энергии при этом используется мало, поскольку расщепления АТФ до АДФ не происходит, за исключением тех редких случаев, когда какая-нибудь головка отсоединяется.

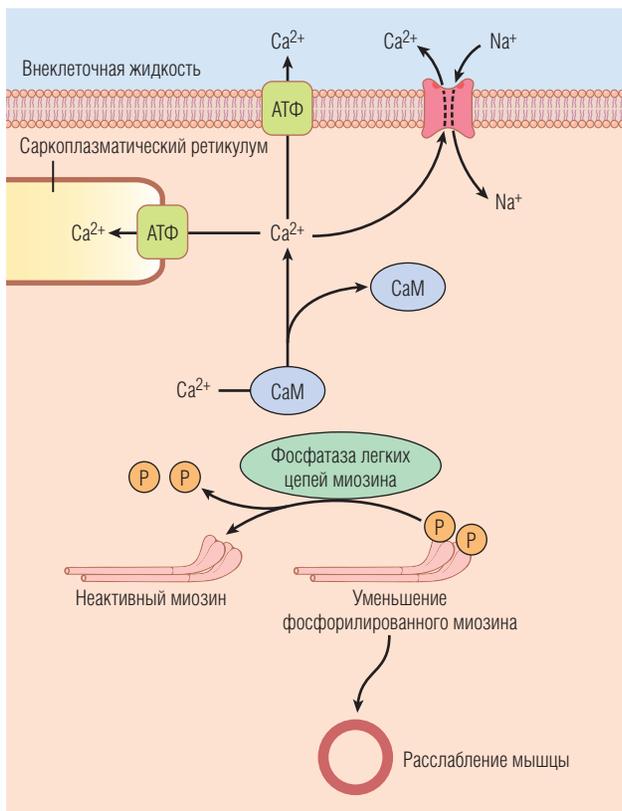


Рис. 8–5

Расслабление гладкой мышцы происходит, когда концентрация ионов кальция становится ниже критического уровня по мере перемещения их из клетки наружу или в саркоплазматический ретикулум. Затем кальций отделяется от кальмодулина (CaM) и фосфатаза легких цепей миозина удаляет фосфат (P) от легких цепей миозина. Это приводит к отсоединению миозиновой головки от актинового филамента и расслаблению гладкой мышцы. АТФ — аденозинтрифосфат

НЕРВНАЯ И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОКРАЩЕНИЙ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Волокна скелетной мышцы стимулируются исключительно нервными сигналами, но сокращения гладкой мышцы могут вызываться нервными сигналами и гормональной стимуляцией, растяжением мышцы и некоторыми другими влияниями. Основная причина различий состоит в том, что мембрана гладкомышечной клетки содержит много типов белковых рецепторов, способных запустить сократительный процесс. Кроме того, есть и другие белковые рецепторы, тормозящие сокращение гладкой мышцы, что также отличает ее от скелетной мышцы. Обсудим сначала нервную регуляцию сокращения гладких мышц, а затем гормональный контроль и другие способы управления.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Физиологическая анатомия нервно-мышечных соединений гладких мышц. Сложно организованные нервно-мышечные соединения, обнаруживаемые на волокнах скелетных мышц, в гладких мышцах не встречаются. Вместо этого *волокна вегетативной нервной системы*, иннервирующие гладкие мышцы, обычно диффузно разветвляются на наружной поверхности пласта мышечных волокон (рис. 8–6). В большинстве случаев эти волокна не входят в непосредственный контакт с мембранами гладкомышечных клеток, а формируют *диффузные соединения*, которые секретируют медиаторы в матрикс, покрывающий гладкую мышцу, часто на расстоянии от нескольких нанометров до нескольких микрометров от мышечных клеток. Затем медиаторы диффундируют к клеткам. Более того, при наличии многих слоев мышечных клеток нервные волокна часто иннервируют только наружный слой, и возбуждение распространяется от этого наружного слоя к внутренним слоям путем проведения потенциалов действия по мышечной массе или за счет дополнительной диффузии медиатора.

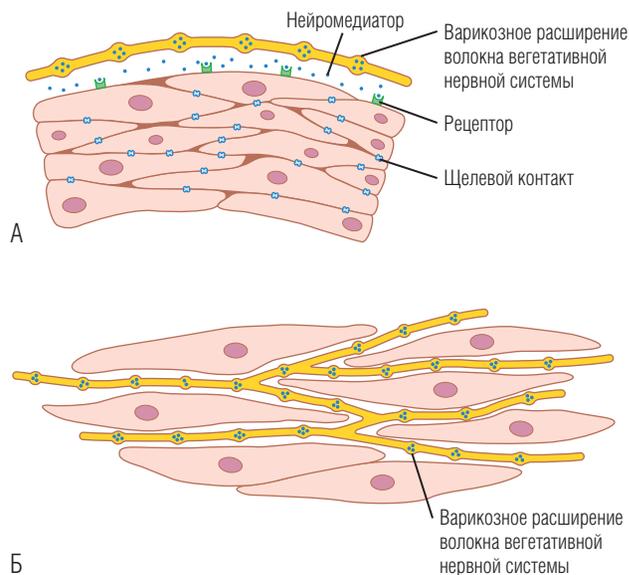


Рис. 8–6

Иннервация гладких мышц волокнами вегетативной нервной системы, которые диффузно ветвятся и секретируют нейромедиатор из множества варикозных расширений. (А) Клетки унитарной гладкой мышцы связаны щелевыми контактами таким образом, что деполяризация может быстро распространяться от одной клетки к другой, позволяя клеткам сокращаться как единое целое. (Б) В мультиунитарной гладкой мышце каждая клетка независимо стимулируется нейромедиатором, который выделяется из тесно связанных с ними варикозных расширений волокон вегетативной нервной системы

Аксоны, иннервирующие волокна гладкой мышцы, не имеют типичных ветвящихся окончаний, характерных для двигательной концевой пластинки волокон скелетной мышцы. Вместо этого большинство тонких концевых частей аксонов имеют множество варикозных расширений, распределенных вдоль осей. В варикозных расширениях находятся везикулы, которые, подобно везикулам в концевой пластинке волокон скелетных мышц, содержат медиатор, но в противоположность везикулам в нервно-мышечных соединениях скелетных мышц, которые всегда содержат ацетилхолин, везикулы окончаний волокон вегетативной нервной системы содержат *ацетилхолин* в одних волокнах и *норадреналин* — в других, а иногда и другие вещества. В области варикозных расширений связь между *шванновскими клетками*, окутывающими аксоны, прерывается, и медиатор секретируется через стенки варикозных расширений.

В некоторых случаях, особенно в мультиунитарных гладких мышцах, варикозные расширения отдалены от клеточной мембраны на 20–30 нм, что равно ширине синаптической щели в соединении скелетной мышцы. Такие *соединения* называют *контактными*. Они функционируют во многом так же, как нервно-мышечные соединения скелетных мышц. Скорость сокращения волокон мультиунитарной гладкой мышцы значительно больше, чем у волокон, стимулируемых диффузными соединениями.

Возбуждающие и тормозные медиаторы, секретируемые в нервно-мышечных соединениях гладких мышц. Самыми важными медиаторами, которые секретируются волокнами вегетативной нервной системы, иннервирующими гладкие мышцы, являются *ацетилхолин* и *норадреналин*, однако они никогда не выделяются одними и теми же нервными волокнами. Для гладких мышц одних органов ацетилхолин является возбуждающим медиатором, для гладких мышц других органов — тормозным. Если ацетилхолин возбуждает мышечное волокно, норадреналин, как правило, тормозит его. И наоборот, если ацетилхолин тормозит мышечное волокно, норадреналин, как правило, его возбуждает.

Но почему возникают такие разные реакции? Ответ заключается в том, что ацетилхолин и норадреналин возбуждают или тормозят гладкую мышцу, связываясь сначала с *белковым рецептором* на поверхности клеточной мембраны. Некоторые из этих белков являются *возбуждающими рецепторами*, другие — *тормозными рецепторами*. Следовательно, тип рецептора определяет, как будет реагировать гладкая мышца — торможением или возбуждением, а также какой из двух медиаторов (ацетилхолин или норадреналин) будет проявлять возбуждающее либо

тормозящее действие. Эти рецепторы подробно обсуждаются в главе 61 в связи с функцией вегетативной нервной системы.

МЕМБРАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ И ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ

Мембранные потенциалы в гладких мышцах. Величина мембранного потенциала в гладкой мышце зависит от ее состояния в данный момент. В норме в состоянии покоя внутриклеточный потенциал обычно составляет около $-50...-60$ мВ, т.е. он примерно на 30 мВ менее отрицателен, чем в скелетной мышце.

Потенциалы действия в унитарных гладких мышцах. В унитарных гладких мышцах (например, во внутренних органах) потенциалы действия осуществляются таким же путем, что и в скелетных мышцах. В норме они не возникают в большинстве мультиунитарных гладких мышц, что обсуждается в следующем разделе. Есть две формы потенциалов действия унитарных гладких мышц: (1) спайковые потенциалы; (2) потенциалы действия с плато.

Спайковые потенциалы. В большинстве типов унитарных гладких мышц появляются типичные спайковые потенциалы, подобные тем, которые характерны для скелетных мышц. Длительность этих потенциалов действия составляет 10–50 мсек (рис. 8–7А). Потенциалы действия такого типа могут возбуждаться многими путями, например при электрической стимуляции, действии гормонов на гладкую мышцу под влиянием медиаторов, выделяющихся из нервных волокон, при растяжении или в результате спонтанной генерации в самом мышечном волокне, что обсуждается далее.

Потенциалы действия с плато. На рис. 8–7В показан потенциал действия с плато гладкой мышцы. Начало этого потенциала действия подобно началу типичного спайкового потенциала. Однако реполяризация задерживается на период от нескольких сотен до 1000 мсек (1 сек). Наличие плато важно для поддержания длительного сокращения, характерного для некоторых типов гладких мышц, например мочевого пузыря, матки в определенных условиях и некоторых кровеносных сосудов. (Этот тип потенциала действия свойствен также волокнам сердечной мышцы, которые имеют длительный период сокращения, что обсуждается в главах 9 и 10.)

Важное значение кальциевых каналов в генерации потенциала действия гладких мышц. Мембрана гладкомышечных клеток содержит намного больше потенциал-зависимых кальциевых каналов, чем мембрана клеток скелетных мышц, и незначи-

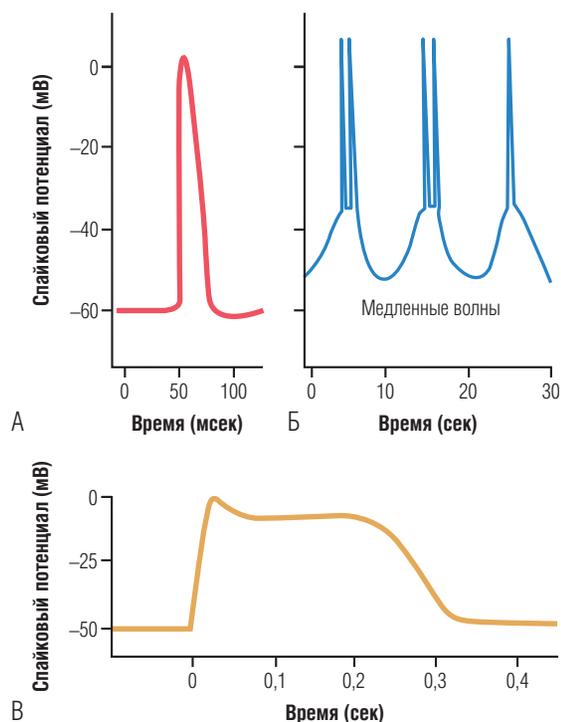


Рис. 8–7

(А) Типичный потенциал действия (спайковый потенциал) гладкой мышцы, вызванный внешним стимулом. (Б) Повторные спайковые потенциалы, возбуждаемые медленными ритмическими волновыми изменениями мембранного потенциала, которые возникают спонтанно в гладкой мышце кишечной стенки. (В) Потенциал действия с плато, зарегистрированный от волокон гладких мышц матки

тельное количество потенциал-зависимых натриевых каналов. В связи с этим участие натрия в генерации потенциала действия в большинстве гладких мышц незначительно. Вместо этого за развитие потенциала действия главным образом отвечает ток ионов кальция внутрь волокна. Это происходит по тому же принципу саморегенерации, как и при использовании натриевых каналов в нервных волокнах и волокнах скелетных мышц. Однако кальциевые каналы открываются во много раз медленнее, чем натриевые каналы, и остаются открытыми гораздо дольше. Именно с этим главным образом связано длительное плато потенциалов действия некоторых волокон гладкой мышцы.

Другой важной особенностью входа ионов кальция в клетки во время развития потенциала действия является их непосредственное влияние на сократительный механизм гладкой мышцы, в результате которого возникает сокращение. Следовательно, кальций одновременно решает две задачи.

Медленноволновые потенциалы в унитарных гладких мышцах могут привести к спонтанной генерации потенциалов действия. Некоторые гладкие мышцы спонтанно возбуждаются. Это означает, что потенциалы

действия в гладкомышечных клетках возникают без внешнего стимула. Часто это сочетается с основным *медленноволновым ритмом* колебаний мембранного потенциала. Типичные медленные волны в унитарной гладкой мышце кишечника показаны на **рис. 8–7Б**. Сама медленная волна — не потенциал действия, т.е. она не связана с процессом саморегенерации, который способен распространяться по клеточной мембране. Медленные волны являются отличительной особенностью волокон гладких мышц, составляющих мышечную массу.

Причина медленноволнового ритма неизвестна. Одно предположение связывает существование медленных волн с усилением и ослаблением выкачивания положительных ионов, в основном ионов натрия (Na^+), через клеточную мембрану наружу, т.е. мембранный потенциал становится более отрицательным, когда натрий выкачивается быстро, и менее отрицательным, когда натриевый насос менее активен. Другое предположение связывает наличие медленных волн с ритмическим увеличением и снижением проводимости ионных каналов.

Значение медленных волн состоит в том, что при достаточной амплитуде они могут инициировать потенциалы действия. Сами медленные волны не могут вызвать мышечное сокращение, но когда пик отрицательного медленноволнового потенциала с внутренней стороны мембраны поднимается в положительном направлении от -60 до примерно -35 мВ (примерный порог для возбуждения в большинстве унитарных гладких мышц), потенциал действия возникает и распространяется по мышечной массе. В этом случае происходит сокращение. Этот эффект показан на **рис. 8–7Б**: на каждом пике медленной волны возникают потенциалы действия (один или несколько). Повторные последовательности потенциалов действия вызывают ритмическое сокращение ткани гладких мышц, поэтому медленные волны называют *пейсмекерными волнами*. В **главе 63** мы увидим, что этот тип пейсмекерной активности регулирует ритмические сокращения кишечника.

Возбуждение унитарных гладких мышц при их растяжении. При достаточной степени растяжения унитарной гладкой мышцы обычно генерируются спонтанные потенциалы действия. Они возникают в результате комбинации: (1) нормальных медленноволновых потенциалов; (2) снижения общей отрицательности мембранного потенциала, связанного с растяжением. Это позволяет кишечной стенке при чрезмерном растяжении автоматически ритмично сокращаться. Например, когда кишечник переполняется, местные автоматические сокращения часто вызывают перистальтические волны, которые перемещают

содержимое из переполненной кишки обычно в направлении ануса.

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ МУЛЬТИУНИТАРНЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ БЕЗ РАЗВИТИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ

Мультиунитарные гладкие мышцы (например, мышца радужки и мышца, поднимающая волос) в норме сокращаются в основном в ответ на нервные стимулы. В одних мультиунитарных гладких мышцах нервные окончания секретируют ацетилхолин, в других — норадреналин. В обоих случаях медиатор вызывает деполяризацию мембраны гладкомышечных клеток, а это, в свою очередь, ведет к их сокращению. Потенциалы действия обычно не развиваются в связи с тем, что эти волокна слишком малы для генерации потенциала действия. (Для возникновения самораспространяющегося потенциала действия в *унитарной гладкой мышце* должны деполяризоваться одновременно 30–40 волокон гладкой мышцы.) Однако в маленьких гладкомышечных клетках даже без потенциала действия локальная деполяризация (называемая *си-наптическим потенциалом*), возникающая под действием нейромедиатора, сама распространяется электротонически по всему волокну, что вполне достаточно для мышечного сокращения.

Влияние местных тканевых химических факторов и гормонов, приводящее к сокращению гладких мышц без потенциалов действия

Вероятно, 50% всех сокращений гладких мышц инициируется стимулами, действующими непосредственно на сократительный аппарат гладкой мышцы без потенциалов действия. Нередко такими стимулами, действие которых не связано с нервными влияниями или развитием потенциалов действия, являются: (1) местные тканевые химические факторы; (2) различные гормоны.

Сокращение гладких мышц при воздействии местных тканевых химических факторов. В **главе 17** обсуждается сокращение артериол, метартериол и прекапиллярных сфинктеров. Мельчайшие из этих сосудов не имеют или почти не имеют нервного снабжения. Однако гладкая мышца обладает высокой сократимостью, быстро реагируя на изменения местных химических условий в окружающей интерстициальной жидкости и на растяжение, обусловленное изменением кровяного давления.

В норме в состоянии покоя многие из этих мелких кровеносных сосудов сужены, однако когда необходим дополнительный приток крови к ткани, множество факторов могут расслабить сосудистую стенку, способствуя этим увели-

чению кровотока. Так мощный местный механизм обратной связи регулирует кровоток через локальную тканевую область.

Далее перечислен ряд специфических регулирующих факторов, вызывающих расширение сосудов (вазодилатацию).

1. Дефицит кислорода в тканях, вызывающий расслабление гладкой мышцы.
2. Избыток двуокиси углерода.
3. Повышение концентрации ионов водорода (H^+).

Местное расширение сосудов могут вызвать аденозин, молочная кислота, увеличение концентрации ионов калия, снижение концентрации ионов кальция и повышение температуры тела. Снижение кровяного давления уменьшает растяжение гладких мышц сосудистой стенки и также способствует расширению мелких кровеносных сосудов.

Влияние гормонов на сокращение гладких мышц. На сократительную активность гладких мышц в определенной степени влияют многие циркулирующие в крови гормоны, некоторые из них оказывают мощное влияние. К самым важным относят *норадреналин, адреналин, ангиотензин II, эндотелин, вазопрессин, окситоцин, серотонин и гистамин.*

Гормон вызывает сокращение гладкой мышцы, если клеточная мембрана содержит *возбуждающие рецепторы*, управляемые соответствующим гормоном. И наоборот, гормон вызывает торможение, если мембрана содержит *тормозные рецепторы* для данного гормона.

Механизмы возбуждения или торможения гладких мышц под влиянием гормонов или местных тканевых химических факторов. Некоторые гормональные рецепторы в мембране гладкомышечных клеток открывают натриевые или кальциевые каналы и деполяризуют мембрану так же, как после нервной стимуляции. Иногда в результате возникает потенциал действия или, если потенциалы действия уже возникли, может усилиться импульсная активность. В других случаях возникающая деполяризация без развития потенциалов действия позволяет ионам кальция войти в клетку, способствуя ее сокращению.

Напротив, торможение возникает, когда гормон (или другой тканевой фактор) *закрывает натриевые или кальциевые каналы*, предупреждая вход в клетку ионов натрия и кальция соответственно. Торможение происходит также, если *открываются* в норме закрытые *калиевые каналы*, что позволяет положительным ионам калия (K^+) диффундировать из клетки. Оба эти действия увеличивают степень отрицательности внутри мышечной клетки, вызывая состояние, называемое *гиперполяризацией*, которое мощно тормозит мышечное сокращение.

Иногда сокращение гладких мышц или их торможение инициируется гормонами, не вызывающими непосредственно каких-либо изменений мембранного потенциала. В этих случаях гормон может активировать мембранный рецептор, который не открывает никаких ионных каналов, а вместо этого вызывает внутреннее изменение в мышечном волокне, например выделение ионов кальция из внутриклеточного саркоплазматического ретикулула; затем кальций вызывает сокращение.

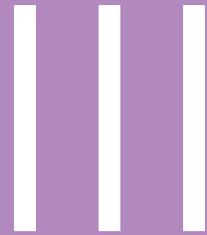
Для торможения сокращения известны другие рецепторные механизмы, которые активируют ферменты *аденилатциклазу* или *гуанилатциклазу* в клеточной мембране. Погруженные внутрь клетки части рецепторов сопряжены с этими ферментами, и их активация вызывает формирование *циклического аденозинмонофосфата* и *циклического гуанозинмонофосфата* — так называемых *вторичных посредников*. Они оба имеют много эффектов, одним из которых является изменение степени фосфорилирования некоторых ферментов, опосредованно тормозящих сокращение. Активируется насос, удаляющий ионы кальция из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум, а также насос клеточной мембраны, удаляющий кальций из самой клетки; это снижает концентрацию ионов кальция в саркоплазме, тормозя сокращение.

Ответная реакция гладких мышц на действие гормонов, нейромедиаторов и других веществ отличается большим разнообразием. В некоторых случаях одно и то же вещество может вызывать либо сокращение, либо расслабление гладких мышц разной локализации. Например, норадреналин тормозит сокращение гладких мышц кишечника, но стимулирует сокращение гладких мышц кровеносных сосудов.

Литература

- Amberg GC, Navedo MF. Calcium dynamics in vascular smooth muscle. *Microcirculation* 20:281, 2013.
- Behringer EJ, Segal SS. Spreading the signal for vasodilatation: implications for skeletal muscle blood flow control and the effects of aging. *J Physiol* 590:6277, 2012.
- Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J Physiol* 586:5047, 2008.
- Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev* 79:763, 1999.
- Cheng H, Lederer WJ. Calcium sparks. *Physiol Rev* 88:1491, 2008.
- Davis MJ. Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. *Microcirculation* 19:99, 2012.
- Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL. A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.
- Hill MA, Meininger GA. Arteriolar vascular smooth muscle cells: mechanotransducers in a complex environment. *Int J Biochem Cell Biol* 44:1505, 2012.
- Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

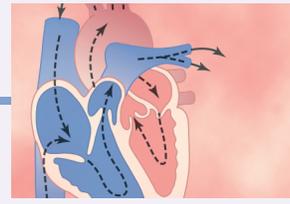
- Kauffmanstein G, Laher I, Matrougui K, et al. Emerging role of G protein-coupled receptors in microvascular myogenic tone. *Cardiovasc Res* 95:223, 2012.
- Morgan KG, Gangopadhyay SS. Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins. *J Appl Physiol* 91:953, 2001.
- Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility — insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:633, 2012.
- Somlyo AP, Somlyo AV. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and non-muscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev* 83:1325, 2003.
- van Breemen C, Fameli N, Evans AM. Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca²⁺ transport for site- and function-specific Ca²⁺ signalling. *J Physiol* 591:2043, 2013.
- Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA. Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle. *Hypertension* 23:1106, 1994.
- Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK. Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle. *Circ Res* 98:868, 2006.
- Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ* 27:201, 2003.
- Yamin R, Morgan KG. Deciphering actin cytoskeletal function in the contractile vascular smooth muscle cell. *J Physiol* 590:4145, 2012.



ЧАСТЬ

Сердце

- | | |
|-----------|---|
| 9 | Сердечная мышца, сердце как насос и функция клапанов сердца |
| 10 | Ритмическое возбуждение сердца |
| 11 | Нормальная электрокардиограмма |
| 12 | Электрокардиограмма при нарушениях функций сердечной мышцы и коронарных сосудов, векторный анализ |
| 13 | Сердечные аритмии и их проявления на электрокардиограмме |



Сердечная мышца, сердце как насос и функция клапанов сердца

В этой главе мы начинаем обсуждение функций сердца и системы кровообращения. Сердце, как показано на **рис. 9–1**, представляет собой два отдельных насоса: (1) *правые отделы сердца*, которые прокачивают кровь через легкие, (2) *левые отделы сердца*, которые прокачивают кровь по сосудистой системе остальных органов и тканей. Оба насоса состоят из двух камер: *предсердия* и *желудочка*. Предсердия являются довольно слабыми насосами, продвигающими кровь в желудочек. Главную насосную функцию выполняют желудочки, благодаря чему кровь из правого желудочка поступает в малый (легочный) круг кровообращения, а из левого — в большой (системный) круг кровообращения.

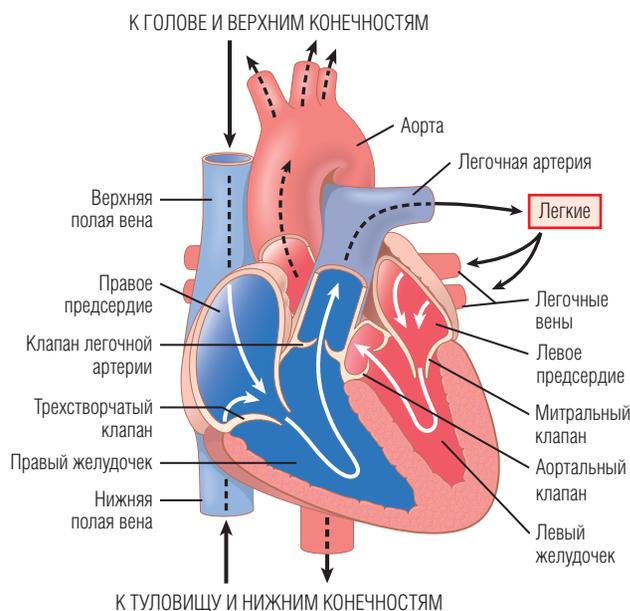


Рис. 9–1

Строение сердца и направление движения крови в полостях сердца и крупных сосудах

Специальные механизмы в сердце обеспечивают его регулярную сократительную деятельность благодаря возникновению возбуждения и распространению его по миокарду. В этой главе мы обсудим работу сердца как насоса, начиная с особенностей сердечной мышцы. Механизм формирования сердечного ритма будет объяснен в **главе 10**.

ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Сердце состоит из трех основных типов мышечной ткани: *миокарда предсердий*, *миокарда желудочков* и *атипического миокарда проводящей системы* сердца. Сокращение миокарда предсердий и желудочков имеет тот же механизм, что и сокращение скелетных мышц, но отличается большей продолжительностью. Волокна проводящей системы содержат мало миофибрилл и сокращаются слабо. Основной функцией данных волокон является автоматическая генерация импульсов и проведение их к сократительному миокарду предсердий и желудочков, что обеспечивает контроль ритма сердечных сокращений.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

На **рис. 9–2** показано гистологическое строение миокарда. Видно, что волокна сердечной мышцы образуют сеть благодаря разветвлению волокон, которые затем сливаются и разветвляются вновь. Видно также, что волокна сердечной мышцы имеют такую же *поперечную исчерченность*, что и волокна скелетных мышц. Более того, они содержат типичные *миофибриллы*, состоящие из *актиновых* и *миозиновых филаментов*. Так же, как и в волокнах скелетных



Рис. 9-2

Синцитиальное строение миокарда

мышц, эти филаменты располагаются параллельно и скользят относительно друг друга в процессе сокращения (см. главу 6). Однако сердечная мышца имеет ряд существенных отличий от скелетной мышцы.

Сердечная мышца как синцитий. Темные зоны, пересекающие волокна сердечной мышцы на рис. 9-2, называют *вставочными дисками*. Они представляют собой клеточные мембраны, которые отделяют клетки сердечной мышцы друг от друга. Таким образом, волокна миокарда состоят из большого количества отдельных кардиомиоцитов, которые соединены между собой последовательно и параллельно.

В области вставочных дисков клеточные мембраны сливаются друг с другом и формируют высокопроницаемые *щелевые контакты*, через которые свободно диффундируют ионы. Следовательно, важной функциональной особенностью миокарда является свободное движение ионов во внутриклеточной жидкости вдоль миокардиального волокна, что обеспечивает распространение потенциалов действия от одной мышечной клетки к другой через вставочные диски.

Таким образом, миокард представляет собой функциональное объединение большого количества клеток, настолько тесно взаимосвязанных между собой, что возбуждение только одной клетки приводит к распространению потенциала действия ко всем клеткам миокарда. Функциональное объединение клеток называют *синцитием*.

Сердце имеет два синцития: *предсердный синцитий* (мышечная стенка обоих предсердий) и *желудочковый синцитий* (мышечная стенка обоих желудочков). Предсердия отделены от желудочков фиброзной перегородкой, в которой есть

атриовентрикулярные (АВ) отверстия с клапанами. Возбуждение не может пройти от предсердного синцития к желудочковому через фиброзную ткань, а передается только с помощью *АВ-пучка* (или *пучка Гиса*) диаметром в несколько миллиметров, состоящего из волокон проводящей системы сердца (см. главу 10).

Наличие в сердце двух синцитий позволяет предсердиям сокращаться раньше, чем начнется сокращение желудочков. Это очень важно для эффективной насосной функции сердца.

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Потенциал действия, зарегистрированный в мышечном волокне желудочка сердца, представлен на рис. 9-3. Потенциал действия формируется от уровня -85 мВ (потенциал покоя) до значения $+20$ мВ (пик потенциала). За пиком потенциала следует фаза *плато*, в течение которой мембрана остается деполяризованной примерно 0,2 сек. Затем происходит быстрая реполяризация. Фаза плато способствует увеличению продолжительности периода сокращения желудочков в 15 раз по сравнению со скелетной мышцей.

Что является причиной большой длительности потенциала действия и фазы плато? Почему потенциал действия сердечной мышцы такой продолжительный и почему он имеет фазу плато в отличие от скелетной мышцы? Биофизический механизм генерации потенциала действия подробно изложен в главе 5, однако следует обратиться к этому материалу еще раз.

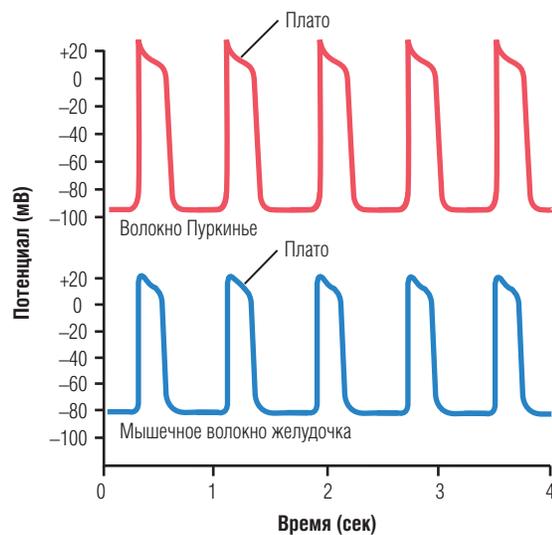


Рис. 9-3

Потенциалы действия волокон Пуркинье и мышечных волокон желудочков, зарегистрированные с помощью внутриклеточных микроэлектродов

В основе длительного потенциала действия и фазы плато кардиомиоцитов лежат два главных различия в свойствах мембраны клеток сердечной и скелетной мышц. Во-первых, *потенциал действия скелетной мышцы* вызван активацией *быстрых натриевых каналов*, по которым огромное количество ионов натрия входит из внеклеточной жидкости внутрь мышечного волокна. Эти каналы называют *быстрыми*, т.к. они остаются открытыми лишь несколько тысячных долей секунды, а потом мгновенно закрываются. С этого момента развивается реполяризация, и в следующую тысячную долю секунды потенциал действия завершается.

Потенциал действия сердечной мышцы вызван активацией двух типов ионных каналов: (1) *потенциал-зависимых натриевых каналов* (или *быстрых каналов*), как и в скелетных мышцах; (2) *потенциал-зависимых кальциевых каналов* (или *медленных каналов*, называемых также Ca^{2+}/Na^{+} -каналами и каналами *L-типа*).

Второй тип каналов отличается тем, что они открываются медленно и, что особенно важно, долго остаются открытыми (в течение нескольких десятых долей секунды). Все это время ионы кальция (Ca^{2+}) и ионы натрия (Na^{+}) диффундируют внутрь сердечных волокон и поддерживают длительную деполяризацию мембраны, или фазу *плато* потенциала действия.

Более того, ионы кальция, входящие в сердечные волокна во время фазы плато, участвуют в процессе мышечного сокращения, в то время как ионы кальция, необходимые для сокращения скелетных мышц, поступают в саркоплазму только из внутриклеточного саркоплазматического ретикулума.

Второе важное различие между волокнами сердечной и скелетной мышц: в волокнах сердечной мышцы сразу после начала потенциала действия *проницаемость мембраны кардиомиоцитов для ионов калия (K^{+}) уменьшается* примерно в 5 раз (в волокнах скелетных мышц этого не происходит). Уменьшение проницаемости для ионов калия происходит, возможно, за счет избыточного притока в клетку ионов кальция через кальциевые каналы. В любом случае снижение проницаемости мембраны для ионов калия существенно уменьшает выход этих положительных ионов из клетки во время фазы плато и, следовательно, препятствует слишком быстрому возвращению мембранного потенциала к уровню покоя. Когда же к концу 0,2–0,3 сек медленные кальциевые каналы закрываются и входящий ток ионов кальция и натрия прекращается, проницаемость мембраны для ионов калия быстро возрастает, поэтому выходящий калиевый ток немедленно возвращает мембранный потенциал к уровню покоя, и потенциал действия завершается.

Общий обзор фаз потенциала действия. На рис. 9–4 показаны фазы потенциала действия сердечной мышцы, а также ионные токи, обуславливающие каждую фазу.

Фаза 0 — деполяризация (*натриевые каналы открыты*). В результате стимуляции и деполяризации мембранный потенциал кардиомиоцита становится более положительным. Быстрые потенциал-зависимые натриевые каналы открываются, ионы натрия быстро поступают в клетку и деполяризуют мембрану. Мембранный потенциал достигает примерно +20 мВ, прежде чем натриевые каналы закроются.

Фаза 1 — начальная реполяризация (*натриевые каналы закрыты, медленные калиевые каналы открыты*). Клеточная мембрана начинает реполяризоваться, т.к. ионы калия выходят из клетки через открытые калиевые каналы.

Фаза 2 — плато (*кальциевые каналы открыты, быстрые калиевые каналы закрыты*). Кратковременная начальная реполяризация сменяется фазой плато потенциала действия, которая формируется в результате: (1) увеличения проницаемости для ионов кальция; (2) уменьшения проницаемости для ионов калия. Потенциал-зависимые кальциевые каналы, которые мед-

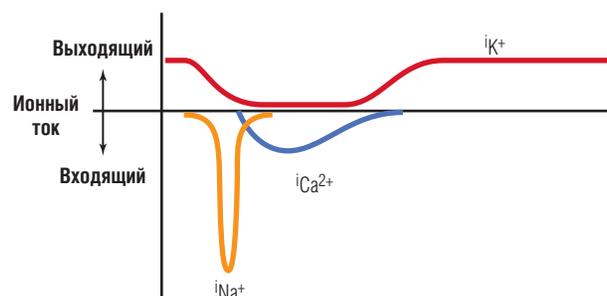
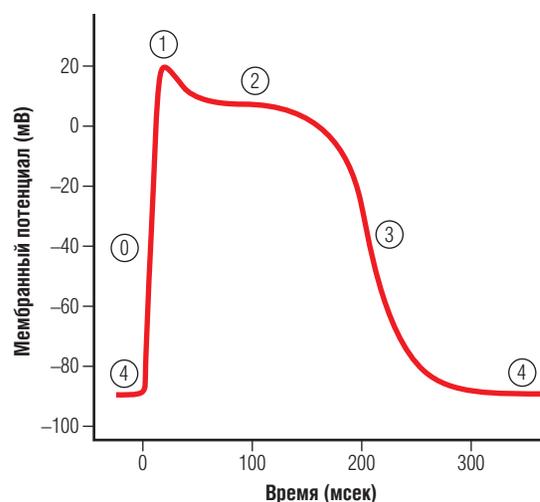


Рис. 9–4

Фазы (1, 2, 3, 4) потенциала действия кардиомиоцита желудочка и соответствующие им ионные токи натрия ($i_{Na^{+}}$), кальция ($i_{Ca^{2+}}$) и калия ($i_{K^{+}}$)

ленно открывались в течение фаз 0 и 1, обеспечивают поступление ионов кальция в клетку. Поскольку калиевые каналы закрываются, выход ионов калия из клетки снижается, а вход в клетку ионов кальция приводит к фазе плато потенциала действия.

Фаза 3 — быстрая реполяризация (кальциевые каналы закрыты, медленные калиевые каналы открыты). Закрытие кальциевых каналов и увеличение проницаемости для ионов калия приводят к быстрому выходу этих ионов из клетки. Фаза плато заканчивается, мембранный потенциал возвращается к уровню потенциала покоя.

Фаза 4 — покой. Мембранный потенциал поддерживается на уровне примерно -90 мВ.

Скорость проведения импульса в сердечной мышце. Скорость проведения потенциала действия по мышечным волокнам как предсердий, так и желудочков составляет $0,3-0,5$ м/сек (что в 250 раз меньше скорости проведения в толстых нервных волокнах и в 10 раз меньше скорости проведения в волокнах скелетных мышц). С другой стороны, скорость проведения возбуждения в волокнах проводящей системы сердца (волокнах Пуркинью) достигает 4 м/сек, что обеспечивает быстрый охват возбуждением миокарда желудочков (см. главу 10).

Рефрактерный период сердечной мышцы. Сердечная мышца, как и все возбудимые ткани, невосприимчива к действию повторных стимулов, поступающих к ней во время потенциала действия (т.е. обладает рефрактерностью). *Рефрактерный период* сердечной мышцы (рис. 9-5) — это ин-

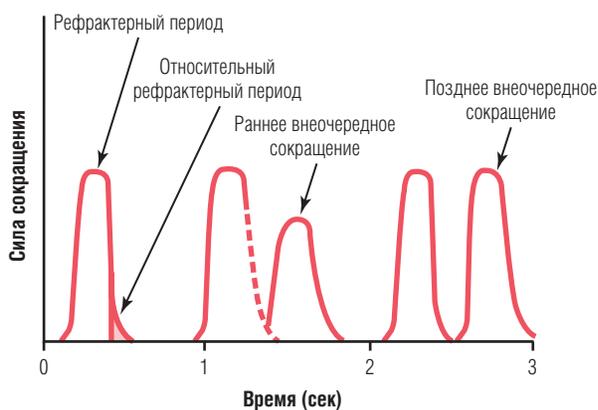


Рис. 9-5

Сила сокращения, продолжительность рефрактерного и относительного рефрактерного периодов, внеочередное сокращение, отсутствие суммации при раннем внеочередном сокращении (обратите внимание, что раннее внеочередное сокращение не вызывает суммации сокращений, как это происходит в скелетных мышцах)

тервал времени, в течение которого новый сердечный импульс не может вызвать повторную генерацию потенциала действия во все еще возбужденных мышечных волокнах.

В норме рефрактерный период миокарда желудочков продолжается $0,25-0,30$ сек и почти совпадает с длительностью фазы плато потенциала действия. За ним следует *относительный рефрактерный период* продолжительностью около $0,05$ сек. Во это время миокард может возбуждаться, но только под действием очень сильного стимула. Это приводит к *раннему внеочередному сокращению* (см. рис. 9-5). Рефрактерный период миокарда предсердий значительно короче и продолжается примерно $0,15$ сек.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ВОЗБУЖДЕНИЕМ И СОКРАЩЕНИЕМ, РОЛЬ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ И Т-ТРУБОЧЕК

Термин *электромеханическое сопряжение* относится к механизму, благодаря которому потенциал действия приводит к сокращению миофибрилл в мышечных волокнах. Этот механизм для скелетных мышц описан в главе 7. Однако существенные отличия механизма электромеханического сопряжения в сердечной мышце имеют для функции миокарда особое значение.

Так же, как и в скелетных мышцах, потенциал действия распространяется вдоль клеточной мембраны, проходя в глубь сердечных волокон по Т-трубочкам. Возбуждение мембраны в области Т-трубочек, в свою очередь, приводит к выходу ионов кальция из Л-трубочек саркоплазматического ретикулама в саркоплазму. В тысячные доли секунды ионы кальция достигают миофибрилл и активируют химические реакции, лежащие в основе мышечного сокращения.

Особенностью электромеханического сопряжения в сердечной мышце является то, что при возбуждении миокарда ионы кальция поступают в саркоплазму не только из цистерн саркоплазматического ретикулама, но также из Т-трубочек. Как показано на рис. 9-6, потенциал действия, распространяясь по мембране кардиомиоцита, приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов в мембране Т-трубочки. Ионы кальция, входя в клетку, активируют кальциевые каналы рианодинового рецептора в мембране саркоплазматического ретикулама. Так запускается выход ионов кальция в саркоплазму, где связывание их с тропонином ведет к формированию поперечных мостиков и сокращению кардиомиоцитов. Механизм сокращения скелетных мышц был подробно описан в главе 6.

Без этого дополнительного источника ионов кальция сокращение сердечной мышцы было бы недостаточно сильным. Дело в том, что в

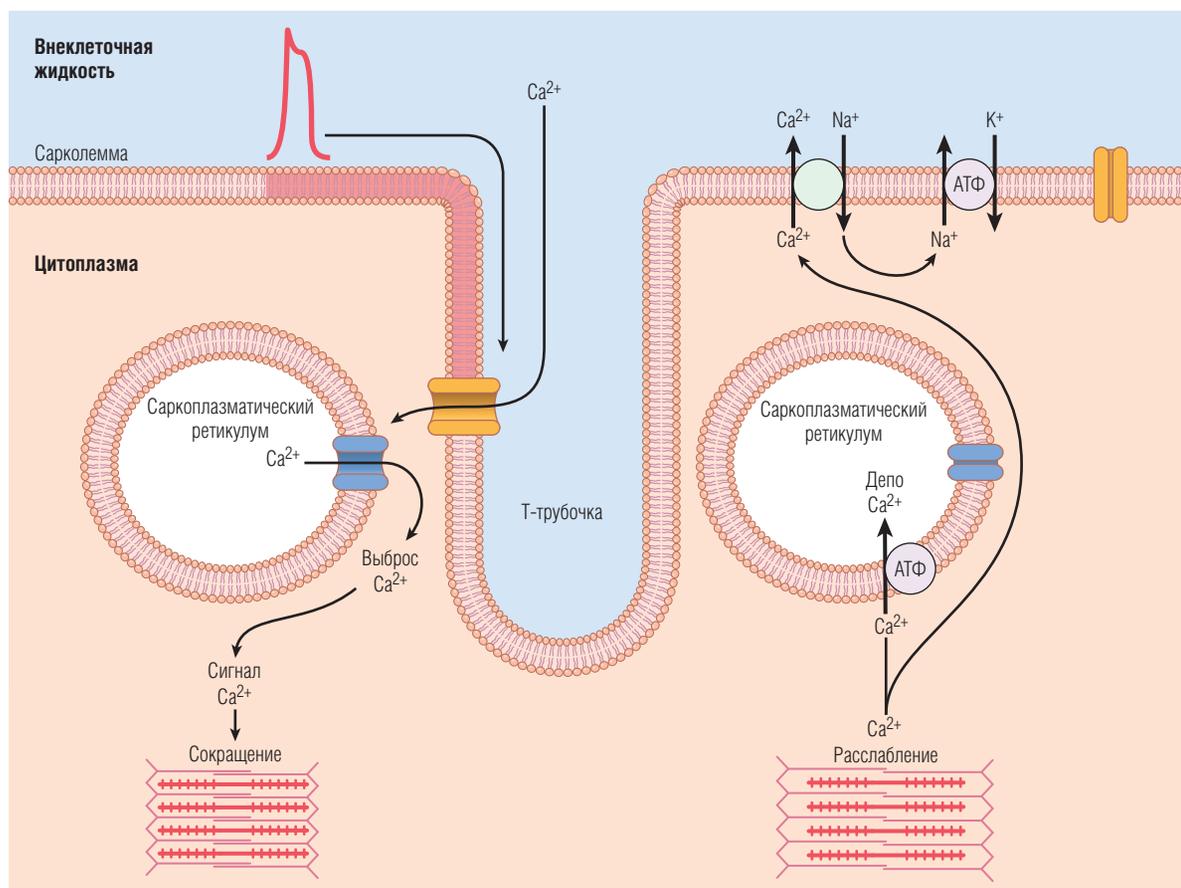


Рис. 9–6

Механизмы электромеханического сопряжения и расслабления сократительных кардиомиоцитов. АТФ – аденозинтрифосфат

отличие от скелетной мышцы саркоплазматический ретикулум в кардиомиоцитах развит слабее. Что касается системы Т-трубочек, то они являются мощным депо кальция. Их диаметр в 5 раз, а объем жидкости в них в 25 раз больше, чем в волокнах скелетных мышц. Кроме того, в Т-трубочках имеется большое количество мукополисахаридов, несущих на поверхности отрицательный заряд. Связываясь с ионами кальция, они создают значительный запас этих ионов, способных немедленно диффундировать в саркоплазму при возбуждении.

В отличие от скелетных мышц сила сокращения миокарда в значительной степени зависит от концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Действительно, если сердце поместить в бескальциевый раствор, оно быстро перестает сокращаться. Дело в том, что хорошо развитая система Т-трубочек открывается во внеклеточное пространство и заполнена внеклеточной жидкостью с высоким содержанием кальция. Таким образом, внеклеточная жидкость, проникающая глубоко внутрь волокон по системе Т-трубочек, и служит источником ионов кальция для раз-

вития мышечного сокращения. (Сила сокращения скелетных мышц практически не зависит от изменений концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Сокращение скелетных мышц обеспечивается ионами кальция, поступающими в саркоплазму из цистерн саркоплазматического ретикулума, т.е. из *внутриклеточных источников*.)

В конце фазы плато вход ионов кальция в кардиомиоцит прекращается. Из саркоплазмы ионы кальция быстро удаляются обратно в саркоплазматический ретикулум и во внеклеточную жидкость. Возврат ионов кальция в саркоплазматический ретикулум обеспечивает *кальций-зависимая АТФаза* (см. **рис. 9–6**), а удаление ионов кальция во внеклеточную жидкость Т-трубочек происходит с участием *натрий-кальциевого обменника*. Ионы натрия, попавшие в клетку благодаря такому обмену, выкачиваются из клетки с помощью *натрий-калиевой АТФазы*. В результате удаления ионов кальция из саркоплазмы цикл сокращения миокарда завершается.

Длительность сокращения. Сокращение сердечной мышцы начинается через несколько миллисе-

кунд после начала потенциала действия и заканчивается через несколько миллисекунд после завершения потенциала действия. Таким образом, длительность сокращения миокарда зависит от длительности потенциала действия, *включая фазу плато*, и составляет 0,2 сек в миокарде предсердий и 0,3 сек в миокарде желудочков.

СЕРДЕЧНЫЙ ЦИКЛ

Сердечный цикл — это совокупность процессов, происходящих в сердце от начала одного сердечного сокращения до начала следующего сокращения. Каждый цикл начинается за счет спонтанной генерации потенциала действия в клетках *синусового узла* (см. главу 10).

Синусовый узел расположен в верхней части боковой стенки правого предсердия вблизи устья верхней полой вены. Отсюда возбуждение быстро распространяется по миокарду предсердий, а затем, пройдя по *АВ-пучку*, достигает миокарда желудочков. Особенностью проводящей системы сердца является задержка проведения возбуждения в области *АВ-узла* более чем на 0,1 сек. Благодаря этому предсердия сокращаются раньше, и кровь из предсердий поступает в желудочки до того, как начнется мощное сокращение желудочков.

ДИАСТОЛА И СИСТОЛА

Сердечный цикл состоит из периода расслабления (*фаза диастолы*), в течение которого происходит наполнение сердца кровью, и периода сокращения (*фаза систолы*). Длительность *полного сердечного цикла* находится в обратной зависимости от частоты сердечных сокращений. Например, при частоте сердечных сокращений, равной 72 уд/мин, длительность одного сердечного цикла составляет 0,0139 мин, или 0,833 сек (1 мин/72).

На **рис. 9–7** показаны изменения, происходящие в левых отделах сердца в течение одного сердечного цикла. Три кривые демонстрируют изменение давления в аорте, левом желудочке и левом предсердии, четвертая кривая отражает изменения объема левого желудочка, пятая кривая представляет собой запись электрокардиограммы (ЭКГ), а шестая — фонокардиограмму, т.е. запись тонов сердца, возникающих в сердце во время захлопывания клапанов. (Внимательно изучите рисунок, чтобы понять причины изменений сердечной деятельности.)

Увеличение частоты сердечных сокращений приводит к уменьшению длительности сердечного цикла. Когда частота сердечных сокращений увеличивается, длительность сердечного цикла уменьшается за

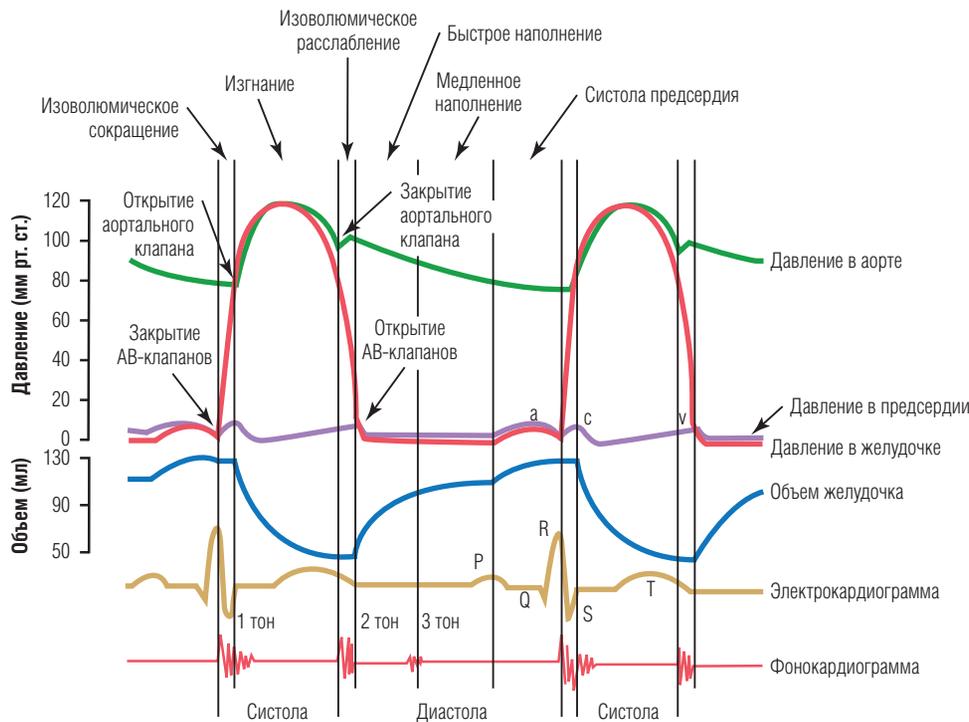


Рис. 9–7

Сердечный цикл левого желудочка. Показано изменение давления в аорте, левом предсердии и левом желудочке, а также изменение объема левого желудочка. АВ — атриовентрикулярный

счет укорочения периодов сокращения и расслабления. Длительность потенциала действия и периода сокращения (фазы систолы) уменьшается в гораздо меньшей степени, чем длительность периода расслабления (фазы диастолы).

При нормальной частоте сердечных сокращений (72 уд/мин) систола составляет 0,4 длительности полного сердечного цикла. Если же частота сердечных сокращений увеличивается в 3 раза по сравнению с нормой, на систолу приходится 0,65 длительности полного сердечного цикла. Это означает, что при сокращении сердца с очень высокой частотой фаза расслабления будет недостаточно долгой для полноценного наполнения желудочков кровью к началу следующего сокращения.

Связь электрокардиограммы с циклом сердечной деятельности

На рис. 9–7 представлена ЭКГ, записанная с поверхности тела. На ЭКГ видны зубцы P, Q, R, S и T. Эти зубцы отражают изменения разности потенциалов в сердце во время полного цикла возбуждения (см. главы 11–13).

Зубец P отражает процесс деполяризации предсердий. Как правило, он сопровождается сокращением предсердий, что приводит к небольшому подъему давления в левом предсердии сразу после зубца P.

Через 0,16 сек от начала зубца P появляется комплекс QRS. Этот комплекс отражает процесс деполяризации желудочков, которая приводит к сокращению желудочков; внутрижелудочковое давление растет, что также видно на соответствующей кривой. Таким образом, начало комплекса QRS всегда опережает начало систолы желудочков.

Последним на ЭКГ появляется зубец T. Он отражает процесс реполяризации желудочков и сопровождается их расслаблением. Таким образом, зубец T появляется несколько раньше, чем закончится сокращение и начнется расслабление желудочков.

Насосная функция предсердий

Кровь непрерывно течет к предсердиям по крупным венам. Около 80% этой крови поступает из предсердий в желудочки раньше, чем начнется систола предсердий. И только 20% объема притекающей крови поступает в желудочки дополнительно за счет сокращения предсердий. Следовательно, систола предсердий увеличивает эффективность насосной функции желудочков на 20%. Более того, в ряде случаев сердце работает нормально даже без этих дополнительных 20%, т.к. желудочки способны перекачивать на 300–400% крови больше, чем нужно организму в условиях покоя. В связи с этим нарушения насосной функции предсердий остаются незаме-

ченными, пока больной находится в покое, и проявляются симптомами только при физической нагрузке.

Изменение давления в предсердиях: а-, с- и v-волны. На кривой предсердного давления (см. рис. 9–7) есть три небольших подъема, называемых а-волна, с-волна и v-волна.

а-Волна возникает во время систолы предсердий. Обычно в правом предсердии давление увеличивается до 4–6 мм рт. ст., а в левом — до 7–8 мм рт. ст.

с-Волна возникает в начале систолы желудочков. Это отчасти связано с незначительным обратным током крови из желудочков в предсердия, однако главной причиной появления волны является смещение АВ-перегородки в сторону предсердий за счет резкого повышения давления в желудочках.

v-Волна возникает в конце систолы желудочков. В это время кровь из вен продолжает поступать в предсердия при закрытых АВ-клапанах и наполняет предсердия. Когда систола желудочков заканчивается и АВ-клапаны открываются, кровь из предсердий быстро поступает в желудочки, а v-волна на кривой исчезает.

Насосная функция желудочков

Наполнение желудочков. Во время систолы желудочков, пока АВ-клапаны закрыты, большой объем крови накапливается в предсердиях. Как только систола заканчивается и давление в желудочках падает до очень низкого уровня, АВ-клапаны открываются. Кровь быстро поступает в желудочки из предсердий, где давление в это время несколько выше. Этот период называют *периодом быстрого наполнения желудочков*. На рис. 9–7 мы видим подъем на кривой изменения объема левого желудочка, что связано с наполнением желудочков кровью.

Период быстрого наполнения продолжается в первую треть диастолы желудочков. В течение средней трети диастолы в желудочки поступает сравнительно небольшой объем крови. Это кровь, которая продолжает изливаться из вен в предсердия, а из предсердий — непосредственно в желудочки.

Во время заключительной трети диастолы желудочков происходит сокращение предсердий. Они создают дополнительное усилие для поступления в желудочки еще 20% общего объема притекающей крови.

Выброс крови из желудочков во время систолы

Период изоволюмического сокращения. В самом начале систолы желудочков давление в них резко возрастает (см. рис. 9–7), и АВ-клапаны закрываются. Следующие 0,02–0,03 сек необходимы для того, чтобы давление в желудочках увеличилось до уровня, достаточного для открытия полулу-

ных клапанов (аортального клапана и клапана легочной артерии). В течение этого времени сокращение развивается при закрытых АВ-клапанах и полулунных клапанах, выброса крови из желудочков не происходит, и объем крови в них остается неизменным. Данный период называют периодом *изоволюмического* (или *изометрического*) *сокращения*, поскольку напряжение миокарда нарастает, а укорочения мышечных волокон не происходит.

Период изгнания. Когда давление в левом желудочке превысит 80 мм рт. ст. (а в правом желудочке — 8 мм рт. ст.), полулунные клапаны открываются. Примерно 60% крови, наполнившей желудочки к концу диастолы, выбрасывается в аорту и легочную артерию, причем 70% выброса поступает в сосуды в течение первой трети периода изгнания (*период быстрого изгнания*), а остальные 30% — в течение следующих двух третей (*период медленного изгнания*).

Период изоволюмического расслабления. Расслабление желудочков начинается внезапно. *Внутрижелудочковое* давление быстро снижается, в то время как в крупных артериях, дополнительно растянутых кровью во время изгнания ее из желудочков, давление остается высоким. Кровь из артерий устремляется назад в желудочки, что приводит к захлопыванию полулунных клапанов. В последующие 0,03–0,06 сек желудочки продолжают расслабляться при закрытых АВ-клапанах и полулунных клапанах и объем остается неизменным. Этот короткий период носит название *изоволюмического* (или *изометрического*) *расслабления*. За это время внутрижелудочковое давление быстро снижается, а когда АВ-клапаны открываются, начинается новый период наполнения желудочков кровью.

Конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем, ударный объем. Во время диастолы объем крови в каждом желудочке сердца увеличивается до 110–120 мл (*конечно-диастолический объем*). Затем во время систолы (в период изгнания) из желудочков в артерии поступает примерно 70 мл крови. Этот объем носит название *ударного* (или *систолического*) *объема*. Оставшийся в желудочках объем составляет 40–50 мл крови (*конечно-систолический объем*). Часть конечно-диастолического объема крови, которая изгоняется в сосуды во время систолы, называют *фракцией выброса*. Обычно она равна 60%.

Если сердце сокращается сильнее, конечно-систолический объем может уменьшиться до 10–20 мл. С другой стороны, при увеличении притока крови в желудочки конечно-диастолический объем может увеличиться до 150–180 мл. Таким образом, за счет увеличения конечно-диастолического объема и уменьшения конеч-

но-систолического объема крови ударный объем сердца может возрасти более чем в 2 раза.

ФУНКЦИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Атриовентрикулярные клапаны. АВ-клапаны (*трехстворчатый* и *митральный*) препятствуют обратному току крови из желудочков в предсердия во время систолы.

Полулунные клапаны (аортальный клапан и клапан легочной артерии) препятствуют обратному току крови из аорты и легочной артерии в желудочки сердца во время диастолы. Клапаны закрываются и открываются *пассивно* (рис. 9–8). Это значит, что клапаны закрываются, когда градиент давления способствует обратному току крови, и открываются, когда градиент давления обеспечивает ток крови в нужном направлении. Интересно отметить, что тонким створкам АВ-клапанов для захлопывания почти не нужен обратный ток крови, в то время как захлопывание массивных полулунных клапанов требует быстрого и сильного обратного тока крови в течение нескольких миллисекунд.

Функция папиллярных мышц. На рис. 9–8 показаны папиллярные мышцы, которые прикреплены к створкам АВ-клапанов с помощью *сухожильных хорд*. Папиллярные мышцы сокращаются одновременно с сокращением стенки желудочков, но против всяких ожиданий никак *не способствуют* захлопыванию клапанов. Наоборот, они тянут створки клапанов по направлению к желудоч-

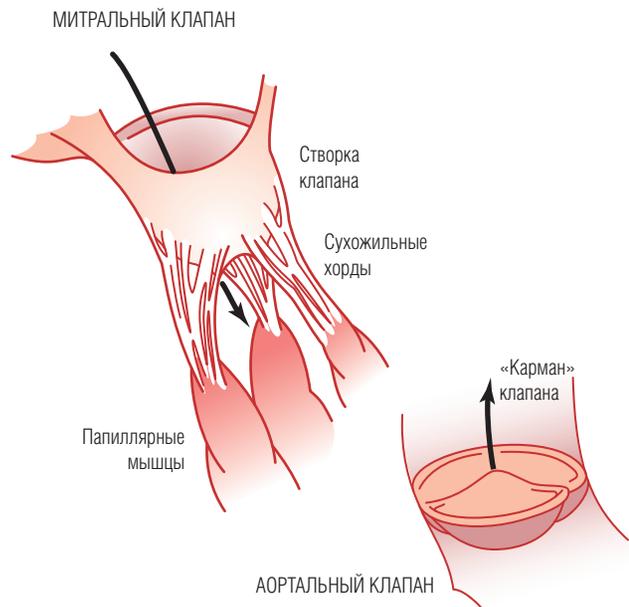


Рис. 9–8

Клапаны левого желудочка: митральный и аортальный. Стрелка на верхнем рисунке указывает направление кровотока, стрелка на нижнем рисунке — направление захлопывания клапана

кам и препятствуют выбуханию их в сторону предсердий во время систолы. Повреждение сухожильных хорд либо паралич папиллярных мышц приводит к нарушению функции клапанов и развитию сердечной недостаточности.

Аортальный клапан и клапан легочной артерии. Условия, в которых функционируют полулунные клапаны и АВ-клапаны, различны. Во-первых, высокое давление в артериях в конце систолы заставляет полулунные клапаны резко и громко захлопываться, в то время как АВ-клапаны закрываются мягче и тише. Во-вторых, из-за меньшего диаметра отверстий полулунных клапанов скорость движения крови через них в период изгнания очень высокая. И наоборот, скорость движения крови через довольно широкие отверстия АВ-клапанов в период наполнения значительно ниже. Из-за быстрого захлопывания и быстрого изгнания крови створки полулунных клапанов подвергаются гораздо большему механическому воздействию, чем створки АВ-клапанов. И наконец, АВ-клапаны поддерживаются с помощью сухожильных хорд, которых нет у полулунных клапанов (см. **рис. 9–8**). Следовательно, структурной основой полулунных клапанов должна быть особо прочная и гибкая фиброзная ткань, способная противостоять значительным физическим нагрузкам.

КРИВАЯ АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Во время систолы левого желудочка давление в нем стремительно растет вплоть до открытия аортального клапана. После открытия клапана давление в желудочке увеличивается не так быстро (см. **рис. 9–6**). Это связано с тем, что в период изгнания кровь из желудочка быстро оттекает в аорту и далее — в систему распределительных артерий.

Поступление крови в артерии во время систолы приводит к растяжению их стенки и увеличению давления до 120 мм рт. ст. (*систолическое давление*).

После окончания систолы, когда поступление крови в аорту прекращается и аортальный клапан закрывается, эластические стенки артерий поддерживают высокий уровень давления в артериальной системе в течение диастолы.

В момент захлопывания аортального клапана на кривой аортального давления появляется так называемая *инцизура*. Дело в том, что непосредственно перед захлопыванием аортального клапана в аорте возникает кратковременный обратный ток крови, который затем резко прекращается.

В течение диастолы давление в аорте постепенно снижается, т.к. кровь из крупных артерий непрерывно оттекает в периферические сосуды

и далее — в вены. К началу следующей систолы желудочка давление в аорте обычно снижается до 80 мм рт. ст. (*диастолическое давление*), что составляет почти 70% от 120 мм рт. ст. систолического давления.

Кривые давления в *правом желудочке и легочной артерии* аналогичны кривым давления в аорте, но величина давления составляет только 17% давления в аорте, что подробно обсуждается в **главе 14**.

Тоны сердца и насосная функция сердца

При выслушивании сердца стетоскопом мы не можем отметить момент открытия клапанов, т.к. в норме это сравнительно медленный и беззвучный процесс. Однако когда клапаны закрываются, их края вибрируют из-за резких изменений давления; при этом возникают звуки, которые распространяются в грудной клетке во всех направлениях.

Во время сокращения желудочков первым возникает звук, связанный с закрытием АВ-клапанов. Этот звук, низкочастотный и продолжительный, называют *первым тоном сердца*. Когда в конце систолы закрываются полулунные клапаны (аортальный клапан и клапан легочной артерии), слышен громкий хлопок. Этот звук, высокочастотный и короткий, называют *вторым тоном сердца* (см. **главу 23**).

Работа сердца в качестве насоса

Работа сердца в течение одного сердечного цикла — это количество энергии, которое сердце преобразует в полезную работу, перекачивая *ударный объем* (сердечный выброс за одно сердечное сокращение) крови в артерии. Чтобы рассчитать *работу сердца за минуту*, нужно работу, произведенную за один сердечный цикл, умножить на частоту сердечных сокращений.

Сердце совершает два вида работы: (1) большая часть энергии затрачивается на продвижение крови из венозной системы с низким давлением в артериальную систему с высоким давлением (*внешняя работа*); (2) меньшая часть энергии затрачивается на сообщение ускорения кровотоку в аорте и легочной артерии во время изгнания крови из желудочков (*кинетическая составляющая работы сердца*).

Внешняя работа правого желудочка в норме составляет 1/6 работы левого желудочка, что обусловлено шестикратной разницей показателей систолического давления в левом и правом желудочках. Кинетическая составляющая работы каждого желудочка пропорциональна массе изгнанной крови, умноженной на квадрат скорости ее изгнания.

Обычно кинетическая составляющая работы левого желудочка не превышает 1% общих затрат и не учитывается при расчетах. Однако при некоторых патологиях, например в случае аортального стеноза, когда скорость кровотока через стенозированный клапан резко возрастает, более 50% общих энергозатрат расходуется на этот вид работы.

ГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

На **рис. 9–9** представлена диаграмма, которая помогает понять механизм насосной функции *левого желудочка*. Особое значение имеют две кривые, обозначенные «диастолическое давление» и «систолическое давление». Это так называемые кривые «объем–давление».

Диастолическое давление измеряется перед самым началом сокращения желудочка, каждый раз в условиях все большего объема крови, наполняющей сердце. Этот показатель называют *конечно-диастолическим давлением* желудочка.

Систолическое давление регистрируется во время сокращения желудочков также при разном уровне наполнения его кровью.

При увеличении объема желудочка до 150 мл диастолическое давление существенно не меняется. Это значит, что наполнение желудочка кровью происходит легко, без значимого сопротивления. Наполнение желудочка кровью объемом более 150 мл приводит к увеличению диастолического давления. Это связано с ограниченной способностью желудочка растягиваться: с одной стороны, в состав стенки желудочка входит малорастяжимая фиброзная ткань, а с другой — сердце окружено перикардом, заполненным несжимаемой жидкостью.

Во время сокращения желудочка систолическое давление растет даже при незначительном увеличении объема крови и достигает максимальной величины при объеме 150–170 мл.

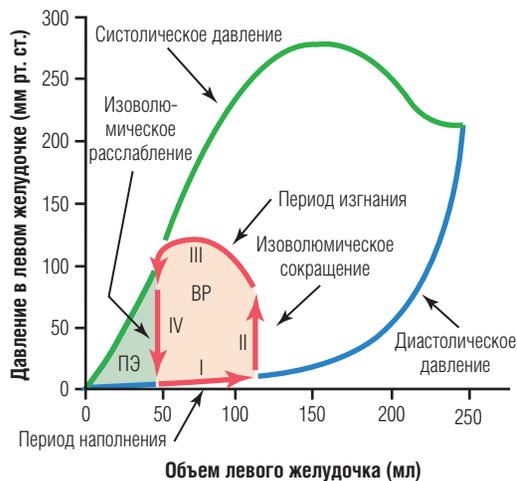


Рис. 9–9

Связь между объемом левого желудочка и внутрижелудочковым давлением во время диастолы и систолы. Красными стрелками показана диаграмма «объем–давление» (изменение внутрижелудочкового объема и давления в течение сердечного цикла). ВР — внешняя работа; ПЭ — потенциальная энергия

Дальнейшее увеличение объема крови в желудочке приводит к снижению систолического давления, как показано на **рис. 9–9**. Это связано с перерастяжением миокарда, при котором актиновые и миозиновые филаменты в миофибриллах расходятся слишком далеко и взаимодействуют слишком слабо.

Интересно, что максимальный уровень систолического давления в *левом желудочке* здорового человека находится между 250 и 300 мм рт. ст. (см. **рис. 9–9**) и зависит от иннервации. В *правом желудочке* максимальный уровень систолического давления находится между 60 и 80 мм рт. ст.

Диаграмма «объем–давление» в течение сердечного цикла. Красные стрелки на **рис. 9–9** образуют петлю, которую называют *диаграммой «объем–давление»* и которая характеризует нормальную насосную функцию *левого желудочка* (подробнее эта диаграмма представлена на **рис. 9–10**). Диаграмму «объем–давление» можно разделить на 4 фазы.

Фаза I (период наполнения). На диаграмме эта фаза начинается от уровня наполнения желудочка 50 мл и диастолического давления 2–3 мм рт. ст. 50 мл — это объем крови, оставшийся в желудочке после предыдущего сокращения. Данный объем называют *конечно-систолическим объемом*. За счет притока крови из предсердия объем желудочка увеличивается на 70 мл и достигает 120 мл. Это *конечно-диастолический объем*. Таким образом, диаграмма «объем–давление» во время фазы I соответствует красной стрелке I на **рис. 9–9** и красной стрелке АБ на **рис. 9–10**, отражая увеличение объема крови в левом желудочке до 120 мл и диастолического давления — до 5–7 мм рт. ст.

Фаза II (период изоволюмического сокращения). Во время этой фазы объем крови в желудочке не меняется, поскольку все клапаны закрыты. Однако внутрижелудочковое давление увеличивается до уровня давления в аорте, т.е. до 80 мм рт. ст. (красная стрелка II на **рис. 9–9** и точка В на **рис. 9–10**).

Фаза III (период изгнания). Во время изгнания систолическое давление растет, т.к. сокращение желудочка продолжается. В то же время объем желудочка уменьшается, поскольку аортальный клапан открыт и кровь из желудочка поступает в аорту. Эти изменения на диаграмме отражают красная стрелка III на **рис. 9–9** и красная стрелка ВГ на **рис. 9–10**.

Фаза IV (период изоволюмического расслабления). В конце периода изгнания (точка Г на **рис. 9–10**) аортальный клапан закрывается и давление в желудочке падает до уровня диастолического. Красная стрелка IV на **рис. 9–9** отражает снижение давления в желудочке без каких-либо изменений его объема. Итак, левый желудочек

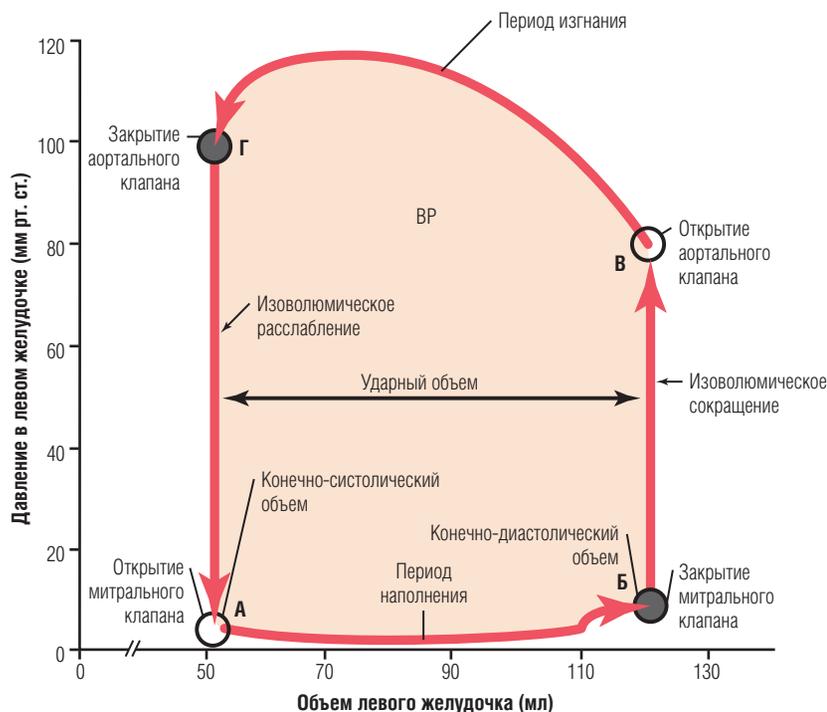


Рис. 9–10

Диаграмма «объем–давление», отражающая изменение внутрижелудочкового объема и давления в течение одного сердечного цикла (красные стрелки). Закрашенная площадь соответствует внешней работе (ВР) левого желудочка, выполненной во время сердечного цикла

вернулся к своему начальному состоянию с объемом крови 50 мл и давлением 2–3 мм рт. ст. (точка А на рис. 9–10).

Площадь, ограниченная красными стрелками и обозначенная ВР (см. рис. 9–9), отражает *внешнюю работу* левого желудочка в течение одного цикла сокращения. В условиях эксперимента диаграмма «объем–давление» позволяет рассчитать внешнюю работу, которую выполняет сердце.

Когда сердце перекачивает большой объем крови, рабочая площадь диаграммы увеличивается в трех направлениях: (1) вправо, т.к. желудочек заполняется большим объемом крови в диастолу; (2) вверх, поскольку желудочек, сокращаясь сильнее, создает более высокое давление; (3) влево, потому что желудочек, сокращаясь сильнее, оставляет меньший конечно-систолический объем крови, особенно под влиянием симпатических нервов.

Представление о преднагрузке и постнагрузке. Оценивая сократительные свойства мышцы, очень важно определить степень напряжения мышцы перед началом ее сокращения (*преднагрузку*), а также нагрузку, которую мышце предстоит преодолеть, развивая сокращение (*постнагрузку*).

Для сердца *преднагрузка* определяется величиной конечно-диастолического давления, когда наполнение желудочков кровью завершилось.

Постнагрузка желудочка определяется величиной давления в артерии, берущей начало от данного желудочка. На рис. 9–9 это соответствует систолическому давлению во время фазы III диаграммы «объем–давление». (Иногда постнагрузка несколько вольно определяют как сосудистое сопротивление, а не давление в сосудах.)

Преднагрузка и постнагрузка имеют большое практическое значение, поскольку нарушение функции сердечно-сосудистой системы может протекать с резкими изменениями как преднагрузки или постнагрузки, так и обоих этих факторов одновременно.

Химическая энергия, необходимая для сердечных сокращений, и потребление кислорода сердечной мышцей

Сердечная мышца, так же как и скелетная мышца, использует химическую энергию для сократительной деятельности. 70–90% потребляемой энергии высвобождается при окислении жирных кислот и 10–30% — при окислении других субстратов, например лактата и глюкозы. Таким образом, уровень потребления кислорода сердечной мышцей является основным показателем энергетического обеспечения деятельности сердца (см. главы 68, 69).

Экспериментальные исследования показали, что потребление кислорода и затраты энергии на сокращение сердца прямо коррелируют с рабочей площадью диаграммы «объем–давление»

(см. рис. 9–9). Эта площадь отражает не только обычную внешнюю работу, но и *потенциальную энергию*. Потенциальная энергия характеризует готовность сердца выполнять дополнительную внешнюю работу, за счет которой каждое сердечное сокращение завершалось бы полным опорожнением желудочков от всего объема наполняющей их крови.

Было показано также, что потребление кислорода почти пропорционально напряжению, которое развивается в сердечной мышце во время сокращения, умноженному на длительность сокращения. Этот показатель называют *индексом «напряжение–время»*. Поскольку повышение систолического давления ведет к увеличению напряжения миокарда, потребление кислорода также увеличивается. Следует отметить, что затраты энергии существенно растут даже при нормальном систолическом давлении, если желудочек патологически расширен, т.к. напряжение сердечной мышцы при сокращении пропорционально давлению, умноженному на диаметр желудочка. Это важно учитывать при сердечной недостаточности, когда работа патологически расширенного желудочка требует больших затрат энергии, несмотря на имеющуюся слабость миокарда.

Эффективность сердечных сокращений. В процессе сокращения сердечной мышцы большая часть высвободившейся химической энергии превращается в *тепло*, а меньшая часть энергии затрачивается на совершение *работы*. Отношение энерготрат на работу к общему количеству выделенной энергии характеризует *эффективность сердечных сокращений*, или *коэффициент полезного действия сердца*. Коэффициент полезного действия сердца у здоровых людей составляет примерно 20–25%. В случае сердечной недостаточности этот показатель может уменьшаться до 5–10%.

РЕГУЛЯЦИЯ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

В условиях покоя сердце перекачивает от 4 до 6 л крови в минуту. При тяжелой физической нагрузке сердцу необходимо перекачивать в 4–7 раз больше крови, чем в покое. Такому существенному усилению сердечной деятельности способствуют: (1) механизмы внутри сердца, регулирующие насосную функцию в зависимости от объема притекающей к сердцу крови; (2) центральные механизмы, контролирующие частоту и силу сердечных сокращений с участием вегетативной нервной системы.

ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА И МЕХАНИЗМ ФРАНКА–СТАРЛИНГА

Из главы 20 нам станет известно, что в разных ситуациях объем крови, который сердце перекачивает за минуту, почти полностью определя-

ется *венозным возвратом*, т.е. объемом крови, поступающим в сердце из вен. Это можно объяснить следующим образом: кровоток каждого органа контролируется местными механизмами в зависимости от метаболических потребностей данного органа; кровь, оттекающая от органов, сливается в общую венозную систему и поступает к сердцу; сердце, в свою очередь, автоматически перекачивает всю поступившую к нему кровь в артериальное русло, снабжая периферические органы, и т.д.

Способность сердца адаптироваться к увеличению объема поступающей к нему крови называют *механизмом Франка–Старлинга* (в честь Отто Франка и Эрнеста Старлинга — выдающихся физиологов прошлого века). Суть механизма в следующем: чем больше степень растяжения миокарда притекающей кровью, тем больше сила сокращения миокарда и, следовательно, тем больше объем крови, который сердце перекачивает в аорту. Другими словами, *в физиологических пределах сердце перекачивает всю кровь, которая возвращается к нему по венам*.

Как объяснить механизм Франка–Старлинга? Когда избыточный объем крови поступает в желудочки, волокна сердечной мышцы растягиваются и актиновые и миозиновые филаменты в миофибриллах занимают положение, близкое к оптимальному для развития большей силы сокращения. Таким образом, желудочки автоматически перекачивают избыточный объем крови в артерии. Способность мышечных волокон, растянутых до оптимальной длины, сокращаться с большей эффективностью характерна для всех поперечнополосатых мышц (см. главу 6). Усиление насосной функции сердца при увеличении венозного возврата происходит и по иной причине. Растяжение стенки правого предсердия приводит к увеличению частоты сердечных сокращений на 10–20%, что тоже вносит вклад в увеличение выброса крови из желудочков в артерии.

Функциональные кривые желудочков

Одним из лучших способов описать функциональные возможности желудочков по перекачиванию крови является анализ кривых, отражающих функции желудочков. На рис. 9–11 показана зависимость *работы желудочков во время систолы от среднего давления в предсердиях*. По мере роста давления в каждом предсердии работа желудочков увеличивается, пока не достигнет предельной величины.

На рис. 9–12 показана зависимость *сердечно-го выброса желудочков от среднего давления в предсердиях*. По мере роста давления в правом и левом предсердиях сердечный выброс соответствующего желудочка также увеличивается.

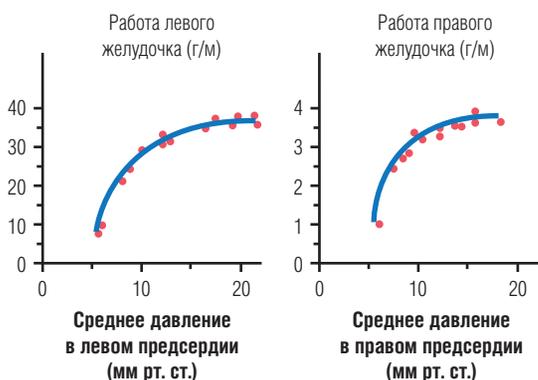


Рис. 9-11

Кривые для левого и правого желудочков сердца, полученные в опытах на собаках. Показана зависимость работы желудочка во время отдельного сердечного цикла от величины среднего давления в предсердии [Sarnoff SJ. Myocardial contractility as described by ventricular function curves. *Physiol Rev* 35:107, 1955]

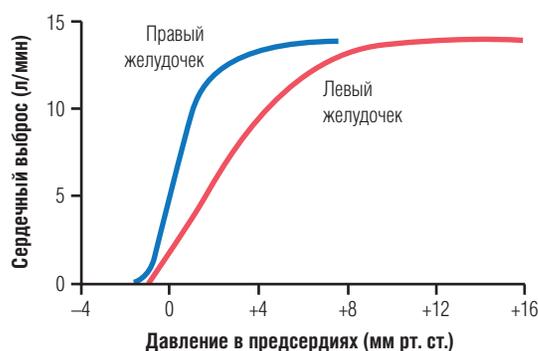


Рис. 9-12

Аппроксимированные кривые изменений сердечного выброса правого и левого желудочков сердца в покое (по данным, полученным в опытах на собаках и при клинических исследованиях у здоровых испытуемых)

Обратите внимание, что графики на обоих рисунках также демонстрируют механизм Франка–Старлинга: наполнение желудочков кровью при более высоком давлении в предсердии приводит к увеличению объема желудочков, силы их сокращения и, следовательно, увеличению объема крови, поступающей из желудочков в артерии.

Контроль сократительной функции сердца симпатическими и парасимпатическими нервами

Насосная функция сердца контролируется симпатическими и парасимпатическими нервами, обильно иннервирующими сердце (рис. 9-13). За счет стимуляции симпатических нервов объем крови, который сердце перекачивает за минуту (сердечный выброс, или минутный объем), может увеличиться более чем на 100%. И наоборот, сердечный выброс может уменьшиться до

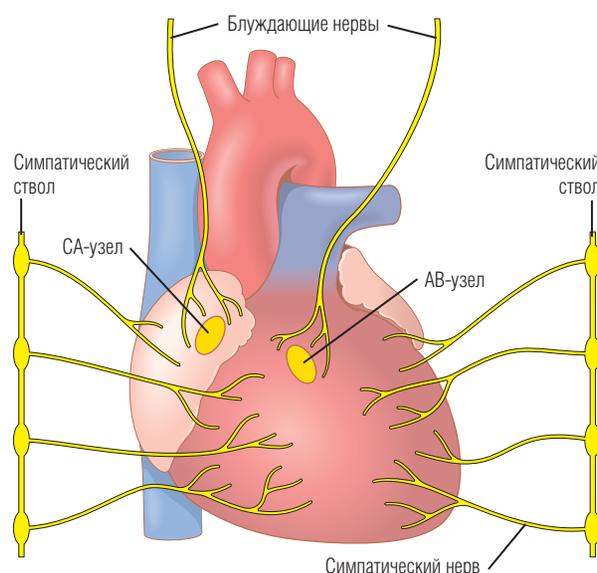


Рис. 9-13

Симпатические и парасимпатические нервы сердца (блуждающие нервы являются парасимпатическими). АВ – атриовентрикулярный; СА – синоатриальный

нуля за счет стимуляции блуждающих (парасимпатических) нервов.

Стимулирующее влияние симпатических нервов на сердце. Симпатическая стимуляция может увеличить частоту сердечных сокращений у здорового молодого человека от 70 до 180–200 уд/мин, а иногда даже до 250 уд/мин. Кроме того, симпатические нервы увеличивают силу сердечных сокращений примерно в 2 раза, что приводит к увеличению ударного объема и систолического давления. Таким образом, симпатическая стимуляция способна увеличить сердечный выброс в 2–3 раза (дополнительно к изложенному механизму Франка–Старлинга).

С другой стороны, *торможение* симпатических нервов сердца слабо влияет на его насосную функцию. Снижение сердечного выброса происходит не более чем на 30%. Это объясняется низкой частотой постоянной тонической импульсации, идущей по симпатическим нервам к сердцу.

Тормозное влияние парасимпатических нервов на сердце. Стимуляция парасимпатических нервных волокон в составе блуждающих нервов способна остановить сердцебиение на несколько минут; затем сердце «ускользает» из-под влияния блуждающих нервов и сокращается с частотой 20–40 уд/мин все время, пока продолжается стимуляция нервов. Кроме того, блуждающие нервы уменьшают силу сокращений сердца на 20–30%. Волокна блуждающего нерва в основном иннервируют предсердия, но не желудочки. Этот факт

объясняет значительное влияние вагусной стимуляции на частоту сердечных сокращений и слабое ее влияние на силу сокращений. Тем не менее суммарный эффект этих влияний выражается в снижении сердечного выброса на 50% и более.

Влияние симпатических и парасимпатических нервов на функциональные кривые сердца. На рис. 9–14 представлены четыре кривые, отражающие насосную функцию сердца, а не отдельного желудочка, как на рис. 9–12. Эти кривые показывают связь между давлением на входе в правые отделы сердца (т.е. в правом предсердии) и сердечным выбросом (из левого желудочка в аорту).

На рис. 9–14 видно, что при любом уровне давления в правом предсердии сердечный выброс растет под влиянием симпатических нервов и уменьшается под влиянием парасимпатических нервов. Изменение величины сердечного выброса каждый раз происходит как за счет изменения частоты сердечных сокращений, так и за счет изменения силы сердечных сокращений.

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ КАЛИЯ И КАЛЬЦИЯ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЦА

В главе 5 мы подчеркивали важную роль ионов калия в формировании мембранных потенциа-

лов, в главе 6 отмечали участие ионов кальция в процессе мышечного сокращения. Неудивительно, что концентрация этих ионов во внеклеточной жидкости влияет и на насосную функцию сердца.

Влияние ионов калия. Избыток ионов калия во внеклеточной жидкости приводит к слабости сердечной мышцы, уменьшению частоты сердечных сокращений и может вызвать также блокаду проведения импульсов от предсердий к желудочкам.

Механизм этих влияний следующий: увеличение содержания ионов калия во внеклеточной жидкости вызывает частичную деполяризацию клеточной мембраны, что ведет к уменьшению как потенциала покоя, так и потенциала действия (см. главу 5). При этом сила сокращения миокарда снижается. Повышение концентрации ионов калия в крови до 8–12 ммоль/л (что в 2–3 раза выше нормы) является смертельно опасным.

Влияние ионов кальция. Ионы кальция являются инициаторами мышечного сокращения, поэтому избыток ионов кальция увеличивает силу сокращения миокарда вплоть до формирования сокращений спастического характера. И наоборот, недостаток ионов кальция ведет к развитию *сердечной слабости*. К счастью, концентрация ионов кальция в крови поддерживается на постоянном уровне регуляторными механизмами, и нарушения сердечной деятельности, связанные с недостатком или избытком ионов кальция, встречаются крайне редко.

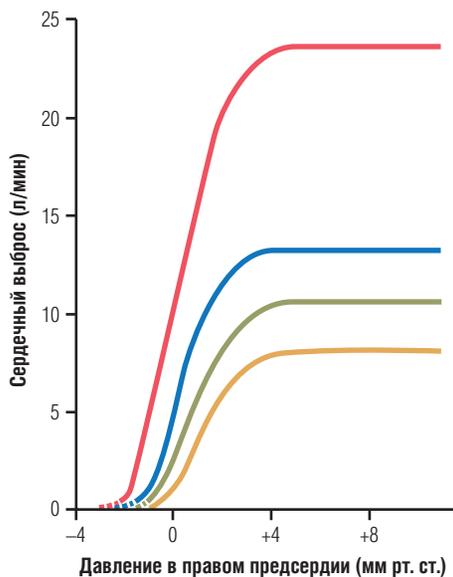
ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА НА ФУНКЦИЮ СЕРДЦА

Повышение температуры тела, например при лихорадке, приводит к значительному увеличению частоты сердечных сокращений, иногда даже в 2 раза. Это объясняется прежде всего увеличением проницаемости клеточных мембран для ионов, участвующих в генерации импульсов пейсмекерными клетками сердца.

Снижение температуры тела до 15–20°C уменьшает частоту сердечных сокращений буквально до нескольких ударов в минуту и может привести к смерти от гипотермии.

Сила сокращения сердца увеличивается при непродолжительном повышении температуры тела, например во время выполнения физической нагрузки. Однако длительная гипертермия истощает метаболические системы миокарда и служит причиной сердечной слабости.

Таким образом, оптимальная функция сердца в значительной степени зависит от регуляции постоянства температуры тела нервными центрами (см. главу 74).



— Максимальная симпатическая стимуляция
 — Нормальная симпатическая стимуляция
 — Отсутствие симпатической стимуляции
 — Парасимпатическая стимуляция

Рис. 9–14

Влияние симпатической и парасимпатической стимуляции на сердечный выброс

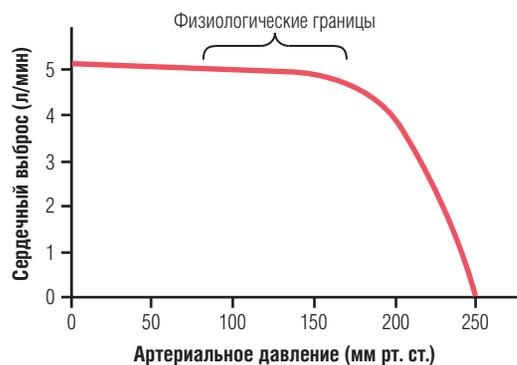


Рис. 9–15

Сердечный выброс при увеличении артериального давления до 160 мм рт. ст. не меняется. Если артериальное давление превышает эту предельную величину, сердечный выброс резко снижается

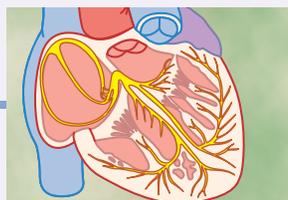
ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДЕЛАХ И СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС

На **рис. 9–15** видно, что повышение давления в аорте не влияет на сердечный выброс, пока среднее артериальное давление не превысит 160 мм рт. ст. Другими словами, в норме (при систолическом давлении от 80 до 140 мм рт. ст.) сердечный выброс полностью зависит от кровотока во всех периферических органах и тканях, определяющего величину венозного возврата крови к сердцу (**см. главу 20**).

Литература

Bers DM, Shannon TR. Calcium movements inside the sarcoplasmic reticulum of cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 58:59, 2013.

- Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 105:1342, 2008.
- Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304:H175, 2013.
- Couchonnal LF, Anderson ME. The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease. *Physiology (Bethesda)* 23:151, 2008.
- Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res* 113:709, 2013.
- Eisner D, Caldwell J, Trafford A. Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase and heart failure 20 years later. *Circ Res* 113:958, 2013.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Ibrahim M, Gorelik J, Yacoub MH, Terracciano CM. The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease. *Proc Biol Sci* 278:2714, 2011.
- Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling — targets for heart failure therapy. *Nat Rev Cardiol* 9:717, 2012.
- Korzick DH. From syncytium to regulated pump: a cardiac muscle cellular update. *Adv Physiol Educ* 35:22, 2011.
- Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca²⁺ handling in heart failure. *Circ Res* 113:690, 2013.
- Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest* 123:46, 2013.
- Puglisi JL, Negroni JA, Chen-Izu Y, Bers DM. The force-frequency relationship: insights from mathematical modeling. *Adv Physiol Educ* 37:28, 2013.
- Sarnoff SJ. Myocardial contractility as described by ventricular function curves. *Physiol Rev* 35:107, 1955.
- Solaro RJ, Henze M, Kobayashi T. Integration of troponin I phosphorylation with cardiac regulatory networks. *Circ Res* 112:355, 2013.
- Starling EH. *The Linacre Lecture on the Law of the Heart*. London: Longmans Green, 1918.
- ter Keurs HE. The interaction of Ca²⁺ with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H38, 2012.



Ритмическое возбуждение сердца

Сердце человека обладает удивительной способностью самостоятельно возбуждаться, благодаря чему оно ритмически сокращается примерно 100 тыс. раз за сутки (в среднем 3 млрд раз в течение жизни). Эту жизненно важную деятельность сердца обеспечивает специальная проводящая система, функциями которой являются: (1) ритмическая генерация импульсов, вызывающих ритмическое сокращение сердечной мышцы; (2) проведение этих импульсов в сердце.

Благодаря проводящей системе предсердия и желудочки сокращаются последовательно, но предсердия сокращаются на 1/6 сек раньше желудочков, что способствует полному наполнению желудочков кровью до начала их систолы. С другой стороны, проводящая система сердца обеспечивает одновременное сокращение всех участков желудочков для мощного подъема давления в них во время систолы.

Функции проводящей системы могут нарушаться при различных болезнях сердца, например ассоциированных со снижением коронарного кровотока и развитием ишемии сердечной мышцы. Возникающие в этих случаях нарушения сердечного ритма или последовательности сокращений предсердий и желудочков могут быть настолько выраженными, что приводят к летальному исходу.

ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА СЕРДЦА

На **рис. 10–1** показана проводящая система сердца. В ее состав входят: (1) *синусовый узел*, где происходит ритмическая генерация импульсов; (2) *предсердные межузловые пучки*, по которым импульсы проводятся от синусового узла к атриоventрикулярному (АВ) узлу; (3) *АВ-узел*, в котором происходит задержка проведения импульсов от предсердий к желудочкам; (4) *АВ-пучок*

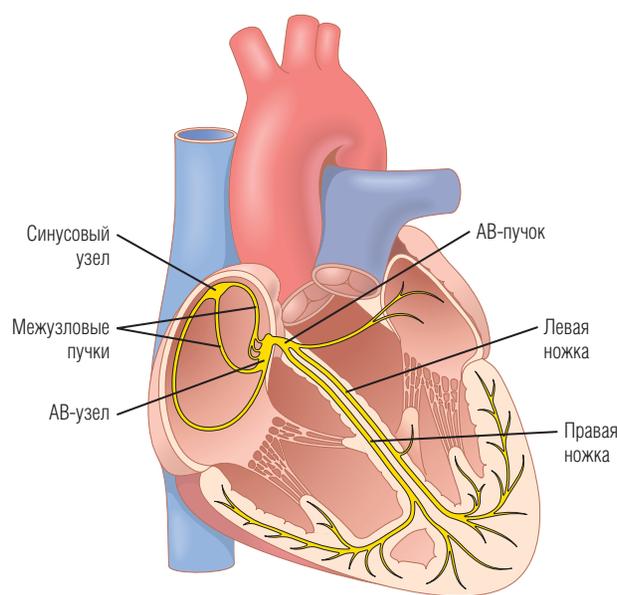


Рис. 10–1

Проводящая система сердца. АВ – атриоventрикулярный

(или *пучок Гиса*), по которому импульсы проводятся к желудочкам; (5) *левая и правая ножки АВ-пучка*, состоящие из *волокон Пуркинье*, благодаря которым импульсы достигают сократительного миокарда.

СИНУСОВЫЙ УЗЕЛ

Синусовый, или *синаотриальный* (СА), узел представляет собой небольшую эллипсоидную пластинку шириной 3 мм, длиной 15 мм и толщиной 1 мм, состоящую из атипических кардиомиоцитов.

Синусовый узел расположен в верхней части заднебоковой стенки правого предсердия у места впадения в него верхней полой вены. Клетки,

входящие в состав синусового узла, практически не содержат сократительных филаментов; их диаметр всего лишь 3–5 мкм (в отличие от предсердных сократительных волокон, диаметр которых 10–15 мкм).

Клетки синусового узла непосредственно связаны с сократительными мышечными волокнами, поэтому потенциал действия, возникший в синусовом узле, немедленно распространяется на миокард предсердий.

Автоматия синусового узла

Автоматия — это способность некоторых сердечных волокон *самостоятельно возбуждаться* и вызывать ритмические сокращения сердца. Способностью к автоматии обладают волокна проводящей системы сердца, в т.ч. синусового узла. Именно синусовый узел контролирует ритм сердечных сокращений, как мы увидим далее. А сейчас обсудим механизм автоматии.

Механизм автоматии синусового узла. На рис. 10–2 представлены потенциалы действия клетки синусового узла, записанные на протяжении трех сердечных циклов, и для сравнения — одиночный потенциал действия кардиомиоцита желудочка. Необходимо отметить, что потенциал покоя клетки синусового узла имеет меньшую величину (от –55 до –60 мВ) в отличие от типичного кардиомиоцита (от –85 до –90 мВ). Это различие объясняется тем, что мембрана узловой клетки в большей степени проницаема для ионов натрия (Na^+) и ионов кальция (Ca^{2+}). Вход данных катионов в клетку нейтрализует часть внутриклеточных отрицательных зарядов и уменьшает величину потенциала покоя.

Прежде чем перейти к механизму автоматии, необходимо вспомнить (см. главы 5, 9), что в мембране кардиомиоцитов существуют три основных типа ионных каналов, которые играют

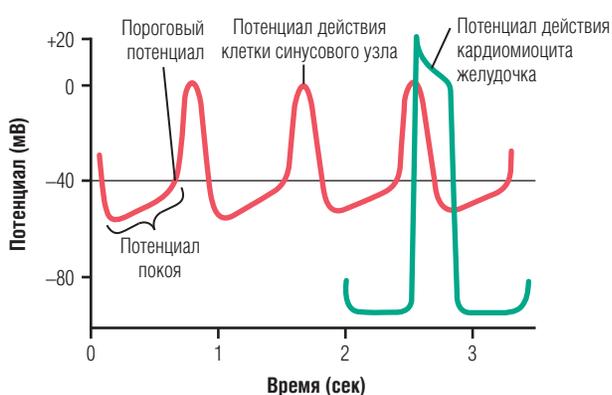


Рис. 10–2

Ритмические разряды клетки синусового узла. Сравнение потенциала действия клетки синусового узла с потенциалом действия кардиомиоцита желудочка

важную роль в генерации потенциала действия: (1) *потенциал-зависимые натриевые каналы* (или *быстрые каналы*); (2) *потенциал-зависимые кальциевые каналы* (или *медленные каналы*, каналы L-типа или $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -каналы); (3) *калиевые каналы*.

В клетках *миокарда желудочков* кратковременное открытие быстрых натриевых каналов (на несколько десятитысячных долей секунды) и вход ионов натрия в клетку приводят к быстрой деполяризации и перезарядке мембраны кардиомиоцита. Фаза плато потенциала действия, которая продолжается 0,3 сек, формируется за счет открытия кальциевых каналов. Затем открываются калиевые каналы, происходит диффузия ионов калия (K^+) из клетки, и мембранный потенциал возвращается к исходному уровню.

Однако в клетках *синусового узла* потенциал покоя меньше, чем в клетках сократительного миокарда (–55 мВ вместо –90 мВ). В этих условиях ионные каналы функционируют иначе. Быстрые натриевые каналы инактивированы и не могут участвовать в генерации импульса. Дело в том, что любое уменьшение мембранного потенциала до –55 мВ на срок больший, чем несколько миллисекунд, приводит к закрытию инактивационных ворот во внутренней части быстрых натриевых каналов. Большая часть данных каналов оказывается полностью заблокирована. В этих условиях могут открыться только кальциевые каналы, поэтому именно их активация становится причиной возникновения потенциала действия.

Кроме того, активация кальциевых каналов обуславливает сравнительно медленное развитие процессов деполяризации и реполяризации в клетках синусового узла в отличие от подобных процессов в клетках сократительного миокарда желудочков.

Самовозбуждение клеток синусового узла. Благодаря высокой концентрации ионов натрия во внеклеточной жидкости, а также некоторому количеству натриевых каналов, открытых в покое, ионы натрия из внеклеточной жидкости попадают внутрь клетки. Вход в клетку положительно заряженных ионов натрия во время диастолы приводит к медленному смещению мембранного потенциала от уровня покоя в положительную сторону. В связи с этим, как показано на рис. 10–2, каждый раз в период между двумя сердечными сокращениями потенциал покоя снижается (становится менее отрицательным). Когда потенциал мембраны достигает *пороговой величины*, т.е. примерно –40 мВ, кальциевые каналы активируются, что и приводит к генерации импульса. Таким образом, главной причиной самовозбуждения является утечка ионов натрия и

кальция через мембрану, присущая клеткам синусового узла.

Почему же утечка ионов натрия и кальция не удерживает постоянный уровень деполяризации мембраны? Этому препятствуют по меньшей мере две причины. Во-первых, кальциевые каналы инактивируются (т.е. закрываются) примерно через 100–150 мсек после их открытия, во-вторых, к этому времени происходит активация калиевых каналов. Следовательно, вход в клетку положительных ионов натрия и кальция уменьшается, в то время как большое количество положительных ионов калия диффундирует из клетки во внеклеточную жидкость.

Благодаря этим двум эффектам внутриклеточный мембранный потенциал возвращается к исходному отрицательному уровню, и потенциал действия завершается. Более того, калиевые каналы остаются открытыми в течение еще нескольких десятых долей секунды, и продолжающийся выход ионов калия из клетки приводит к увеличению внутреннего отрицательного заряда мембраны, т.е. к *гиперполяризации*. Гиперполяризация способствует быстрому прекращению потенциала действия и возвращению мембранного потенциала к уровню покоя (от -55 до -60 мВ).

Наконец, мы должны объяснить, почему это новое состояние гиперполяризации не становится постоянным. Причина кроется в том, что в течение нескольких десятых долей секунды после окончания потенциала действия все больше и больше калиевых каналов закрывается. Утечка ионов натрия и кальция в клетку опять начинает превышать выход ионов калия из клетки; вновь начинается медленная деполяризация. При достижении порогового уровня потенциала (примерно -40 мВ) весь процесс повторяется еще раз: самовозбуждение и генерация потенциала действия, возвращение мембранного потенциала к исходному уровню и гиперполяризация, смещение потенциала покоя до пороговой величины — и новый, следующий цикл возбуждения. Этот процесс продолжается непрерывно в течение всей жизни.

МЕЖУЗЛОВЫЕ И МЕЖПРЕДСЕРДНЫЙ ПУЧКИ И ПРОВЕДЕНИЕ ИМПУЛЬСА ПО ПРЕДСЕРДИЯМ

Волокна синусового узла непосредственно контактируют с близлежащими сократительными волокнами предсердий, поэтому потенциал действия, возникший в синусовом узле, распространяется по миокарду предсердий во всех направлениях и достигает АВ-узла. Скорость проведения потенциала действия в сократительных волокнах составляет в среднем $0,3$ м/сек, однако в некоторых небольших пучках предсердных

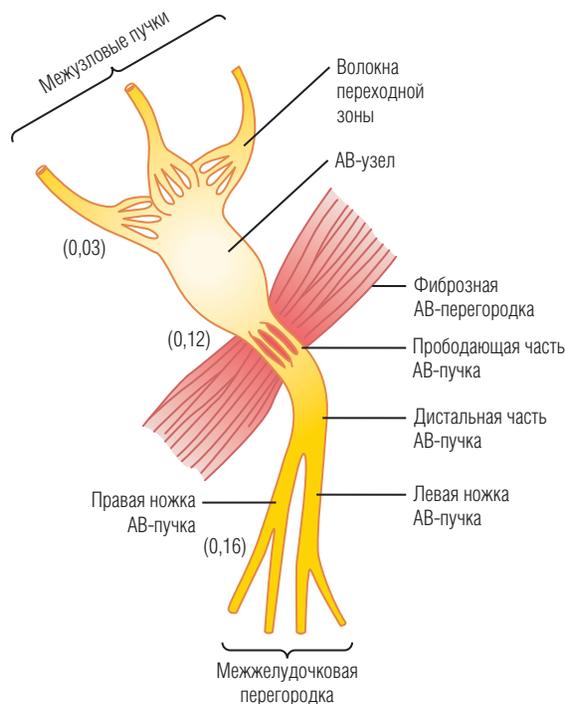


Рис. 10–3

Структуры атриовентрикулярного (АВ) узла. Числовые значения показывают интервал времени от начала генерации импульса в синусовом узле и соответствуют таковым сердца человека

волокон скорость значительно больше — до 1 м/сек. Один из них, который называют *передним межпредсердным пучком*, идет влево по передней стенке предсердий (от правого предсердия к левому). Три других пучка направляются к АВ-узлу по передней, боковой и задней стенкам предсердия (рис. 10–3, см. также рис. 10–1). Эти пучки называют соответственно *передним, средним и задним межузловыми пучками*. Высокая скорость проведения в этих пучках объясняется тем, что они состоят из волокон специализированной проводящей системы. Эти волокна сходны с волокнами Пуркинью желудочков, о чем пойдет речь далее.

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ И ЗАДЕРЖКА ПРОВЕДЕНИЯ ИМПУЛЬСА ОТ ПРЕДСЕРДИЙ К ЖЕЛУДОЧКАМ

Проводящая система сердца организована таким образом, что сердечный импульс от предсердий к желудочкам переходит с задержкой. Эта задержка позволяет предсердиям перекачать кровь в желудочки до того, как начнется систола желудочков. Именно в АВ-узле и *прилежащих к нему проводящих волокнах* происходит задержка проведения возбуждения к желудочкам.

АВ-узел расположен в задней стенке правого предсердия сразу позади трехстворчатого кла-

пана (см. **рис. 10–1**). На **рис. 10–3** представлены структуры АВ-узла и его связи с подходящим к нему *предсердным межузловым пучком* и отходящим от него *АВ-пучком*. На схеме указаны также промежутки времени (в долях секунды) между началом генерации сердечного импульса в синусовом узле и последовательным его появлением в структурах АВ-узла.

Обратите внимание, что сердечный импульс после возникновения в синусовом узле быстро проходит по предсердным межузловым пучкам и через 0,03 сек достигает АВ-узла. Затем следует задержка проведения в АВ-узле на 0,09 сек, прежде чем импульс пойдет к желудочкам по участку *АВ-пучка, прободающему АВ-перегородку*. Дальнейшая задержка еще на 0,04 сек происходит в этом участке АВ-пучка, состоящим из множества тонких пучочков, проникающих через фиброзную АВ-перегородку.

Таким образом, общая задержка проведения в системе АВ-узла и АВ-пучка составляет 0,13 сек. Добавив 0,03 сек (время проведения импульса от синусового узла к АВ-узлу), получим 0,16 сек — период времени, который необходим для проведения возбуждения к сократительным волокнам желудочков.

Причина медленного проведения. Медленное проведение в переходном, узловом и прободающем участках предсердно-желудочковой проводящей системы связано главным образом со значительно меньшим количеством щелевых контактов между клетками данного проводящего пути по сравнению с количеством щелевых контактов между клетками сократительного миокарда и, следовательно, со значительным увеличением сопротивления ионным токам, вызывающим генерацию потенциала действия.

БЫСТРОЕ ПРОВЕДЕНИЕ В СИСТЕМЕ ПУРКИНЬЕ ЖЕЛУДОЧКОВ

Специфические *волокна Пуркинье* следуют от АВ-узла к желудочкам в составе АВ-пучка. За исключением начальной части пучка, который проникает через АВ-перегородку, волокна Пуркинье имеют свойства, прямо противоположные свойствам узловых волокон. Они представляют собой крупные волокна (более крупные, чем волокна сократительного миокарда желудочков) и проводят возбуждение со скоростью от 1,5 до 4 м/сек. Эта скорость в 6 раз больше скорости проведения в миокарде желудочков и в 150 раз больше, чем скорость проведения в волокнах АВ-узла. Такая высокая скорость проведения импульсов обуславливает практически одномоментный охват возбуждением всей массы миокарда желудочков.

Полагают, что быстрое проведение импульсов по волокнам Пуркинье связано с высокой проницаемостью щелевых контактов в области вставочных дисков, расположенных между соседними клетками этих проводящих волокон. Это облегчает движение ионов от одной клетки к другой и резко увеличивает скорость проведения возбуждения.

Еще одной особенностью волокон Пуркинье является то, что они содержат очень мало миофибрилл и крайне слабо сокращаются в процессе передачи возбуждения.

Одностороннее проведение через АВ-пучок. Особой характеристикой АВ-пучка является его полная неспособность (за исключением некоторых патологических состояний) *проводить потенциалы действия в обратном направлении — от желудочков к предсердиям*, что делает невозможным обратный ход сердечных импульсов (*re-entry*) от желудочков к предсердиям по этим же проводящим волокнам.

Следует напомнить, что всюду, помимо АВ-пучка, миокард предсердий отделен от миокарда желудочков фиброзной перегородкой (часть ее показана на **рис. 10–3**). Фиброзная ткань является надежным барьером для распространения импульсов от предсердий к желудочкам по любым другим путям, кроме АВ-узла. (В случае редкой патологии дополнительный мышечный мостик проходит через АВ-перегородку. По нему сердечный импульс возвращается от желудочков к предсердиям и становится причиной тяжелой сердечной аритмии.)

Распределение волокон Пуркинье в желудочках — левая и правая ножки АВ-пучка. После прохождения через фиброзный барьер дистальная часть АВ-пучка следует вдоль межжелудочковой перегородки на 5–15 мм по направлению к верхушке сердца (см. **рис. 10–1, 10–3**). Затем пучок делится на *левую* и *правую ножки* (или *ветви*), которые лежат под эндокардом по обе стороны межжелудочковой перегородки. Каждая ножка направляется к верхушке сердца, разветвляясь на многочисленные мелкие веточки, состоящие из волокон Пуркинье. Эти веточки следуют по стенке желудочка вверх, от верхушки сердца к его основанию. Волокна Пуркинье пронизывают приблизительно 1/3 толщины стенки желудочков и в конце концов контактируют с сократительными волокнами миокарда.

От момента, когда импульс по ножкам АВ-пучка поступает к межжелудочковой перегородке, до момента, когда он достигает конечных волокон Пуркинье, проходит всего 0,03 сек. Следовательно, как только импульс попадает в проводящую систему желудочков (систему Пуркинье), он немедленно распространяется на всю массу миокарда желудочков.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ИМПУЛЬСА В МИОКАРДЕ ЖЕЛУДОЧКОВ

Пройдя до конечных волокон Пуркинье, импульс распространяется сначала на ближайшие сократительные волокна, затем — по миокарду желудочков от клетки к клетке. Скорость распространения возбуждения в сердечной мышце равна 0,3–0,5 м/сек, что составляет 1/6 скорости проведения в системе Пуркинье. Мышца стенки желудочков представляет собой двойную спираль с тонкой фиброзной прослойкой между слоями миокардиальных волокон. Следовательно, возбуждение не может пройти от внутренних (субэндокардиальных) волокон к наружным (субэпикардиальным) волокнам прямым путем, а идет только по спирали. На это также затрачивается 0,03 сек — примерно столько же времени, сколько тратится на распространение возбуждения вдоль всей системы Пуркинье желудочков. Таким образом, полное время проведения сердечного импульса по ножкам АВ-пучка до всех без исключения кардиомиоцитов желудочков в норме составляет 0,06 сек.

ОБЩАЯ КАРТИНА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО СЕРДЦУ

На рис. 10–4 представлена общая картина распространения сердечного импульса в сердце человека. Числовые значения на рисунке показывают интервал времени (в долях секунды) от момента возникновения импульса в синусовом узле до появления импульса в определенном участке сердечной мышцы. Обратите внимание, что по предсердиям импульс распространяется с большой скоростью. Затем происходит задержка проведения в области АВ-узла (более чем на 0,1 сек), и только после этого импульс появляется в ножках АВ-пучка. По волокнам Пуркинье импульс быстро распространяется на всю эндокардиальную поверхность желудочков и, медленно пройдя через толщину миокарда, оказывается на эпикардиальной поверхности желудочков. Очень важно хорошо уяснить *направление* распространения сердечного импульса и точное *время* появления его в каждом отдельно взятом участке миокарда. Знание этого процесса необходимо для понимания электрокардиографического метода (см. главы 11–13).

КОНТРОЛЬ ВОЗБУЖДЕНИЯ И ПРОВЕДЕНИЯ В СЕРДЦЕ

СИНУСОВЫЙ УЗЕЛ — ИСТИННЫЙ ВОДИТЕЛЬ РИТМА СЕРДЦА

Обсуждая механизмы генерации и проведения сердечного импульса по сердцу, мы отметили,

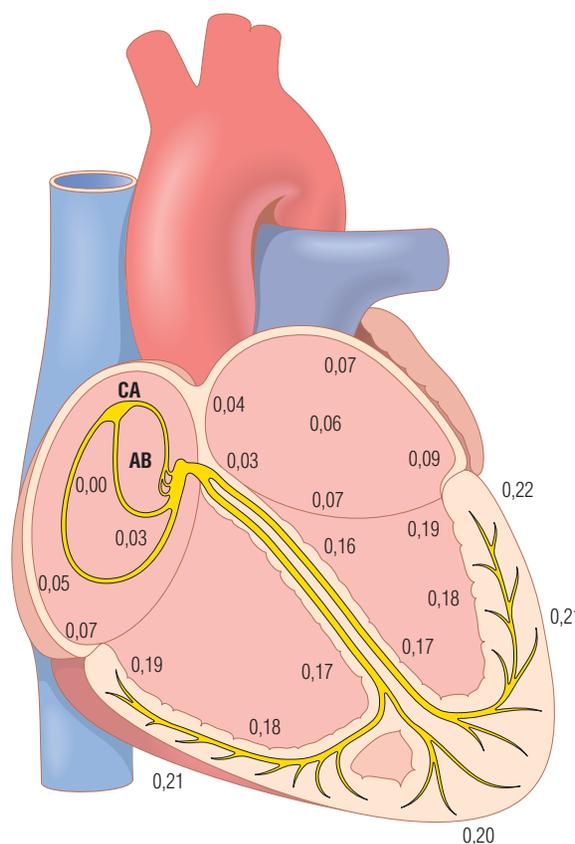


Рис. 10–4

Проведение сердечного импульса по сердцу. Указано время появления импульса в различных участках миокарда (в долях секунды от начала генерации импульса в синусовом узле). АВ — атриовентрикулярный узел; СА — синоатриальный узел

что в норме импульс возникает в синусовом узле. Однако в некоторых случаях и другие структуры сердца могут проявить собственную способность к автоматии. Это прежде всего касается АВ-узла и волокон Пуркинье.

Если клетки АВ-узла не получают сигналов извне, они сами могут генерировать импульсы с частотой от 40 до 60 имп/мин. Частота генерации импульсов волокнами Пуркинье еще ниже: от 15 до 40 имп/мин. (Напомним, что нормальный синусовый ритм в покое составляет 70–80 имп/мин.)

Возникает вопрос: почему ритм сердечных сокращений контролирует синусовый узел, а не другие центры автоматии? Дело в том, что клетки синусового узла генерируют потенциалы действия с большей частотой, чем клетки АВ-узла или системы Пуркинье. Импульс, возникший в синусовом узле, проводится к АВ-узлу и волокнам Пуркинье и возбуждает их. Каждый следующий импульс возникает в синусовом узле раньше, чем проявится собственная автоматия клеток АВ-узла или волокон Пуркинье. Значит, возбуждение всех клеток проводящей системы сердца происходит только под действием им-

пульса, поступившего из синусового узла, поэтому синусовый узел контролирует частоту сердечных сокращений и является *истинным водителем ритма сердца* (или *пейсмекером*).

Эктопические водители ритма сердца. Иногда другие структуры в сердце проявляют автоматическую ритмическую деятельность с частотой большей, чем синусовый узел, например АВ-узел или волокна Пуркинью желудочков. В этом случае водителем ритма сердца становится или АВ-узел, или волокна Пуркинью. Еще реже водителями ритма сердца могут стать сократительные мышечные волокна предсердий или желудочков, если по той или иной причине повысится их возбудимость.

Источник сердечных импульсов, расположенный в любом месте помимо синусового узла, называют *эктопическим водителем ритма сердца*. Появление эктопического очага возбуждения может нарушить правильную последовательность сокращений разных отделов сердца и его насосную функцию.

Другой причиной появления эктопических водителей ритма сердца может быть блокада проведения возбуждения от синусового узла к другим отделам сердца. Чаще всего новым водителем ритма для желудочков становится АВ-узел или прободающая часть АВ-пучка.

Когда развивается АВ-блокада (нарушение проведения импульса от предсердий к желудочкам по предсердно-желудочковой проводящей системе), предсердия продолжают сокращаться в нормальном синусовом ритме, но эктопический водитель ритма сердца, возникший в волокнах Пуркинью желудочков, навязывает желудочкам замедленный ритм сокращений (от 15 до 40 уд/мин). В случае внезапной АВ-блокады автоматия волокон Пуркинью проявляется не сразу, а только через 5–20 сек. Эта преавтоматическая пауза объясняется тем, что в норме самостоятельная активность волокон Пуркинью подавляется частой импульсацией, поступающей из синусового узла. Во время паузы в течение 5–20 сек желудочки не сокращаются, кровь к головному мозгу не поступает, и человек теряет сознание уже через 4–5 сек. Такое явление получило название *синдрома Адамса–Стокса*. Если подобная асистолия затягивается, она может привести к смерти.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ПУРКИНЬЕ В СИНХРОНИЗАЦИИ СОКРАЩЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ

Благодаря быстрому проведению по системе Пуркинью сердечный импульс поступает ко всем кардиомиоцитам желудочков почти одновременно. Первые мышечные волокна возбужда-

ются всего на 0,03–0,06 сек раньше, чем волокна, к которым возбуждение доходит в последнюю очередь, поэтому все миокардиальные волокна обоих желудочков начинают сокращаться практически в одно и то же время, их синхронное сокращение продолжается 0,3 сек.

Эффективная насосная функция обоих желудочков требует как раз такого синхронного типа сокращений. Если возбуждение в желудочках будет распространяться медленно, одна часть мышечных волокон будет сокращаться раньше, а другая — позже. При этом общий сократительный эффект значительно понизится. Действительно, в ряде патологических случаев (см. главы 12, 13), когда проведение импульса замедляется, эффективность сокращений желудочков уменьшается на 20–30%.

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ПРОВЕДЕНИЯ ИМПУЛЬСА СИМПАТИЧЕСКИМИ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКИМИ НЕРВАМИ

Сердце иннервируется как симпатическими, так и парасимпатическими нервами, как показано на рис. 9–13. Окончания парасимпатических нервов (блуждающих нервов) находятся в основном в области синусового узла и АВ-узла, окончаний этих нервов меньше в миокарде предсердий и совсем мало — в миокарде желудочков. Напротив, симпатические нервы, иннервирующие все отделы сердца, так же много в миокарде желудочков, как и в миокарде других камер.

Стимуляция парасимпатических нервов замедляет сердечный ритм и проведение возбуждения. Стимуляция парасимпатических нервов сердца приводит к выделению медиатора *ацетилхолина* из нервных окончаний. Этот медиатор оказывает два основных влияния на сердце: (1) замедляет синусовый ритм; (2) уменьшает возбудимость волокон предсердно-желудочковой проводящей системы, расположенных между междузловым пучком и сократительными волокнами желудочков. Последнее вызывает замедление передачи сердечного импульса от предсердий к желудочкам.

Слабая и средней силы стимуляция блуждающих нервов уменьшает частоту сердечных сокращений примерно на 50%. Сильная стимуляция блуждающих нервов способна полностью прекратить ритмическое возбуждение синусового узла или полностью заблокировать проведение сердечного импульса от предсердий к желудочкам через АВ-узел. В обоих случаях ритмические возбуждающие сигналы к желудочкам поступать не будут. Сокращения желудочков прекратятся на срок от 5 до 20 сек, а затем в каком-либо участке системы Пуркинью (обычно

это АВ-пучок в области межжелудочковой перегородки) проявится собственная автоматия, и сокращения желудочков с частотой 15–40 уд/мин возобновятся. Это явление получило название «ускользания» желудочков из-под влияния блуждающих нервов.

Механизм влияния блуждающих нервов на сердце.

Ацетилхолин, который выделяется из окончаний блуждающих нервов, увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов калия. Ионы калия диффундируют из проводящих волокон во внеклеточную жидкость, что приводит к увеличению отрицательного заряда на внутренней поверхности клеточных мембран, т.е. к *гиперполяризации*. В этих условиях возбудимость проводящих волокон понижается (см. главу 5).

В клетках синусового узла гиперполяризация приводит к снижению мембранного потенциала покоя с $-55...-60$ мВ до более отрицательной величины $-65...-75$ мВ. Следовательно, нужно гораздо больше времени, чтобы мембранный потенциал от нового исходного уровня достиг пороговой величины за счет входа в клетку ионов натрия и кальция. Это резко уменьшает частоту генерации импульсов в клетках синусового узла. При достаточно сильной стимуляции блуждающих нервов автоматия синусового узла полностью подавляется.

В АВ-узле гиперполяризация затрудняет генерацию потенциалов действия в мелких клетках предсердной переходной зоны и замедляет их передачу на узловое волокно. Следовательно, *фактор надежности* проведения импульсов от клеток переходной зоны непосредственно к АВ-узлу уменьшается. Это приводит к задержке проведения возбуждения от предсердий к желудочкам, а при значительном снижении фактора надежности развивается полная АВ-блокада.

Стимуляция симпатических нервов ускоряет сердечный ритм и проведение. Симпатическая стимуляция вызывает противоположное влияние на сердце по сравнению с влиянием блуждающих нервов: (1) происходит увеличение частоты генерации импульсов в клетках синусового узла; (2) увеличивается скорость проведения импульсов во всех отделах сердца, что связано с общим увеличением возбудимости клеток; (3) значительно увеличивается сила сокращения миокарда предсердий и желудочков (см. главу 9). Таким образом симпатические нервы стимулируют сердечную деятельность. Максимальная их стимуляция приводит к увеличению частоты сердечных сокращений в 3 раза и увеличению силы сердечных сокращений более чем в 2 раза.

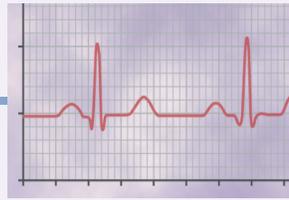
Механизм влияния симпатических нервов на сердце. При стимуляции симпатических нервных окончаний из них выделяется медиатор *норадреналин*, который стимулирует β_1 -адренорецепторы клеточных мембран. Точный механизм влияния β_1 -адренергической стимуляции на кардиомиоциты не совсем ясен, однако полагают, что оно сводится к увеличению проницаемости клеточных мембран для ионов натрия и кальция. В синусовом узле увеличение натрий-кальциевой проницаемости приводит к сдвигу потенциала покоя к менее отрицательным значениям. В связи с этим скорость диастолической деполяризации, необходимой для достижения порогового уровня, увеличивается; способность клеток синусового узла к автоматии возрастает, что и приводит к увеличению частоты сердечных сокращений.

В предсердно-желудочковой проводящей системе увеличение натрий-кальциевой проницаемости облегчает генерацию потенциала действия и последовательное проведение импульса по проводящим волокнам. Это уменьшает время проведения возбуждения от предсердий к желудочкам.

Увеличение проницаемости клеточных мембран для кальция и увеличение притока ионов кальция в кардиомиоциты способствуют усилению сердечных сокращений, т.к. ионы кальция играют важнейшую роль в развитии сократительного процесса.

Литература

- Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF. The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. *J Cardiovasc Transl Res* 6:187, 2013.
- Barbuti A, DiFrancesco D. Control of cardiac rate by “funny” channels in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1123:213, 2008.
- DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 106:434, 2010.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation* 115:1921, 2007.
- Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R. Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H1773, 2012.
- Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 84:431, 2004.
- Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation* 109:296, 2004.
- Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG. Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. *Physiology (Bethesda)* 28:74, 2013.
- Munshi NV. Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. *Circ Res* 110:1525, 2012.
- Roubille F, Tardif JC. New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. *Circulation* 127:1986, 2013.
- Smaill BH, Zhao J, Trew ML. Three-dimensional impulse propagation in myocardium: arrhythmogenic mechanisms at the tissue level. *Circ Res* 112:834, 2013.
- Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation* 128:1566, 2013.



Нормальная электрокардиограмма

Во время распространения возбуждения в миокарде сердце становится источником электрического тока, который проводится в окружающие ткани. Слабые токи проводятся также и на поверхность тела. Если поместить электроды на кожу в точках, расположенных по обе стороны от сердца, можно зарегистрировать разность потенциалов, связанную с проведением сердечного импульса, т.е. *электрокардиограмму* (ЭКГ).

ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Нормальная ЭКГ, соответствующая двум сердечным циклам, представлена на **рис. 11-1**. Она состоит из зубца P, комплекса QRS и зубца T. Комплекс QRS, в свою очередь, состоит из зубцов Q, R и S.

Зубец P возникает при деполяризации предсердий, предшествующей их сокращению. Комплекс QRS связан с распространением волны деполяризации в миокарде желудочков, происхо-

дящим перед их сокращением. Таким образом, и зубец P, и комплекс QRS являются отражением процессов *деполяризации* в сердце.

Зубец T возникает после деполяризации, т.е. во время восстановления потенциала покоя кардиомиоцитов желудочков. Этот период продолжается от 0,25 до 0,35 сек после деполяризации. Таким образом, зубец T является отражением процесса *реполяризации* в миокарде желудочков.

Следовательно, зубцы ЭКГ характеризуют и деполяризацию, и реполяризацию, происходящие в сердце (см. главу 5). Однако различия между этими явлениями настолько важны для понимания электрокардиографии, что необходимо дать некоторые пояснения.

ВОЛНЫ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ И ВОЛНЫ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

На **рис. 11-2** мы видим четыре стадии развития деполяризации и реполяризации в одиночном миокардиальном волокне. Вследствие деполя-

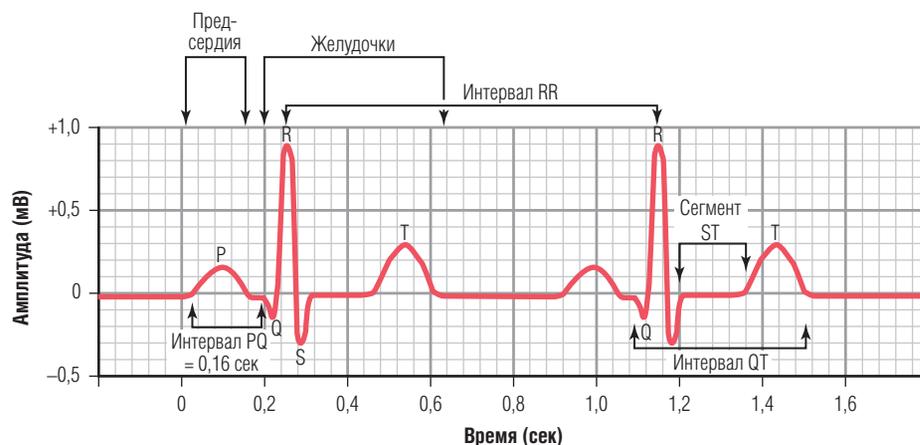


Рис. 11-1

Нормальная ЭКГ

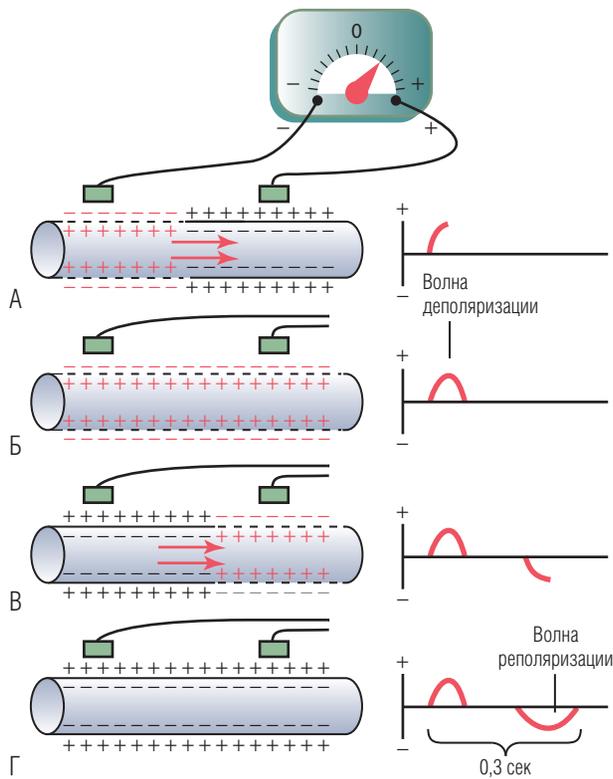


Рис. 11-2

Распространение волны деполяризации (А и Б) и волны реполяризации (В и Г) вдоль одиночного миокардиального волокна

ризации и инверсии мембранного потенциала отрицательно заряженная внутренняя поверхность мембраны становится положительно заряженной, а наружная поверхность — отрицательно заряженной.

На рис. 11-2А волна деполяризации (положительные заряды внутри и отрицательные заряды снаружи волокна обозначены красным цветом) распространяется слева направо. Начальная часть волокна уже деполяризована, а остальная часть еще сохраняет потенциал покоя. Следовательно, левый электрод расположен вблизи волокна в отрицательно заряженной зоне, а правый — в положительно заряженной зоне. Справа на рисунке показано изменение разницы потенциалов, зарегистрированное между двумя электродами. Обратите внимание, что в момент, когда волна деполяризации проходит половину межэлектродного расстояния, разность потенциалов между электродами достигает максимума.

На рис. 11-2Б деполяризация охватила все миокардиальное волокно. Кривая в правой части рисунка вернулась к исходному нулевому уровню, т.к. в это время оба электрода расположены в зоне одинаково отрицательного заряда.

Таким образом, смещение кривой в положительную сторону от нулевого уровня представляет собой *волну деполяризации* и отражает

скорость распространения *деполяризации* вдоль мембраны мышечного волокна.

На рис. 11-2В волна реполяризации (отрицательные заряды внутри волокна и положительные заряды снаружи волокна обозначены черным цветом) распространяется слева направо. В это время левый электрод расположен в положительно заряженной зоне, а правый — в отрицательно заряженной зоне. Поскольку полярность электродов по сравнению с рис. 11-2А изменилась, мы наблюдаем смещение кривой в отрицательную сторону от нулевого уровня.

На рис. 11-2Г волокно миокарда полностью реполяризовано. Оба электрода расположены в зоне положительного заряда, разность потенциалов между ними отсутствует, поэтому кривая в правой части рисунка вернулась к исходному нулевому уровню. Таким образом, смещение кривой в отрицательную сторону представляет собой *волну реполяризации* и отражает скорость распространения *реполяризации* вдоль мембраны мышечного волокна.

Связь между монофазным потенциалом действия кардиомиоцита желудочков и комплексом QRS и зубцом Т стандартной электрокардиограммы.

Монофазный потенциал действия миокардиального волокна желудочков (см. главу 10) обычно продолжается от 0,25 до 0,35 сек. В верхней части рис. 11-3 представлен такой потенциал, зарегистрированный с помощью микроэлектрода, введенного внутрь волокна. Скачок потенциала вызван *деполяризацией* мембраны, а возврат потенциала к исходному уровню вызван ее *реполяризацией*.

В нижней части рисунка показана ЭКГ, записанная одновременно с потенциалами действия в том же желудочке. Обратите внимание, что комплекс QRS и монофазный потенциал дей-

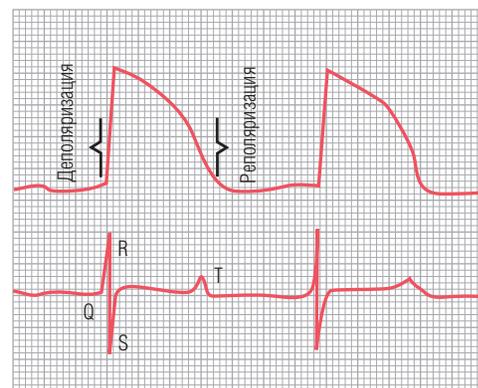


Рис. 11-3

Верхняя кривая: монофазный потенциал действия кардиомиоцита желудочка; за быстрой деполяризацией следует сначала медленная реполяризация (плато), а затем быстрая реполяризация. Нижняя кривая: ЭКГ, зарегистрированная одновременно с потенциалом действия

ствия начинаются одновременно, а зубец Т появляется в конце потенциала действия во время реполяризации. Особо отметьте, что *изменений потенциала на ЭКГ нет и при отсутствии деполяризации миокарда, и при полностью деполяризованном миокарде желудочков*. Только частичная поляризация или деполяризация миокарда становится причиной появления ионных токов, идущих от одного участка миокарда к другому. Именно это приводит к появлению электрических потенциалов на поверхности тела и формированию ЭКГ.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЗУБЦАМИ И СОКРАЩЕНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ

Прежде чем начнется сокращение мышцы, должна произойти деполяризация мышечных волокон, которая запускает химические процессы взаимодействия сократительных белков. Обратимся снова к **рис. 11–1**, на котором зубец Р появляется *в начале сокращения предсердий*, а комплекс QRS — *в начале сокращения желудочков*. Сокращение желудочков продолжается до тех пор, пока не закончится реполяризация кардиомиоцитов, т.е. до завершения зубца Т.

Реполяризация предсердий происходит через 0,15–0,2 сек после окончания зубца Р. Она совпадает с появлением комплекса QRS на ЭКГ, поэтому предсердная волна реполяризации (или *предсердный зубец Т*) редко видна на электрокардиографической кривой. Обычно она полностью маскируется более мощным комплексом QRS.

Желудочковый зубец Т является нормальным элементом ЭКГ. Обычно в отдельных волокнах желудочков реполяризация начинается через 0,2 сек после начала деполяризации (т.е. начала комплекса QRS), но в большей части волокон — только через 0,35 сек. Следовательно, весь период реполяризации растягивается примерно на 0,15 сек, поэтому зубец Т в норме является довольно продолжительным. Однако его амплитуда (вольтаж) по сравнению с комплексом QRS значительно меньше.

КАЛИБРОВКА АМПЛИТУДЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

ЭКГ записывают на специальной бумаге с вертикальными и горизонтальными линиями, называемыми *калибровочными*. Линии могут быть нанесены заранее (при использовании чернильных пишущих приборов) или появляются при регистрации ЭКГ (при использовании приборов с фотозаписью). Как показано на **рис. 11–1**, го-

ризонтальные линии идут таким образом, что 10 мм вверх или вниз от нулевого уровня соответствуют отклонению в 1 мВ (с положительным значением — вверх от нулевого уровня или с отрицательным значением — вниз от нулевого уровня). Вертикальные линии являются калибровочными линиями времени. Каждые 25 мм соответствуют интервалу времени, равному 1 сек, 5 мм — интервалу времени, равному 0,2 сек, а 1 мм (самое маленькое деление) — 0,04 сек.

Такова цена деления типичной электрокардиографической кривой, записанной на скорости движения бумаги 25 мм/сек (в ряде случаев для записи нужна бо́льшая скорость движения бумаги).

Нормальный вольтаж зубцов на электрокардиограмме.

Вольтаж зубцов ЭКГ зависит от способа наложения электродов на кожу, а также от того, насколько близко они находятся от сердца. Если один электрод расположен непосредственно над желудочками сердца, а другой электрод помещен вдали от сердца, вольтаж комплекса QRS может быть примерно 3–4 мВ. Даже эта величина слишком мала по сравнению с величиной монофазного потенциала действия, регистрируемого на мембране мышечного волокна (110 мВ). Если ЭКГ регистрируют с помощью электродов, расположенных на конечностях, вольтаж комплекса QRS обычно равен 1–1,5 мВ (от вершины зубца R до основания зубца S), вольтаж зубца Р составляет 0,1–0,3 мВ, а вольтаж зубца Т — 0,2–0,3 мВ.

Интервалы PQ и PR. Интервал между началом зубца Р и началом комплекса QRS представляет собой промежуток времени от начала возбуждения предсердий до начала возбуждения желудочков. Этот период называют *интервалом PQ*. В норме интервал PQ составляет около 0,16 сек (нередко этот период называют *интервалом PR*, потому что зубец Q часто отсутствует).

Интервал QT. Сокращение желудочков почти полностью совпадает с возбуждением, которое продолжается от начала зубца Q (или R, если зубец Q отсутствует) и до конца зубца Т. Этот период времени называют *интервалом QT*, он продолжается примерно 0,35 сек.

Определение частоты сердечных сокращений с помощью электрокардиограммы.

С помощью ЭКГ можно легко рассчитать частоту сердечных сокращений. Для этого нужно определить промежуток времени между двумя следующими один за другим комплексами QRS. Если этот промежуток равен 1 сек, частота сердечных сокращений составляет 60 уд/мин. У здорового взрослого человека интервал между двумя комплексами QRS равен примерно 0,83 сек, т.е. частота сердечных сокращений составляет $60 : 0,83 = 72$ уд/мин.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА ВОКРУГ СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА

РЕГИСТРАЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ОТ ЧАСТИЧНО ДЕПОЛЯРИЗОВАННОГО МИОКАРДИАЛЬНОГО СИНЦИТИЯ

На **рис. 11–4** показан фрагмент миокардиального синцития, центральная часть которого возбуждена в результате стимуляции. (Ионные механизмы возбуждения подробно изложены в **главе 5**.) Перед стимуляцией наружная поверхность клеточных мембран всех кардиомиоцитов была заряжена положительно, а внутренняя — отрицательно. Как только под действием стимула началась деполяризация клеточных мембран, ионные токи вызвали появление отрицательных зарядов на наружной поверхности миокардиальных волокон (на **рис. 11–4** показано знаками «-»), невозбужденная поверхность миокарда отмечена знаками «+»). В правой части рисунка видим, что измерительный прибор, отрицательный вход которого связан с возбужденной областью миокарда (знак «-»), а положительный вход — с невозбужденной (знак «+»), зафиксировал отклонение в положительную сторону.

На **рис. 11–4** представлены также два других варианта расположения электродов и регистрации разности потенциалов измерительным прибором. *Внимательно изучите их и дайте объяснение самостоятельно.* Поскольку возбуждение быстро распространяется по миокарду во всех направлениях, разность потенциалов, показанная на **рис. 11–4**, существует только несколько тысячных долей секунды. Следовательно, точно измерить величину разности потенциалов мо-

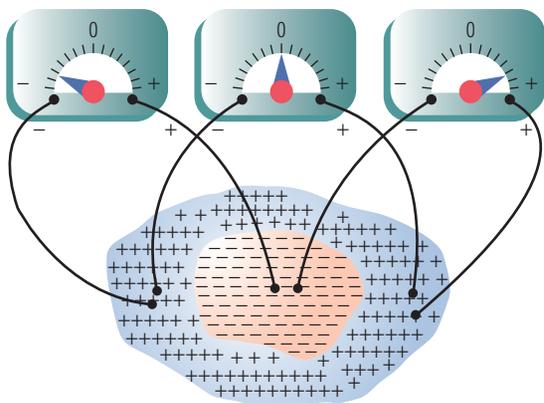


Рис. 11–4

Регистрация потенциалов, возникших на поверхности миокарда, деполяризованного в центральной части

жет только высокочувствительный малоинерционный прибор.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ ВОКРУГ СЕРДЦА

На **рис. 11–5** показан миокард желудочков, расположенный в грудной клетке. Даже легкие, почти полностью наполненные воздухом, проводят электричество с поразительной легкостью, а жидкости и ткани, окружающие сердце, отличаются еще большей проводимостью. Следовательно, сердце расположено в электропроводящей среде.

Когда одна часть миокарда желудочков деполяризуется и становится электроотрицательной по сравнению с другой частью миокарда, электрический ток направляется по концентрическим силовым линиям, отмеченным на рисунке красным цветом. Из **главы 10**, в которой описана система Пуркинье, следует, что сердечный импульс появляется прежде всего в межжелудочковой перегородке и быстро распространяется к внутренней поверхности желудочков. На **рис. 11–5** возбуждение межжелудочковой перегородки показано темно-розовым цветом и отмечено знаками «-».

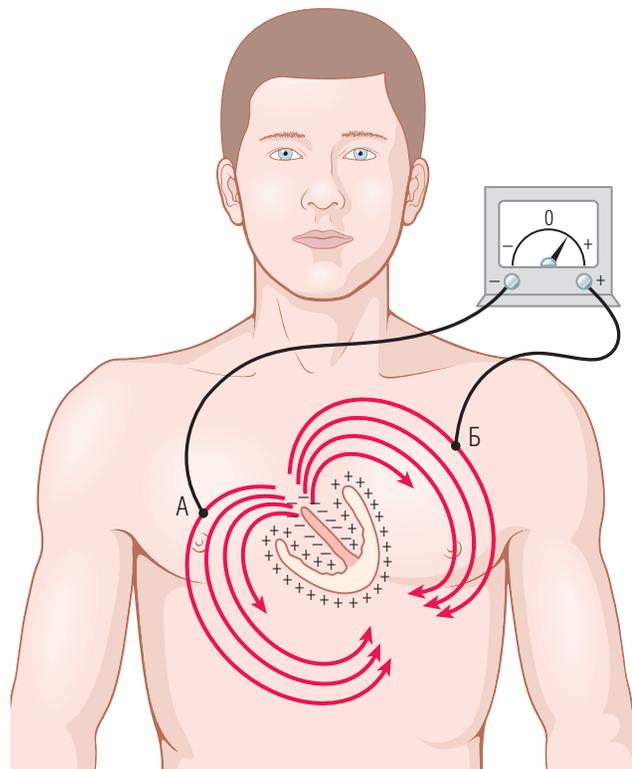


Рис. 11–5

Распространение электрического тока в грудной клетке (стрелки) вокруг частично деполяризованных желудочков сердца. А и Б — электроды

Итак, на поверхности внутренних структур желудочков появляются отрицательные заряды, в то время как стенка желудочков, куда возбуждение еще не распространилось, остается электроположительной. Если алгебраически усреднить все силовые линии, отмеченные на рисунке красными стрелками, то окажется, что электрический ток направлен *от основания сердца* (знак «-») *к верхушке сердца* (знак «+»).

Большую часть остального периода деполяризации, пока возбуждение распространяется от эндокардиальной поверхности миокарда к эпикардиальной, сохраняется то же направление тока. Затем перед самым завершением деполяризации желудочков направление тока меняется на противоположное: от верхушки сердца к основанию. Дело в том, что в последнюю очередь возбуждаются те части стенки желудочков, которые расположены вблизи основания сердца.

Итак, в норме электрические токи, возникающие при возбуждении желудочков, большую часть всего периода деполяризации направлены от отрицательно заряженного основания сердца к положительно заряженной верхушке сердца, за исключением самых последних 0,01 сек. И если электроды на поверхности тела размещены так, как показано на **рис. 11–5**, то электрод, расположенный ближе к основанию сердца, будет отрицательным, электрод, расположенный ближе к верхушке сердца, будет положительным и измерительный прибор зафиксирует на ЭКГ положительный зубец.

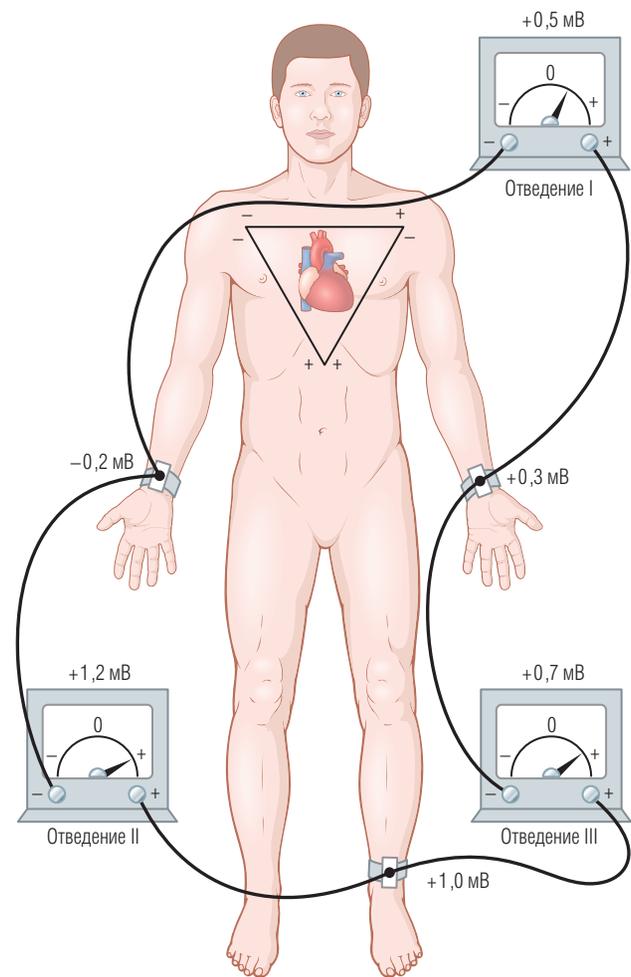


Рис. 11–6

Общая схема наложения электродов для регистрации трех двухполюсных стандартных отведений от конечностей. Треугольник Эйнтховена (проекция на грудную клетку)

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОТВЕДЕНИЯ

ТРИ ДВУХПОЛЮСНЫХ СТАНДАРТНЫХ ОТВЕДЕНИЯ ОТ КОНЕЧНОСТЕЙ

На **рис. 11–6** показана электрическая связь между конечностями пациента и электрокардиографом, необходимая для регистрации *трех двухполюсных стандартных отведений от конечностей*.

Термин *двухполюсное отведение* означает, что ЭКГ регистрируется с помощью двух электродов, расположенных по обе стороны от сердца, например на конечностях, и провода от этих электродов идут к электрокардиографу. В этом случае образуется полный замкнутый контур, включающий тело пациента и электрокардиограф. На **рис. 11–6** в каждом отведении использован простой электроизмерительный прибор, современный компьютерный кардиограф является высокочувствительным прибором.

Стандартное отведение I. Для регистрации стандартного отведения I *отрицательный вход электрокардиографа соединяют с правой рукой, а положительный вход — с левой рукой*.

Таким образом, когда точка прикрепления правой руки к грудной клетке становится электроотрицательной по сравнению с точкой прикрепления левой руки, электрокардиограф регистрирует отклонение в положительную сторону, т.е. выше нулевой (изоэлектрической) линии. И наоборот, когда точка прикрепления правой руки к грудной клетке становится электроположительной по сравнению с точкой прикрепления левой руки, электрокардиограф регистрирует отклонение в отрицательную сторону, т.е. ниже нулевой линии.

Стандартное отведение II. Для регистрации стандартного отведения II *отрицательный вход электрокардиографа соединяют с правой рукой, а положительный вход — с левой ногой*.

Таким образом, когда правая рука оказывается электроотрицательной по сравнению с левой ногой, электрокардиограф регистрирует положительное отклонение от нулевой линии.

Стандартное отведение III. Для регистрации стандартного отведения III отрицательный вход электрокардиографа соединяют с левой рукой, а положительный вход — с левой ногой.

Таким образом, если левая рука оказывается электроотрицательной по сравнению с левой ногой, электрокардиограф регистрирует положительное отклонение.

Треугольник Эйнтховена. На рис. 11–6 вокруг сердца изображен треугольник, который называют *треугольником Эйнтховена*. Вершины треугольника образуют обе руки и левая нога. Две вершины в верхней части треугольника представляют собой точки, откуда электрические токи по электропроводящим средам организма распространяются к верхним конечностям. Нижняя вершина — это точка, откуда идет распространение токов к левой ноге.

Закон Эйнтховена. Закон Эйнтховена гласит: если три стандартных отведения от конечностей регистрируют одновременно, то сумма потенциалов отведений I и III равна потенциалу отведения II:

$$\text{Потенциал отведения I} + \text{Потенциал отведения III} = \text{Потенциал отведения II.}$$

Другими словами, если известны значения электрических потенциалов в двух стандартных отведениях из трех, то потенциал третьего отведения можно вычислить, сложив значения первых двух. (При сложении необходимо учитывать знаки «+» и «-».)

Например, предположим, что в данный момент потенциал правой руки $-0,2$ мВ (отрицательный), потенциал левой руки $+0,3$ мВ (положительный), а потенциал левой ноги $+1,0$ мВ (положительный) (см. рис. 11–6). Измерительный прибор регистрирует в отведении I положительный потенциал $+0,5$ мВ, что является разницей между $-0,2$ мВ правой руки и $+0,3$ мВ левой руки. В отведении III регистрируется положительный потенциал $+0,7$ мВ, а в отведении II — положительный потенциал $+1,2$ мВ, что является моментной разностью потенциалов между соответствующими парами конечностей.

Обратите внимание, что сумма потенциалов отведений I и III равна потенциалу отведения II ($+0,5$ плюс $+0,7$ равно $+1,2$). Таким образом, закон Эйнтховена справедлив для любой регистрации в трех двухполюсных стандартных отведениях от конечностей.

Нормальная электрокардиограмма в трех стандартных отведениях от конечностей. На рис. 11–7 представлены электрокардиографические кривые, записанные в стандартных отведениях I, II и III от конечностей. Все три ЭКГ похожи друг на друга. На каждой есть положительные зубцы P и T.

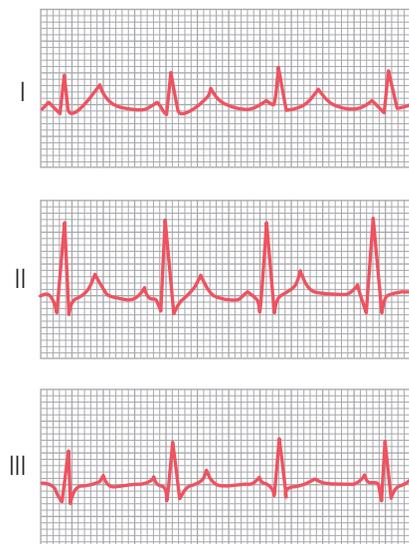


Рис. 11–7

Запись нормальной ЭКГ в трех стандартных отведениях от конечностей

Большая часть комплекса QRS на всех кривых также положительна.

Анализ трех ЭКГ с тщательным измерением всех зубцов и учетом полярности отведений доказывает справедливость закона Эйнтховена. Действительно, в каждый момент времени сумма потенциалов отведений I и III равна величине потенциала, зарегистрированного в отведении II.

Поскольку ЭКГ, записанные в двухполюсных стандартных отведениях, похожи друг на друга, не имеет значения, какое из отведений используют для диагностики сердечных аритмий, поскольку она базируется на оценке временных интервалов между различными зубцами электрокардиографической кривой в течение сердечного цикла. Однако для выявления повреждений миокарда предсердий, желудочков или проводящей системы Пуркинью это имеет огромное значение. Дело в том, что нарушения функций сократительного миокарда или проводящей системы приводят к резким изменениям на ЭКГ в одних отведениях и никак не отражаются на других (см. главы 12, 13).

ШЕСТЬ ГРУДНЫХ ОТВЕДЕНИЙ

Нередко ЭКГ регистрируют с помощью электрода, который помещают на переднюю поверхность грудной клетки непосредственно над сердцем в одной из точек, показанных на рис. 11–8. Этот электрод связан с положительным входом электрокардиографа. Второй (отрицательный) электрод, который называют *индифферентным*, через дополнительное электрическое сопротив-

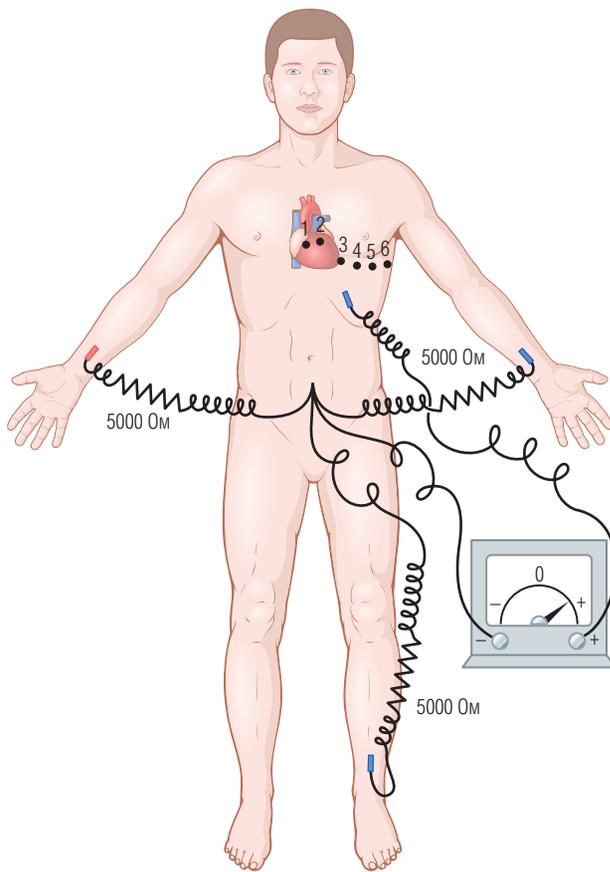


Рис. 11–8

Схема регистрации грудных отведений

ление связан с правой рукой, левой рукой и левой ногой одновременно (см. **рис. 11–8**). Обычно регистрируют одно за другим шесть грудных (прекордиальных) отведений (V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 и V_6), последовательно перемещая электрод в каждую из 6 точек.

На **рис. 11–9** представлена ЭКГ здорового сердца в шести грудных отведениях. Поскольку сердце находится близко к грудной стенке, в каждом грудном отведении регистрируется электрический потенциал участка миокарда, расположенного непосредственно под электродом. Малейшие изменения состояния сердца, особенно передней стенки желудочков, четко проявляются на ЭКГ в соответствующих грудных отведениях.

В отведениях V_1 и V_2 комплекс QRS здорового сердца главным образом отрицательный. Как показано на **рис. 11–8**, грудной электрод в отведениях V_1 и V_2 расположен ближе к основанию сердца, чем к верхушке, а миокард основания желудочков остается электроотрицательным большую часть периода деполяризации.

И наоборот, комплекс QRS в отведениях V_4 , V_5 и V_6 , как правило, положительный. Грудной

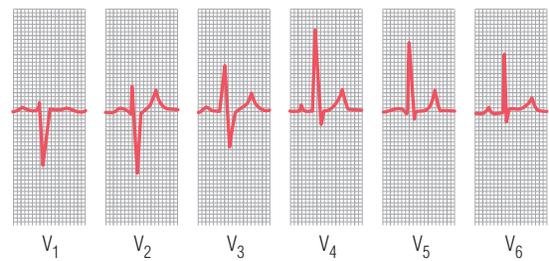


Рис. 11–9

Нормальная ЭКГ в шести грудных отведениях

электрод в этих отведениях расположен ближе к верхушке сердца, чем к основанию, а миокард в области верхушки остается электроположительным большую часть периода деполяризации.

УСИЛЕННЫЕ ОДНОПОЛЮСНЫЕ ОТВЕДЕНИЯ ОТ КОНЕЧНОСТЕЙ

Другая широко распространенная система отведений представляет собой *усиленные однополюсные отведения от конечностей*. В этих отведениях две конечности через дополнительное электрическое сопротивление соединены с отрицательным входом электрокардиографа, а электрод, расположенный на третьей конечности, связан с положительным входом.

Если положительный электрод находится на правой руке, регистрируется отведение aVR, если электрод находится на левой руке, регистрируется отведение aVL, если же электрод находится на левой ноге, регистрируется отведение aVF.

На **рис. 11–10** приведена запись нормальной ЭКГ в трех усиленных однополюсных отведениях от конечностей. Она похожа на запись ЭКГ в стандартных отведениях, и только в отведении aVR зубцы на электрокардиографической кривой в основном отрицательные. (Почему это так? Внимательно оцените полярность электро-

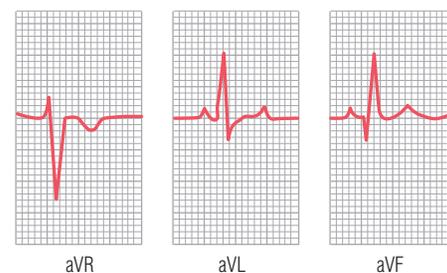


Рис. 11–10

Нормальная ЭКГ в трех усиленных однополюсных отведениях от конечностей

дов данного отведения и объясните это явление самостоятельно.)

МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Ионные токи, которые возникают в определенных фазы возбуждения, вызывают быстрые изменения электрических потенциалов и поляризации миокарда. Продолжительность изменений в некоторых участках сердца оказывается менее 0,01 сек. В настоящее время для регистрации таких быстрых процессов используют компьютерные электрокардиографы, снабженные принтером и имеющие сложное программное обеспечение.

Амбулаторная электрокардиография

Стандартная запись ЭКГ позволяет оценить электрические процессы, происходящие в сердце пациента в течение короткого промежутка времени (как правило, от 3 до 50 сердечных циклов), причем в состоянии покоя. При наличии у пациента нечастых, но тем не менее опасных нарушений сердечного ритма нужно провести непрерывное электрокардиографическое исследование в течение длительного времени, чтобы зафиксировать преходящие нарушения. В настоящее время есть возможность осуществить это в амбулаторных условиях. Длительное мониторирование ЭКГ необходимо пациентам с такими симптомами, как боль в груди, обморочные и полубморочные состояния, головокружение, нарушения ритма сердца.

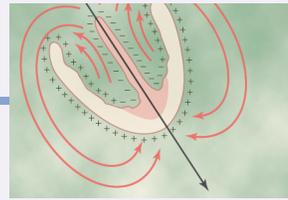
Существует два вида длительного мониторирования ЭКГ: (1) непрерывная запись ЭКГ в течение 24–48 час (*суточное мониторирование*) для установления связи между появлением клинических симптомов и изменениями электрической активности сердца, возникшими в указанные временные рамки; (2) периодическая запись ЭКГ в течение длительного периода (*мониторирование в течение нескольких недель или месяцев*) для регистрации каждого эпизода нарушения сердечной деятельности, который прибор распознает и фиксирует автоматически либо запись активирует сам пациент, как только у него появляются клинические симптомы (*событийное мониторирование, event recorder*).

Развитие цифровых технологий и разработка регистраторов на основе микропроцессоров позволяет в настоящее время осуществлять длительный мониторинг ЭКГ с помощью имплан-

тированного петлевого регистратора (implantable loop recorder). Этот прибор размером с маленькую флеш-карту вживляют пациенту под кожу на 2–3 года. Запись идет в постоянном режиме, но сохраняются в памяти прибора только фрагменты, несущие диагностическую информацию. Данные могут считываться телеметрически (через интернет, по телефонной линии) и подвергаться анализу on-line.

Литература

- Adler A, Rosso R, Viskin D, et al. What do we know about the “malignant form” of early repolarization? J Am Coll Cardiol 62:863, 2013.
- Darby AE, DiMarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. Circulation 125:945, 2012.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.
- John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 380:1520, 2012.
- Lampert R. Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 128:1576, 2013.
- Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. Lancet 380:1509, 2012.
- Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet 372:750, 2008.
- Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. N Engl J Med 359:2245, 2008.
- Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al. A clinical approach to early repolarization. Circulation 127:1620, 2013.
- Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. J Am Coll Cardiol 61:793, 2013.
- Park DS, Fishman GI. The cardiac conduction system. Circulation 123:904, 2011.
- Passman R, Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 116:561, 2007.
- Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. J Am Coll Cardiol 59:1733, 2012.
- Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. Circulation 125:2933, 2012.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. J Am Coll Cardiol 62:169, 2013.
- Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. Circ Res 114:1004, 2014.
- Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 349:2128, 2003.
- Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. N Engl J Med 365:2296, 2011.
- Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. Circulation 128:1566, 2013.



Электрокардиограмма при нарушениях функций сердечной мышцы и коронарных сосудов, векторный анализ

Из главы 10 мы узнали, что любое изменение направления и скорости проведения электрических потенциалов в сердечной мышце (и в тканях, окружающих сердце) приводит к изменениям на электрокардиографической кривой, поэтому анализ электрокардиограммы (ЭКГ), записанной в различных отведениях, имеет важное значение для диагностики почти всех нарушений деятельности сердца.

ПРИНЦИП ВЕКТОРНОГО АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕКТОРА ДЛЯ ИЗОБРАЖЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Чтобы понять, каким образом нарушения сердечной деятельности отражаются на ЭКГ, следует познакомиться с понятиями *вектор* и *векторный анализ* применительно к электрическим потенциалам сердца и окружающих тканей.

В главе 11 подчеркивалось, что электрические токи распространяются в сердце в определенном направлении в каждый момент сердечного цикла. Вектор представляет собой стрелку, которая характеризует величину и направление разности электрических потенциалов. Стрелка всегда направлена от минуса к плюсу, т.е. *в положительную сторону*. Кроме того, длину стрелки принято изображать пропорционально величине разности потенциалов.

Усредненный моментный вектор. На рис. 12–1 выделена темно-розовым цветом и отмечена знаками «—» деполяризация межжелудочковой перегородки и миокарда желудочков, расположенного под эндокардом в области верхушки сердца. Электрические токи, которые в этот момент идут от возбужденных внутренних структур желудочков

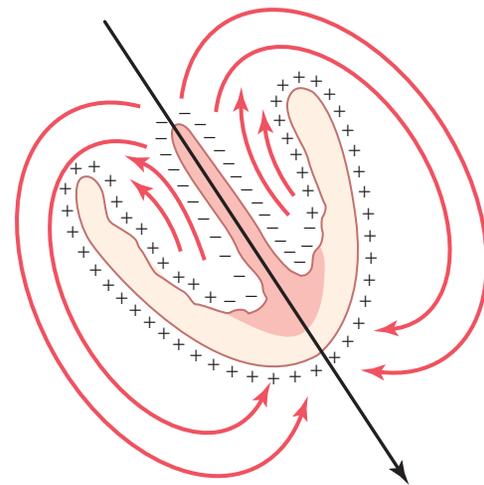


Рис. 12–1

Усредненный моментный вектор (черная стрелка) частично деполяризованных желудочков. Красные стрелки указывают направление распространения электрического тока

к невозбужденным наружным структурам, обозначены длинными красными стрелками. Короткими красными стрелками показаны токи, идущие внутри камер сердца непосредственно от электроотрицательных к электроположительным участкам миокарда.

В целом токи, идущие от основания желудочков к верхушке сердца, оказываются более мощными, чем токи, идущие в обратном направлении. Следовательно, суммарный вектор, отражающий разность потенциалов в данный момент, направлен от основания к верхушке сердца. Его называют *усредненным (результатирующим) моментным вектором*. На схеме усредненный моментный вектор обозначен черной стрелкой, проходящей через центр желудочков в направлении от основания к верхушке сердца. Поскольку суммарные токи имеют большую

величину, а разность потенциалов велика — изображен вектор большой длины.

ОБОЗНАЧЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ВЕКТОРА

Направление вектора обозначают в угловых градусах. Если вектор расположен строго горизонтально и указывает налево, его направление соответствует 0° (рис. 12–2). От этой нулевой точки и начинается шкала отсчета по часовой стрелке. Так, если вектор расположен перпендикулярно вниз, его направление соответствует $+90^\circ$. Если вектор расположен горизонтально и указывает направо, его направление соответствует $+180^\circ$. Если вектор идет перпендикулярно вверх, его направление соответствует -90° (или $+270^\circ$).

Усредненное направление вектора во время распространения волны деполяризации по миокарду желудочков называют *усредненным QRS-вектором*. В норме его направление равно примерно $+59^\circ$. На рис. 12–2 изображен вектор А, проходящий через центр окружности под углом $+59^\circ$. Это значит, что большую часть времени распространения волны деполяризации верхушка сердца остается электроположительной по отношению к основанию желудочков.

ОСИ ДВУХПОЛЮСНЫХ СТАНДАРТНЫХ ОТВЕДЕНИЙ И УСИЛЕННЫХ ОДНОПОЛЮСНЫХ ОТВЕДЕНИЙ ОТ КОНЕЧНОСТЕЙ

В главе 11 приведены три двухполюсных стандартных отведения ЭКГ, а также три усиленных однополюсных отведения от конечностей. Каждое отведение представляет собой пару электро-

дов, размещенных на поверхности тела по обе стороны от сердца. Линию, связывающую пару электродов и направленную от отрицательного электрода к положительному, называют *осью отведения*. Отведение I регистрируется от электродов, расположенных на двух верхних конечностях. Поскольку электроды расположены в горизонтальном направлении и положительный электрод находится слева, ось отведения I соответствует 0° .

Во время регистрации отведения II электроды расположены на правой руке и левой ноге. Следовательно, ось отведения проходит сверху вниз и справа налево, что соответствует примерно $+60^\circ$.

Простейший анализ показывает, что ось отведения III соответствует $+120^\circ$, ось отведения aVR — $+210^\circ$, ось отведения aVF — $+90^\circ$, а ось отведения aVL — -30° . Направление осей всех отведений от конечностей показано на рис. 12–3 в виде объединенной *шестиосевой системы координат*. Полярность электродов на схеме обозначена знаками «+» и «-». Необходимо выучить направление осей и их полярность, особенно для стандартных отведений, чтобы понять материал, изложенный в этой главе далее.

ВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПОТЕНЦИАЛОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РАЗЛИЧНЫХ ОТВЕДЕНИЯХ

На рис. 12–4 изображен частично деполяризованный миокард желудочков. Вектор А является усредненным моментным вектором. В данном случае направление вектора равно $+55^\circ$, а величина потенциала в соответствии с длиной век-

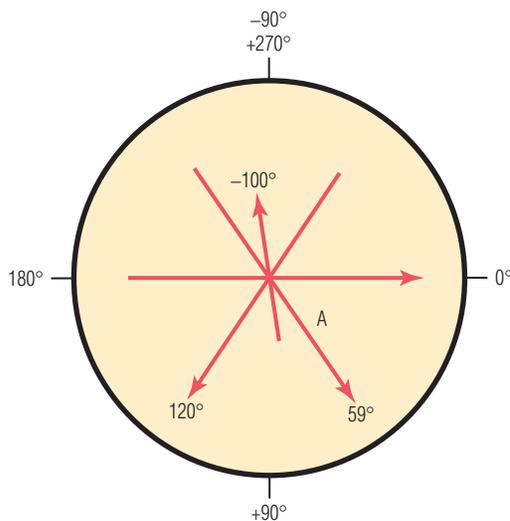


Рис. 12–2

Векторы, представляющие потенциалы нескольких разных сердец (направление осей выражено в градусах для каждого сердца)

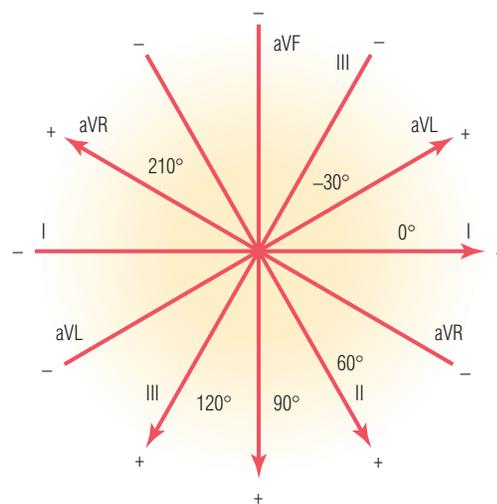


Рис. 12–3

Оси трех двухполюсных стандартных и трех усиленных однополюсных отведений от конечностей

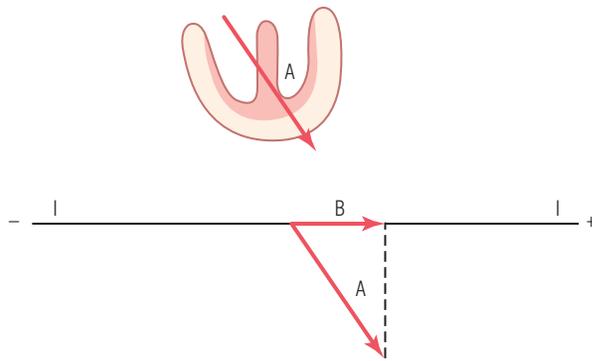


Рис. 12-4

Усредненный моментный вектор желудочков (вектор A) и его проекция (вектор B) на ось отведения I

тора составляет 2 мВ. На графике в нижней части рисунка вектор A показан относительно оси отведения I (направление оси 0°). Чтобы определить, какую величину будет иметь вектор A на электрокардиографической кривой в отведении I, необходимо провести перпендикуляр от конца вектора A на ось отведения I и получить проекцию вектора A на ось отведения. *Проекция вектора A*, показанная на схеме в виде вектора B, направлена к положительному полюсу оси отведения I. Следовательно, на электрокардиографической кривой возникнет отклонение в положительную сторону, а величина его будет равна $B/A = 2$ мВ, т.е. около 1 мВ.

На рис. 12-5 представлен другой пример векторного анализа. В этом случае деполяризация левых отделов сердца происходит гораздо быстрее, чем деполяризация правых отделов, поэтому моментный вектор A имеет другое направление, а именно $+100^\circ$, в то время как вели-

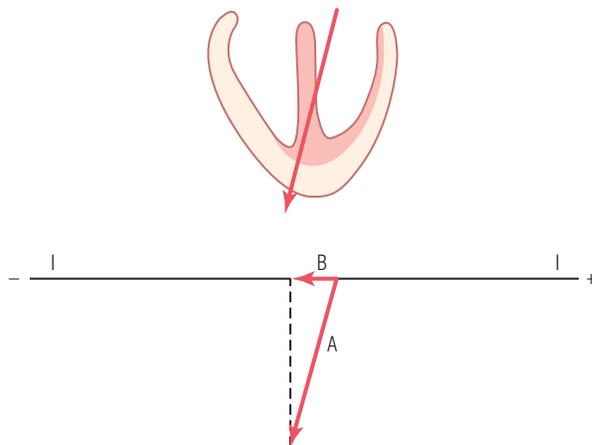


Рис. 12-5

Усредненный моментный вектор желудочков (вектор A) и его проекция (вектор B) на ось стандартного отведения I

чина потенциала равна также 2 мВ. Опустив перпендикуляр от конца вектора A на ось отведения I, получаем проекцию вектора A на оси отведения. Проекция вектора A, обозначенная вектором B, имеет малую длину и направлена к отрицательному полюсу оси отведения. Следовательно, в этом случае на электрокардиографической кривой возникнет отклонение в отрицательную сторону (т.е. вниз от нулевой линии), а величина его будет примерно $-0,3$ мВ.

Обратите внимание, что проекция вектора, направленного почти перпендикулярно оси отведения, очень мала, и амплитуда отклонения на электрокардиографической кривой очень низкая. Если направление вектора почти совпадает с направлением оси отведения, длина проекции на ось отведения (и вольтаж отклонения на электрокардиографической кривой) приближаются к максимальной величине.

Векторный анализ потенциалов в трех двухполюсных стандартных отведениях. На рис. 12-6 вектор A отражает электрический моментный потенциал частично деполяризованной сердечной мышцы.

Чтобы оценить величину моментного потенциала, зарегистрированного в каждом из трех стандартных отведений, опустим перпендикуляры от вершины вектора A на оси отведений I, II и III (пунктирные линии). Вектор B дает представление о величине потенциала, зарегистрированного в отведении I; вектор C дает представление о величине потенциала, зарегистрированного в отведении II; вектор D дает представление о величине потенциала, зарегистрированного в отведении III. Во всех отведениях это отклонение положительное (т.е. вверх от нулевой линии), т.к. все проекции вектора A направлены к положительному полюсу осей отведения. В отведении I величина отклонения (вектор B) со-

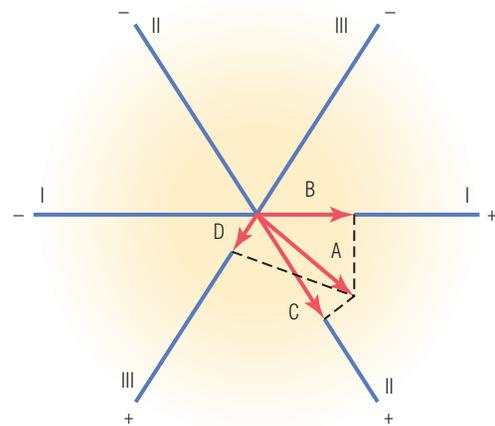


Рис. 12-6

Усредненный моментный вектор желудочков (вектор A) и его проекция на ось отведения I (вектор B), отведения II (вектор C) и отведения III (вектор D)

ставляет примерно половину реальной величины потенциала сердца (вектора А); в отведении II величина отклонения (вектор С) почти равна реальному потенциалу сердца; в отведении III (вектор D) — составляет примерно 1/3 реальной величины.

Аналогичный анализ можно провести при оценке потенциалов, зарегистрированных в усиленных однополюсных отведениях от конечностей. Для этого на **рис. 12–6** оси стандартных отведений надо поменять на оси усиленных однополюсных отведений (см. **рис. 12–3**).

ВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ НОРМАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

ВЕКТОРЫ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО ФОРМИРУЮЩИЕСЯ В ПРОЦЕССЕ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ. КОМПЛЕКС QRS

Когда сердечный импульс по атриовентрикулярному (АВ) пучку проходит к желудочкам, левая часть межжелудочковой перегородки становится первым участком миокарда, который деполяризуется. Затем деполяризация быстро распространяется и на правую часть перегородки (**рис. 12–7А**). После этого деполяризация распространяется по эндокардиальной поверхности стенки обоих желудочков (см. **рис. 12–7Б, В**) и к наружной поверхности желудочков (см. **рис. 12–7В, Г, Д**). Для каждой стадии процесса усредненный моментный вектор показан красной стрелкой на схематическом изображении желудочков.

Проведем векторный анализ методом, изложенным ранее, для оценки вольтажа отклонений, которые регистрируются в трех стандартных отведениях в каждый момент времени. В правой части фрагментов **рис. 12–7А–Д** показано формирование комплекса в каждом отведении ЭКГ. Помните, что положительный вектор регистрируется на ЭКГ как отклонение вверх от нулевой линии, а отрицательный — как отклонение вниз от нулевой линии.

Прежде чем продолжить векторный анализ, очень важно понять последовательность формирования моментных векторов в здоровом сердце, представленную на **рис. 12–7**.

На **рис. 12–7А** показано начало деполяризации желудочков и формирование начального моментного вектора через 0,01 сек после начала деполяризации. В это время вектор короткий, т.к. деполяризована только часть межжелудочковой перегородки. Следовательно, регистрируется небольшое отклонение во всех трех отведениях (в правой части рисунка). Величина отклонения в отведении II больше, чем в отведениях I и III, потому что направление вектора почти совпадает с направлением оси отведения II.

На **рис. 12–7Б** показано формирование моментного вектора сердца через 0,02 сек после начала деполяризации желудочков. Вектор длинный, т.к. значительная масса миокарда деполяризована. Следовательно, вольтаж отклонения во всех трех отведениях увеличился.

На **рис. 12–7В** показано формирование моментного вектора сердца через 0,035 сек после начала деполяризации желудочков. Вектор стал короче, следовательно, вольтаж отклонения во всех трех отведениях уменьшился. Дело в том, что наружная поверхность желудочков в области верхушки стала электроотрицательной, а положительных зарядов на эпикардиальной поверхности сердца стало значительно меньше. Кроме того, вектор начал смещаться влево, поскольку деполяризация левого желудочка протекает медленнее, чем правого. В связи с этим вольтаж отклонения в отведении I увеличился по сравнению с отведением III.

На **рис. 12–7Г** через 0,05 сек после начала деполяризации желудочков вектор сердца короткий и направлен к основанию левого желудочка. В это время только небольшая часть миокарда осталась электроположительной. Поскольку вектор изменил направление, в отведениях II и III регистрируется отрицательное отклонение (т.е. вниз от нулевой линии), а в отведении I — все еще положительное.

На **рис. 12–7Д** через 0,06 сек после начала деполяризации желудочков вся масса миокарда деполяризована, электрические токи в сердце и окружающих тканях отсутствуют. При этом вектор сердца равен нулю; на ЭКГ регистрируется нулевая линия.

Итак, комплекс QRS в трех двухполюсных стандартных отведениях приобретает законченный вид.

Нередко комплекс QRS в одном или нескольких отведениях начинается с небольшого отрицательного отклонения. Это зубец Q, который отсутствует на **рис. 12–7**. Его появление объясняется тем, что левая сторона межжелудочковой перегородки деполяризуется раньше, чем правая. При этом формируется слабый моментный вектор, направленный слева направо. Происходит это на доли секунды раньше, чем направление вектора изменится на обычное — от основания к верхушке сердца — и появится главный положительный зубец R. Заключительным отрицательным отклонением является зубец S.

РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ — ЗУБЕЦ Т

После того как миокард желудочков полностью деполяризуется, через 0,15 сек начинается процесс реполяризации, продолжающийся 0,35 сек. Реполяризация приводит к появлению на ЭКГ

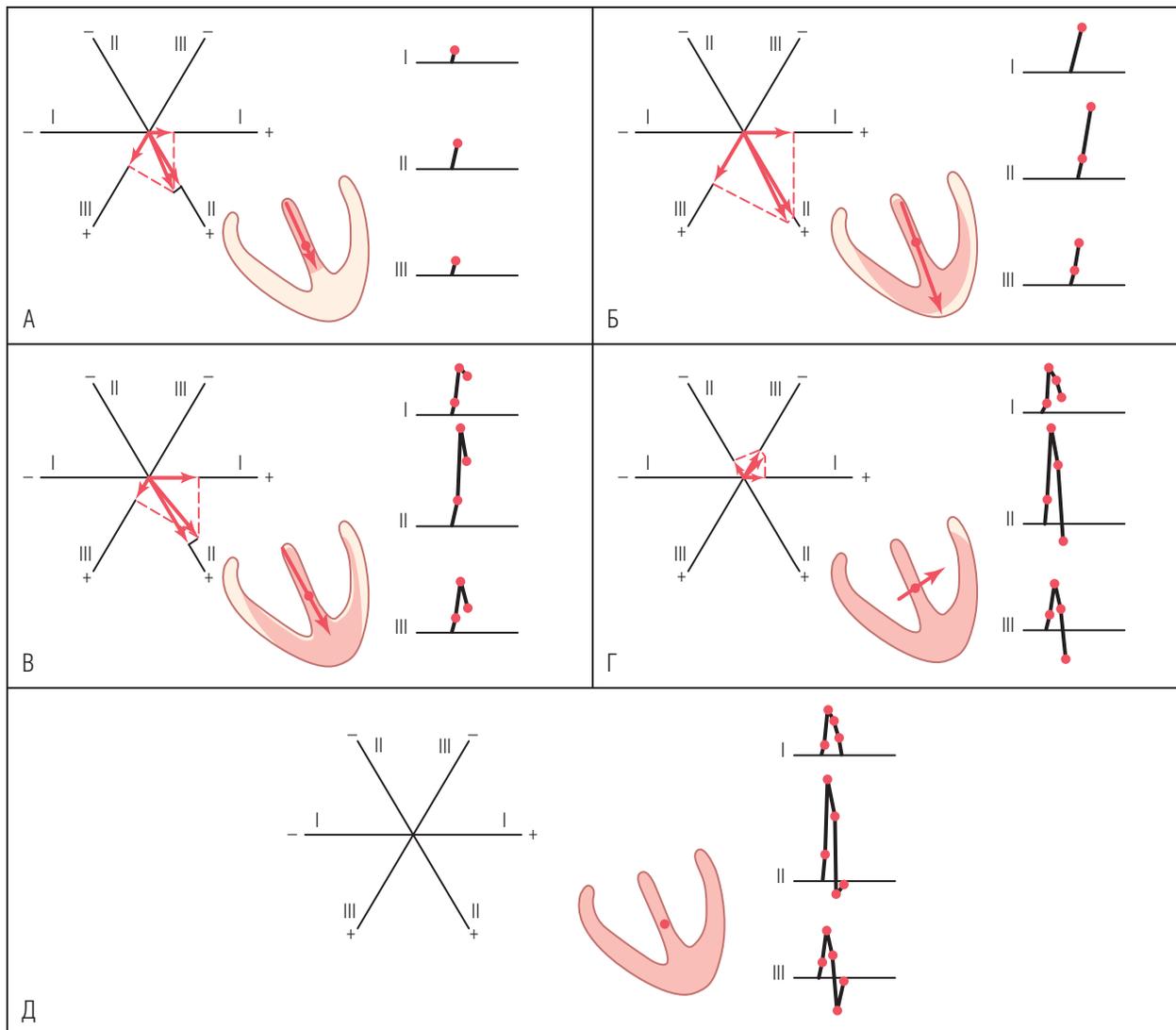


Рис. 12-7

Закрашенные темно-розовым цветом области желудочков деполяризованы (знак «-»); закрашенные светло-розовым цветом области поляризованы в состоянии покоя (знак «+»). Желудочковый вектор и комплекс QRS: через 0,01 сек после начала деполяризации желудочков (А); через 0,02 сек после начала деполяризации (Б); через 0,035 сек после начала деполяризации (В); через 0,05 сек после начала деполяризации (Г); через 0,06 сек после начала деполяризации, когда деполяризация полностью завершена (Д)

зубца Т. Поскольку перегородка и другие эндокардиальные слои миокарда деполяризуются первыми, следовало ожидать, что эти участки будут и реполяризоваться первыми. Однако это не так. У кардиомиоцитов этих слоев и потенциал действия, и период сокращения более продолжительные, чем у кардиомиоцитов наружных слоев желудочков.

Таким образом, в первую очередь реполяризуется значительная часть миокарда наружных слоев желудочков в области верхушки сердца, а эндокардиальные слои реполяризируются в последнюю очередь.

Такую последовательность процесса реполяризации можно объяснить влиянием высокого кровяного давления в полостях желудочков во

время их сокращения. При этом коронарный кровоток в эндокардиальных структурах существенно снижается, и реполяризация развивается медленно.

Поскольку наружные слои миокарда в области верхушки реполяризируются раньше, чем внутренние, усредненный моментный вектор при реполяризации направлен в сторону верхушки сердца (от знака «-» к знаку «+»). В результате зубец Т во всех двухполюсных стандартных отведениях является положительным, как и зубец R нормального комплекса QRS.

На рис. 12-8 показаны пять стадий процесса реполяризации желудочков. Видно, как увеличивается масса реполяризованного миокарда (светло-розовый цвет). Во время каждой стадии

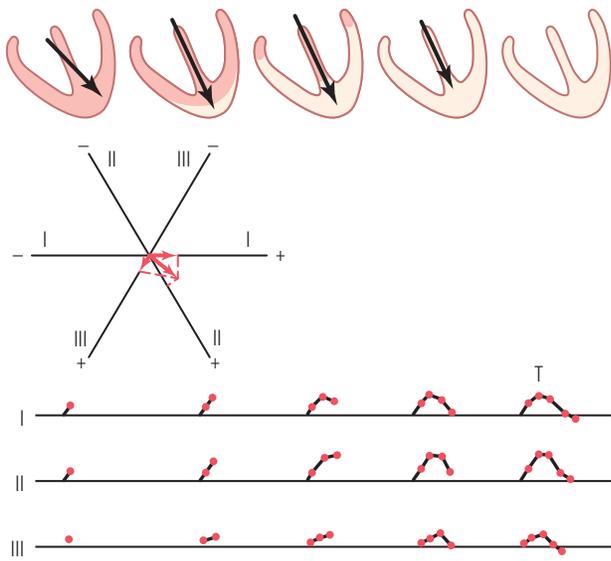


Рис. 12–8

Формирование зубца Т во время реполяризации желудочков и векторный анализ начальной стадии реполяризации. Полный период от начала зубца Т до его конца примерно 0,15 сек

вектор направлен от основания к верхушке сердца. Сначала вектор имеет малую длину, поскольку реполяризованная область миокарда мала. Затем вектор становится длиннее в связи с широким распространением реполяризации. Наконец, длина вектора опять уменьшается, потому что деполяризованная область миокарда становится все меньше. Следует подчеркнуть, что вектор наибольшей длины формируется в тот момент, когда половина миокарда деполяризована, а другая половина — реполяризована.

В нижней части рис. 12–8 показано поэтапное формирование зубца Т в трех стандартных отведениях, связанное с распространением волны реполяризации. Весь период реполяризации продолжается 0,15 сек, что совпадает с длительностью зубца Т.

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ — ЗУБЕЦ Р

Деполяризация предсердий начинается в области синусового узла и распространяется по миокарду во всех направлениях.

Таким образом, электроотрицательная зона появляется в предсердиях вблизи места впадения верхней полой вены в правое предсердие, где расположен синусовый узел.

Направление начального вектора деполяризации предсердий показано черной стрелкой на рис. 12–9. Вектор сохраняет это направление в течение всего периода деполяризации. Поскольку во всех трех двухполюсных стандартных отведениях проекция вектора направлена в сторону

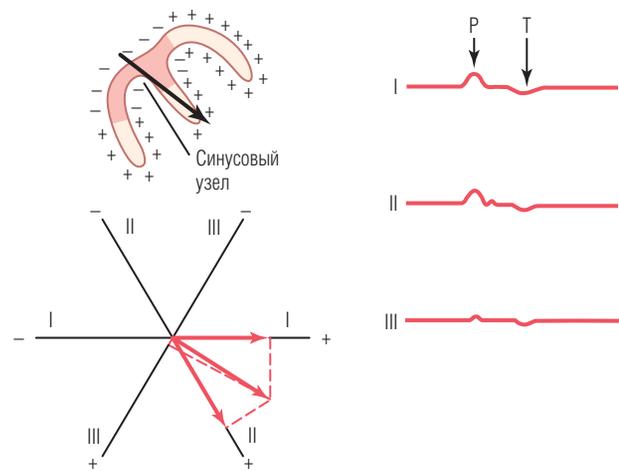


Рис. 12–9

Деполяризация предсердий и формирование зубца Р. Показаны предсердный вектор и усредненный моментный вектор на оси трех стандартных отведений. В правой части рисунка — предсердные зубцы Р и Т

положительного полюса оси отведения, на ЭКГ регистрируется положительный зубец. Он отражает процесс деполяризации предсердий и обозначается буквой Р.

Реполяризация предсердий — предсердный зубец Т. Распространение деполяризации по сердечной мышце предсердий происходит *медленнее, чем в желудочках*, потому что в предсердиях нет волокон Пуркинью, необходимых для быстрой передачи импульсов. Следовательно, миокард вблизи синусового узла деполяризуется гораздо раньше, чем произойдет деполяризация дистальных отделов предсердий, поэтому *первыми реполяризуются участки миокарда около синусового узла, т.е. те, которые деполяризуются первыми*. Когда реполяризация начинается, область предсердий вокруг синусового узла становится электроположительной по сравнению с дистальными отделами предсердий. Значит, предсердный вектор при реполяризации имеет направление, *противоположное вектору деполяризации* (в отличие от желудочков, где направление векторов деполяризации и реполяризации совпадает).

На рис. 12–9 виден предсердный зубец Т, который появляется через 0,15 сек после зубца Р. Чаще всего этот зубец отрицательный во всех трех двухполюсных стандартных отведениях.

В норме *предсердный зубец Т* формируется в то же время, что и *желудочковый комплекс QRS*, поэтому всегда им полностью маскируется и появляется на электрокардиографической кривой только в особо патологических случаях.

Векторкардиограмма

Как было сказано ранее, электрический усредненный моментный вектор сердца быстро изме-

няется по мере распространения импульса по миокарду. Этими изменениями являются: (1) увеличение или уменьшение длины вектора в связи с изменением величины разности потенциалов в сердце; (2) изменение направления вектора в связи с особенностями распространения волн деполяризации и реполяризации. *Векторкардиограмма* фиксирует эти изменения в каждый момент сердечного цикла (рис. 12–10).

На векторкардиограмме точка 5 является *нулевой точкой отсчета*, где находятся отрицательные концы всех моментных векторов сердца. В состоянии электрического покоя (между циклами возбуждения) положительный конец вектора также находится в нулевой точке, т.к. разность потенциалов в сердце отсутствует. Однако как только начинается деполяризация миокарда, положительный конец вектора покидает нулевую точку отсчета.

Во время деполяризации межжелудочковой перегородки вектор направлен вниз к верхушке сердца и имеет относительно небольшую длину. Положительный конец вектора 1 образует начальную часть желудочковой векторкардиограммы. Поскольку все большая масса миокарда становится деполяризованной, длина вектора увеличивается, а сам он смещается в сторону. Так, вектор 2 на рис. 12–10 отражает деполяризацию желудочков через 0,02 сек после вектора 1. Через следующие 0,02 сек формируется вектор 3, а еще через 0,01 сек — вектор 4. Наконец, когда желудочки полностью деполяризуются, вектор опять становится нулевым, т.е. возвращается в точку 5.

Эллиптическую фигуру, которую вычерчивает положительный конец желудочкового вектора, называют *QRS-векторкардиограммой*.

Векторкардиограмму можно зарегистрировать с помощью осциллоскопа. Потенциалы от электродов, расположенных в области шеи и нижней части живота, подаются на вертикальные пластины осциллоскопа. На горизонтальные пластины

осциллоскопа подаются потенциалы от электродов, расположенных на грудной клетке по обе стороны от сердца. Когда вектор перемещается, светящаяся точка на экране осциллоскопа повторяет ход положительного конца вектора и воспроизводит векторкардиограмму.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОСЬ СЕРДЦА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

Нормальная векторкардиограмма, полученная во время деполяризации желудочков (QRS-векторкардиограмма), показана на рис. 12–10. Подчеркнем, что векторы во время деполяризации желудочков направлены в основном в сторону верхушки сердца. Это означает, что большую часть периода деполяризации электрические токи идут от основания желудочков к верхушке сердца (от знака «-» к знаку «+»). Такое направление токов во время деполяризации называют *электрической осью сердца*. В норме ось сердца имеет направление +59°. При различных сердечных патологиях направление электрической оси сердца существенно меняется. Полярность электрической оси сердца даже может измениться на противоположную.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ОСИ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ СТАНДАРТНЫХ ОТВЕДЕНИЙ

В клинической практике электрическую ось сердца чаще всего определяют с помощью двухполюсных стандартных отведений, а не с помощью векторкардиограммы. На рис. 12–11 объясняется принцип данного метода. Определяют вольтаж

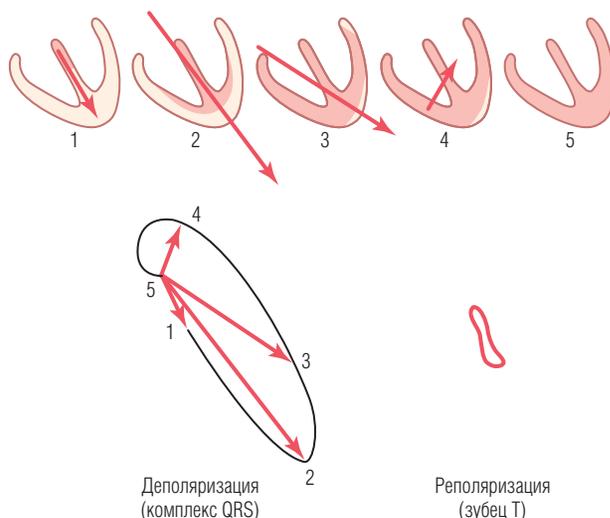


Рис. 12–10

QRS-векторкардиограмма и T-векторкардиограмма

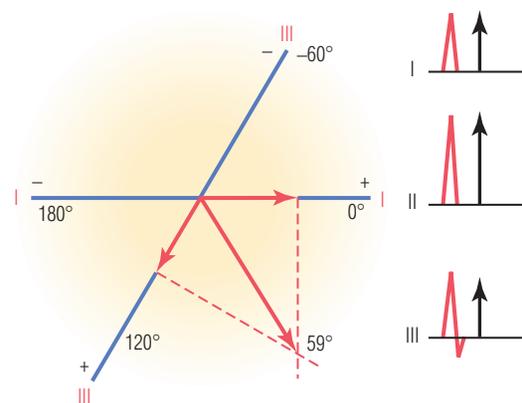


Рис. 12–11

Построение электрической оси желудочков по стандартным отведениям I и III

и полярность зубцов QRS в стандартных отведениях I и III. В отведении I зарегистрирован положительный зубец, в отведении III — положительный зубец на протяжении большей части желудочкового комплекса и отрицательный зубец в его конце. В этом случае *из амплитуды положительного зубца отведения III вычитаем амплитуду отрицательного зубца того же отведения*, чтобы получить величину полезного (или чистого) вольтажа зубцов комплекса QRS отведения III. Полезный вольтаж зубцов комплекса QRS в каждом отведении показан черной стрелкой. Затем величины полезного вольтажа зубцов комплекса QRS в отведениях I и III откладывают на соответствующих осях (начало вектора — в точке пересечения трех осей).

Если величина полезного вольтажа зубцов в отведениях I и III положительна, вектор откладывают в сторону положительных значений на соответствующей оси, если величина полезного вольтажа отрицательна — откладывать следует в сторону отрицательных значений. Затем от верхушек этих векторов проводят перпендикулярные линии до точки их пересечения (пунктирные линии на **рис. 12–11**). Точка пересечения двух перпендикуляров, по правилам векторного анализа, является вершиной *усредненного QRS-вектора*, а точка пересечения осей отведений I и III — концом данного вектора. Соединив эти две точки, получим графическое изображение усредненного QRS-вектора. Направление этого вектора представляет собой направление электрической оси сердца (в норме $+59^\circ$, см. **рис. 12–11**), а длина отражает среднюю величину потенциала, генерируемого желудочками при их деполяризации.

ОТКЛОНЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ОСИ СЕРДЦА И ЕГО ПРИЧИНЫ

Обычное направление электрической оси сердца соответствует $+59^\circ$. Однако даже для здорового сердца возможно положение электрической оси сердца в диапазоне от $+20^\circ$ до $+100^\circ$. Причиной этого чаще всего являются анатомические различия в распределении волокон Пуркинье в миокарде желудочков.

Отклонение электрической оси сердца в допустимых пределах может быть и по другим причинам, что изложено в следующих разделах этой главы.

Изменение положения сердца в грудной клетке. Если положение сердца в грудной клетке смещено влево, то электрическая ось сердца также отклоняется влево. Подобные смещения сердца происходят: (1) в конце глубокого выдоха; (2) при переходе в горизонтальное положение — за счет давления органов брюшной полости на диа-

фрагму; (3) у людей с избыточной массой тела — за счет постоянно высокого стояния диафрагмы из-за ожирения внутренних органов.

Смещение сердца в грудной клетке вправо приводит к отклонению электрической оси сердца вправо. Это происходит: (1) в конце глубокого вдоха; (2) при переходе в вертикальное положение; (3) у высоких худощавых людей с вертикальным положением сердца в грудной клетке.

Гипертрофия одного из желудочков. Когда один из желудочков гипертрофирован, то *электрическая ось сердца отклоняется в сторону гипертрофированного желудочка* по двум причинам. Во-первых, в гипертрофированном желудочке возбуждается дополнительная масса волокон миокарда, и его электрический потенциал возрастает. Во-вторых, нужно больше времени на проведение возбуждения в гипертрофированном желудочке по сравнению с нормой. Следовательно, *нормальный* желудочек деполяризуется значительно раньше, чем *гипертрофированный* желудочек, который остается электроположительным. В результате формируется мощный вектор, направленный в сторону гипертрофированного желудочка, и происходит отклонение электрической оси сердца в сторону гипертрофированного желудочка.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца влево, связанного с гипертрофией левого желудочка. На **рис. 12–12** представлены ЭКГ в трех двухполюсных стандартных отведениях. Векторный анализ позволяет сделать заключение об отклонении электрической оси сердца влево до -15° . Такие

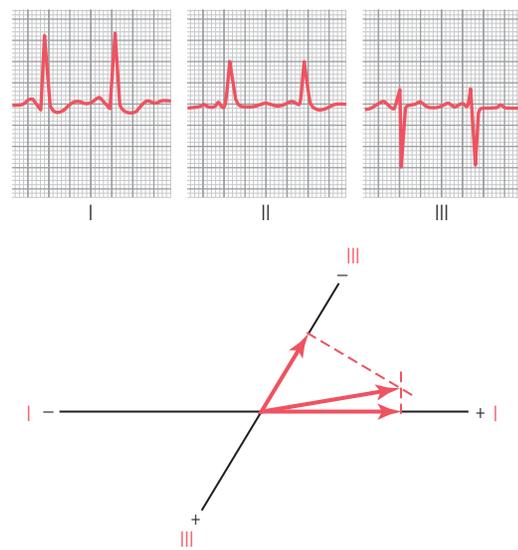


Рис. 12–12

Отклонение электрической оси влево при гипертрофии левого желудочка (обратите внимание на слегка удлинненный комплекс QRS)

изменения на ЭКГ характерны для увеличения массы левого желудочка. В данном случае отклонение электрической оси сердца обусловлено *артериальной гипертонией*. Левый желудочек гипертрофирован, поскольку ему приходится перекачивать кровь против высокого давления в аорте. Кроме того, гипертрофия левого желудочка (и, соответственно, отклонение электрической оси сердца влево) наблюдается при *аортальном стенозе, аортальной регургитации, некоторых врожденных пороках сердца*, когда левый желудочек увеличивается по сравнению с правым.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца вправо, связанного с гипертрофией правого желудочка. На ЭКГ, представленных на **рис. 12–13**, отклонение электрической оси сердца достигает $+170^\circ$, что на 111° отличается от нормального положения желудочкового QRS-вектора ($+59^\circ$). В данном случае отклонение электрической оси сердца вызвано гипертрофией правого желудочка, развившейся при *врожденном стенозе клапана легочной артерии*. Гипертрофия правого желудочка (и отклонение электрической оси сердца вправо) возникает и при других врожденных пороках сердца, таких как *тетрада Фалло* и *дефект межжелудочковой перегородки*.

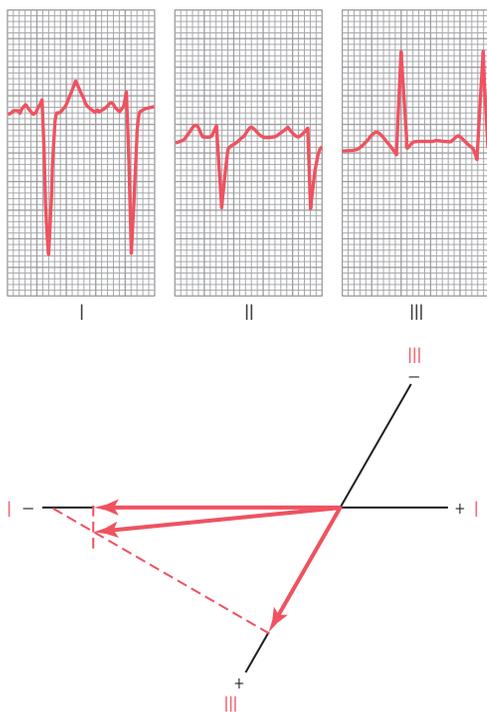


Рис. 12–13

Высокоамплитудная ЭКГ при врожденном стенозе клапана легочной артерии и гипертрофии правого желудочка. Значительное отклонение электрической оси вправо; слегка удлинненный комплекс QRS

Блокада ножки АВ-пучка и отклонение электрической оси сердца. Обычно боковые стенки обоих желудочков деполяризуются одновременно, потому что обе ножки АВ-пучка проводят сердечный импульс к миокарду желудочков в одно и то же время. В результате потенциалы, возникающие в обоих желудочках (в двух противоположных сторонах сердца), нейтрализуют друг друга. Блокада одной из ножек пучка приводит к тому, что сердечный импульс начинает распространяться в нормальном желудочке задолго до того, как начнется его распространение в другом желудочке. Таким образом, деполяризация двух желудочков развивается не одновременно и возникающие потенциалы не могут нейтрализовать друг друга, поэтому происходит отклонение электрической оси сердца.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца при блокаде левой ножки АВ-пучка. В случае блокады левой ножки АВ-пучка деполяризация правого желудочка протекает в 2–3 раза быстрее, чем деполяризация левого желудочка. Следовательно, значительная часть миокарда левого желудочка остается невозбужденной в течение 0,1 сек после полной деполяризации правого желудочка. Другими словами, правый желудочек становится электроотрицательным, в то время как левый желудочек остается в основном электроположительным. Формируется мощный вектор, направленный справа налево, что приводит к отклонению электрической оси сердца влево до -50° . Анализ такого клинического случая показан на **рис. 12–14**.

Следует добавить, что медленная деполяризация пораженной части сердца приводит не только к отклонению электрической оси влево, но и к удлинению комплекса QRS, что видно на **рис. 12–14**. Значительное удлинение комплекса QRS на ЭКГ является важным признаком, помогающим отличить блокаду одной из ножек АВ-пучка от гипертрофии одного из желудочков.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца при блокаде правой ножки АВ-пучка. При блокаде правой ножки АВ-пучка левый желудочек деполяризуется гораздо быстрее, чем правый, поэтому левый желудочек становится электроотрицательным на 0,1 сек раньше, чем правый. Это приводит к формированию мощного вектора, направленного слева направо (от электроотрицательного левого желудочка к электроположительному правому желудочку). Электрическая ось сердца отклоняется вправо, как показано на **рис. 12–15**, где положение электрической оси сердца соответствует $+105^\circ$ вместо нормальных $+59^\circ$. Обращает на себя внимание также удлинение комплекса QRS, связанное с замедленным проведением.

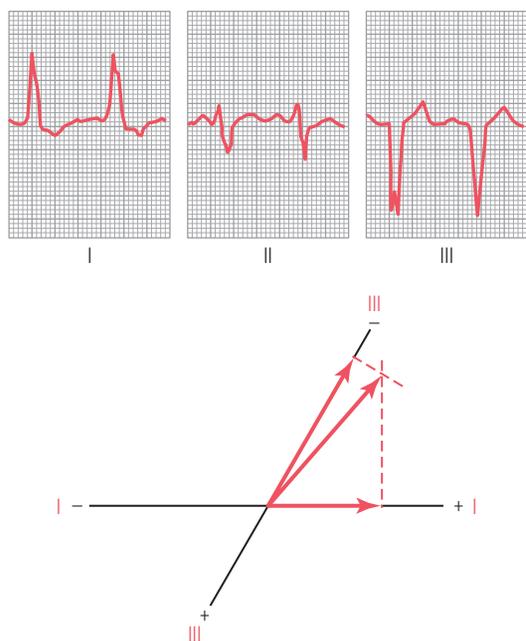


Рис. 12–14

Отклонение электрической оси влево при блокаде левой ножки АВ-пучка (обратите внимание на удлинённый комплекс QRS)

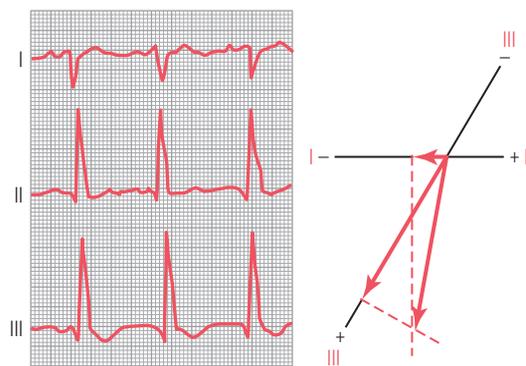


Рис. 12–15

Отклонение электрической оси вправо при блокаде правой ножки АВ-пучка (обратите внимание на удлинённый комплекс QRS)

ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ ВОЛЬТАЖА КОМПЛЕКСА QRS

УВЕЛИЧЕНИЕ ВОЛЬТАЖА В ТРЕХ ДВУХПОЛЮСНЫХ СТАНДАРТНЫХ ОТВЕДЕНИЯХ

В трех стандартных отведениях вольтаж, измеренный от вершины зубца R до вершины зубца S, составляет от 0,5 до 2,0 мВ. Наименьшая амплитуда зубцов отмечается в отведении III, а наибольшая — в отведении II. Однако это соотношение даже в норме может варьировать. В общем, если сумма вольтажов всех зубцов комплекса QRS во всех трех стандартных отведени-

ях больше 4 мВ, считается, что у пациента высокоамплитудная ЭКГ.

Причиной высокого вольтаж комплекса QRS чаще всего бывает увеличение мышечной массы сердца, обусловленное *гипертрофией* того или иного отдела сердца в ответ на повышение нагрузки. Например, гипертрофия правого желудочка развивается при стенозе клапана легочной артерии, а гипертрофия левого желудочка — у пациентов с артериальной гипертонией. Увеличение мышечной массы сердца способствует возникновению более сильных токов в сердце и окружающих тканях. В результате электрические потенциалы, зарегистрированные в отведениях ЭКГ, имеют большую величину, чем в норме (см. рис. 12–12, 12–13).

УМЕНЬШЕНИЕ ВОЛЬТАЖА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Снижение вольтаж, вызванное кардиомиопатией. Наиболее распространенная причина снижения вольтаж зубцов комплекса QRS — *уменьшение мышечной массы сердца после повторных инфарктов миокарда*. Это приводит к замедлению распространения волны деполяризации, по этой причине деполяризация возникает в миокарде не одновременно. Наряду с уменьшением амплитуды зубцов происходит удлинение комплекса QRS. На рис. 12–16 показана низкоамплитудная ЭКГ с удлинённым комплексом QRS, типичная для множественных мелкоочаговых инфарктов миокарда. При этом уменьшение мышечной массы желудочков сердца привело к локальной задержке проведения импульса и снижению амплитуды зубцов ЭКГ.

Снижение вольтаж, обусловленное другими причинами. Скопление жидкости в полости перикарда является одной из важнейших причин уменьшения

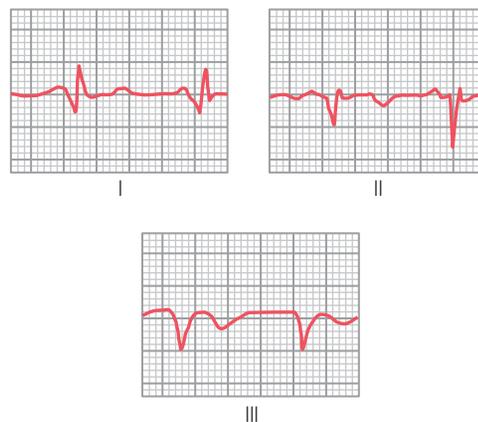


Рис. 12–16

Низкоамплитудная ЭКГ при кардиомиопатии после перенесенного мелкоочагового инфаркта миокарда

амплитуды зубцов на ЭКГ. Поскольку внеклеточная жидкость отличается высокой электропроводностью, значительная часть электрических токов отводится от одной части сердца к другой через перикардальную жидкость. Происходит «короткое замыкание» электрических потенциалов сердца, и с поверхности тела регистрируются низкоамплитудные зубцы.

Плевральный выпот в меньшей степени, но также способствует «короткому замыканию» электрических потенциалов сердца, поэтому вольтаж зубцов на ЭКГ также снижается.

Эмфизема легких может приводить к снижению потенциалов, но совсем по другим причинам. При эмфиземе из-за избытка воздуха в легких значительно снижается электропроводность легочной ткани. Кроме того, увеличивается объем грудной полости, и между сердцем и стенкой грудной клетки оказывается больший, чем в норме, слой легочной паренхимы. Таким образом, легкие играют роль электроизолирующего материала, а в результате потенциалы во всех отведениях уменьшаются.

РЕЗКО ИЗМЕНЕННЫЙ И УДЛИНЕННЫЙ КОМПЛЕКС QRS

УДЛИНЕННЫЙ КОМПЛЕКС QRS В РЕЗУЛЬТАТЕ ГИПЕРТРОФИИ ИЛИ ДИЛАТАЦИИ СЕРДЦА

Комплекс QRS продолжается все время, пока волна деполяризации распространяется по миокарду желудочков. Таким образом, *увеличение продолжительности проведения* импульса в желудочках приводит к удлинению комплекса QRS. Это происходит, если один или оба желудочка сердца гипертрофированы либо расширены. В этих случаях путь, по которому проходит сердечный импульс в желудочках, удлиняется. В норме продолжительность комплекса QRS равна 0,06–0,08 сек; при гипертрофии или дилатации это время может увеличиться до 0,09 и даже до 0,12 сек.

УДЛИНЕННЫЙ КОМПЛЕКС QRS В РЕЗУЛЬТАТЕ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ ПУРКИНЬЕ

В результате блокады системы Пуркинье сердечный импульс в желудочках проводится не по проводящим волокнам, а по сократительному миокарду, поэтому скорость проведения уменьшается примерно в 3 раза по сравнению с нормой. В этой связи блокада одной из ножек АВ-пучка приводит к увеличению продолжительности комплекса QRS до 0,14 сек и более.

В целом комплекс QRS считается аномальным, если его продолжительность превышает

0,09 сек. Если же его продолжительность превышает 0,12 сек, то это практически всегда обусловлено блокадой какого-либо участка желудочковой проводящей системы, как показано на **рис. 12–14** и **12–15**.

ПРИЧИНЫ РЕЗКОГО ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА QRS

Чаще всего причинами резкого изменения комплекса QRS являются: (1) формирование соединительнотканного рубца на месте бывшего инфаркта миокарда; (2) многочисленные нарушения проведения в различных участках системы Пуркинье. В результате проведение импульса становится беспорядочным, возникают быстрые изменения величины потенциалов и направления электрической оси сердца. Часто появляется удвоение и даже утроение зубца R комплекса QRS в некоторых отведениях, как показано на **рис. 12–14**.

ТОКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Многочисленные причины, особенно повреждение сердечной мышцы, приводят к формированию *постоянно деполяризованного* (частично либо полностью) очага. В этом случае между патологически деполяризованным очагом и остальным миокардом возникают токи, которые сохраняются постоянно, даже между сердечными циклами. Эти токи называют *токами повреждения*. Важно запомнить, что *поврежденный участок миокарда является электроотрицательным, тогда как остальной миокард — электронейтральным или электроположительным*.

Причинами повреждения могут быть: (1) *механическая травма*, приводящая к увеличению проницаемости клеточных мембран, вследствие этого полная реполяризация становится невозможной; (2) *инфекционные процессы*, вызывающие повреждение мембран; (3) *ишемия отдельных участков миокарда из-за окклюзии коронарных артерий*, которая и является главной причиной формирования токов повреждения в сердце. Дело в том, что снижение коронарного кровотока и недостаточное снабжение кардиомиоцитов питательными веществами приводит к нарушению механизмов, которые поддерживают нормальные мембранные потенциалы.

ВЛИЯНИЕ ТОКОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ НА КОМПЛЕКС QRS

Как показано на **рис. 12–17**, на небольшом участке миокарда у основания левого желудочка развился инфаркт вследствие острого нарушения коронарного кровотока. В результате во время

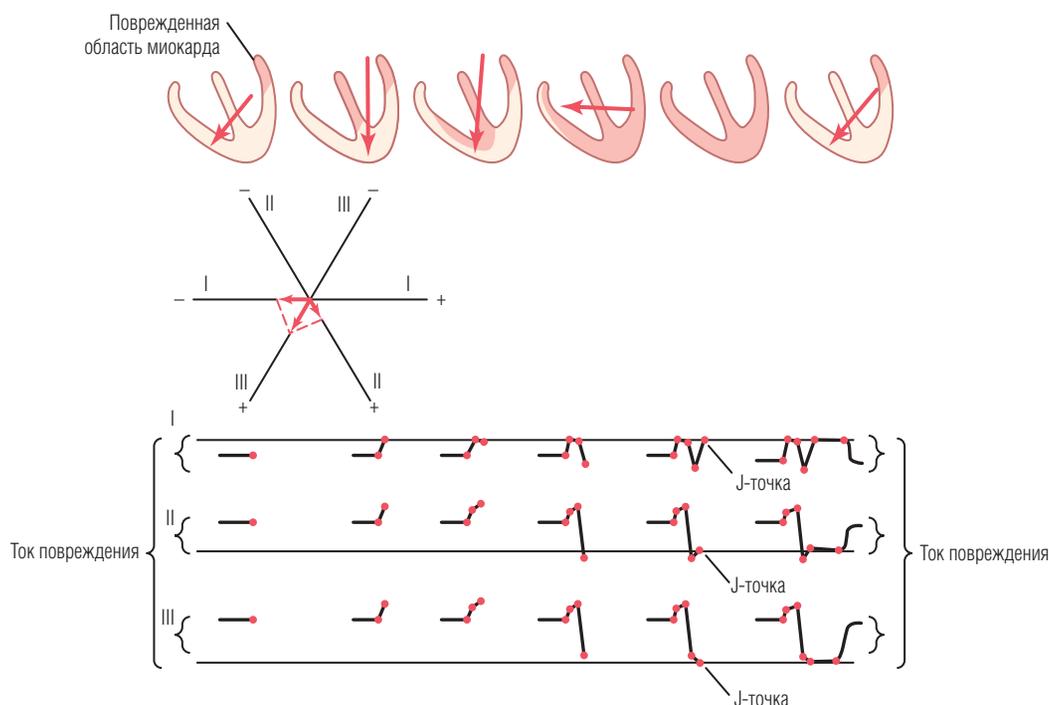


Рис. 12–17

Влияние токов повреждения на ЭКГ

интервала ТР, когда желудочки обычно находятся в состоянии электрического покоя, между инфарктной зоной и остальной массой миокарда циркулируют *аномальные токи*, называемые *токами повреждения*. Вектор токов повреждения, как показано на первой схеме сердца на **рис. 12–17**, имеет направление $+125^\circ$, т.е. от основания левого желудочка вправо (знак « \rightarrow ») и вниз (знак « \downarrow »). Ниже схемы сердца показана проекция этого вектора на оси трех стандартных отведений. Видно, что еще до начала комплекса QRS в отведении I регистрируется *смещение вниз от нулевой линии*, т.к. проекция вектора направлена к отрицательному полюсу оси отведения I. В отведении II регистрируется смещение вверх от нулевой линии, т.к. проекция вектора направлена к положительному полюсу оси отведения II. В отведении III регистрируется также положительное смещение. Оно имеет большую величину, чем в отведениях I и II, потому что направление вектора совпадает с направлением оси отведения III.

Когда в желудочках начинается деполяризация, первой деполяризуется межжелудочковая перегородка; затем деполяризация распространяется на верхушку сердца, а от верхушки — к основанию желудочков. Участком миокарда, который деполяризуется в последнюю очередь, оказывается основание правого желудочка (поскольку основание левого желудочка постоянно деполяризовано). Последовательность формирования ЭКГ, отражающей деполяризацию желу-

дочков, может быть воспроизведена графически с применением векторного анализа, как показано на **рис. 12–17**.

Когда желудочки сердца оказываются полностью *деполяризованными* (что показано на предпоследней схеме сердца на **рис. 12–17**), разность потенциалов в миокарде (и на электродах) отсутствует, т.к. и поврежденный участок миокарда, и остальная масса миокарда электроотрицательны. В результате реполяризуются все отделы сердца, кроме постоянно деполяризованной инфарктной зоны у основания левого желудочка. Таким образом, во всех трех стандартных отведениях опять проявляются токи повреждения, как показано в правой части **рис. 12–17**.

J-ТОЧКА — НУЛЕВАЯ ТОЧКА ОТСЧЕТА ДЛЯ АНАЛИЗА ТОКОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Если читатель думает, что электрокардиограф может четко фиксировать отсутствие электрических токов в сердце (*нулевое значение потенциала сердца*), то он заблуждается. В организме существует множество посторонних токов, например кожные потенциалы или потенциалы, возникающие из-за разной концентрации ионов в различных жидких средах организма. Следовательно, при наложении электродов на две конечности посторонние токи подобного рода не дают возможности четко зафиксировать на ЭКГ нулевое значение потенциала сердца. По этой причине для определения нулевого значе-

ния потенциала сердца необходимо найти на ЭКГ точку, которая соответствует полной деполяризации желудочков, т.е. завершению комплекса QRS. С этого момента все отделы желудочков деполяризованы, включая поврежденные и нормально функционирующие участки миокарда; электрические токи в сердце и окружающих тканях отсутствуют. На ЭКГ в этот момент регистрируется нулевое значение потенциала сердца. Эта точка известна как J-точка (рис. 12–18).

J-точку используют для анализа потенциалов повреждения и вызванных ими токов повреждения. Для этого на ЭКГ в каждом отведении проводят через J-точку горизонтальную линию. Эта горизонтальная линия обозначает уровень нулевого значения потенциала сердца, отклонение от которого, связанное с появлением токов повреждения, может быть измерено.

Использование J-точки для построения вектора потенциала повреждения. На рис. 12–18 представлены ЭКГ (отведения I и III) патологически измененного сердца. В обоих отведениях видны потенциалы повреждения. Другими словами, уровень расположения J-точки на представленных ЭКГ не совпадает с уровнем интервала TP.

Потенциал повреждения в каждом отведении — это разница между нулевым уровнем и началом зубца P, выраженная в милливольтках. В отведении I регистрируется положительный

потенциал повреждения, т.к. смещение интервала TP происходит вверх от нулевого уровня. В отведении III регистрируется отрицательный потенциал повреждения, поскольку смещение интервала TP происходит вниз от уровня нулевого значения потенциала сердца.

В нижней части рис. 12–18 величина потенциала повреждения отложена на соответствующей полуоси отведений I и III. Затем по правилам векторного анализа определен усредненный моментный вектор потенциала повреждения желудочков. В данном случае усредненный моментный вектор направлен справа налево и вверх. Его направление определяется углом -30° . Если мысленно поместить найденный вектор на поверхность желудочков сердца, его отрицательный конец укажет на локализацию постоянно деполяризованной поврежденной зоны миокарда. В данном случае это боковая стенка правого желудочка.

Безусловно, такой анализ — сложная процедура. Однако чрезвычайно важно, чтобы студент полностью понял материал этой главы.

ПОТЕНЦИАЛ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ КОРОНАРНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

Недостаточное кровоснабжение (или ишемия) сердечной мышцы приводит к снижению интенсивности метаболизма по следующим трем причинам: (1) уменьшение доставки кислорода; (2) избыток двуокси углерода; (3) снижение доставки питательных веществ. В этих условиях клетки часто выживают, но процесс реполяризации клеточных мембран нарушается. Все время, пока продолжается ишемия, ток повреждения продолжает течь в диастолический период (интервал TP) каждого сердечного цикла.

Тяжелая ишемия миокарда, которая развивается в результате окклюзии коронарных артерий, приводит к формированию мощных токов повреждения между пораженной зоной и остальной массой миокарда во время интервала TP, как показано на рис. 12–19 и 12–20. Следовательно, одним из важнейших электрокардиографических признаков острого коронарного тромбоза является выраженный потенциал повреждения.

Острый инфаркт миокарда передней стенки желудочков. На рис. 12–19 представлена ЭКГ в трех стандартных отведениях и в одном грудном отведении (V_2), полученная у пациента с острым инфарктом миокарда передней стенки желудочков. Главным диагностическим признаком инфаркта на ЭКГ является выраженный потенциал повреждения в грудном отведении V_2 . Если провести горизонтальную линию через J-точку (т.е. обо-

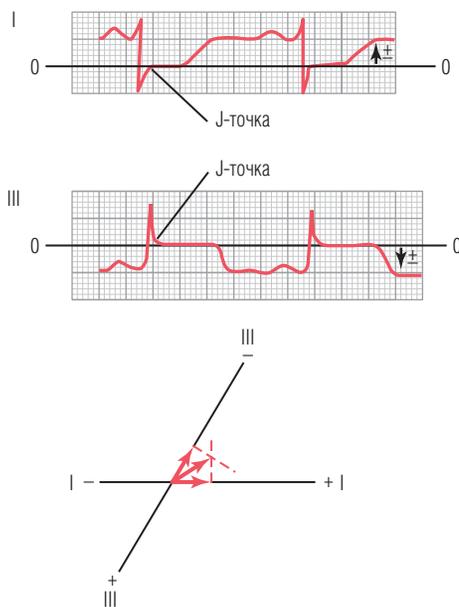


Рис. 12–18

J-точка соответствует нулевому значению потенциала сердца в отведениях I и III. В нижней части рисунка — направление оси потенциала повреждения

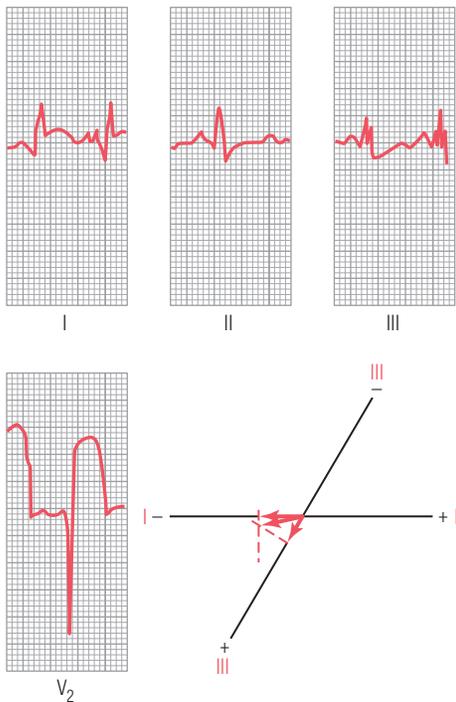


Рис. 12–19

Токи повреждения при остром инфаркте миокарда передней стенки желудочков (обратите внимание на выраженный потенциал повреждения в грудном отведении V_2)

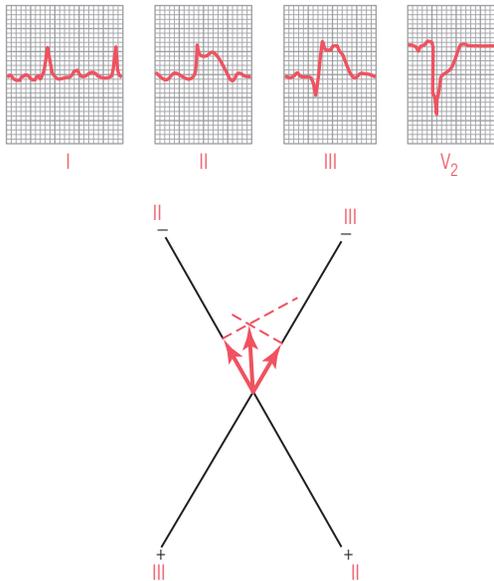


Рис. 12–20

Токи повреждения при остром инфаркте миокарда задней стенки желудочков в области верхушки сердца

значить уровень нулевого значения потенциала сердца), то обнаруживается мощный отрицательный потенциал повреждения во время интервала ТР. Это значит, что грудной электрод находится на передней грудной стенке прямо

над поврежденной зоной миокарда, имеющей сильный отрицательный потенциал. Иными словами, токи повреждения, источником которых является передняя стенка желудочков, являются диагностическим признаком *инфаркта миокарда передней стенки желудочков*.

Анализируя потенциалы повреждения в отведениях I и III, мы обнаруживаем отрицательный потенциал повреждения в отведении I и положительный потенциал повреждения в отведении III. Это означает, что усредненный моментный вектор потенциала повреждения имеет направление $+150^\circ$, причем отрицательный конец вектора указывает на левый желудочек, а положительный — на правый желудочек. Следовательно, в этом конкретном случае источником токов повреждения является левый желудочек, а точнее, его передняя стенка. Нужно добавить, что инфаркт миокарда передней стенки желудочка почти всегда развивается в результате тромбоза передней нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Острый инфаркт миокарда задней стенки желудочков.

На рис. 12–20 представлена ЭКГ в трех стандартных отведениях от конечностей и в одном грудном отведении (V_2), полученная у пациента с острым инфарктом миокарда задней стенки желудочков. Главным диагностическим признаком инфаркта являются изменения на ЭКГ в грудном отведении V_2 . Если провести горизонтальную линию через J-точку, обозначив уровень нулевого значения потенциала сердца, то обнаруживается положительный потенциал повреждения во время интервала ТР. Это значит, что вектор повреждения направлен от задней поверхности желудочков (знак «-») к передней стенке грудной клетки (знак «+»), где расположен грудной электрод V_2 .

Анализ ЭКГ в отведениях II и III на рис. 12–20 показывает, что потенциалы повреждения в обоих отведениях отрицательные. Векторный анализ, представленный в нижней части рисунка, позволяет определить, что направление усредненного моментного вектора соответствует -95° , причем отрицательный конец вектора обращен вниз, а положительный — вверх. Следовательно, инфаркт локализуется в задней стенке желудочков, как показывает грудное отведение, а точнее — в задней стенке левого желудочка в области верхушки сердца, как показывает анализ потенциалов повреждения в отведениях II и III.

Инфаркт других отделов сердца.

Подобный анализ потенциалов повреждения на электрокардиографических кривых позволяет определить наличие в сердце инфарктной зоны, а также установить, какой отдел сердца вовлечен в патологический процесс. При проведении векторного анализа необходимо помнить, что *положитель-*

ный конец вектора повреждения направлен в сторону здорового миокарда, а отрицательный — в сторону очага повреждения, который является источником токов повреждения.

Восстановление после острого коронарного тромбоза.

На рис. 12–21 представлены ЭКГ в грудном отведении V₃, записанные у пациента с острым инфарктом миокарда задней стенки желудочков в день инфаркта, через 1 нед, 3 нед и через 1 год после перенесенного инфаркта. На ЭКГ, записанной в день инфаркта, можно видеть выраженный потенциал повреждения (интервал TP смещен в положительную сторону относительно сегмента ST). Однако через 1 нед потенциал повреждения заметно уменьшился, а через 3 нед исчез. После этого на ЭКГ в течение года существенных изменений не было. Это обычная картина восстановления после острого инфаркта миокарда средней тяжести. Она показывает, что появление коллатерального коронарного кровотока оказалось достаточным для восстановления адекватного питания инфарктной зоны.

Однако у некоторых пациентов адекватное кровоснабжение инфарктной зоны не восстанавливается и начинается некроз миокарда. Если некроз не произошел, потенциалы повреждения наблюдаются все время, пока длится ишемия, особенно при физической нагрузке.

Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. На рис. 12–22 представлены ЭКГ в отведениях I и III, зарегистрированные у пациентов с инфарктом миокарда передней стенки желудочков и с инфарктом миокарда задней стенки желудочков через 1 год после перенесенного заболевания. Конфигурацию комплекса QRS можно назвать типичной для обоих клинических наблюдений. Обычно зубец Q комплекса QRS появляется в отведении I при поражении передней стенки и уменьшении мышечной массы передней стенки

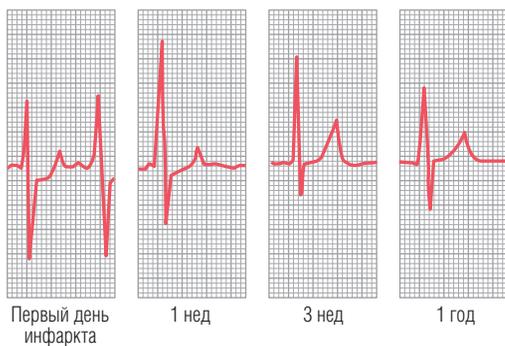


Рис. 12–21

Восстановление сердечной мышцы после средней тяжести инфаркта миокарда задней стенки желудочков. Видно, как постепенно исчезает потенциал повреждения

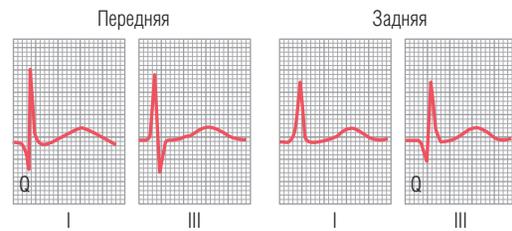


Рис. 12–22

ЭКГ через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда передней и задней стенок желудочков. Обратите внимание на зубец Q в отведении I (инфаркт миокарда передней стенки желудочков) и зубец Q в отведении III (инфаркт миокарда задней стенки желудочков)

левого желудочка. При поражении задней стенки зубец Q выражен в отведении III из-за уменьшения мышечной массы задней околоверхушечной области желудочков.

Конечно, не во всех случаях после инфаркта ЭКГ выглядит именно так. Очаговые рубцовые изменения миокарда, а также очаговые нарушения проводимости вызывают самые разные и необычные изменения комплекса QRS (например, появление слишком глубокого зубца Q), уменьшение амплитуды зубцов, увеличение продолжительности QRS.

Токи повреждения при стенокардии. Стенокардия, ранее называемая *грудной жабой*, проявляется приступами боли в области сердца, которую больные ощущают в верхней части грудной клетки, за грудиной. Боль часто иррадирует в область шеи и левую руку. Приступы вызваны умеренной ишемией миокарда. Обычно в состоянии покоя болевых ощущений нет, но как только нагрузка на сердце возрастает, появляется приступообразная боль.

Иногда во время приступа стенокардии на ЭКГ появляется потенциал повреждения, т.к. коронарный кровоток оказывается недостаточным, чтобы обеспечить адекватную реполяризацию клеток в ишемизированных зонах миокарда.

ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБЦА Т

Как подчеркивалось ранее, зубец Т в норме положительный во всех трех двухполюсных стандартных отведениях. Его появление на ЭКГ связано с тем, что верхушка и наружная поверхность желудочков реполяризируются раньше, чем внутрижелудочковая поверхность. Следовательно, изменения зубца Т возникают при нарушении нормальной последовательности процесса реполяризации. Это может произойти по разным причинам.

МЕДЛЕННОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВОЛНЫ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Снова обратимся к **рис. 12–14**, где продолжительность комплекса QRS увеличена. Причиной является *задержка проведения возбуждения в левом желудочке*, связанная с блокадой левой ножки АВ-пучка. Блокада левой ножки приводит к тому, что левый желудочек деполяризуется на 0,08 сек позже, чем правый. В результате этого QRS-вектор смещается *влево*. Если учесть, что длительность рефрактерного периода правого и левого желудочков примерно одинакова, становится ясно, что в правом желудочке реполяризация началась раньше, чем в левом. Это приводит к тому, что во время формирования зубца Т правый желудочек становится электроположительным, в то время как левый желудочек остается электроотрицательным. Другими словами, усредненный вектор Т смещается *вправо* — в направлении, противоположном QRS-вектору, поэтому при значительной задержке проведения возбуждения в желудочках зубец Т направлен в противоположную сторону по сравнению с комплексом QRS.

УКОРОЧЕНИЕ ПЕРИОДА ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ В ОТДЕЛЬНЫХ ОБЛАСТЯХ ЖЕЛУДОЧКОВ

Если период деполяризации в области основания желудочков укорачивается (т.е. уменьшается продолжительность потенциала действия), реполяризация желудочков начинается не с верхушки, как это обычно происходит, а с основания. Поскольку основание желудочков реполяризуется раньше, чем верхушка сердца, вектор реполяризации направлен от верхушки (знак «-») к основанию (знак «+»). При этом направление зубца Т меняется на противоположное — и во всех трех стандартных отведениях регистрируется отрицательный зубец Т вместо положительного.

Таким образом, одно только укорочение потенциала действия в клетках основания желудочков приводит к выраженному изменению зубца Т (вплоть до изменения его полярности, как показано на **рис. 12–23**).

Наиболее частой причиной укорочения периода деполяризации является *умеренная ишемия*, которая возникает при острой или хронической окклюзии коронарных артерий, а также при относительной коронарной недостаточности во время физической нагрузки. Ишемия приводит к усилению тока ионов через калиевые каналы, в результате возникают изменения зубца Т. Для выявления начальных стадий коронарной недостаточности больному предлагают выполнить серию физических упражнений, во

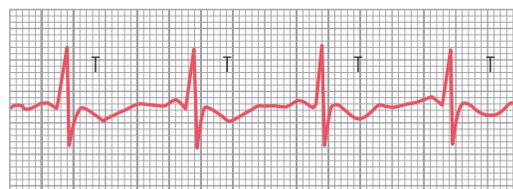


Рис. 12–23

Изменение полярности зубца Т при умеренной ишемии основания желудочков сердца

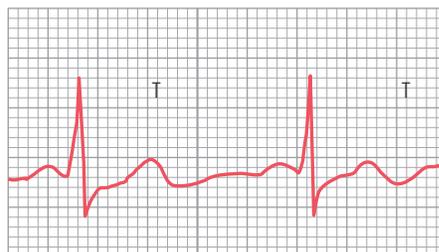


Рис. 12–24

Двухфазный зубец Т под влиянием токсической дозы дигиталиса

время которых регистрируют ЭКГ и отмечают изменения зубца Т. Эти изменения неспецифические, т.е. возникают всякий раз, когда на каком-либо участке желудочков период деполяризации становится короче, чем в остальной массе миокарда.

Влияние дигиталиса на зубец Т. Дигиталис — это препарат, который применяют при коронарной недостаточности для того, чтобы увеличить силу сердечных сокращений (см. главу 22). Превышение дозы дигиталиса приводит к тому, что период деполяризации на одних участках желудочков увеличивается по сравнению с другими. В результате неспецифические признаки, такие как изменение полярности или появление двухфазного зубца Т, могут появиться в одном или нескольких отведениях (**рис. 12–24**) и стать самыми ранними проявлениями передозировки.

Литература

- Adler A, Rosso R, Viskin D, et al. What do we know about the “malignant form” of early repolarization? J Am Coll Cardiol 62:863, 2013.
- Darby AE, DiMarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. Circulation 125:945, 2012.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.
- John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 380:1520, 2012.
- Lampert R. Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 128:1576, 2013.
- Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. Lancet 380:1509, 2012.
- Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet 372:750, 2008.

- Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. *N Engl J Med* 359:2245, 2008.
- Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al. A clinical approach to early repolarization. *Circulation* 127:1620, 2013.
- Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 61:793, 2013.
- Park DS, Fishman GI. The cardiac conduction system. *Circulation* 123:904, 2011.
- Passman R, Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. *Circulation* 116:561, 2007.
- Prytowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 59:1733, 2012.
- Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation* 125:2933, 2012.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013, 2004.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 62:169, 2013.
- Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res* 114:1004, 2014.
- Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349:2128, 2003.
- Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:2296, 2011.
- Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation* 128:1566, 2013.



Сердечные аритмии и их проявления на электрокардиограмме

Часто дисфункция сердца связана не с повреждением самой сердечной мышцы, а с нарушениями ритма сердечных сокращений. Например, сокращения предсердий и сокращения желудочков могут быть несоординированы, и предсердия перестают выполнять насосную функцию по отношению к желудочкам сердца. В данной главе изложены проблемы возникновения сердечных аритмий, их влияния на насосную функцию сердца и диагностики сердечных аритмий с помощью электрокардиографии.

Причиной сердечных аритмий обычно бывают следующие нарушения функции проводящей системы сердца или их комбинация.

1. Нарушение автоматии истинного водителя ритма сердца.
2. Проявление автоматии эктопических водителей ритма сердца.
3. Блокада проведения импульса в различных участках сердца.
4. Появление аномальных путей распространения импульса в сердце.
5. Спонтанная генерация импульсов в любом участке сердца.

НАРУШЕНИЕ РИТМА СИНУСОВОГО УЗЛА

ТАХИКАРДИЯ

Термин *тахикардия* означает *повышение частоты сердечных сокращений* более 100 уд/мин. Электрокардиограмма (ЭКГ) пациента с тахикардией представлена на **рис. 13–1**. Все электрокардиографические показатели в норме, за исключением частоты генерации импульсов. Оценив интервалы между комплексами QRS, можно сказать, что в данном случае синусовый ритм составляет 150 уд/мин вместо 72 уд/мин.



Рис. 13–1

Синусовая тахикардия (отведение I)

Частыми причинами развития тахикардии являются *повышение температуры тела, стимуляция сердца симпатическими нервами, действие токсинов на сердце*.

При повышении температуры тела до 40,5°C частота сердечных сокращений возрастает на 18 ударов на каждый градус по шкале Цельсия. Лихорадка вызывает тахикардию вследствие усиления метаболизма в клетках синусового узла, что приводит к повышению возбудимости и увеличивает частоту генерации импульсов. При дальнейшем повышении температуры тела частота сердечных сокращений может уменьшаться, т.к. развивается прогрессирующая слабость сердечной мышцы. Влияние симпатических нервов на сердце усиливают самые разные факторы, о которых неоднократно упоминается в этом учебнике. Например, тяжелая кровопотеря и шок приводят к рефлекторному увеличению частоты сердечных сокращений до 150–180 уд/мин. Уменьшение силы сердечных сокращений также приводит к рефлекторному ускорению ритма сокращений для обеспечения нормальной насосной функции сердца.

БРАДИКАРДИЯ

Термин *брадикардия* означает *снижение частоты сердечных сокращений* менее 60 уд/мин. ЭКГ при брадикардии представлена на **рис. 13–2**.



Рис. 13-2

Синусовая брадикардия (отведение III)

Брадикардия у спортсменов. Сердце хорошо тренированного человека больше и сильнее, чем у обычного. Это позволяет сердцу перекачивать большой ударный объем крови даже в состоянии покоя. Избыточное количество крови, которое поступает в артериальную систему с каждым ударом сердца, вызывает брадикардию по рефлекторному механизму обратной связи.

Причиной брадикардии является вагусная стимуляция. Рефлекторная стимуляция центров блуждающих нервов приводит к выделению ацетилхолина из их нервных окончаний в сердце. Возможно, самый яркий пример такого влияния можно наблюдать у пациентов с *синокаротидным синдромом*. У таких пациентов резко повышена чувствительность барорецепторов, расположенных в синокаротидной зоне, к изменениям артериального давления в сонной артерии, поэтому даже слабое внешнее давление на шею приводит к мощному барорецепторному рефлексу. При этом из окончаний блуждающих нервов в сердце выделяется большое количество ацетилхолина, и развивается брадикардия. Иногда рефлекс настолько сильный, что происходит остановка сердца на 5–10 сек.

СИНУСОВАЯ АРИТМИЯ

На рис. 13-3 представлена регистрация сердечного ритма с помощью *кардиотахометра*. Кардиотахометр — это аппарат, регистрирующий *последовательные спайковые потенциалы*, амплитуда которых соответствует интервалу времени между соседними комплексами QRS и отражает продолжительность сердечного цикла. В левой части рис. 13-3 запись проведена на фоне спо-

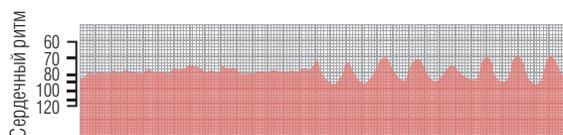


Рис. 13-3

Синусовая аритмия, зарегистрированная с помощью кардиотахометра. В левой части — запись на фоне спокойного дыхания; в правой части — запись на фоне глубокого дыхания

койного дыхания, в правой части — на фоне глубокого дыхания. Обратите внимание, что при *спокойном дыхании* сердечный ритм ускоряется или замедляется не более чем на 5%. На фоне *глубокого дыхания* изменения сердечного ритма во время дыхательного цикла достигают 30%.

Синусовая аритмия возникает при различных изменениях гемодинамики за счет влияния симпатических и парасимпатических нервов на синусовый узел. Причиной дыхательной аритмии (см. рис. 13-3) является иррадиация возбуждения от дыхательного центра продолговатого мозга к сосудодвигательному центру, расположенному рядом. Поскольку частота импульсов изменяется в зависимости от фаз дыхательного цикла, влияние симпатических и парасимпатических нервов на сердце также меняется.

НАРУШЕНИЯ РИТМА КАК РЕЗУЛЬТАТ БЛОКАДЫ ПРОВЕДЕНИЯ СИГНАЛОВ ПО ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЕ СЕРДЦА

СИНОАТРИАЛЬНАЯ БЛОКАДА

В редких случаях происходит блокада проведения импульса от синусового узла к миокарду предсердий. На рис. 13-4 видно, как на ЭКГ внезапно пропадает зубец P, что сопровождается остановкой предсердий. В это время желудочки возбуждаются и сокращаются в новом, атрио-вентрикулярном (АВ) ритме, поэтому на ЭКГ желудочковые комплексы QRS-T появляются с меньшей частотой, но конфигурация их не изменена.

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА

Существует только один путь передачи импульсов от предсердий к желудочкам — *АВ-пучок* (или *пучок Гиса*). Причины, по которым происходит снижение проводимости или полная блокада проведения импульсов по пучку Гиса, следующие.

1. *Ишемия АВ-узла или АВ-пучка* часто замедляет и даже блокирует проведение от предсердий к желудочкам. Недостаточность коронарного кровообращения вызывает ишемию

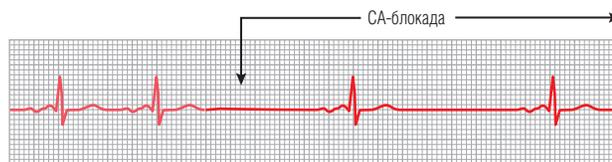


Рис. 13-4

Синоатриальная (СА) блокада с атриоventрикулярным ритмом, установившимся во время блокады (отведение III)

- предсердно-желудочковой проводящей системы так же, как ишемию миокарда.
2. Сдавление АВ-пучка рубцовой тканью или кальцификатами может блокировать проведение от предсердий к желудочкам.
 3. Воспалительный процесс в области АВ-узла или АВ-пучка может блокировать проведение от предсердий к желудочкам, например при миокардитах, вызванных дифтерией или ревматизмом.
 4. Слишком сильное тормозное влияние блуждающих нервов на сердце может вызвать блокаду проведения импульсов через АВ-узел, например у пациентов с синокаротидным синдромом, упомянутым ранее в связи с синусовой брадикардией.

НЕПОЛНАЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА

АВ-блокада первой степени (удлинение интервала PR, или PQ). Обычно промежуток времени от начала зубца P до начала комплекса QRS составляет 0,16 сек. Этот интервал уменьшается при увеличении частоты сердечных сокращений и увеличивается при снижении частоты сердечных сокращений. Если продолжительность интервала PR становится более 0,2 сек, у больного диагностируют *неполную АВ-блокаду первой степени*.

На **рис. 13–5** представлена ЭКГ с увеличенным интервалом PR, продолжительность которого равна 0,3 сек вместо нормальных 0,2 сек и менее. Следовательно, признаком АВ-блокады первой степени является только *задержка* проведения от предсердий к желудочкам, а не истинная блокада проведения. Продолжительность интервала PR редко увеличивается сверх 0,35–0,45 сек, т.к. еще большее снижение проводимости приводит к прекращению передачи сигнала вообще. Полагают, что оценка тяжести ряда сердечных заболеваний (например, *острого ревмокардита*) основывается на измерении интервала PR.

АВ-блокада второй степени. Если проведение импульса по АВ-пучку замедилось настолько, что интервал PR увеличился до 0,25–0,45 сек, далеко не каждый импульс может пройти к желудоч-



Рис. 13–5

Удлинение интервала PR во время АВ-блокады первой степени (отведение II)

кам. В этом случае предсердный зубец P на ЭКГ появляется, а желудочковый комплекс QRS–T отсутствует. Происходит так называемое *выпадение* желудочковых комплексов, что характерно для *АВ-блокады второй степени*.

Описаны два типа АВ-блокады второй степени: I тип (*периоды Венкебаха*) и II тип.

АВ-блокада второй степени I типа характеризуется прогрессирующим увеличением длительности интервала PR вплоть до полного выпадения желудочкового комплекса, за которым следует восстановление нормального интервала PR и повторение описанного патологического цикла. Этот тип блокады почти всегда связан с нарушением проводимости АВ-узла и в большинстве случаев протекает доброкачественно (специального лечения не нужно).

АВ-блокада второй степени II типа характеризуется определенным количеством зубцов P, которые не сопровождаются комплексом QRS из-за нарушения проводимости. Например, при блокаде 2 : 1 каждый второй импульс не проводится от предсердий к желудочкам, т.е. на 2 зубца P приходится 1 комплекс QRS. В других ситуациях формируется ритм 3 : 2 или 3 : 1. Причиной блокады этого типа чаще всего бывает нарушение проведения по пучку Гиса, что приводит к необходимости имплантации пациенту искусственного водителя ритма (миниатюрного электростимулятора, питающегося от батарейки) для предотвращения полной сердечной блокады и остановки сердца.

На **рис. 13–6** интервалы PR имеют продолжительность 0,3 сек. Видно выпадение желудочкового комплекса в результате нарушения проведения импульса от предсердий к желудочкам.

АВ-блокада третьей степени (полная АВ-блокада). Когда проведение импульса от предсердий к желудочкам полностью прекращается, развивается полная АВ-блокада. В этом случае в желудочках спонтанно возникает их собственная импульсация. Обычно источник импульсов локализуется в АВ-узле или АВ-пучке.

Таким образом, зубцы P на ЭКГ появляются независимо от желудочковых комплексов QRS–T, как показано на **рис. 13–7**. Обратите внимание, что *предсердные зубцы* появляются с частотой



Рис. 13–6

Выпадение желудочкового комплекса QRS–T во время АВ-блокады второй степени (грудное отведение V₃)

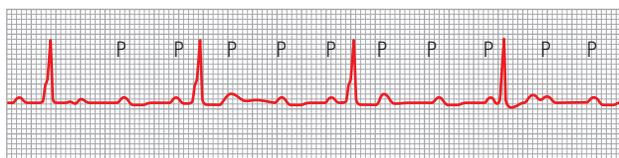


Рис. 13-7

Полная АВ-блокада (отведение II)

100 уд/мин, в то время как *желудочковые комплексы* имеют частоту меньшую, чем 40 уд/мин, т.е. никакой связи между предсердным и желудочковым ритмами нет. Желудочки «ускользают» из-под влияния синусового узла и сокращаются под действием импульсов, возникающих дистальнее АВ-узла или пучка Гиса, где произошла блокада проведения.

Синдром Адамса–Стокса и «ускользание» желудочков. У некоторых пациентов с АВ-блокадой полная блокада проведения возникает внезапно и внезапно проходит. Какой-то период времени импульсы от предсердий к желудочкам проводятся, а затем проведение прекращается. Проходит несколько секунд, минут, часов и даже недель, прежде чем проведение импульса восстановится вновь. Такие приступы чаще возникают у пациентов с ишемией в области проводящей системы сердца.

Когда АВ-проведение прекращается, обычно проходит от 5 до 30 сек, прежде чем желудочки начинают собственную активность. Такая задержка является проявлением *феномена подавления нижележащих водителей ритма вышележащими*. Это значит, что первоначально с развитием АВ-блокады автоматия желудочков не проявляется, поскольку в норме она была подавлена более частой импульсацией из предсердий. Затем через несколько секунд в какой-либо части системы Пуркинье ниже места блокады (обычно в дистальной части АВ-узла или в АВ-пучке) начинается ритмическая импульсация с частотой 15–40 имп/мин. Этот участок становится водителем ритма для желудочков, и они начинают сокращаться с той же низкой частотой. Это явление называют «ускользанием» желудочков.

Поскольку головной мозг в отсутствие кровоснабжения сохраняет функциональную активность не более 4–7 сек, большинство больных теряют сознание, если остановка сердца длится 5–30 сек. Обморок продолжается до тех пор, пока не произойдет «ускользание» желудочков.

Редкий ритм сокращения желудочков после «ускользания» (обычно менее 40 уд/мин) оказывается недостаточным, чтобы вернуть больному сознание.

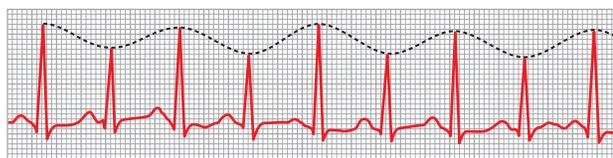


Рис. 13-8

Частичная внутрижелудочковая блокада – электрическая альтернация (отведение II)

Такие периодические кратковременные обмороки называют *синдромом Адамса–Стокса*.

К сожалению, остановка сердца в начале полной АВ-блокады может быть слишком долгой. В этих случаях асистолия становится опасной и может привести к летальному исходу, поэтому большинству таких пациентов имплантируют *искусственный водитель ритма сердца (электро-стимулятор)*. Он генерирует ритмические импульсы, которые подаются на электроды в области правого желудочка и контролируют частоту сокращений желудочков.

НЕПОЛНАЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВАЯ БЛОКАДА

Те же факторы, которые вызывают АВ-блокаду, могут привести к блокаде проведения импульса в периферических отделах системы Пуркинье желудочков. На **рис. 13-8** показано состояние, известное как *электрическая альтернация*, связанное с неполной внутрижелудочковой блокадой проведения каждого второго сердечного импульса.

На ЭКГ отмечается также *тахикардия*, которая, вероятно, и является причиной блокады: если частота сердечных сокращений слишком высока, отдельные участки системы Пуркинье не могут выходить из рефрактерного состояния достаточно быстро, чтобы участвовать в проведении каждого последующего импульса.

Кроме того, к неполной внутрижелудочковой блокаде и электрической альтернации могут привести такие факторы, как ишемия, миокардит и токсическое влияние дигиталиса.

ЭКСТРАСИСТОЛИЯ

Сокращение сердца, которое возникает раньше, чем нормальное очередное сокращение, называют *экстрасистолой* (или *эктопическим сокращением*).

ПРИЧИНЫ ЭКСТРАСИСТОЛИИ

Чаще всего внеочередные сокращения возникают в результате активности *эктопического очага*,

которая проявляется в любой момент на фоне основного сердечного ритма. Причины, способствующие формированию эктопических очагов, следующие: (1) локальные зоны ишемии; (2) небольшие кальцификаты, которые механически раздражают близлежащие миокардиальные волокна; (3) раздражающее действие токсинов на клетки АВ-узла, системы Пуркинью или миокардиальные волокна (например, инфекция, никотин, кофеин, ряд лекарственных препаратов). Экстрасистолы часто возникают при катетеризации сердца, особенно правого желудочка, за счет механического раздражения эндокарда.

ПРЕДСЕРДНЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ

На **рис. 13–9** показана единичная предсердная экстрасистола. Зубец Р возникает раньше времени, а интервал PR укорочен, указывая на то, что эктопический очаг расположен в предсердии вблизи АВ-узла. Интервал между внеочередным комплексом и следующим очередным комплексом слегка удлинен. Это так называемая *компенсаторная пауза*. Одной из причин появления компенсаторной паузы может быть следующая: внеочередной импульс возникает на некотором удалении от синусового узла, затем распространяется к нему по миокарду предсердия и вызывает его возбуждение. Следовательно, при внеочередном комплексе синусовый узел возбуждается позднее, поэтому следующее очередное возбуждение также возникнет позднее.

Предсердные экстрасистолы часто наблюдаются у практически здоровых людей, например у спортсменов, сердца которых находятся в отличном состоянии. Способствуют появлению экстрасистол такие факторы, как курение, недосыпание, потребление большого количества кофе, алкоголя, а также прием различных лекарственных препаратов.

Дефицит пульса. Если сердце сокращается преждевременно и желудочки не успевают наполниться кровью, ударный объем во время внеочередного сокращения становится меньше или почти отсутствует. В этой ситуации пульсовая волна, проходящая по периферическим артери-

ям, настолько слаба, что пульс на лучевой артерии не пальпируется. Частота пульса оказывается меньше, чем частота сердечных сокращений.

ЭКСТРАСИСТОЛЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В АВ-УЗЛЕ ИЛИ АВ-ПУЧКЕ

На **рис. 13–10** показано внеочередное возбуждение желудочков за счет импульса, возникшего в АВ-узле или АВ-пучке. Зубец Р на его привычном месте отсутствует. На ЭКГ видно, что он накладывается на желудочковый комплекс QRS–Т. Дело в том, что импульс из эктопического очага распространяется одновременно и в сторону предсердий, и в сторону желудочков, поэтому зубец Р вызывает некоторое искажение желудочкового комплекса QRS–Т, хотя сам как таковой не выявляется. В общем, этот тип экстрасистол имеет те же причины и такое же значение, что и предсердные экстрасистолы.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ

На **рис. 13–11** представлена ЭКГ, на которой желудочковые экстрасистолы перемежаются с нормальными циклами возбуждения. Желудочковые экстрасистолы характеризуются следующими признаками.

1. *Комплекс QRS обычно удлинен*, т.к. импульс распространяется по сократительным волокнам, скорость проведения в которых меньше, чем в волокнах Пуркинью.
2. *Комплекс QRS имеет высокую амплитуду.* Это объясняется следующим образом: в норме возбуждение распространяется в обоих желудочках практически одновременно. Следовательно, волны деполяризации в двух частях сердца — противоположной полярности по отношению друг к другу — частично нейтрализуют друг друга на ЭКГ. При появлении желудочковой экстрасистолы волна деполяризации почти всегда идет в одном направлении (один желудочек деполяризуется раньше другого); эффект нейтрализации не возникает, и регистрируются высокоамплитудные потенциалы, как показано на **рис. 13–11**.



Рис. 13–9

Предсердная экстрасистола (отведение I)

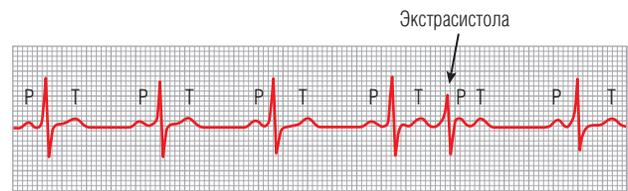


Рис. 13–10

Экстрасистола из АВ-узла (отведение III)

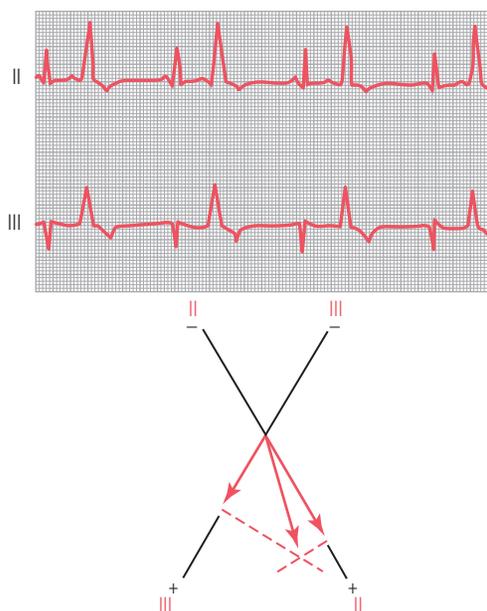


Рис. 13–11

Желудочковая экстрасистола в виде измененного высокоамплитудного желудочкового комплекса QRS–T (отведения II и III). Ось внеочередного комплекса, построенная в соответствии с правилами векторного анализа (см. главу 12). Направление оси указывает на локализацию источника экстрасистолы в области основания желудочков

3. Зубец T желудочковой экстрасистолы практически всегда имеет полярность, противоположную комплексу QRS. Медленное распространение импульса по миокарду приводит к тому, что участки сердечной мышцы, которые деполяризовались первыми, первыми же начинают реполяризоваться. В этом случае вектор реполяризации направлен в сторону, противоположную вектору деполяризации.

Иногда желудочковые экстрасистолы не оказывают существенного влияния на насосную функцию сердца. Такие желудочковые экстрасистолы могут возникать на фоне курения и других видов легкой интоксикации, излишнего употребления кофе, нарушений сна и даже при эмоциональном возбуждении. Опасность представляют желудочковые экстрасистолы, возникающие за счет импульсации и циркуляции сигналов вокруг ишемических и инфарктных зон. В таких случаях высока вероятность развития спонтанной фибрилляции желудочков, приводящей к летальному исходу. Иногда одна только желудочковая экстрасистола может вызвать фибрилляцию желудочков и смерть. Это касается прежде всего желудочковых экстрасистол, возникающих в так называемый *уязвимый период* — во время зубца T, когда идет восстановление кардиомиоцитов после рефрактерного периода (см. далее).

Векторный анализ происхождения источника желудочковой экстрасистолы. Принципы векторного анализа изложены в главе 12. Используя эти принципы, по ЭКГ на рис. 13–11 можно определить источник внеочередного возбуждения желудочков. Прежде всего обращаем внимание, что экстрасистолические потенциалы в отведениях II и III положительные. Отложим величину этих потенциалов на оси отведений II и III и построим усредненный QRS-вектор. На схеме в нижней части рис. 13–11 видно, что отрицательный конец QRS-вектора экстрасистолического комплекса соответствует основанию сердца, а положительный конец направлен в сторону верхушки сердца. Следовательно, деполяризация во время экстрасистолы начиналась в основании желудочков и именно там находится очаг эктопического возбуждения.

Нарушение реполяризации миокарда – синдром удлиненного интервала QT. Как известно, зубец Q соответствует деполяризации желудочков, а зубец T отражает процесс реполяризации. Интервал QT представляет собой отрезок времени от начала зубца Q до конца зубца T. Нарушения, связанные с задержкой реполяризации миокарда, приводят к увеличению продолжительности потенциала действия, а значит, и длительности интервала QT. Эту патологию называют *синдромом удлиненного интервала QT* (long QT syndrome, LQTS). Опасность данного синдрома заключается в том, что задержка реполяризации желудочков создает предпосылки для развития тахикардии torsades de pointes (полиморфной пируэтной желудочковой тахикардии) (рис. 13–12). Судя по ЭКГ, приступ начинается с желудочковой экстрасистолы, за которой следует пауза; следующий после паузы цикл с удлиненным интервалом QT провоцирует аритмию, тахикардию или в некоторых условиях фибрилляцию желудочков. Обращает на себя внимание полиморфизм комплекса QRS: изменение амплитуды зубцов, формы и даже полярности (причем в одном и том же отведении и на коротком отрезке времени).

Синдром удлиненного интервала QT может быть *врожденным* или *приобретенным*. Врожденный синдром наблюдается редко. Он обусловлен мутацией генов, ответственных за натриевые и калиевые каналы. Известно не менее 10 мутаций, от которых зависит степень проявления данного синдрома. Гораздо чаще встречается приобретенный синдром удлиненного интервала QT, к которому приводят нарушения электролитного состава плазмы, например гипомагниемия, гипокалиемия или гипокальциемия, а также прием избыточного количества антиаритмических препаратов или некоторых антибиотиков (например, эритромицина).

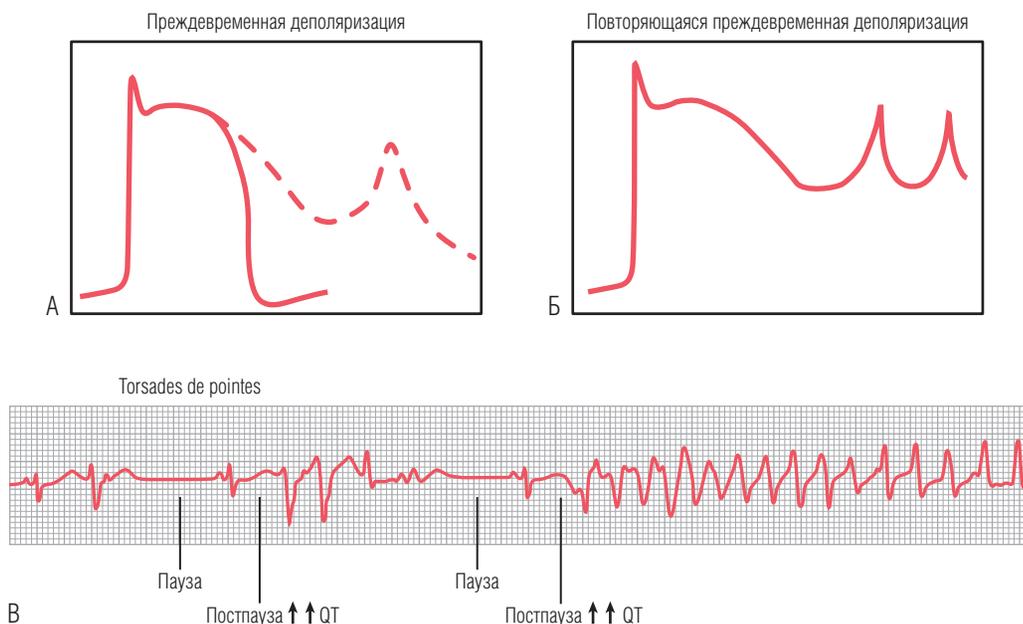


Рис. 13–12

Развитие аритмии у пациента с синдромом удлинённого интервала QT (LQTS). За счет задержки реполяризации и удлинения потенциала действия кардиомиоцита желудочка преждевременная депольаризация (А, пунктирная линия) может произойти прежде, чем завершится реполяризация. В определенных условиях может сформироваться целая серия повторяющихся преждевременных депольаризаций (Б). (Б) На ЭКГ отмечается развитие тахикардии torsades de pointes: желудочковая экстрасистола, пауза, после паузы — цикл с удлинённым интервалом QT, затем аритмия [Murray KT, Roden DM. Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In: Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001]

Для синдрома удлинённого интервала QT характерны практически бессимптомное течение и внезапная смерть в результате фибрилляции желудочков. Наиболее типичным клиническим признаком данного заболевания являются обморочные состояния. Продолжительность потери сознания во время приступа составляет, как правило, 1–2 мин, но иногда достигает 20 мин.

У некоторых пациентов аналогами обморока являются внезапная слабость, потемнение в глазах, сердцебиение и боль в груди.

Поскольку приступы тахикардии и обморок провоцируются физической нагрузкой и эмоциональным возбуждением, пациентам следует ограничить нагрузки (особенно плавание).

Лекарственная терапия должна включать магния сульфат и β -адреноблокаторы. В неотложных ситуациях можно использовать электрокардиостимуляцию: она подавляет аритмию за счет повышения сердечного ритма и укорочения интервала QT.

При длительных эпизодах torsades de pointes, которые угрожают остановкой сердца, имплантируют кардиовертер-дефибриллятор.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ

Нарушения, возникшие в различных участках сердца, включая предсердия, желудочки, систему Пуркинье, могут привести к возникновению

частой ритмической импульсации, которая затем распространяется по сердцу во всех направлениях. Полагают, что эта импульсация чаще формируется за счет повторяющегося кругового движения волны возбуждения в каком-либо участке сердца — по механизму повторного входа (re-entry).

Термин *пароксизмальная тахикардия* означает внезапное повышение частоты сердечных сокращений, причем пароксизм может продолжаться несколько секунд, минут, часов и более длительное время. Затем это состояние прекращается так же внезапно, как и началось, и вновь устанавливается нормальный синусовый ритм.

Приступ пароксизмальной тахикардии можно остановить, вызвав вагусный рефлекс. Так, например, давление на шею в области каротидного синуса может вызвать вагусное торможение сердца и прекратить пароксизм. Для замедления проведения и удлинения рефрактерного периода миокарда можно использовать антиаритмические лекарственные препараты.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ПРЕДСЕРДНАЯ ТАХИКАРДИЯ

На рис. 13–13 представлена ЭКГ, в средней части которой отмечается внезапное увеличение сердечного ритма с 95 до 150 уд/мин. При внимательном рассмотрении видно, что во время



Рис. 13–13

Пароксизмальная предсердная тахикардия (отведение I)

тахикардии желудочковому комплексу QRS–T предшествует отрицательный зубец P, который частично накладывается на зубец T предыдущего комплекса. Все это указывает, что источник пароксизмальной тахикардии находится в предсердии, но вдали от синусового узла, поскольку полярность зубца P изменена.

Пароксизмальная предсердно-желудочковая тахикардия. Причиной пароксизмальной предсердно-желудочковой тахикардии может быть аномальный ритм, возникающий в области АВ-узла. При этом желудочковые комплексы QRS–T практически не изменены, а зубец P отсутствует или выражен слабо. Пароксизмальные предсердная и предсердно-желудочковая тахикардии, которые также называют *наджелудочковой тахикардией*, обычно наблюдаются у молодых, практически здоровых лиц (с возрастом наджелудочковая тахикардия у них прекращается).

Наджелудочковая тахикардия, как правило, сопровождается чувством страха и слабостью, но редко наносит существенный вред здоровью.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

На рис. 13–14 показан типичный кратковременный пароксизм желудочковой тахикардии. На ЭКГ видна серия желудочковых экстрасистол, следующих одна за другой практически без перерыва. Пароксизмальная желудочковая тахикардия является серьезным нарушением сердечного ритма по двум причинам. Во-первых, этот тип тахикардии развивается на фоне ишемического повреждения миокарда желудочков. Во-



Рис. 13–14

Пароксизмальная желудочковая тахикардия (отведение III)

вторых, желудочковая тахикардия *очень часто приводит к фибрилляции желудочков* (см. далее).

Иногда токсическое действие *дигиталиса* (сердечного гликозида, который используют в терапии некоторых заболеваний сердца) приводит к образованию эктопических очагов возбуждения и, как следствие, к желудочковой тахикардии.

Для лечения желудочковой тахикардии применяют антиаритмические препараты лидокаин или амиодарон. *Лидокаин* препятствует повышению натриевой проницаемости клеточных мембран во время генерации потенциала действия и, таким образом, подавляет ритмическую активность очага возбуждения, вызывающего приступ тахикардии. *Амиодарон* отличается разнообразием эффектов; он не только увеличивает продолжительность потенциала действия и рефрактерного периода кардиомиоцитов, но и замедляет АВ-проведение.

В ряде случаев для восстановления нормального сердечного ритма применяют кардиоверсию. *Кардиоверсия* — способ лечения тахиаритмий, основанный на прекращении циркуляции возбуждения в миокарде путем нанесения электрического разряда в строго определенную фазу сердечного цикла.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

Самым тяжелым нарушением сердечного ритма является *фибрилляция желудочков*. Если она продолжается дольше 1–3 мин, то летальный исход неизбежен. Причина фибрилляции желудочков — сердечные импульсы, которые возникают повсеместно в мышечной массе желудочков, вызывая возбуждение сначала в одном участке миокарда, затем в другом, третьем и т.д., — и в результате возвращаются к начальному участку, возбуждая его повторно.

Импульсы хаотично циркулируют, возбуждая участок сердечной мышцы снова и снова. В миокарде создаются множество мелких очагов, которые сокращаются, в то время как множество других очагов находятся в состоянии расслабления. Координированное, синхронное сокращение всех кардиомиоцитов, так необходимое для нормальной насосной функции сердца, становится невозможным. Несмотря на непрерывную циркуляцию возбуждения в миокарде, желудочки не увеличиваются и не уменьшаются в объеме, а пребывают в состоянии частичного сокращения и теряют способность перекачивать кровь в артерии.

Уже через 4–5 сек после начала фибрилляции желудочков человек теряет сознание из-за снижения кровоснабжения головного мозга, а буквально через несколько минут в организме начинается необратимая гибель клеток.

Внезапное начало фибрилляции желудочков могут спровоцировать многие факторы. Ритм сердечных сокращений может быть совершенно нормальным, а через секунду желудочки оказываются в состоянии фибрилляции. Факторами, которые с большой долей вероятности вызовут фибрилляцию желудочков, являются: (1) внезапный удар электрическим током; (2) ишемия миокарда.

КРУГОВОЕ ДВИЖЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ

Когда *нормальный* сердечный импульс распространяется в здоровом сердце, весь миокард желудочков приходит в состояние рефрактерности, и дальнейшее распространение импульса прекращается. Только следующий потенциал действия, возникающий в синусовом узле, может вызвать новую волну возбуждения в сердце.

Однако в некоторых ситуациях нормальный процесс распространения возбуждения нарушается. Попробуем выяснить основные причины, приводящие к круговому движению возбуждения в миокарде, которое ведет к развитию фибрилляции.

На **рис. 13–15** показаны несколько фрагментов сердечной мышцы в виде срезов кольцевой формы. Предположим, действие стимула произошло в точке, соответствующей 12 часам условного циферблата, импульс распространяется только в одном направлении по часовой стрелке, пока вновь не дойдет до этой же точки. Если начальный участок миокарда в это время все еще возбужден и находится в рефрактерном состоянии, дальнейшее проведение импульса прекращается, т.к. миокард в состоянии рефрактерности не может генерировать импульсы повтор-

но. Однако существуют три условия, в которых импульс может циркулировать по кругу, осуществляя повторный вход (re-entry) и многократно возбуждая все тот же фрагмент миокарда.

Во-первых, если *круговой путь оказывается слишком длинным*, то к тому времени как импульс вернется в точку 12 часов, рефрактерный период начального участка миокарда уже закончится и станет возможной повторная генерация импульса.

Во-вторых, если длина пути не меняется, но *скорость проведения уменьшается*, понадобится больше времени на возвращение импульса в точку 12 часов условного циферблата. За это время рефрактерный период начального участка миокарда уже закончится и станет возможной повторная генерация импульса.

В-третьих, если *рефрактерный период станет существенно короче*, то станут возможными также повторная генерация импульса и круговое движение волны возбуждения в миокарде.

Все это происходит при различных патологических состояниях: (1) удлинение пути — при дилатации сердца; (2) уменьшение скорости проведения — при блокаде системы Пуркинью, ишемии миокарда, гиперкалиемии и действии многих других факторов; (3) укорочение рефрактерного периода — при влиянии различных веществ (например, норадреналина) или в результате ритмической электростимуляции сердечной мышцы. Таким образом, при различных нарушениях сердечной деятельности механизм re-entry может вызвать патологические изменения сократительной функции желудочков, а также ритма их сокращений.

ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ

Во время фибрилляции желудочков можно видеть беспорядочное распространение отдельных мелких волн сокращения миокарда. Однако они вызваны не единичными импульсами, идущими по кругу, как показано на **рис. 13–15**. Многочисленные эктопические очаги генерируют серии импульсов с высокой частотой, и формирование фронта волны сокращения напоминает цепную реакцию. Чтобы лучше понять механизм развития фибрилляции желудочков, рассмотрим действие на сердце переменного тока частотой 60 Гц.

Фибрилляция желудочков, вызванная переменным электрическим током частотой 60 Гц. Центральная часть желудочков на **рис. 13–16А** подверглась воздействию переменного тока частотой 60 Гц через стимулирующие электроды.

Первый стимул вызвал волну деполяризации, которая распространяется во всех направ-

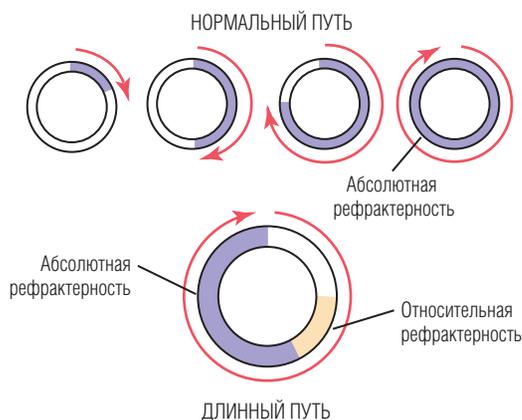


Рис. 13–15

Круговое движение возбуждения (стрелки). В верхней части — однократное проведение импульса по короткому пути. В нижней части — повторный вход и циркуляция импульса по длинному пути

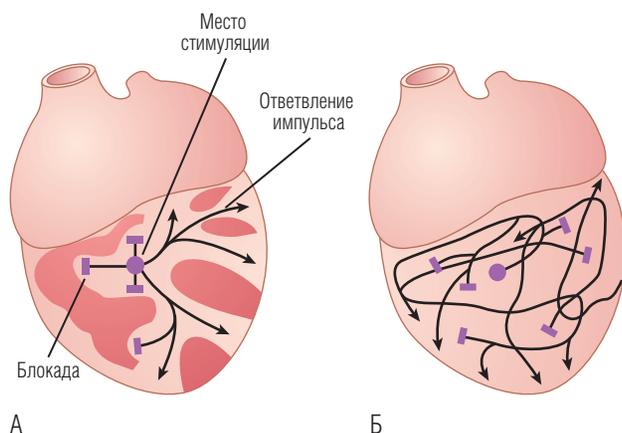


Рис. 13–16

(А) Начало развития фибрилляции (отдельные участки миокарда в состоянии рефрактерности). (Б) Беспорядочное проведение импульсов (стрелки) в желудочках во время фибрилляции

лениях, оставляя кардиомиоциты в области электродов в рефрактерном состоянии. Примерно через 0,25 сек часть кардиомиоцитов начинает выходить из состояния рефрактерности.

На рис. 13–16А светло-розовым цветом обозначены участки миокарда, возбудимость которых после рефрактерного периода уже восстановилась, а темно-розовым цветом — еще рефрактерные. Следовательно, продолжающаяся стимуляция переменным током в месте наложения электродов вызовет импульсацию, которая будет распространяться не во всех направлениях, а лишь в возбудимых участках миокарда (светло-розовый цвет). На границе с рефрактерными зонами проведение импульсов блокируется. Затем ряд событий, стремительно развивающихся в определенной последовательности, приведет к фибрилляции желудочков.

Во-первых, блокада проведения импульсов в одних направлениях на фоне нормального проведения в других направлениях создает условия для повторного входа сигналов и кругового движения волны деполяризации по сердцу, но только по одному и тому же «проторенному» пути.

Во-вторых, высокая частота стимуляции сердца приводит к двум важным изменениям состояния миокарда, каждое из которых способствует круговому движению импульсов: (1) уменьшение скорости проведения, что увеличивает время прохождения импульса по сердцу; (2) укорочение рефрактерного периода, что способствует быстрой повторной генерации импульса в одном и том же участке миокарда.

В-третьих, одна из наиболее важных особенностей фибрилляции — ответвление импульсов, как показано на рис. 13–16А. Когда волна деполяризации достигает зоны рефрактерности, она с двух сторон огибает рефрактерную зону и таким

образом разветвляется. Вместо одного импульса возникают два. Затем, когда каждый из них достигает другой рефрактерной зоны, он в свою очередь тоже разветвляется, генерируя два импульса, и т.д. Таким образом, в миокарде непрерывно возникают новые многочисленные фронты деполяризации по принципу цепной реакции, пока наконец весь миокард желудочков не будет представлять собой структуру, в которой многочисленные мелкие волны деполяризации распространяются в разных направлениях одновременно. Эта нерегулярная электрическая активность и разветвление импульсов приводят к увеличению длины проводящих маршрутов, что является одним из факторов, поддерживающих фибрилляцию. Кроме того, нерегулярным оказывается и непрерывное формирование многочисленных мелких рефрактерных зон в миокарде.

Итак, мы проанализировали механизм формирования порочного круга: все больше импульсов возникает в миокарде, что приводит к формированию все большего количества рефрактерных зон, из-за которых все больше ответвляются импульсы и увеличивается их количество. В итоге, как только какой-нибудь участок миокарда выходит из состояния рефрактерности, сразу происходит повторный вход возбуждающих импульсов в этот же участок миокарда.

На рис. 13–16Б показан финальный этап развития фибрилляции желудочков. Видны многочисленные пути распространения импульсов, следующие во всех направлениях, а также разветвление и увеличение количества импульсов в одних участках миокарда и блокада проведения на границе рефрактерных зон.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА ВО ВРЕМЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

ЭКГ во время фибрилляции желудочков представлена на рис. 13–17. Видны частые, нерегулярные волны, отличающиеся друг от друга формой и амплитудой.

В течение первых нескольких секунд от начала фибрилляции, когда сравнительно большие массы миокарда сокращаются еще одновременно, на ЭКГ видны нерегулярные волны с амплитудой примерно 0,5 мВ.

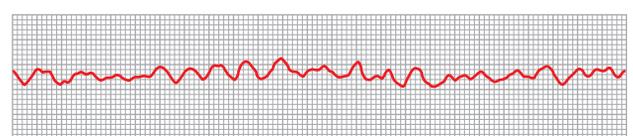


Рис. 13–17

Фибрилляция желудочков (отведение II)

Еще через несколько секунд крупные волны электрической активности исчезают и появляются низкоамплитудные колебания, также частые и нерегулярные. В это время в желудочках сокращается от 30 до 50 мелких участков миокарда одновременно; потенциал постоянно и резко меняется, т.к. электрические токи в сердце текут то в одном, то в другом направлении, не повторяясь в виде специфических циклов.

Через 20–30 сек вольтаж колебаний на ЭКГ составляет от 0,2 до 0,3 мВ; в течение 10 мин могут регистрироваться потенциалы величиной всего 0,1 мВ и ниже.

Как уже было сказано, прекращение насосной функции желудочков во время фибрилляции приводит к смерти, и только интенсивная терапия, такая как немедленная дефибрилляция, может остановить этот патологический процесс.

ЭЛЕКТРОШОКОВАЯ ДЕФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

При непосредственном воздействии на сердце переменного тока частотой 60 Гц практически всегда развивается фибрилляция желудочков. Однако постоянный ток высокого напряжения, проходящий в течение долей секунды через сердце, способен остановить фибрилляцию за счет одновременной индукции фазы рефрактерности у всех кардиомиоцитов желудочков. Для этого высоковольтный разряд пропускают через электроды большой площади, расположенные на грудной клетке с двух сторон от сердца. Все потенциалы действия прекращаются, и сердце остается в состоянии полного покоя в течение 3–5 сек. После этого сердце начинает сокращаться, но уже под влиянием одного водителя ритма, чаще всего — синусового узла. Однако эктопический очаг, который был причиной развития фибрилляции желудочков по механизму повторного входа, может сохраниться. В этом случае фибрилляция желудочков медленно возобновляется.

Фибрилляция желудочков обычно прекращается, если через электроды, расположенные на грудной клетке по обе стороны от сердца, пропустить постоянный ток напряжением 1000 В. Наложив электроды на поверхность грудной клетки пациента (рис. 13–18), сначала заряжают электрический конденсатор большой емкости до нескольких тысяч вольт. Затем в течение нескольких тысячных долей секунды конденсатор разряжается, и ток, проходя через электроды, поступает к сердцу в виде монофазного электрического импульса.

В настоящее время для купирования фибрилляции желудочков используют дефибрилляторы с бифазным электрическим импульсом. При этом ток проходит через миокард в одну

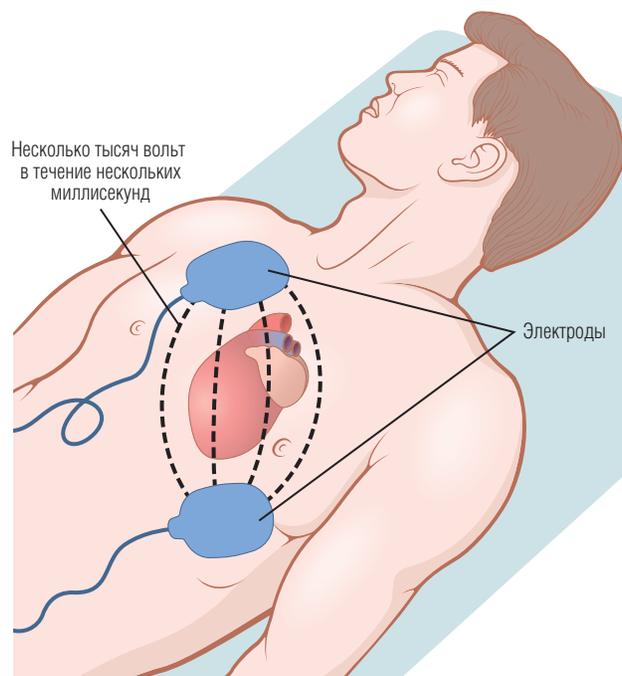


Рис. 13–18

Пропускание высоковольтного разряда электрического тока через грудную клетку для прекращения фибрилляции желудочков

сторону (как под действием монофазного импульса), но тут же меняет направление и проходит через миокард еще раз.

Таким образом, эффект дефибрилляции достигается относительно низкими разрядами, что уменьшает повреждающее действие электрического тока на ткани грудной клетки и сердца.

Пациентам с высоким риском фибрилляции желудочков имплантируют подкожно небольшой кардиовертер-дефибриллятор. Он состоит из двух основных частей: генератора импульсов (в нем находятся источник энергии, которого хватает на 3–6 лет, конденсаторы, электронные схемы и память) и системы электродов (различные конфигурации из 2–3 электродов, которые вводят в сердце). Электроды обеспечивают диагностику тахикардий путем постоянного мониторинга сердечного ритма, а также дефибрилляцию и кардиоверсию. В новых моделях добавлена функция проведения электрокардиостимуляции для купирования аритмий. В новейших моделях имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора электроды размещают под кожей, что сводит к минимуму хирургическое вмешательство.

РУЧНОЙ МАССАЖ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ПЕРЕД ДЕФИБРИЛЛЯЦИЕЙ

Если через 1 мин после начала фибрилляции желудочков дефибрилляцию не провести, серд-

це становится слишком слабым, чтобы подвергаться дефибрилляции, т.к. все это время миокард был лишен кровоснабжения и притока питательных веществ. Однако восстановить сердечную деятельность еще можно. Для этого необходимо вскрыть грудную клетку и выполнить *ручной массаж сердца* (ритмическое сдавливание сердца рукой), а уже затем проводить дефибрилляцию. Во время ручного массажа сердца небольшие объемы крови поступают в аорту, и коронарный кровоток возобновляется. После нескольких минут ручного массажа дефибрилляция часто бывает успешной. Известны случаи, когда ручной массаж сердца продолжали 90 мин, затем дефибрилляция привела к полному восстановлению сердечной деятельности.

Массаж сердца можно проводить, не вскрывая грудную клетку (*закрытый массаж сердца*). Техника закрытого массажа сердца достаточно проста: на фоне искусственного дыхания периодически сильно надавливают на грудную клетку. Закрытый массаж сердца и дефибрилляция являются первейшими способами *сердечно-легочной реанимации*.

Однако следует помнить, что прекращение кровоснабжения головного мозга на срок более 5–8 мин обычно приводит к необратимому нарушению мозговой деятельности и повреждению ткани головного мозга. Даже если сердечная деятельность будет восстановлена, больной может умереть или продолжит жить с необратимыми нарушениями корковых функций.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Напомним, что миокард предсердий отделен от миокарда желудочков фиброзной перегородкой, которая изолирует предсердия от желудочков, благодаря ей фибрилляция желудочков не всегда сопровождается фибрилляцией предсердий, а фибрилляция предсердий часто развивается без фибрилляции желудочков (см. **рис. 13–20**).

Механизм развития фибрилляции предсердий такой же, как и механизм развития фибрилляции желудочков. Частой причиной фибрилляции предсердий является их растяжение, связанное или с повреждением АВ-клапанов, или с развитием желудочковой недостаточности. И то и другое приводит к растяжению предсердий избыточным объемом крови. При этом удлиняется путь проведения импульсов по миокарду предсердий и уменьшается скорость проведения, что способствует развитию фибрилляции.

Нарушение насосной функции предсердий при фибрилляции. При фибрилляции предсердий их насосная функция нарушается так же, как нарушается насосная функция желудочков при фибрилляции желудочков.

Предсердия перестают служить для желудочков наполняющим насосом. Но поскольку кровь из предсердий пассивно наполняет желудочки, эффективность насосной функции желудочков уменьшается всего на 20–30%. Таким образом, в отличие от фибрилляции желудочков, которая приводит к летальному исходу, больные с фибрилляцией предсердий могут жить в течение многих лет, несмотря на снижение эффективности сердца как насоса.

Электрокардиограмма при фибрилляции предсердий. На **рис. 13–19** представлена ЭКГ, зарегистрированная во время фибрилляции предсердий. Многочисленные мелкие волны деполяризации распространяются во всех направлениях по миокарду предсердий. Поскольку эти волны слабые и многие из них имеют противоположную полярность, обычно они почти полностью нейтрализуют друг друга, поэтому на ЭКГ вместо зубцов Р можно видеть только высокочастотные низкоамплитудные предсердные волны. И наоборот, желудочковые комплексы QRS–Т не изменены (если только нет серьезной патологии желудочков), но появляются они нерегулярно, о чем будет сказано далее.

Нерегулярный желудочковый ритм во время фибрилляции предсердий. Во время фибрилляции импульсы от предсердий поступают к АВ-узлу нерегулярно. Поскольку АВ-узел не может пропускать последующий импульс ранее, чем через 0,35 сек после предыдущего, интервал между сокращениями желудочков должен составлять не менее 0,35 сек. Затем идет дополнительный и непостоянный интервал от 0 до 0,6 сек, прежде чем очередной предсердный импульс достигнет АВ-узла. Промежуток времени между сокращениями желудочков варьирует от минимального 0,35 сек до максимального 0,95 сек. Такие сокращения сердца, возникающие крайне нерегулярно (см. **рис. 13–19**), являются одним из клинических признаков фибрилляции предсердий. Кроме того, поскольку импульсы в предсердиях возникают с большой частотой, желудочки также возбуждаются в частом ритме — обычно от 125 до 150 имп/мин.

Лечение фибрилляции предсердий с помощью электрошока. Фибрилляцию предсердий, так же как и



Рис. 13–19

Фибрилляция предсердий (отведение II). Видны только желудочковые комплексы QRS–Т

фибрилляцию желудочков, можно прервать с помощью электрошока. Выполняют этот прием так же, как и при фибрилляции желудочков: сильный одиночный электрический разряд пропускают через сердце. При этом сердечная мышца на несколько секунд переходит в рефрактерное состояние, затем, как правило, устанавливается нормальный ритм сердечных сокращений.

ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ

Трепетание предсердий — еще одно патологическое состояние, вызванное круговым движением импульсов в миокарде предсердий. Оно отличается от фибрилляции тем, что электрические импульсы циркулируют в миокарде предсердий ритмически, по одному и тому же довольно длинному пути (**рис. 13–20А**). Трепетание предсердий становится причиной слишком частых сокращений предсердий — обычно от 200 до 350 уд/мин. Однако поскольку одна стенка предсердий сокращается, а другая в это время расслабляется, предсердия перекачивают незначительный объем крови. Более того, импульсы поступают к АВ-узлу с частотой гораздо большей, чем узел может пропустить к желудочкам, поэтому благодаря длительному рефрактерному периоду АВ-узла и АВ-пучка к желудочкам проходит только часть предсердных импульсов. Наблюдается соотношение предсердного и желудочкового ритма 2 : 1 или 3 : 1.

На **рис. 13–21** представлена ЭКГ, типичная для трепетания предсердий. Зубцы Р четко выражены из-за попеременного сокращения противоположных стенок предсердий, но только каждый второй или третий зубец Р сопровождается желудочковым комплексом QRS–T, демонстрируя ритм 2 : 1 или 3 : 1.

ОСТАНОВКА СЕРДЦА

Самое серьезное последствие нарушения функций проводящей системы — *остановка сердца*,

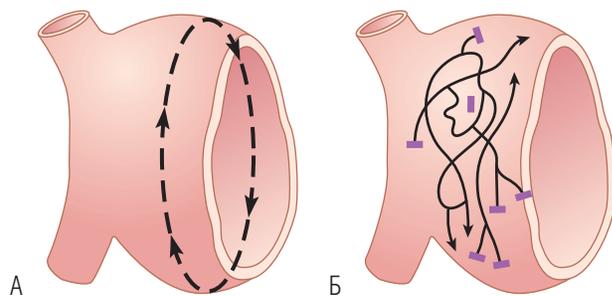


Рис. 13–20

Пути распространения импульсов (стрелки) во время трепетания предсердий (А) и фибрилляции предсердий (Б)

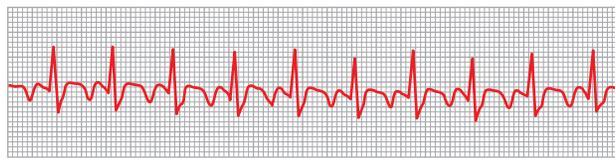


Рис. 13–21

Трепетание предсердий (отведение II). Соотношение предсердного и желудочкового ритмов 2 : 1

которая происходит в результате полного прекращения генерации электрических импульсов в сердце.

Остановка сердца особенно часто происходит при глубоком наркозе, когда у больного развивается тяжелая гипоксия из-за недостаточной легочной вентиляции. Гипоксия приводит к нарушению механизмов, поддерживающих электрохимические градиенты в мышечных волокнах и волокнах проводящей системы. Возбудимость их снижается настолько, что происходит полное подавление автоматии сердца. В таких ситуациях продолжительная сердечно-легочная реанимация (в течение многих минут и даже часов) бывает успешной и завершается восстановлением нормального сердечного ритма.

Если же остановка сердца вызвана тяжелыми нарушениями функций сердечной мышцы, она может привести к смерти. Однако ритмическая стимуляция сердца с помощью *имплантированного искусственного водителя ритма сердца* может поддерживать жизнь таких больных в течение нескольких месяцев или лет.

Литература

- Adler A, Rosso R, Viskin D, et al. What do we know about the “malignant form” of early repolarization? J Am Coll Cardiol 62:863, 2013.
- Darby AE, DiMarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. Circulation 125:945, 2012.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.
- John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 380:1520, 2012.
- Lampert R. Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 128:1576, 2013.
- Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. Lancet 380:1509, 2012.
- Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet 372:750, 2008.
- Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. N Engl J Med 359:2245, 2008.
- Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al. A clinical approach to early repolarization. Circulation 127:1620, 2013.
- Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. J Am Coll Cardiol 61:793, 2013.
- Park DS, Fishman GI. The cardiac conduction system. Circulation 123:904, 2011.
- Passman R, Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 116:561, 2007.

- Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 59:1733, 2012.
- Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation* 125:2933, 2012.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013, 2004.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 62:169, 2013.
- Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res* 114:1004, 2014.
- Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349:2128, 2003.
- Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:2296, 2011.
- Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation* 128:1566, 2013.

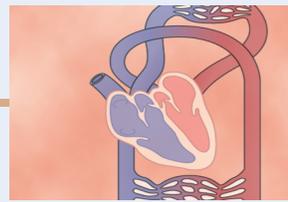


IV

ЧАСТЬ

Кровообращение

- | | |
|-----------|---|
| 14 | Система кровообращения, биофизические основы давления, объемного кровотока и сопротивления |
| 15 | Растяжимость сосудов и функции артериальной и венозной систем |
| 16 | Микроциркуляция и лимфатическая система |
| 17 | Локальная и гуморальная регуляция кровотока в органах и тканях |
| 18 | Нервная регуляция кровообращения и быстрые механизмы регуляции артериального давления |
| 19 | Роль почек в долгосрочной регуляции артериального давления и развитии гипертензии |
| 20 | Сердечный выброс, венозный возврат и их регуляция |
| 21 | Кровоток в скелетных мышцах и сердечный выброс во время физической нагрузки, коронарный кровоток и ишемическая болезнь сердца |
| 22 | Сердечная недостаточность |
| 23 | Клапаны сердца и тоны сердца, нарушения функции клапанов и врожденные пороки сердца |
| 24 | Циркуляторный шок и физиологические основы противошоковой терапии |



Система кровообращения, биофизические основы давления, объемного кровотока и сопротивления

Функциями системы кровообращения являются доставка питательных веществ к тканям, транспорт конечных продуктов метаболизма от тканей и перемещение гормонов от одних тканей к другим. Другими словами, постоянство состава тканевой жидкости, необходимое для оптимального существования и функционирования клеток организма, поддерживается за счет системы кровообращения.

Объемный кровоток в большинстве тканей контролируется в соответствии с их метаболическими потребностями, однако в некоторых органах особенности кровообращения связаны с выполнением этими органами специфических функций.

Например, кровоснабжение почек во много раз превышает их метаболические потребности при выполнении экскреторной функции, для осуществления которой им необходимо каждую минуту фильтровать большие объемы крови.

Сердце и кровеносные сосуды, в свою очередь, должны обеспечивать необходимый сердечный выброс и уровень артериального давления, чтобы поддерживать адекватный кровоток в тканях. Каковы механизмы регуляции кровотока и как они соотносятся с другими функциями кровообращения? Эти вопросы подробно обсуждаются в данной главе.

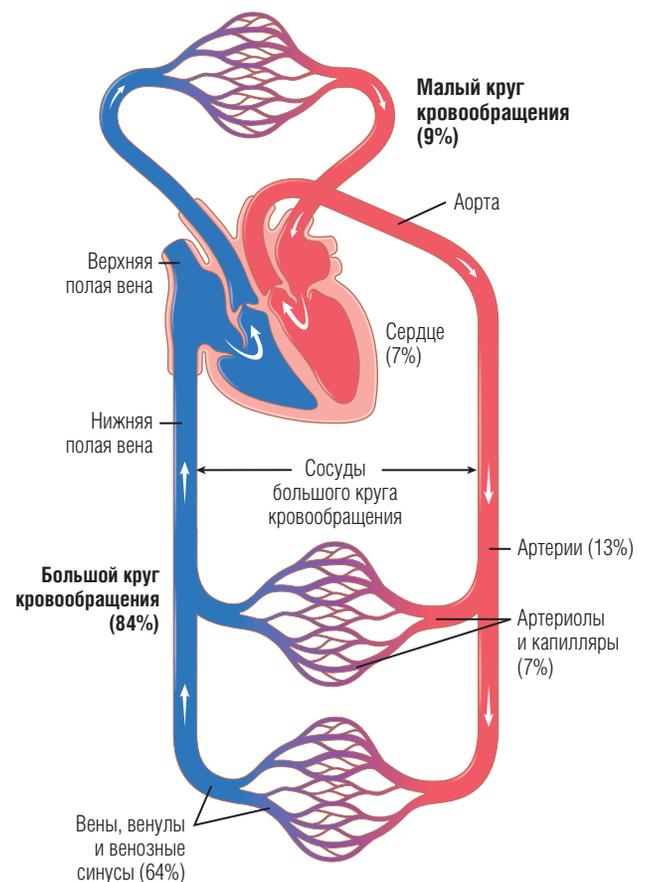


Рис. 14–1

Распределение крови (% общего объема) в различных отделах сердечно-сосудистой системы

ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Как показано на рис. 14–1, вся система кровообращения делится на *большой круг кровообращения*, называемый также *системным* (или *периферическим*) *кровообращением*, и *малый круг кровообращения* (или *легочное кровообращение*). Большой круг кровообращения снабжает кровью все ткани и органы, кроме легких.

Функциональное значение участков сосудистой системы. Прежде чем приступить к обсуждению функций всей системы кровообращения, очень важно понять функциональное значение отдельных ее участков.

Функцией *артерий* является подача крови к тканям *под большим давлением*. Поскольку кровь течет в артериях с большой скоростью, артерии имеют прочную сосудистую стенку.

Артериолы являются мелкими концевыми ветвями артериального русла и *контролируют поступление крови в капилляры*. Артериолы имеют сравнительно толстую гладкомышечную стенку, при сокращении которой просвет артериол может полностью закрываться. При расслаблении артериол их просвет увеличивается в несколько раз, что позволяет существенно увеличить объем крови, поступающей в сосудистое русло различных тканей в соответствии с их потребностями.

Функцией *капилляров* является осуществление обмена воды, питательных веществ, электролитов, гормонов и других веществ между кровью и интерстициальной жидкостью, поэтому стенка капилляра тонкая, имеет множество *капиллярных пор*, проницаемых для воды и других низкомолекулярных веществ.

Венулы собирают кровь из капилляров и, сливаясь, образуют более крупные венозные сосуды. По *венам* кровь идет к сердцу. Вены — емкий резервуар, куда вмещается дополнительный объем крови. Стенка вен тонкая, поскольку давление в венозных сосудах очень низкое, но в ней достаточно мышечных элементов для сокращения и расслабления. Итак, вены представляют собой контролируруемую емкость, способную вмещать больший либо меньший объем крови в зависимости от потребностей системы кровообращения.

Объем крови в различных участках сосудистой системы. На **рис. 14–1** представлена схема сердечно-сосудистой системы и указано, какая часть общего объема крови находится в том или ином участке системы кровообращения. Например, около 84% общего объема крови находится в большом круге кровообращения, а 16% — в сердце и легких. Из того объема крови, который находится в большом круге кровообращения, примерно 64% находится в венах, 13% — в артериях и 7% — в артериолах и капиллярах. Сердце вмещает 7%, легкие — 9% общего объема крови.

Больше всего удивляет факт, что в капиллярах находится так мало крови. Ведь именно в капиллярах осуществляется наиболее важная функция сосудистой системы — диффузия и обмен веществ между кровью и тканями (см. главу 16).

Площадь поперечного сечения и скорость кровотока. Если сосуды *большого круга кровообращения* расположить параллельно друг другу и определить суммарную площадь поперечного сечения сосудов каждого типа, то получим следующую картину.

Сосуды	Суммарная площадь поперечного сечения (см ²)
Аорта	2,5
Мелкие артерии	20
Артериолы	40
Капилляры	2500
Венулы	250
Мелкие вены	80
Полые вены	8,0

Площадь поперечного сечения вен почти в 4 раза больше, чем площадь поперечного сечения соответствующих артерий, поэтому венозная система вмещает больший объем крови, чем артериальная система.

Скорость движения крови (*v*) находится в обратной зависимости от суммарной площади поперечного сечения сосудов (*A*), т.к. один и тот же объем крови (*F*) должен протекать по каждому участку сосудистой системы за минуту:

$$v = \frac{F}{A}.$$

Так, в состоянии покоя скорость движения крови в аорте в среднем равна 33 см/сек, тогда как в капиллярах она составляет всего 1/1000 скорости движения крови в аорте, т.е. около 0,3 мм/сек. Однако кровь находится в капилляре в течение 1–3 сек, поскольку длина капилляра только 0,3–1 мм. Удивительно, что за такое короткое время через стенку капилляра успевает произойти диффузия питательных веществ и электролитов.

Давление крови в различных участках сосудистой системы. Среднее давление в аорте поддерживается на высоком уровне (примерно 100 мм рт. ст.), поскольку сердце непрерывно перекачивает кровь в аорту. С другой стороны, артериальное давление меняется от 120 мм рт. ст. во время систолы до 80 мм рт. ст. во время диастолы, поскольку сердце перекачивает кровь в аорту периодически, только во время систолы. Эти изменения давления показаны на **рис. 14–2**.

По мере продвижения крови в *большом круге кровообращения* среднее давление неуклонно снижается, и в месте впадения полых вен в правое предсердие оно составляет 0 мм рт. ст.

Давление в капиллярах большого круга кровообращения снижается от 35 мм рт. ст. в артериальной части капилляра до 10 мм рт. ст. в венозной части капилляра. В среднем «функциональное» давление в большинстве капиллярных сетей составляет 17 мм рт. ст. Этого давления достаточно для перехода небольшого количества плазмы через *мелкие поры* в капиллярной стенке, в то время как питательные вещества легко *диффундируют* через эти поры к клеткам близлежащих тканей.

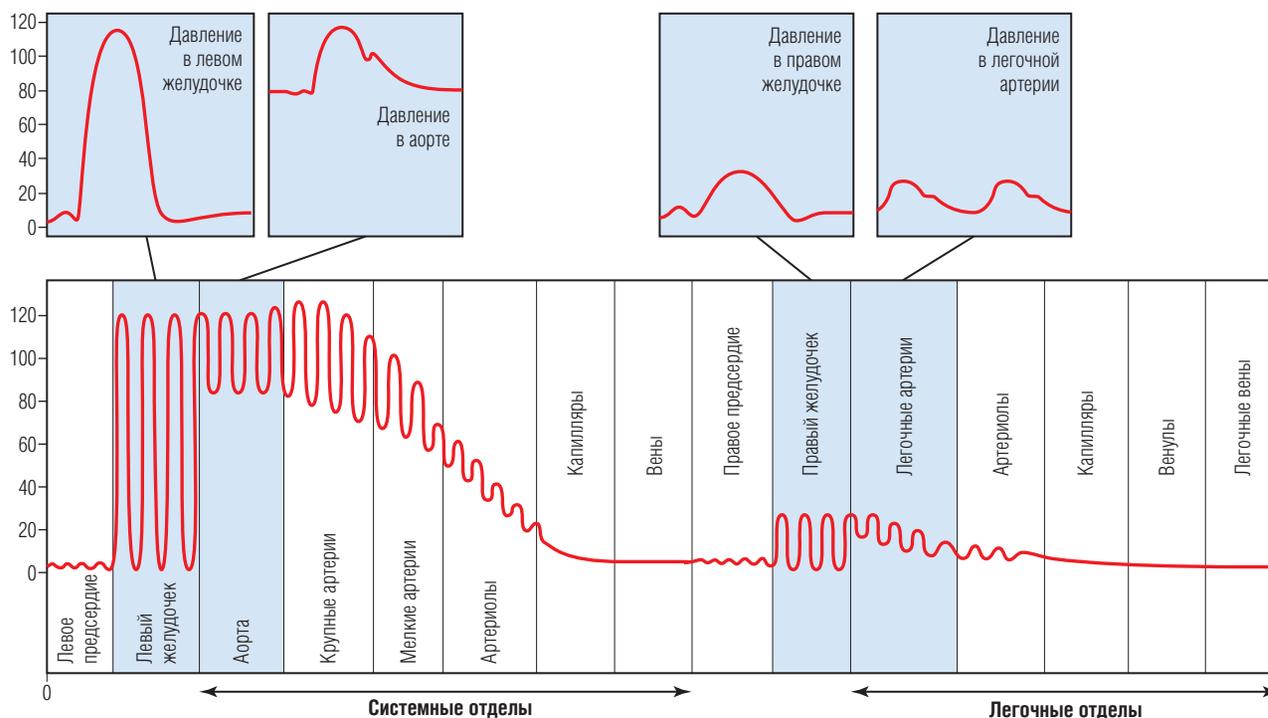


Рис. 14–2

Давление крови в различных отделах сосудистой системы у человека, находящегося в горизонтальном положении

В правой части **рис. 14–2** показано изменение давления в различных участках *малого круга кровообращения*. В легочных артериях видны такие же пульсовые изменения давления, как и в аорте, однако давление значительно ниже: *систолическое давление в легочной артерии* составляет в среднем 25 мм рт. ст., а *диастолическое* — 8 мм рт. ст. Таким образом, среднее давление в легочной артерии составляет всего 16 мм рт. ст., а среднее давление в легочных капиллярах равно примерно 7 мм рт. ст. В то же время общий объем крови, проходящий через легкие за минуту, — такой же, как и в большом круге кровообращения. Низкое давление в системе легочных капилляров необходимо для выполнения газообменной функции легких.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Несмотря на то что объяснение многих механизмов кровообращения довольно сложное и неоднозначное, можно выделить три основных принципа, которые определяют все функции системы кровообращения.

1. *Объемный кровоток в органах и тканях почти всегда регулируется в зависимости от метаболических потребностей тканей.* Когда клетки активно функционируют, они нуждаются в усиленном снабжении питательными веществами и, следовательно, в усиленном

кровообращении — иногда в 20–30 раз больше, чем в состоянии покоя. Однако сердечный выброс не может увеличиться более чем в 4–7 раз. Значит, невозможно просто увеличить кровоток в организме, чтобы удовлетворить потребность какой-либо ткани в усиленном кровоснабжении. Вместо этого сосуды микроциркуляторного русла в каждом органе и ткани немедленно реагируют на любое изменение интенсивности метаболизма, а именно: на потребление тканями кислорода и питательных веществ, накопление двуокси углерода и других метаболитов. Все эти сдвиги непосредственно влияют на мелкие сосуды, вызывая их расширение или сужение, и таким образом контролируют местный кровоток в зависимости от интенсивности метаболизма. В регуляции местного кровотока также участвуют нервная система и гормоны.

2. *Сердечный выброс контролируется главным образом суммой всех местных кровотоков в тканях.* Из капиллярных сетей периферических органов и тканей кровь по венам сразу возвращается к сердцу. Сердце автоматически реагирует на возросший приток крови и начинает немедленно перекачивать больше крови в артерии. Таким образом, работа сердца зависит от потребностей тканей в кровоснабжении. Этому способствуют и специфические нервные сигналы, поступающие к

сердцу и регулирующие его насосную функцию рефлекторно.

3. *Артериальное давление регулируется независимо от местного кровотока в тканях и сердечного выброса.* В сердечно-сосудистой системе есть эффективные механизмы регуляции артериального давления. Например, каждый раз, когда давление оказывается ниже нормы (100 мм рт. ст.), в течение нескольких секунд рефлекторные механизмы вызывают изменения деятельности сердца и состояния сосудов, направленные на возвращение артериального давления к нормальному уровню. Нервные сигналы способствуют:

- а) увеличению силы сердечных сокращений;
- б) сужению венозных сосудов и перемещению крови из емкого венозного русла к сердцу;
- в) сужению артериол в большинстве периферических органов и тканей, что затрудняет отток крови из крупных артерий и поддерживает в них высокое давление.

Кроме того, в течение более длительного времени (от нескольких часов до нескольких дней) окажет влияние важная функция почек, связанная с секрецией гормонов, контролирующих артериальное давление, и с регуляцией объема циркулирующей крови.

Итак, потребности органов и тканей в кровоснабжении обеспечиваются различными механизмами, которые регулируют деятельность сердца и состояние сосудов. Далее в этой главе мы подробно изучим основные механизмы регуляции местного кровотока, сердечного выброса и артериального давления.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДАВЛЕНИЯ, ОБЪЕМНОГО КРОВОТОКА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ

Объем крови, протекающей по кровеносному сосуду, определяется двумя факторами: (1) *разницей давления* между двумя концами кровеносного сосуда (так называемым *градиентом давления*), которая является движущей силой кровотока; (2) силами, препятствующими движению крови по сосуду, которые в совокупности называют *сосудистым сопротивлением*. На **рис. 14–3** показано влияние этих факторов на кровоток в отрезке сосуда, взятого из любого участка сосудистой системы.

P_1 представляет собой давление в начале сосуда; давление на другом конце сосуда обозначено P_2 . Сопротивление кровотоку возникает в результате трения между движущейся кровью и эндотелием стенки кровеносного сосуда на всем его протяжении. Объем протекающей кро-

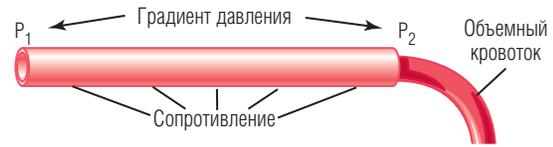


Рис. 14–3

Взаимосвязь между давлением, сопротивлением и объемным кровотоком. P_1 — давление в начале сосуда; P_2 — давление в конце сосуда

ви можно рассчитать, пользуясь формулой, выражающей *закон Ома*:

$$F = \frac{\Delta P}{R},$$

где F — объемный кровоток; ΔP — разница давлений ($P_1 - P_2$); R — сопротивление кровотоку.

Из данной формулы следует, что величина объемного кровотока прямо пропорциональна разнице давлений и обратно пропорциональна сопротивлению. Обратите внимание, что *разница давлений* между двумя концами кровеносного сосуда, обеспечивающая движение крови по сосуду, не является абсолютной величиной давления в сосуде. Например, если давление на обоих концах сосуда равно 100 мм рт. ст. и нет разницы давления между двумя концами сосуда, то движение крови по сосуду не происходит, несмотря на высокий уровень давления в нем.

Закон Ома является основным законом гемодинамики. В связи с этим мы должны ознакомиться и с другими уравнениями, вытекающими из этого закона:

$$\Delta P = F \times R, R = \frac{\Delta P}{F}.$$

ОБЪЕМНЫЙ КРОВОТОК

Объемный кровоток — это объем крови, протекающей по данному участку сосудистой системы за данный период времени. Обычно объемный кровоток измеряют в *миллилитрах в минуту* или в *литрах в минуту*, также объемный кровоток может быть выражен в миллилитрах в секунду и в каких-либо других единицах объема и времени.

Общий объемный кровоток в сосудистой системе взрослого человека, находящегося в покое, составляет около 5000 мл/мин. Это *сердечный выброс*, т.е. количество крови, которое сердце перекачивает в аорту за 1 мин.

Методы измерения объемного кровотока. Для измерения объема протекающей крови вдоль кровеносного сосуда внутри или снаружи него располагают механические или механоэлектрические датчики, которые называют *флоуметрами*.

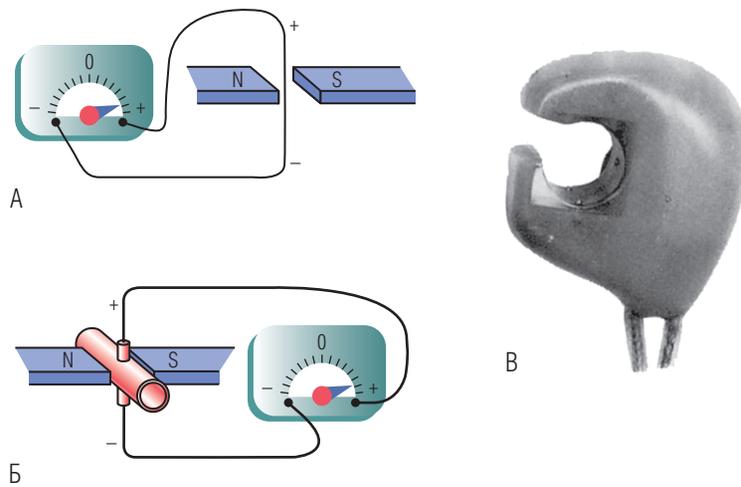


Рис. 14-4

Флоуметр электромагнитного типа. (А) Генерация электрического тока в металлическом проводнике, движущемся в электромагнитном поле. (Б) Генерация электрического тока между электродами, расположенными вблизи кровеносного сосуда; по сосуду, помещенному в мощное магнитное поле, течет кровь. (В) Датчик электромагнитного флоуметра как бы охватывает кровеносный сосуд. Такой датчик имплантируют для проведения длительного эксперимента. N – северный полюс магнита; S – южный полюс магнита

Электромагнитный флоуметр. В исследовании важное значение имеет метод определения объемного кровотока, при котором не нужно повреждать кровеносный сосуд. Таким методом является электромагнитная флоуметрия.

На рис. 14-4А показан генератор электродвижущей силы (электрического напряжения) в металлическом проводнике, который быстро движется в магнитном поле в поперечном направлении. Это хорошо известный принцип работы электрического генератора. На рис. 14-4Б показан тот же принцип, однако генерация электродвижущей силы происходит в крови, движущейся в магнитном поле. Для этого кровеносный сосуд помещают между полюсами мощного магнита, а регистрирующие электроды расположены с двух сторон от сосуда перпендикулярно силовым линиям магнита. Когда кровь течет по сосуду, между электродами возникает электрическое напряжение, которое измеряют с помощью вольтметра или регистрируют электронным устройством. Напряжение пропорционально скорости кровотока. На рис. 14-4В показан датчик, которым захватывают крупный кровеносный сосуд для регистрации объемного кровотока. Датчик состоит из сильного магнита и пары электродов. Преимущество электромагнитного флоуметра заключается в том, что он может улавливать изменения кровотока на величину меньшую, чем 1/100 в секунду, а значит, регистрировать не только постоянный уровень, но и пульсовые колебания кровотока.

Ультразвуковой флоуметр. Другим прибором, который имеет те же преимущества, что и электромагнитный флоуметр, является *ультразвуковой флоуметр*, действие которого основано на *эффекте Доплера*. На рис. 14-5 показан миниатюрный пьезоэлектрический кристалл, смонтированный во флоуметрический датчик на одном его конце. Кристалл, подключенный к соответствующему электронному аппарату, генерирует ультразвуковые волны частотой несколько сотен тысяч герц. Ультразвуковая волна распространяется вдоль сосуда с током крови. При этом часть звука отражается от эритроцитов текущей крови и возвращается к пьезоэлектрическому кристал-

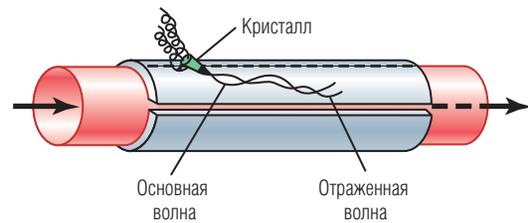


Рис. 14-5

Ультразвуковой флоуметр, основанный на эффекте Доплера. Стрелка указывает направление ультразвуковых волн

лу. Отраженные волны имеют меньшую частоту, чем основная волна, потому что эритроциты движутся в направлении от кристалла. Этот эффект и называют *эффектом Доплера*. (Это тот же эффект, который можно заметить, когда прибывающий поезд, проходя мимо станции, издает гудок. Когда поезд удаляется, частота звука резко снижается по сравнению с частотой звука прибывающего поезда. По этой же причине гудок удаляющегося от вас поезда воспринимается как звук гораздо более низкий, чем гудок приближающегося поезда.)

Что касается ультразвукового флоуметра, показанного на рис. 14-5, то звуковая волна высокой частоты в какой-то момент прерывается, затем отраженная волна меньшей частоты поступает обратно к пьезокристаллу и усиливается с помощью электронного устройства. Другая часть аппарата сравнивает частоту основной звуковой волны и отраженной, определяя скорость движения крови. Если на протяжении сосуда его диаметр не меняется, то объем протекающей крови находится в прямой зависимости от скорости движения крови. Ультразвуковой флоуметр способен регистрировать быстрые пульсовые колебания кровотока в кровеносных сосудах так же, как и электромагнитный прибор.

Ламинарное течение крови в сосудах. Если кровь с постоянной скоростью течет вдоль длинного сосуда, имеющего гладкую внутреннюю поверх-

ность, каждый слой крови при движении находится на одном и том же расстоянии от стенки сосуда. Например, центральный слой крови всегда течет в центре кровеносного сосуда вдоль его продольной оси. Такой тип движения крови называют *ламинарным течением* в противоположность *турбулентному течению*, во время которого кровь движется в сосуде во всех направлениях, постоянно перемешиваясь (об этом будет сказано далее).

Параболический профиль распределения скоростей во время ламинарного течения. Во время ламинарного течения крови скорость ее движения в центре сосуда оказывается гораздо большей, чем скорость движения вблизи стенки сосуда. Эта особенность ламинарного течения показана на **рис. 14–6**. В сосуде на **рис. 14–6А** есть две жидкости: одна окрашена в красный цвет, другая — бесцветная. Когда жидкости начинают течь, то через 1 сек между ними образуется параболическая граница, как показано на **рис. 14–6Б**. При этом слой жидкости, прилежащий к стенке сосуда, почти неподвижен; следующий слой жидкости продвигается на малое расстояние; слой жидкости, находящийся в центральной части сосуда, продвигается на большое расстояние. Так формируется параболический профиль распределения скоростей.

Причина такого распределения скоростей следующая: молекулы жидкости, соприкасаясь со стенкой сосуда, едва движутся, т.к. «прилипают» к ней. Второй слой молекул «прилипает» к первому, третий — ко второму, четвертый — к третьему и т.д. Жидкость в центре сосуда может двигаться с большой скоростью, т.к. между ней и сосудистой стенкой находится много слоев молекул, скользящих относительно друг друга.

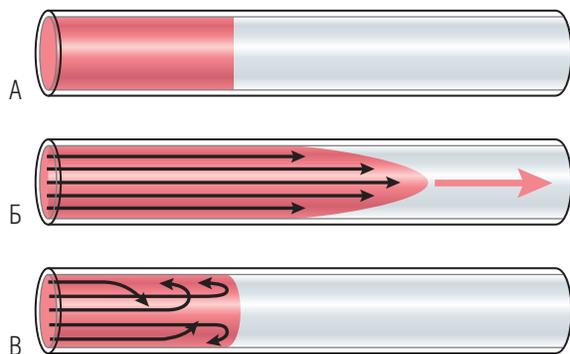


Рис. 14–6

(А) Две жидкости (одна красного цвета, другая — бесцветная) перед началом движения. (Б) Эти же жидкости через 1 сек после начала движения. (В) Турбулентное течение, характеризующееся беспорядочным движением молекул. Красная стрелка указывает направление движения жидкостей, черные стрелки — движение молекул

При этом каждый слой жидкости, расположенный ближе к центру, движется с большей скоростью, чем наружный слой, расположенный ближе к стенке.

Турбулентное течение крови в определенных условиях.

В некоторых ситуациях кровотоков в сосудах становится *турбулентным*. Это происходит, когда скорость кровотока становится слишком большой, или в сосудах появляется препятствие току крови, или сосуд делает резкий изгиб, или внутренняя поверхность сосуда становится грубой и неровной. Турбулентное течение крови показано на **рис. 14–6В**. На схеме видно, что кровь течет не только вдоль сосуда, но и поперек, и даже в обратном направлении, образуя так называемые *вихревые токи*.

Если во время движения крови появляются вихревые токи, сопротивление существенно увеличивается по сравнению с ламинарным течением, т.к. завихрения резко повышают внутреннее трение в потоке жидкости.

Вероятность турбулентного движения крови в сосудах увеличивается прямо пропорционально скорости кровотока, диаметру кровеносного сосуда и плотности крови и обратно пропорционально вязкости крови. Эта сложная зависимость выражается следующим уравнением:

$$Re = \frac{v \times d \times \rho}{\eta}$$

где *Re* — *число Рейнольдса*, показывающее тенденцию к турбулентному течению; *v* — средняя скорость движения крови (см/сек); *d* — диаметр сосуда (см); *ρ* — плотность крови; *η* — вязкость крови (пуазель).

Вязкость крови в норме равна примерно 1/30 пуазеля, а плотность — лишь немного больше 1. Если число Рейнольдса становится больше 200–400, турбулентные потоки возникают в местах разветвления и исчезают на прямых участках сосудов. Если же число Рейнольдса увеличивается до 2000, турбулентность возникает даже в прямых, не ветвящихся сосудах.

В крупных артериях число Рейнольдса даже в норме может увеличиваться до 200–400, и в местах разветвления этих сосудов почти всегда наблюдается турбулентное течение крови.

В восходящем отделе аорты и в легочной артерии число Рейнольдса может увеличиваться до нескольких тысяч во время фазы быстрого изгнания крови из желудочков, что приводит к появлению в этих сосудах турбулентности. Кроме того, в восходящем отделе аорты и в легочной артерии существуют благоприятные для турбулентности условия: (1) высокая скорость кровотока; (2) пульсирующий характер тока крови; (3) резкое изменение диаметра сосуда; (4) большой диаметр сосуда. Однако в мелких сосудах

число Рейнольдса практически никогда не бывает достаточно высоким, чтобы вызвать турбулентность.

КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Единицы измерения кровяного давления. Кровяное давление до сих пор измеряют в *миллиметрах ртутного столба* (мм рт. ст.), поскольку начиная с исследований Пуазейля в 1846 г. для измерения давления использовали ртутный манометр. В действительности давление крови — это сила, с которой кровь воздействует на единицу площади поверхности сосудистой стенки. Когда давление в сосудах составляет 50 мм рт. ст., это означает, что сила воздействия сдвигает столбик ртути в поле тяготения на 50 мм выше прежнего уровня. Если давление равно 100 мм рт. ст., сила воздействия сдвинет столбик ртути на 100 мм выше прежнего уровня.

Иногда давление измеряют в *сантиметрах водного столба* (см вод. ст.). Давления в 10 см вод. ст. достаточно, чтобы поднять столбик воды на 10 см. *1 мм рт. ст. соответствует 1,36 см вод. ст.*, т.к. плотность ртути в 13,6 раза больше плотности воды, а 1 см в 10 раз больше, чем 1 мм.

Современные методы измерения кровяного давления. В ртутном манометре ртуть имеет большую инертность и не может быстро подниматься и опускаться. По этой причине ртутные манометры пригодны только для измерения постоянного уровня давления и не способны реагировать на изменения давления, происходящие чаще, чем 1 цикл за 2–3 сек. Для регистрации быстрых изменений давления нужны измерительные приборы другого типа. На **рис. 14–7** изображены три принципиально разных электронных преобразователя (датчика, преобразующего колебания давления в электрические сигналы). Сигналы регистрируют с помощью малоинерционных пишущих систем. В каждом датчике есть тонкая, легко деформируемая металлическая мембрана, представляющая собой одну из стенок миниатюрной камеры, заполненной жидкостью. Камера соединена с кровеносным сосудом с помощью иглы или катетера. Когда давление крови в сосуде повышается, металлическая мембрана выгибается, когда давление крови уменьшается, мембрана возвращается в первоначальное положение.

На **рис. 14–7А** над мембраной датчика расположена еще одна металлическая пластина. Их разделяет несколько десятых долей миллиметра. Когда мембрана выгибается, она приближается к металлической пластине. Это приводит к увеличению *электрической емкости* между ними. Изменение емкости может быть зарегистрировано электронным прибором.

На **рис. 14–7Б** на мембране датчика имеется небольшой железный стержень, который расположен внутри миниатюрной индуктивной катушки. Колебания стержня приводят к измене-

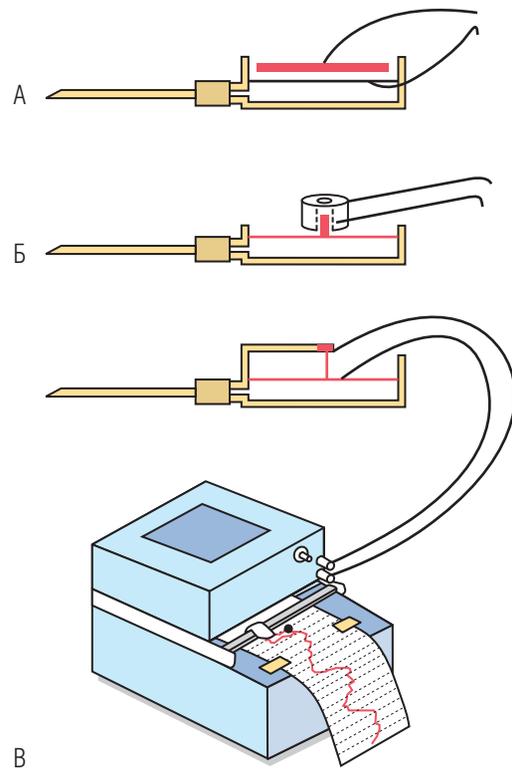


Рис. 14–7

(А–В) Электронные датчики (преобразователи) трех разных типов для регистрации быстрых изменений кровяного давления (объяснение в тексте)

нию *индуктивности* катушки, что может быть зарегистрировано электронным прибором.

И наконец, на **рис. 14–7В** к мембране датчика прикреплен тонкий натянутый проводок с высоким электрическим сопротивлением. Если проводок растягивается, его сопротивление увеличивается; если же натяжение проводка слабеет, его сопротивление уменьшается. Эти изменения также могут быть зарегистрированы электронным прибором.

Электрический сигнал от преобразователя поступает к усилителю, а затем к соответствующему регистрирующему устройству. С помощью этих высокоточных устройств можно регистрировать колебания давления с частотой до 500 Гц. Обычно применяют приборы, регистрирующие изменения давления с частотой от 20 до 100 Гц. Запись осуществляется на бумажной ленте, как показано на **рис. 14–7В**.

СОПРОТИВЛЕНИЕ КРОВОТОКУ

Единицы сопротивления. Сопротивление представляет собой препятствие кровотоку, которое возникает в кровеносных сосудах. Сопротивление не может быть измерено никаким прямым методом. Оно может быть рассчитано с использованием данных о величине кровотока и разности давления на обоих концах кровеносного сосуда.

Если разница давления равна 1 мм рт. ст., а объемный кровоток равен 1 мл/сек, сопротивление составляет 1 единицу периферического сопротивления (ЕПС).

Сопротивление, выраженное в единицах системы СГС. Иногда для выражения периферического сопротивления используют единицы системы СГС (сантиметры, граммы, секунды). В этом случае единицей сопротивления будет дина × сек/см⁵, а сопротивление может быть рассчитано по следующей формуле:

$$R \left(\frac{\text{дина} \times \text{сек}}{\text{см}^5} \right) = \frac{1333 \times \text{мм рт. ст.}}{\text{мл/сек}}$$

Общее периферическое сосудистое сопротивление и общее легочное сосудистое сопротивление. Объемная скорость кровотока в системе кровообращения соответствует сердечному выбросу (объему крови, который сердце перекачивает за единицу времени). У взрослого человека это равно примерно 100 мл/сек. Разница давления между системными артериями и системными венами равна примерно 100 мм рт. ст. Следовательно, сопротивление всего большого круга кровообращения, или *общее периферическое сосудистое сопротивление*, соответствует 100/100, или 1 ЕПС.

В условиях, когда резко сужаются все кровеносные сосуды, общее периферическое сосудистое сопротивление может возрасти до 4 ЕПС. И наоборот, если все сосуды окажутся расширенными, сопротивление может упасть до 0,2 ЕПС.

В сосудистой системе легких артериальное давление в среднем равно 16 мм рт. ст., а среднее давление в левом предсердии — 2 мм рт. ст. Следовательно, *общее легочное сосудистое сопротивление* составит 0,14 ЕПС (примерно 1/7 общего периферического сосудистого сопротивления) при обычном сердечном выбросе, равном 100 мл/сек.

Проводимость сосудистой системы — показатель, обратный сопротивлению. Проводимость определяется объемом крови, протекающей по сосудам, за счет данной разницы давления. Проводимость выражается в миллилитрах за секунду на миллиметр ртутного столба, но может быть выражена также в литрах за секунду на миллиметр ртутного столба или в каких-либо других единицах объемного кровотока и давления.

Очевидно, что проводимость — это величина, обратная сопротивлению:

$$\text{Проводимость} = \frac{1}{\text{Сопротивление}}$$

Незначительные изменения диаметра сосудов могут привести к существенным изменениям их проводимости. В условиях ламинарного течения крови даже незначительные изменения диаметра сосудов мо-

гут резко изменить величину объемного кровотока (или проводимость кровеносных сосудов). На **рис. 14–8А** показаны три сосуда, диаметры которых соотносятся как 1, 2 и 4, а разница давления между концами каждого сосуда одинакова — 100 мм рт. ст. Скорость объемного кровотока в сосудах равна 1, 16 и 256 мл/мин соответственно. Обратите внимание, что при увеличении диаметра сосуда только в 4 раза объемный кровоток увеличился в нем в 256 раз.

Таким образом, проводимость сосуда увеличивается пропорционально *четвертой степени диаметра сосуда*:

$$\text{Проводимость} \sim \text{Диаметр}^4.$$

Закон Пуазейля, или закон четвертой степени. Причину значительного возрастания объемного кровотока при увеличении диаметра сосуда можно объяснить с помощью схемы, представленной на **рис. 14–8Б**. На схеме показано поперечное сечение крупного и мелкого кровеносных сосудов. Концентрические слои внутри сосудов указывают на то, что скорость движения каждого слоя отличается от скорости соседних слоев, т.к. наблюдается *ламинарное течение* (см. ранее). Дело в том, что слой крови, прилегающий к стенке сосуда, едва движется из-за взаимодействия крови с эндотелием сосудистой стенки. Следующий слой крови скользит относительно пристеночного слоя, поэтому движется быстрее. Третий, четвертый, пятый и шестой слои также текут с нарастающей скоростью.

Таким образом, пристеночный слой крови движется чрезвычайно медленно, в то время как по продольной оси сосуда кровь движется с наибольшей скоростью.

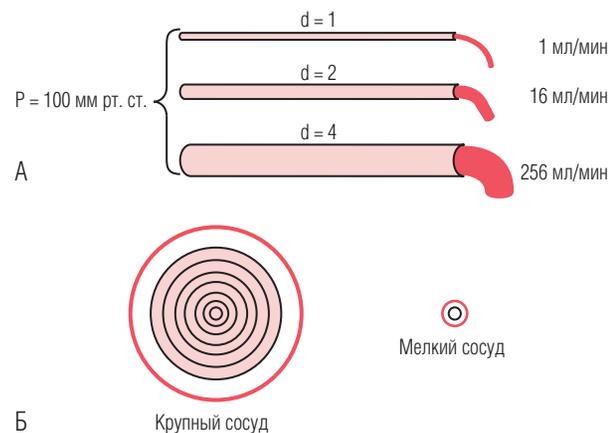


Рис. 14–8

(А) Влияние диаметра сосуда на объемный кровоток. (Б) Концентрические слои крови, текущие вдоль сосуда с разной скоростью; поток тем быстрее, чем дальше от стенки сосуда. d — диаметр; P — разница давления между двумя концами сосуда

В мелких сосудах практически вся кровь оказывается близко от сосудистой стенки, поэтому быстрого центрального потока крови просто не существует. Сложив скорости всех концентрических слоев текущей крови, умноженные на площади поперечного сечения каждого слоя, можно вывести формулу, известную как *закон Пуазейля*:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l},$$

где F — скорость кровотока; ΔP — разница давлений на концах сосуда; r — радиус сосуда; η — вязкость крови; l — длина сосуда.

Обратите внимание, что в этом уравнении скорость кровотока прямо пропорциональна *четвертой степени радиуса сосуда*.

Это еще раз подчеркивает, что среди всех факторов, определяющих скорость кровотока, диаметр кровеносного сосуда имеет первостепенное значение.

Влияние диаметра артериол на их сопротивление. В большом круге кровообращения почти 70% общего периферического сосудистого сопротивления приходится на мелкие артериолы. Внутренний диаметр артериол составляет от 4 до 25 мкм. Однако мощная мышечная стенка артериол позволяет существенно изменять внутренний диаметр, часто более чем в 4 раза. Исходя из *закона четвертой степени*, который определяет зависимость объемного кровотока от диаметра сосуда, увеличение диаметра в 4 раза приводит к повышению объемного кровотока по меньшей мере в 256 раз.

Таким образом, даже незначительные изменения диаметра артериол в ответ на сигналы нервной системы или действие местных гуморальных факторов может или привести к почти полному прекращению кровотока в тканях, или резко увеличить кровоток (в других экстремальных ситуациях).

Действительно, в отдельных сосудистых областях регистрируется увеличение местного кровотока в 100 раз при переходе артериол из состояния максимального сужения к состоянию максимального расширения.

Сопротивление сосудов, соединенных между собой последовательно и параллельно. Кровь, которая поступает в большой круг кровообращения из сердца, движется из области с высоким давлением (аорта) в область с низким давлением крови (полые вены). Кровь течет по сосудистой сети, в которой многочисленные сосуды соединяются между собой последовательно и параллельно.

Артерии, артериолы, капилляры, вены и вены являются системой последовательно соединенных сосудов. Общее сопротивление та-

кой системы представляет собой сумму сопротивлений каждого отдельного сосуда:

$$R_{\text{общее}} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \dots$$

Следовательно, общее периферическое сосудистое сопротивление равно сумме сопротивлений артерий, артериол, капилляров, венул и вен. На примере, приведенном на **рис. 14–9А**, общее сосудистое сопротивление равно сумме сопротивлений R_1 и R_2 .

Благодаря разветвлению сосудов формируется система параллельных сосудов, снабжающая кровью органы и ткани организма. Формирование системы параллельных сосудов позволяет каждому органу и даже участку органа в большей степени регулировать собственный местный кровоток независимо от других органов и тканей.

Для параллельно соединенных сосудов (см. **рис. 14–9Б**) общее сопротивление рассчитывают следующим образом:

$$\frac{1}{R_{\text{общее}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \dots$$

Очевидно, что при одном и том же градиенте давления гораздо больший объем крови будет протекать по системе параллельных сосудов, чем по любому отдельно взятому сосуду. Таким образом, общее сопротивление системы параллельных сосудов оказывается гораздо меньше, чем сопротивление любого отдельного сосуда. Кровоток по каждому из параллельных сосудов на **рис. 14–9Б** зависит от градиента давления и сопротивления данного сосуда, а не сопротивления всей системы. Однако увеличение сопротивления одного из параллельных сосудов приведет к увеличению сопротивления всей системы.

Кажется парадоксальным, что дополнительное увеличение количества параллельных сосудов приводит к уменьшению общего сопротив-

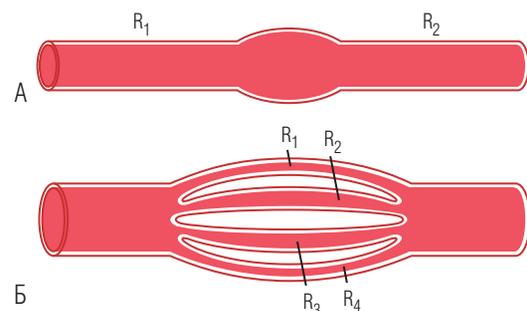


Рис. 14–9

Сосудистое сопротивление (R) при последовательном (**А**) и параллельном (**Б**) соединении сосудов

ления. Дело в том, что множество параллельных сосудов облегчает протекание крови по сосудистой сети, т.к. каждый параллельный сосуд обеспечивает дополнительный путь для крови, увеличивая *проводимость* системы.

Таким образом, общая проводимость системы параллельных сосудов ($C_{общая}$) представляет собой сумму проводимостей каждого отдельного сосуда:

$$C_{общая} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \dots$$

Например, сосуды головного мозга, сердца, почек, мышц, желудочно-кишечного тракта, кожи, представляют собой отдельные, параллельно соединенные системы, каждая из которых вносит свой вклад в общую проводимость большого круга кровообращения. Объемный кровоток каждого органа является частью общего кровотока (сердечного выброса) и зависит от сопротивления кровотоку (или проводимости) органа так же, как и от градиента давления. Следовательно, ампутация конечности или хирургическое удаление почки приводит к удалению одной из систем параллельных сосудов большого круга кровообращения и уменьшает общую сосудистую проводимость и объемный кровоток (т.е. сердечный выброс), в то время как общее периферическое сосудистое сопротивление увеличивается.

Влияние гематокрита и вязкости крови на сосудистое сопротивление и объемный кровоток

Обратите внимание, что другим немаловажным фактором в уравнении Пуазейля является вязкость крови. При прочих равных условиях чем больше вязкость крови, тем меньше величина объемного кровотока в сосуде. Запомните, что *в норме вязкость крови больше вязкости воды примерно в 3 раза*.

Что же делает кровь такой вязкой? Прежде всего огромное количество эритроцитов, взвешенных в плазме, которые создают трение, взаимодействуя между собой и со стенкой сосуда.

Гематокрит. Часть объема цельной крови, которую занимают клетки, выраженную в процентах, называют *гематокритом*. Если гематокрит равен 40%, это означает, что клетки крови занимают 40% объема крови (остальной объем — чистая плазма). Гематокрит у мужчин в среднем равен 42%, у женщин — 38%. Гематокрит широко варьирует в зависимости от степени анемии, уровня физической активности человека и высоты над уровнем моря (см. главу 33).

Гематокрит определяют методом центрифугирования крови в градуированном стеклянном капилляре (рис. 14–10). Шкала на стеклянном капилляре позволяет определить процентное

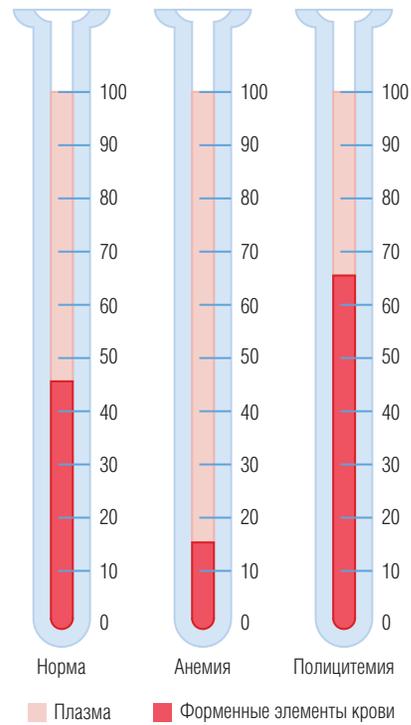


Рис. 14–10

Гематокрит у здорового человека и у пациентов с анемией и полицитемией

соотношение объемов плазмы и форменных элементов крови.

Влияние гематокрита на вязкость крови. Вязкость крови значительно повышается при увеличении гематокрита. Эта зависимость показана на рис. 14–11. При нормальном гематокрите вязкость цельной крови составляет от 3 до 4 единиц. Это означает, что нужно в 3–4 раза большее давление для продвижения по кровеносному сосуду

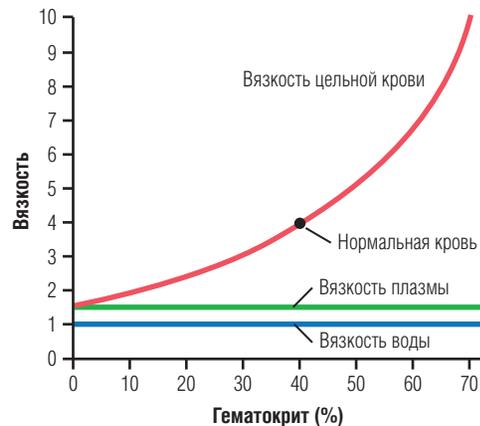


Рис. 14–11

Влияние гематокрита на вязкость крови

цельной крови по сравнению с водой. Если гематокрит увеличивается до 60–70%, что часто бывает при *полицитемии*, вязкость крови становится в 10 раз больше, чем вязкость воды, и движение крови в сосудах существенно замедляется.

Другими факторами, влияющими на вязкость крови, являются концентрация белков плазмы крови, а также соотношение разных типов белков плазмы. Однако это влияние незначительно и не имеет практического значения. Вязкость плазмы крови примерно в 1,5 раза больше, чем вязкость воды.

Влияние давления на сосудистое сопротивление и кровоток в тканях

Учитывая изложенное ранее, следует ожидать, что увеличение артериального давления приведет к пропорциональному увеличению объемного кровотока в тканях организма. Однако в действительности влияние давления на кровоток во многих тканях выражено значительно меньше ожидаемого (рис. 14–12). Дело в том, что с увеличением артериального давления растет не только сила, проталкивающая кровь по сосуду, но и сосудистое сопротивление. И наоборот, при уменьшении артериального давления сосудистое сопротивление в большинстве тканей быстро снижается, и кровоток поддерживается на относительно постоянном уровне.

Способность тканей менять сосудистое сопротивление и поддерживать нормальный уро-

вень кровотока, несмотря на изменение артериального давления в пределах от 70 до 175 мм рт. ст., называют *ауторегуляцией кровотока*. Ауторегуляция кровотока снижает влияние артериального давления на местный кровоток в тканях (см. главу 17).

На рис. 14–12 показано, что изменения объемного кровотока могут быть вызваны сильной симпатической стимуляцией, приводящей к сужению кровеносных сосудов. Так же действуют сосудосуживающие гормоны — норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, эндотелин.

Изменения объемного кровотока в большинстве тканей редко длятся более нескольких часов, несмотря на стойкое повышение артериального давления или высокий уровень сосудосуживающих гормонов в крови. Это объясняется действием местных ауторегуляторных механизмов, как правило преодолевающих влияние вазоконстрикторов с целью поддержания местного кровотока, соответствующего потребностям тканей.

Соотношение «давление–объем» в пассивном сосудистом русле.

В изолированных кровеносных сосудах или в тканях, где отсутствует ауторегуляция, изменение артериального давления может значительно влиять на объемный кровоток. Влияние может быть даже больше, чем рассчитанное по уравнению Пуазейля (это отражают идущие вверх кривые на рис. 14–13). Причина в том, что повышение артериального давления не только увеличивает силу, проталкивающую кровь по сосудам, но и растягивает эластическую стенку сосуда, что ведет к снижению сосудистого сопротивления.

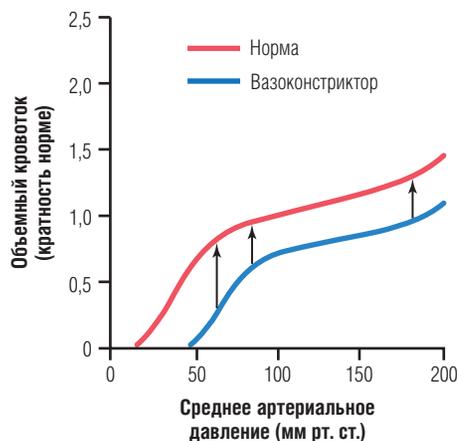


Рис. 14–12

Влияние изменений артериального давления в течение нескольких минут на объемный кровоток в скелетной мышце. Обратите внимание, что при изменении давления от 70 до 175 мм рт. ст. происходит ауторегуляция кровотока. Синяя линия показывает влияние симпатической стимуляции или действие сосудосуживающих гормонов, таких как норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, эндотелин, на соотношение «давление–объем». Снижение объемного кровотока редко продолжается дольше нескольких часов, поскольку активация местных ауторегуляторных механизмов в конце концов возвращает кровоток к нормальному уровню. Стрелки — местный контроль

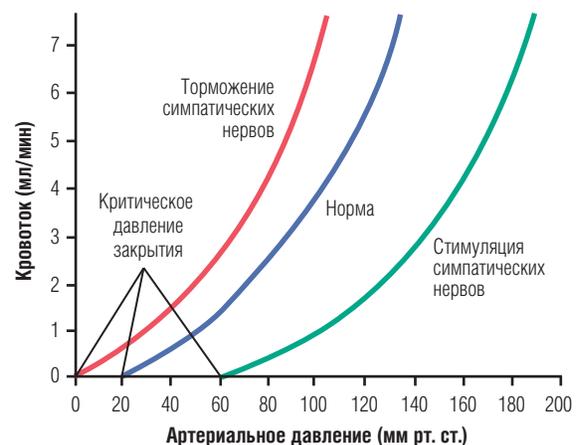


Рис. 14–13

Влияние артериального давления на объемный кровоток в пассивных кровеносных сосудах с разным уровнем сосудистого тонуса. Изменение тонуса вызвано увеличением или уменьшением симпатической стимуляции сосудов

И наоборот, уменьшение артериального давления в пассивных кровеносных сосудах сопровождается повышением сосудистого сопротивления, т.к. эластические сосуды частично спадаются из-за уменьшения растягивающей силы. Когда давление падает ниже уровня, который называют *критическим уровнем закрытия*, кровоток прекращается, поскольку сосуды спадаются полностью.

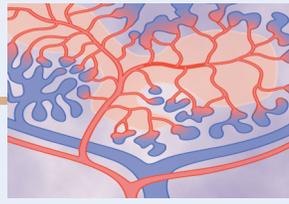
Соотношение «давление–объем» в пассивном сосудистом русле может меняться под действием симпатической стимуляции или сосудосуживающих гормонов (см. **рис. 14–13**).

Торможение влияний симпатических нервов приводит к существенному *расширению* сосудов и способно увеличить объемный кровоток в 2 раза и более. И наоборот, мощное симпатическое влияние может привести к такому сильному *сужению* сосудов, что иногда кровоток на несколько секунд падает до нуля, несмотря на высокое артериальное давление.

В действительности соотношение «давление–объем» пассивного сосудистого русла проявляется в тканях только в некоторых физиологических ситуациях. Даже в тех тканях, в которых механизмы ауторегуляции при острых изменениях давления неэффективны, объемный кровоток регулируется в зависимости от потребностей ткани при длительных, стойких изменениях артериального давления (см. главу 17).

Литература

- Badeer HS. Hemodynamics for medical students. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.
- Bazigou E, Makinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. Cell Mol Life Sci 70:1055, 2013.
- Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. J Cardiovasc Transl Res 5:255, 2012.
- Guyton AC. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Hall JE. Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22:s174, 1999.
- Hicks JW, Badeer HS. Gravity and the circulation: “open” vs. “closed” systems. Am J Physiol 262:R725, 1992.
- Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. Hypertension 46:185, 2005.
- Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:299, 2005.
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 45:1050, 2005.
- O’Rourke MF, Adji A. Noninvasive studies of central aortic pressure. Curr Hypertens Rep 14:8, 2012.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:142, 2005.



Растяжимость сосудов и функции артериальной и венозной систем

РАСТЯЖИМОСТЬ СОСУДОВ

Важной характеристикой сосудистой системы является *растяжимость сосудов*. Растяжимость артерий позволяет им приспосабливаться к пульсирующему характеру кровотока и сглаживать периодические колебания давления во время систолы. Это обеспечивает постоянный и непрерывный ток крови в мельчайших сосудах периферических тканей.

Наиболее растяжимыми из всех сосудов являются вены. Даже небольшое увеличение венозного давления позволяет венам вмещать дополнительно от 0,5 до 1 л крови. Таким образом, вены выполняют *емкостную (резервуарную) функцию*, т.е. способны депонировать большое количество крови и выбрасывать ее в общий кровоток в любой момент, как только потребуются.

Единицы растяжимости сосудов. Обычно способность сосудов растягиваться характеризуется как степень увеличения объема сосуда при повышении давления на 1 мм рт. ст. в соответствии со следующей формулой:

$$\text{Растяжимость сосуда} = \frac{\text{Увеличение объема}}{\text{Увеличение давления} \times \text{Исходный объем}}$$

Например, если сосуд исходно содержит 10 мл крови, а при увеличении давления на 1 мм рт. ст. объем крови увеличивается на 1 мл, то растяжимость сосуда оценивается как 0,1 на 1 мм рт. ст., или 10% на 1 мм рт. ст.

Различия в растяжимости артерий и вен. Толщина и упругость артериальной стенки гораздо больше, чем венозной, поэтому растяжимость вен примерно в 8 раз больше, чем растяжимость артерий. Это означает, что при росте давления объем крови в венах в 8 раз больше, чем в артериях

соответствующего калибра. В малом круге кровообращения легочные вены имеют такую же растяжимость, как и вены большого круга кровообращения. Что касается легочных артерий, то давление в них обычно составляет 1/6 величины системного артериального давления, и растяжимость их, соответственно, в 6 раз выше, чем растяжимость артерий большого круга кровообращения.

ПОДАТЛИВОСТЬ СОСУДОВ

При исследовании гемодинамики иногда гораздо важнее знать *общий объем крови*, который может дополнительно вместиться в тот или иной отдел сосудистой системы при увеличении давления на 1 мм рт. ст., чем показатели растяжимости отдельных сосудов.

Способность сосуда, растягиваясь, вмещать дополнительный объем крови называют *податливостью*, или *резервной емкостью*, или *полной растяжимостью* сосуда. Податливость рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{Податливость сосуда} = \frac{\text{Увеличение объема}}{\text{Увеличение давления}}$$

Податливость и *растяжимость* — разные понятия. Хорошо растяжимый сосуд, наполненный небольшим объемом крови, имеет гораздо меньшую податливость, чем менее растяжимый сосуд, наполненный большим объемом крови, т.к. *податливость равна растяжимости, умноженной на объем*.

Податливость вены большого круга кровообращения в 24 раза больше, чем податливость соответствующей артерии, потому что вена в 8 раз более растяжима и объем вены в 3 раза больше, чем объем соответствующей артерии ($8 \times 3 = 24$).

КРИВЫЕ «ОБЪЕМ–ДАВЛЕНИЕ» АРТЕРИАЛЬНЫХ И ВЕНОЗНЫХ СОСУДОВ

В настоящее время взаимосвязь между давлением в кровеносном сосуде и его объемом или в каком-либо отделе сердечно-сосудистой системы выражается в виде *кривых «объем–давление»*. Сплошными линиями красного и синего цветов на **рис. 15–1** показаны кривые «объем–давление», характерные для артериальной и венозной систем соответственно. По красной кривой видно, что при наполнении артериальной системы взрослого человека (включая крупные сосуды, мелкие артерии и артериолы) 700 мл крови среднее артериальное давление равно 100 мм рт. ст. Однако если наполнение уменьшится до 400 мл, давление упадет до нуля.

В системе венозных сосудов в норме содержится от 2000 до 3500 мл крови. Потребуется дополнительно вместить несколько сотен миллилитров крови, чтобы изменить венозное давление только на 3–5 мм рт. ст. Этот факт объясняет, почему здоровому человеку можно ввести внутривенно 500 мл крови всего за несколько минут и без существенных изменений гемодинамики.

Усиление и ослабление симпатической стимуляции влияют на объем и давление крови как в артериальной, так и в венозной системе. На **рис. 15–1** показано влияние симпатических нервов сердца на кривые «объем–давление». Совершенно очевидно, что увеличение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, вызванное симпатической стимуляцией, приводит к увеличению давления при любом уровне наполнения артерий и вен. Уменьшение симпатической стимуляции, в свою очередь, вы-

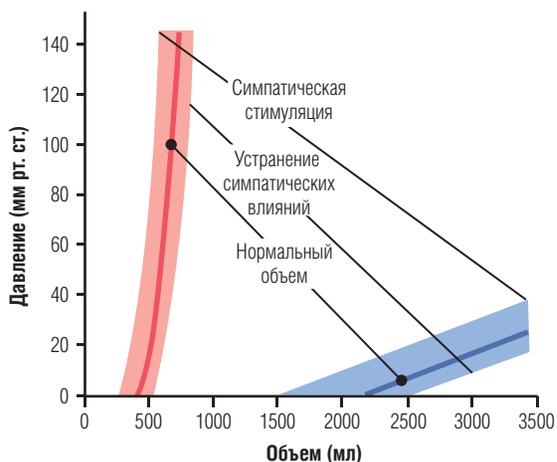


Рис. 15–1

Кривые «объем–давление» артерий (красный цвет) и вен (синий цвет) большого круга кровообращения. Показано влияние стимуляции и торможения симпатических нервов на систему кровообращения

зывает снижение давления при любом уровне наполнения артерий и вен. Таким образом, контроль тонуса сосудов с помощью симпатических нервов позволяет снижать объем одних сосудистых областей, перемещая кровь в другие сосудистые области. Так, например, увеличение тонуса сосудов большого круга кровообращения приводит к перемещению значительного объема крови к сердцу. Это является основным механизмом усиления сердечной деятельности.

Симпатический контроль емкости сосудистого русла особенно важен во время кровотока. Увеличение симпатического тонуса и уменьшение просвета сосудов, особенно вен, позволяют сосудистой системе нормально функционировать даже в том случае, если кровопотеря достигает 25% общего объема крови.

Медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки

Термин *медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки* означает, что первоначально в ответ на увеличение объема в кровеносном сосуде резко возрастает давление, но затем медленное, постепенное растяжение гладких мышц сосудистой стенки возвращает давление к нормальному уровню. Время, которое требуется для этого, исчисляется минутами и даже часами. На **рис. 15–2** отражено изменение давления в небольшом отрезке вены, изолированном с двух концов. Дополнительный объем крови, быстро введенный в отрезок вены, вызвал повышение давления с 5 до 12 мм рт. ст. Несмотря на то что кровь из вены не оттекала, давление сразу начало уменьшаться и через несколько минут понизилось до 9 мм рт. ст.

Другими словами, введение дополнительного объема крови вызвало развитие упругого напряжения в стенке вены. Однако затем волок-

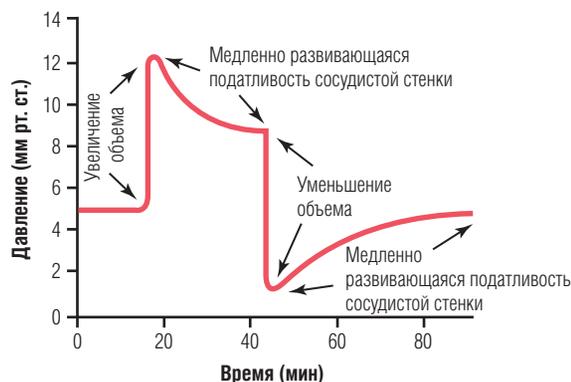


Рис. 15–2

Влияние на внутрисосудистое давление введения дополнительного объема крови в отрезок вены, а затем удаления избытка крови. Демонстрируется медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки

на гладких мышцах начали растягиваться до большей длины, и их напряжение начало уменьшаться. Данный эффект, характерный для гладкомышечной ткани, называют *релаксацией напряжения* (см. главу 8).

Медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки является важным механизмом, с помощью которого сосудистая система может вмещать большой дополнительный объем крови, когда это необходимо.

Обратный процесс постепенного увеличения напряжения сосудистой стенки в ответ на внезапное снижение внутрисосудистого объема позволяет сосудистой системе в течение нескольких минут или часов автоматически приспособиться к уменьшению объема крови вследствие значительной кровопотери.

ПУЛЬСОВЫЕ КОЛЕБАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

С каждым ударом сердца новая порция крови поступает в артерии. Если бы не упругая растяжимость артериальной системы, эта кровь протекла бы по периферическим сосудам только во время систолы, а во время диастолы кровоток прекратился бы. Способность артерий вмещать дополнительный объем крови приводит к уменьшению пульсовых колебаний кровотока вплоть до полного их исчезновения к тому времени, как кровь достигнет капиллярного русла. Таким образом, кровоток в тканях осуществляется непрерывно, с ничтожно малыми пульсовыми колебаниями.

На **рис. 15–3** представлена запись *пульсовых колебаний* артериального давления в восходящем



Рис. 15–3

Пульсовые колебания давления в восходящем отделе аорты

щем отделе аорты. У здоровых молодых людей максимальное, или *систолическое*, давление равно примерно 120 мм рт. ст., а минимальное, или *диастолическое*, давление — примерно 80 мм рт. ст. Разницу между систолическим и диастолическим давлением (около 40 мм рт. ст.) называют *пульсовым давлением*.

На величину пульсового давления влияют два основных фактора: (1) *ударный объем сердца*; (2) *податливость артерий*. Третий, менее важный фактор — это характер изгнания крови из сердца во время систолы.

Чем больше величина ударного объема, тем большее количество крови должно вместиться в артериальные сосуды во время каждого сердечного сокращения, следовательно, тем значительнее будет систолическое повышение и диастолическое снижение давления, что приведет к увеличению пульсового давления. И наоборот, чем меньше податливость артериальной стенки, тем большим окажется подъем давления при одном и том же ударном объеме крови, поступающем в артерии. На **рис. 15–4** показано, что пульсовое давление в пожилом возрасте может увеличиваться более чем в 2 раза по сравнению с нормой, т.к. артерии становятся жестче в результате *артериосклероза* и емкость их существенно уменьшается.

Таким образом, пульсовое давление определяется *отношением ударного объема к податливости артерий*. Любые изменения гемодинамики, которые влияют на эти два фактора, влияют также на величину пульсового давления:

$$\text{Пульсовое давление} \approx \frac{\text{Ударный объем}}{\text{Податливость артерий}}$$

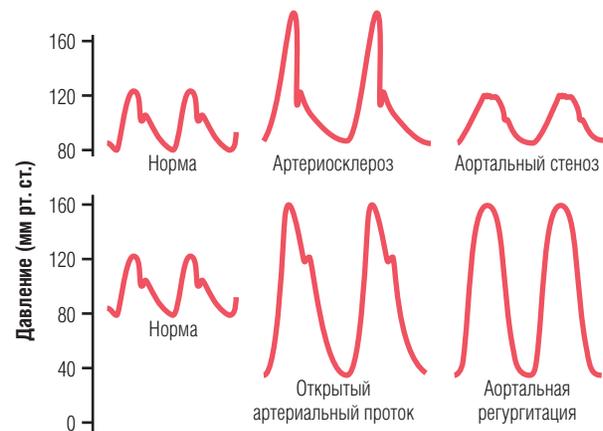


Рис. 15–4

Пульсовые колебания давления в аорте при артериосклерозе, аортальном стенозе, открытом артериальном протоке и аортальной регургитации

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РИСУНКА ПУЛЬСОВОГО КОЛЕБАНИЯ ДАВЛЕНИЯ

Многие нарушения гемодинамики приводят к изменению не только величины пульсового давления, но и *рисунка пульсового колебания давления*. Особенно значимыми нарушениями являются аортальный стеноз, открытый артериальный проток и аортальная регургитация. Запись артериального давления во всех этих случаях приведена на **рис. 15–4**.

При *аортальном стенозе* диаметр отверстия аортального клапана существенно уменьшается по сравнению с нормой. При этом пульсовое давление в аорте также уменьшается, поскольку происходит снижение кровотока через стенозированные клапаны.

При *открытом артериальном (боталловом) протоке* примерно 50% ударного объема крови, который из левого желудочка должен поступить в аорту, по широко открытому протоку сразу же поступает в легочную артерию и систему легочных сосудов. Это сопровождается значительным падением диастолического давления перед каждым следующим сердечным сокращением.

При *аортальной регургитации (недостаточности аортального клапана)* отсутствует или не полностью закрывается аортальный клапан. Следовательно, после каждого сердечного сокращения кровь, попавшая в аорту, тут же возвращается в левый желудочек. В результате во время диастолы аортальное давление падает до нуля. Кроме того, на кривой аортального давления отсутствует инцизура, т.к. аортальный клапан не закрывается.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПО ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АРТЕРИЯМ

Когда сердце во время систолы начинает перекачивать кровь в аорту, в первый момент растягивается только ее начальная часть, т.к. инерция крови, находящейся в аорте, предупреждает немедленный отток крови на периферию. Однако возросшее давление в начальной части аорты преодолевает инерцию, и волна, растягивающая стенку сосуда, распространяется дальше, как показано на **рис. 15–5**. Это явление называют *распространением пульсовой волны* в артериях.

Скорость распространения пульсовой волны в аорте в норме составляет от 3 до 5 м/сек, в крупных артериальных ветвях — от 7 до 10 м/сек, а в мелких артериях — от 15 до 35 м/сек. В целом чем больше податливость того или иного участка сосудистой системы, тем меньше скорость распространения пульсовой волны, поэтому скорость распространения пульсовой волны в аорте гораздо ниже, чем в дистальных отделах артери-

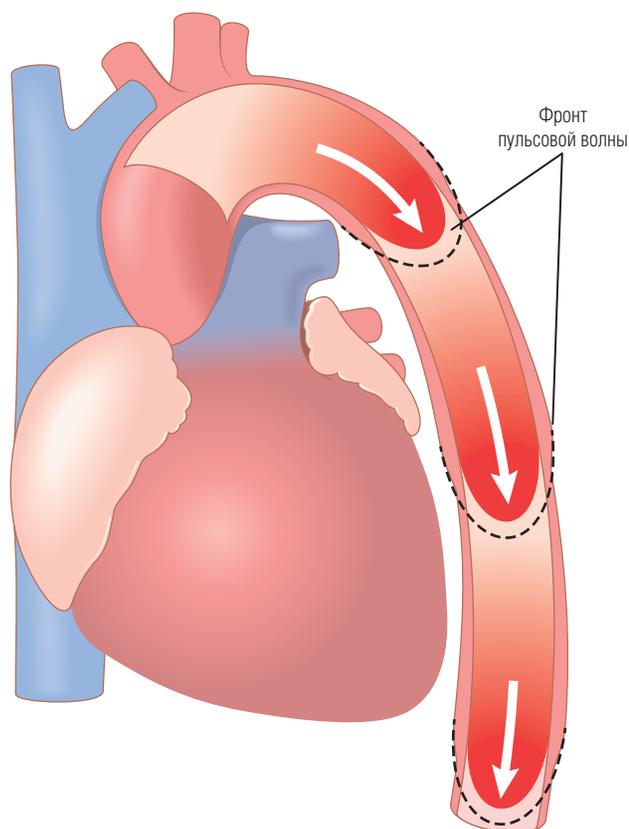


Рис. 15–5

Последовательные стадии распространения пульсовой волны (стрелки) вдоль аорты

альной системы, где мелкие артерии отличаются меньшей податливостью сосудистой стенки. В аорте скорость распространения пульсовой волны в 15 раз меньше, чем скорость кровотока, т.к. распространение пульсовой волны представляет собой особый процесс, лишь незначительно влияющий на продвижение всей массы крови вдоль сосуда.

Сглаживание пульсовых колебаний давления в мелких артериях, артериолах и капиллярах. На **рис. 15–6** показаны типичные изменения пульсового колебания давления по мере того, как пульсовая волна проходит по периферическим сосудам. Особое внимание следует обратить на три нижние кривые, где интенсивность пульсаций в мелких артериях, артериолах и капиллярах становится все меньше. В действительности пульсовые колебания стенки капилляра наблюдаются, когда резко увеличена пульсация в аорте или предельно расслаблены артериолы.

Снижение амплитуды пульсаций в периферических сосудах называют *сглаживанием* (или *демпфированием*) пульсовых колебаний. К этому приводят две основные причины: (1) сосудистое сопротивление кровотоку; (2) податливость сосудистой стенки. Сосудистое сопротивление

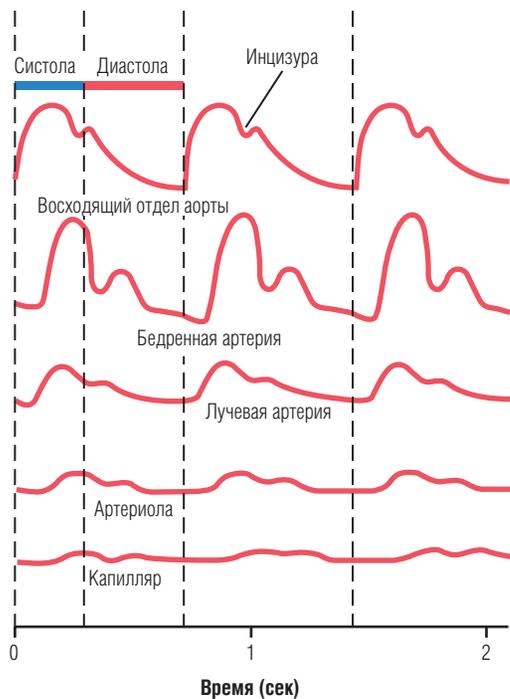


Рис. 15-6

Изменение пульсового колебания давления в сосудах по мере распространения пульсовой волны на периферию

способствует сглаживанию пульсовых колебаний стенки сосуда, потому что все меньший объем крови продвигается вслед за фронтом пульсовой волны. Чем больше сосудистое сопротивление, тем больше препятствий для объемного кровотока (и меньше его величина).

Податливость сосудистой стенки также способствует сглаживанию пульсовых колебаний: чем больше податливость сосуда, тем больше нужно крови, чтобы вызвать пульсацию при прохождении фронта пульсовой волны. Таким образом, *степень сглаживания пульсовых колебаний прямо пропорциональна произведению сопротивления сосуда на податливость его сосудистой стенки.*

КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ

В ряде случаев при клиническом обследовании для измерения артериального давления применяют прямой метод измерения — в артерию пациента вводят специальный датчик. Однако чаще используют непрямой *аускультативный метод* измерения систолического и диастолического давления.

Аускультативный метод. На рис. 15-7 представлен аускультативный метод измерения систолического и диастолического артериального давле-

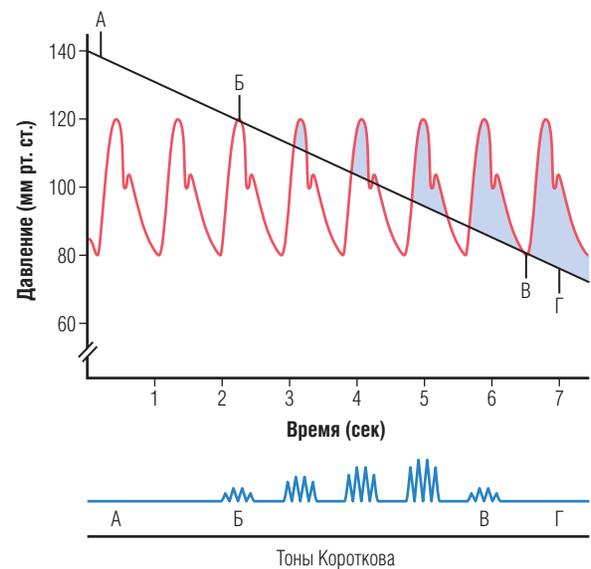
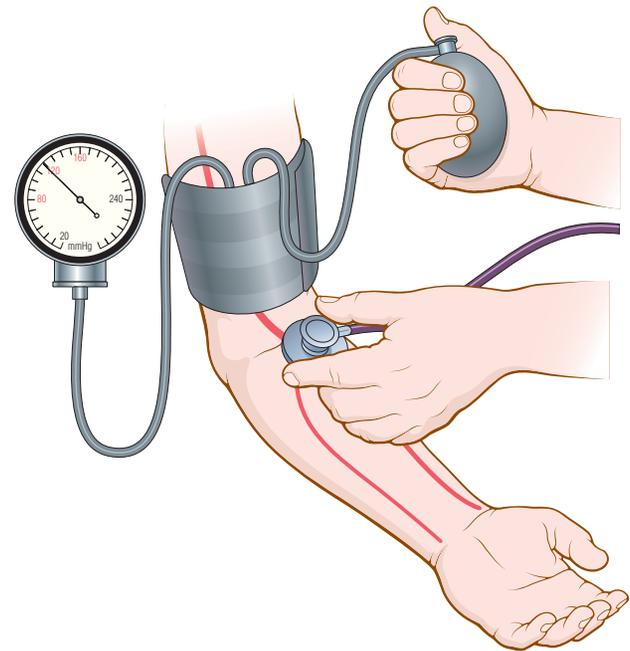


Рис. 15-7

Аускультативный метод измерения систолического и диастолического артериального давления



ния. Стетоскоп располагают в области локтевого сгиба над лучевой артерией. На плечо накладывают резиновую манжету для нагнетания воздуха. Все время, пока давление в манжете остается ниже, чем в плечевой артерии, стетоскоп не улавливает никаких звуков. Однако когда давление в манжете повышается до уровня, достаточного для перекрытия потока крови в плечевой артерии, можно услышать звуки, сопровождающие каждую пульсацию. Эти звуки известны как *тоны Короткова* (названы по фамилии русского врача Николая Короткова, описавшего их в 1905 г.).

Полагают, что главной причиной появления тонов Короткова является прорывание отдельных струй крови в частично перекрытом сосуде. При этом в сосуде, расположенном ниже места наложения манжеты, поток крови становится турбулентным и вызывает вибрацию, слышимую с помощью стетоскопа.

Для измерения артериального давления аускультативным методом давление в манжете сначала поднимают выше уровня систолического давления. Плечевая артерия при этом пережата таким образом, что кровоток в ней полностью отсутствует и тоны Короткова не слышны. Затем давление в манжете постепенно понижают.

Как только давление в манжете становится ниже уровня систолического давления (точка Б на рис. 15–7), кровь начинает прорываться через сдавленный участок артерии во время систолического подъема давления. В это время в стетоскопе слышны звуки, похожие на стук, возникающие синхронно с сердечными сокращениями. Давление в манжете во время появления первого звука принято считать равным систолическому давлению в артерии.

По мере снижения давления в манжете характер тонов Короткова меняется: они становятся более грубыми и громкими. Дальнейшее падение давления в манжете приводит к тому, что громкие тоны внезапно становятся приглушенными (точка В на рис. 15–7); давление в этот момент почти равно диастолическому (немного превышает уровень диастолического давления, измеренного с помощью внутриартериального катетера). Когда давление в манжете снизится еще на несколько миллиметров ртутного столба, артерия под манжетой уже не будет пережатой во время диастолы, т.е. условия, необходимые для появления звуков, исчезают, и тоны Короткова полностью прекращаются.

Как правило, клиницисты расценивают давление, при котором тоны Короткова перестают быть слышимыми, как диастолическое артериальное давление. Однако это не всегда так. Например, у пациентов с артериовенозным анастомозом для диализа или аортальной регургитацией тоны Короткова выслушиваются даже после полного выхода воздуха из манжеты.

Аускультативный метод измерения систолического и диастолического давления не является абсолютно точным. Ошибка может составить 10% по сравнению с прямым измерением артериального давления с помощью катетера.

Нормальный уровень артериального давления, измеренный аускультативным методом. На рис. 15–8 показаны нормальные уровни систолического и диастолического артериального давления в зависимости от возраста. Постепенное увеличение давления с возрастом объясняют возрастными

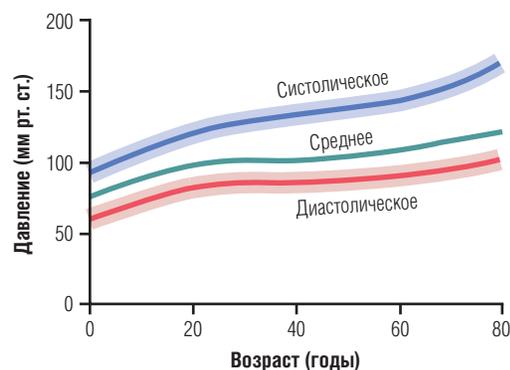


Рис. 15–8

Изменение систолического, диастолического и среднего артериального давления с возрастом. Розовый и голубой фоны вокруг красной и синей кривых обозначают области допустимых нормальных значений давления

изменениями механизмов, которые контролируют давление крови. В первую очередь почки ответственны за долговременную регуляцию артериального давления (см. главу 19). Как известно, функция почек заметно меняется с возрастом, особенно у людей старше 50 лет.

Заметное повышение систолического давления происходит у людей старше 60 лет. Дело в том, что артерии к этому времени становятся жесткими в результате развития атеросклероза и их растяжимость уменьшается. Кроме того, повышение систолического давления при атеросклерозе сочетается с увеличением пульсового давления, как объяснялось ранее.

Среднее артериальное давление. Среднее артериальное давление — это среднее значение показателей артериального давления, измеряемого миллисекунда за миллисекундой в течение сердечного цикла. Среднее артериальное давление не равно среднему арифметическому значений систолического давления и диастолического давления, поскольку при нормальном сердечном ритме большую часть сердечного цикла занимает диастола, соответственно, артериальное давление ближе к уровню диастолического давления, чем систолического. Таким образом, среднее артериальное давление на 60% определяется уровнем диастолического давления и на 40% — уровнем систолического давления.

Обратите внимание, что на рис. 15–8 среднее артериальное давление (зеленая кривая) у людей всех возрастных групп находится ближе к уровню диастолического давления. Однако при очень высокой частоте сердечных сокращений фаза диастолы занимает меньшую часть сердечного цикла, и среднее артериальное давление приближается к среднему арифметическому значений систолического давления и диастолического давления.

ВЕНЫ И ИХ ФУНКЦИИ

Вены обеспечивают продвижение крови по направлению к сердцу. Кроме того, они выполняют и другие функции, необходимые для нормального кровообращения. Особенно важна их способность к сокращению и расширению, что позволяет депонировать большее или меньшее количество крови в зависимости от потребностей гемодинамики. Периферические вены способствуют движению крови к сердцу благодаря так называемому *венозному насосу*, принимая таким образом участие в регуляции сердечного выброса (см. главу 20).

ЦЕНТРАЛЬНОЕ ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Чтобы понять разнообразные функции вен, необходимо прежде всего составить представление о венозном давлении и факторах, его определяющих. Из вен большого круга кровообращения кровь поступает в правое предсердие. Давление в правом предсердии называют *центральным венозным давлением*.

Давление в правом предсердии регулируется соотношением двух факторов: (1) способности сердца перекачивать кровь из правого предсердия и правого желудочка в малый круг кровообращения; (2) поступления крови из периферических вен в правое предсердие. Если сокращения правых отделов сердца усиливаются, давление в правом предсердии уменьшается. С другой стороны, любые факторы, которые ускоряют приток крови в правое предсердие из периферических вен, вызывают повышение давления в правом предсердии. Такими факторами могут быть: (1) увеличение общего объема крови; (2) увеличение тонуса крупных вен всех сосудистых областей организма и повышение периферического венозного давления; (3) расширение артериол, что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления и обеспечивает быстрый отток крови из артерий в вены.

Все факторы, которые регулируют давление в правом предсердии, регулируют также и сердечный выброс, т.к. количество крови, которое перекачивает сердце, зависит и от сократительной функции сердца, и от поступления крови к сердцу из периферических вен. Мы подробно обсудим регуляцию давления в правом предсердии в главе 20, которая посвящена регуляции сердечного выброса.

В норме давление в правом предсердии равно 0 мм рт. ст. (т.е. равно атмосферному давлению). В патологических случаях давление может увеличиваться до 20–30 мм рт. ст., например при сердечной недостаточности или после массив-

ного переливания крови, которое приводит к увеличению общего объема крови в организме и к избыточному поступлению крови к сердцу из периферических вен.

Нижний предел давления в правом предсердии — примерно от –3 до –5 мм рт. ст., что ниже уровня атмосферного давления. Таким же отрицательным является давление в грудной полости вокруг сердца. Давление в правом предсердии достигает такого низкого уровня, когда сердце усиленно перекачивает кровь или когда приток крови к сердцу уменьшен в результате большой кровопотери.

Сопротивление венозных сосудов и периферическое венозное давление

Крупные вены, особенно когда они растянуты, отличаются таким низким сопротивлением кровотоку, что им можно пренебречь. Однако, как показано на рис. 15–9, большинство крупных вен при подходе к грудной полости во многих участках сдавлены окружающими тканями, поэтому кровоток в этих участках затруднен.

Например, вены, идущие от верхних конечностей, сдавлены в месте их крутого изгиба поверх первого ребра. В венах шеи давление часто оказывается настолько низким, что атмосферное давление сдавливает их. И наконец, вены, проходящие в брюшной полости, часто сдавливаются не только внутрибрюшным давлением, но и разными органами, поэтому имеют овальный или щелевидный просвет. По этим причинам *крупные вены все-таки оказывают сопро-*

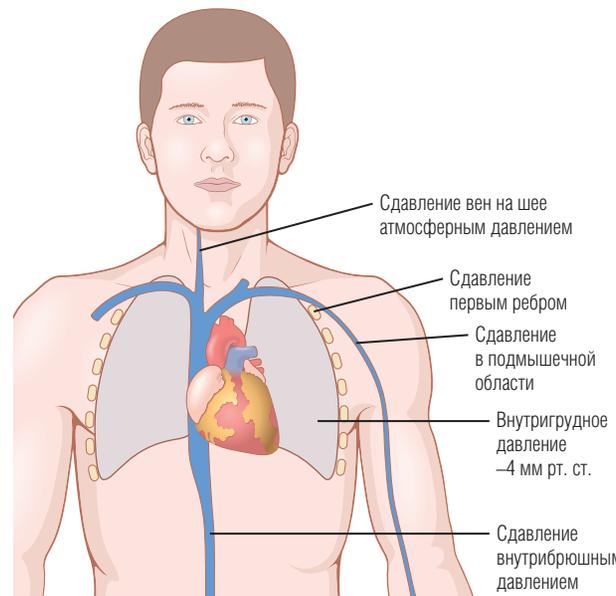


Рис. 15–9

Участки сдавления вен перед вхождением их в грудную полость

тивление кровотоку, и давление в мелких периферических венах у человека в горизонтальном положении обычно на 4–6 мм рт. ст. выше, чем давление в правом предсердии.

Влияние высокого давления в правом предсердии на периферическое венозное давление. Когда давление в правом предсердии становится больше нормального нулевого уровня, начинается движение крови обратно из предсердия в крупные вены. Вены при этом растягиваются и в участках, где были сдавлены, полностью открываются, когда давление в правом предсердии повышается на 4–6 мм рт. ст. Если давление в правом предсердии продолжает расти, наблюдается повышение давления и во всех периферических венах. Однако при сердечной недостаточности увеличение давления в правом предсердии на 4–6 мм рт. ст. вызвано резким ослаблением сердечной деятельности. В этом случае заметного увеличения периферического венозного давления не отмечается даже на ранних стадиях развития сердечной недостаточности, если больной находится в состоянии покоя.

Влияние внутрибрюшного давления на венозное давление в нижних конечностях. Давление в брюшной полости у человека в вертикальном положении в среднем равно +6 мм рт. ст. Оно может увеличиваться до +15 и +30 мм рт. ст. во время беременности, при больших опухолях, ожирении и асците. Когда внутрибрюшное давление увеличивается, давление в венах нижних конечностей должно повыситься еще больше, чтобы открыть абдоминальные вены и обеспечить кровоток от нижних конечностей к сердцу. Таким образом, если давление в брюшной полости равно +20 мм рт. ст., давление в бедренных венах должно быть не менее +20 мм рт. ст.

Влияние гравитационных сил на венозное давление

Когда сосуд, наполненный водой, контактирует с воздухом, давление на поверхности воды равно атмосферному давлению. Однако при погружении в воду давление увеличивается на 1 мм рт. ст. через каждые 13,6 мм расстояния. Дополнительное давление возникает за счет веса воды. Такое давление называют *гравитационным* (или *гидростатическим*) давлением.

Гравитационное давление возникает и в сосудистой системе человека благодаря весу крови, как показано на **рис. 15–10**. У человека в вертикальном положении давление в правом предсердии остается равным 0 мм рт. ст., т.к. сердце перекачивает всю кровь, поступающую по венам, и накопления крови в правом предсердии не происходит. Однако у взрослого человека, *стоящего неподвижно*, давление в венах стопы равно +90 мм рт. ст. благодаря весу крови, на-

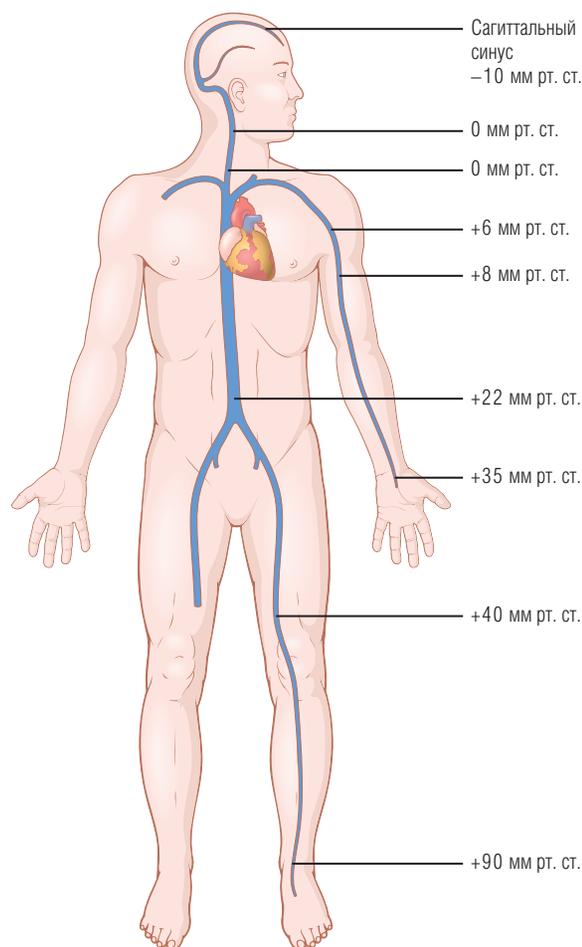


Рис. 15–10

Влияние гравитационных сил на венозное давление у человека в вертикальном положении

ходящейся в венах между стопой и сердцем. При этом венозное давление в других участках сосудистой системы устанавливается пропорционально уровню между 0 и 90 мм рт. ст.

В венах верхних конечностей давление на уровне первого ребра обычно равно +6 мм рт. ст., потому что подключичная вена, проходя поверх ребра, частично сдавливается. Гравитационное давление в венах опущенной руки определяется расстоянием от данной точки до первого ребра. Так, разница гравитационного давления между ребром и кистью руки составляет +29 мм рт. ст. Это давление нужно добавить к +6 мм рт. ст., что соответствует венозному давлению на уровне первого ребра, и сумма +35 мм рт. ст. покажет реальную величину давления в венах кисти.

Вены шеи у человека в вертикальном положении почти полностью спадаются под действием атмосферного давления. Спадение вен приводит к тому, что давление в них на всем протяжении до черепа остается равным нулю. Дело в том, что любое увеличение давления в венах шеи относительно нулевого уровня приводит к

открытию спавшихся вен, кровь оттекает, и вновь устанавливается нулевой уровень давления. И наоборот, любое уменьшение давления в венах шеи относительно нулевого уровня приводит к еще большему спадению вен. В результате сопротивление венозных сосудов возрастает, и давление вновь устанавливается на нулевом уровне.

Внутричерепные вены находятся в костной черепной коробке и поэтому не могут спадаться. Следовательно, в венозных синусах твердой мозговой оболочки давление отрицательное. В вертикальном положении человека венозное давление в верхней точке сагиттального синуса равно -10 мм рт. ст., поскольку действует гидростатическая «присасывающая» сила между венами свода черепа и основания черепа. Более того, если сагиттальный синус вскрыть во время хирургической операции, в венозную систему немедленно попадет воздух, что может привести к смерти от воздушной эмболии сердца.

Влияние гравитационных сил на артериальное давление. Гравитационный фактор влияет не только на венозное давление, но также на давление в периферических артериях и капиллярах. Например, если у человека в вертикальном положении среднее артериальное давление на уровне сердца равно 100 мм рт. ст., то давление в артериях стопы равно 190 мм рт. ст. Следовательно, когда мы утверждаем, что среднее артериальное давление в норме равно 100 мм рт. ст., это соответствует гравитационному уровню сердца, но не другому участку артериальной системы.

Клапаны вен, венозный насос и их влияние на венозное давление

Если бы не клапаны вен, давление в венах стопы под действием гравитационных сил у человека в вертикальном положении было бы постоянно на уровне $+90$ мм рт. ст. Однако каждый раз при движении, когда сокращаются мышцы нижних конечностей, они сдавливают вены, проходящие между мышцами или в самих мышцах. Кровь из сдавленных участков вен перетекает в соседние участки, но клапаны вен (рис. 15–11) организованы таким образом, что кровь может течь только по направлению к сердцу. Следовательно, каждый раз, когда происходит движение или хотя бы напряжение мышц конечностей, некоторое количество венозной крови проталкивается по направлению к сердцу.

Эта насосная система известна как *венозный* (или *мышечный*) насос. Его эффективность настолько велика, что в обычных условиях у идущего человека давление крови в венах стопы не превышает $+20$ мм рт. ст.

Если же человек стоит неподвижно, то венозный насос не работает, и венозное давление в

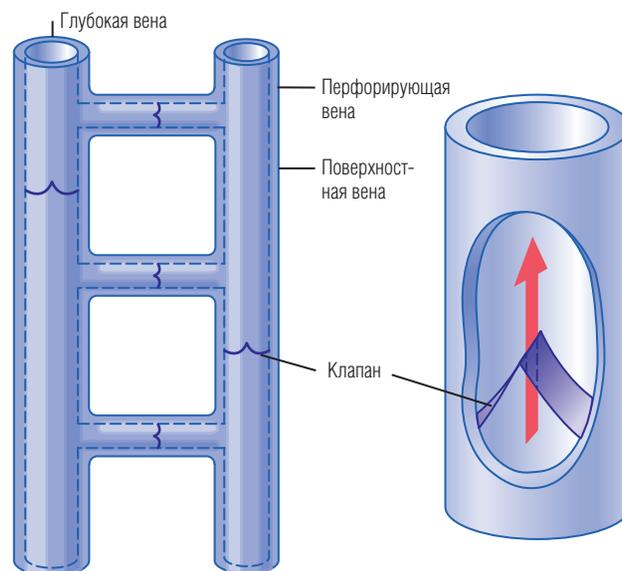


Рис. 15–11

Клапаны вен нижних конечностей

сосудах нижних конечностей за 30 сек увеличивается до полной гравитационной величины $+90$ мм рт. ст. Давление в капиллярах при этом тоже существенно увеличивается, что приводит к выходу воды из сосудистого русла в окружающие ткани. В результате нижние конечности отекают, а объем крови в сосудистой системе уменьшается. У человека, стоящего неподвижно в течение $15-30$ мин, объем крови может уменьшиться на $10-20\%$, что иногда приводит к обмороку (например, у солдат, которые вынуждены стоять по команде «смирно»). В такой ситуации помочь может периодическое сокращение мышц нижних конечностей и слабое сгибание их в коленных суставах, что активизирует работу венозного насоса.

Несостоятельность венозных клапанов приводит к варикозному расширению вен. Клапаны венозных сосудов часто становятся несостоятельными, а иногда даже разрушаются. Особенно часто это происходит, если перерастяжение вен под действием повышенного венозного давления продолжается в течение недель и месяцев. Например, это бывает во время беременности или в том случае, когда человек большую часть времени вынужден стоять. Растяжение вен приводит к увеличению площади поперечного сечения, но створки клапанов вен при этом не увеличиваются и не могут полностью перекрывать просвет сосудов.

Если возникает подобная ситуация, венозный насос оказывается неэффективным и давление в венах нижних конечностей увеличивается еще больше. Это приводит к еще большему растяжению вен, в результате функция клапанов полностью нарушается. Таким образом, у человека

развивается варикозное расширение вен, при котором под кожей нижней конечности видны большие взбухающие венозные узлы.

Если человеку с варикозным расширением вен приходится стоять дольше, чем несколько минут, давление в венах и капиллярах становится слишком высоким. Это приводит к выходу жидкости через сосудистую стенку в ткани и развитию постоянного отека конечности. Отек, в свою очередь, препятствует нормальной диффузии питательных веществ из капилляров к мышечным волокнам и клеткам кожи, поэтому мышцы становятся болезненными и слабыми, а кожа — гангренозной и изъязвленной. Предупредить развитие отека и его последствия помогает тугое бинтование ног эластическими бинтами или ношение компрессионных чулок.

Клинические методы оценки венозного давления. Очень часто уровень венозного давления можно оценить визуально, путем простого наблюдения за степенью расширения периферических вен, особенно вен шеи. Например, у спокойно сидящего человека вены шеи в норме никогда не бывают расширенными и наполненными кровью. Однако если давление в правом предсердии увеличено до +10 мм рт. ст., начинают взбухать вены, расположенные в нижней части шеи, а при увеличении давления до +15 мм рт. ст. все вены шеи переполнены кровью и взбухают.

Прямые методы измерения венозного давления и давления в правом предсердии. Венозное давление можно измерить с помощью специального датчика, введенного непосредственно в вену и соединенного с манометром. Единственным методом, позволяющим измерить давление в правом предсердии с большой точностью, является катетеризация правого предсердия по периферическим венам. В настоящее время измерение давления с помощью центрального венозного катетера проводят у больных кардиологических отделений для непрерывного наблюдения за состоянием насосной функции сердца.

Точка отсчета для измерения венозного давления и давления в других участках сосудистой системы. Ранее мы часто упоминали, что давление в правом предсердии равно 0 мм рт. ст., а артериальное давление — 100 мм рт. ст. Однако следует уточнить, какому гравитационному уровню сосудистой системы это давление соответствует. В системе кровообращения есть точка, в которой гравитационные силы, связанные с изменением положения тела в пространстве, существенно не влияют на уровень кровяного давления. Изменение давления в этой точке не превышает 1–2 мм рт. ст. Данная точка находится на уровне трехстворчатого клапана (рис. 15–12). Таким образом, все показатели кровяного давления, упомянутые в данном учебнике, соотносятся с уровнем давления в этой точке, которую называют *точкой отсчета для измерения давления*.

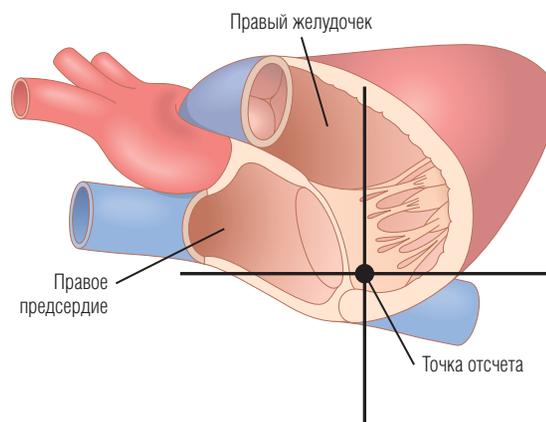


Рис. 15–12

Точка отсчета для измерения давления в системе кровообращения (расположена вблизи трехстворчатого клапана)

Отсутствие влияния гравитационных сил на давление крови в области трехстворчатого клапана можно объяснить тем, что сердце автоматически предупреждает любое изменение давления в этой точке. Происходит это следующим образом. Когда давление крови в области трехстворчатого клапана увеличивается по сравнению с нормой, правый желудочек наполняется избыточным объемом крови. При этом сердце начинает перекачивать кровь быстрее, чем обычно, и давление крови в области трехстворчатого клапана возвращается к нормальному среднему уровню. И наоборот, если давление падает, наполнение правого желудочка уменьшается. При этом насосная функция сердца снижается, и кровь задерживается в венозной системе до тех пор, пока давление в области трехстворчатого клапана не вернется на прежний уровень. Другими словами, *сердце осуществляет непрерывную регуляцию давления в области трехстворчатого клапана по механизму обратной связи*.

У человека, лежащего на спине, трехстворчатый клапан располагается ближе к передней поверхности грудной клетки (на расстоянии примерно 3/5 толщины грудной клетки от ее задней поверхности). Это и есть *нулевая точка отсчета для измерения давления у человека в горизонтальном положении*.

ЕМКОСТНАЯ ФУНКЦИЯ ВЕН

Более 60% общего объема крови находится в венозном отделе сосудистой системы (см. главу 14). Вены имеют возможность вмещать дополнительный объем крови, поэтому можно сказать, что венозный отдел выполняет *емкостную (резервуарную) функцию*.

Если артериальное давление падает в результате кровопотери, начинается генерация нервных импульсов в каротидном синусе и других рецепторных зонах, чувствительных к измене-

нию кровяного давления (см. главу 18). Это, в свою очередь, приводит к ответной генерации импульсов, идущих от головного мозга и спинного мозга к венам главным образом по симпатическим нервам. Происходит сужение вен, что способствует преодолению многих опасных последствий кровопотери. Так, даже после потери 20% общего объема крови система кровообращения может выполнять свои основные функции благодаря емкостной функции венозного русла.

ДЕПО КРОВИ

Некоторые отделы сосудистой системы являются настолько емкими и вместительными, что имеют даже специальное название — *депо крови*. Это такие органы и сосуды, как: (1) *селезенка*, способная резко уменьшиться в размерах и выделить в сосудистую систему до 100 мл крови; (2) *печень*, синусы которой могут выделить сотни миллилитров крови; (3) *крупные внутрибрюшные вены*, вклад которых в общий кровоток может составить 300 мл крови; (4) *подкожные венозные сплетения*, также способные добавить сотни миллилитров крови в общий кровоток. *Сердце и легкие*, хотя и не являются частью венозной емкостной системы, тоже должны рассматриваться как депо крови. Сердце, например, под действием симпатической стимуляции резко уменьшается в размерах и выбрасывает дополнительно 50–100 мл крови в общий кровоток. Вклад легких в поддержание объема циркулирующей крови достигает 100–200 мл в ответ на снижение давления в системе легочных сосудов.

Селезенка — депо эритроцитов. На рис. 15–13 видно, что в селезенке есть две отдельные области, где может накапливаться кровь: *венозные синусы и пульпа*. Синусы могут увеличиваться в объеме, как и любые другие части венозной системы, и депонировать цельную кровь.

В пульпе селезенки капилляры высокопроницаемы для всех компонентов крови, в т.ч. для эритроцитов. Кровь, проникая через стенку капилляра в трабекулярную сеть, формирует *красную пульпу*. Эритроциты задерживаются трабекулами, в то время как плазма поступает в венозные синусы, а затем идет в общий кровоток. Таким образом, красная пульпа селезенки является специфическим *резервуаром, содержащим большое количество эритроцитов*. Они могут попасть в общий кровоток за счет возбуждения симпатических нервов, вызывающих резкое сокращение селезенки и ее сосудов. По меньшей мере 50 мл эритроцитарной массы может оказываться в циркулирующей крови и повысить гематокрит на 1–2%.

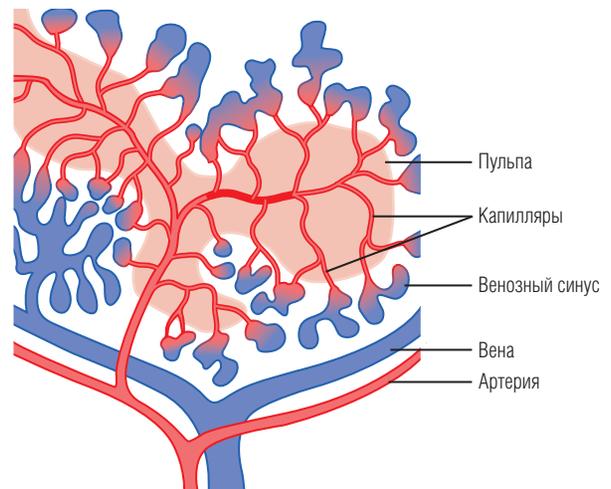


Рис. 15–13

Функциональные структуры селезенки

В других участках селезенки есть островки *белой пульпы*, представляющие собой скопления лейкоцитов. Здесь, как и в лимфатических узлах, продуцируются лимфоидные клетки. Белая пульпа является частью общей иммунной системы организма (см. главу 35).

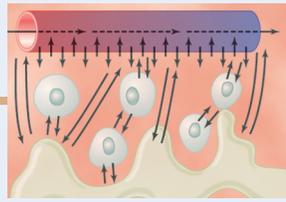
Обновление крови — удаление селезенкой старых эритроцитов. Прежде чем попасть из пульпы селезенки в венозные синусы, эритроциты должны протиснуться через узкие щелевидные пространства. Понятно, что хрупкие мембраны старых эритроцитов не могут выдержать такого воздействия. Именно поэтому большинство эритроцитов, которые разрушаются в организме, погибают в селезенке. После их разрушения остатки клеток и гемоглобин поглощаются и перевариваются ретикулоэндотелиальными клетками селезенки и затем используются организмом как питательные вещества.

Ретикулоэндотелиальные клетки селезенки. В пульпе селезенки есть много ретикулоэндотелиальных клеток, которые являются макрофагами. Стенка венозных синусов печени тоже выстлана подобными клетками. Макрофаги являются частью системы, очищающей кровь, как и ретикулоэндотелиальная система венозных синусов печени. Когда в кровь попадают различные инфекционные агенты, в частности бактерии, паразиты и др., селезенка быстро их удаляет, в т.ч. остатки разрушенных клеток, поэтому при хронических инфекционных заболеваниях селезенка увеличивается подобно лимфатическому узлу, осуществляя функцию очищения крови.

Литература

- Badeer HS. Hemodynamics for medical students. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 25:44, 2001.
 Bazigou E, Makinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. *Cell Mol Life Sci* 70:1055, 2013.
 Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res* 5:255, 2012.

- Guyton AC. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Hall JE. Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 22:s174, 1999.
- Hicks JW, Badeer HS. Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. *Am J Physiol* 262:R725, 1992.
- Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension* 46:185, 2005.
- Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 45:299, 2005.
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 45:1050, 2005.
- O'Rourke MF, Adji A. Noninvasive studies of central aortic pressure. *Curr Hypertens Rep* 14:8, 2012.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 45:142, 2005.



Микроциркуляция и лимфатическая система

Основная функция микроциркуляции — *транспорт питательных веществ к тканям и удаление метаболитов*. Мелкие артериолы контролируют кровоток в каждом участке капиллярной сети ткани, а тканевой метаболизм, в свою очередь, контролирует диаметр артериол. Таким образом, каждая ткань, как правило, регулирует свой собственный кровоток в зависимости от индивидуальных потребностей. Механизмы местной регуляции кровотока изложены в [главе 17](#).

Стенка капилляра очень тонкая. Она состоит из одного слоя эндотелиальных клеток и характеризуется высокой проницаемостью, поэтому обмен воды, питательных веществ, метаболитов между тканями и протекающей кровью происходит быстро и легко.

В периферическом отделе сосудистой системы насчитывается около 10 млн капилляров с общей обменной площадью от 500 до 700 м² (почти 1/8 площади футбольного поля), поэтому каждая клетка организма располагается не далее чем в 20–30 мкм от кровеносного капилляра.

СТРОЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО И КАПИЛЛЯРНОГО РУСЛА

Микроциркуляторное русло каждого органа в организме имеет специфическое строение и соответствует потребностям органа. Общим является то, что каждая питающая артерия, входя в орган, разветвляется 6–8 раз, прежде чем образуются мелкие *артериолы* с внутренним диаметром 10–15 мкм. Затем разветвляются артериолы (от 2 до 5 раз), в результате их диаметр уменьшается до 5–9 мкм.

Артериола имеет сравнительно толстую гладкомышечную стенку. Диаметр артериол может варьировать в широких пределах. В стенке *мет-*

артериолы (концевой артериолы) уже нет непрерывного мышечного слоя. Кольцевой слой гладких мышц встречается только в отдельных участках сосуда ([рис. 16–1](#)).

Там, где от метартериолы отходят истинные капилляры, волокна гладких мышц окружают начальный участок капилляра. Это так называемый *прекапиллярный сфинктер*, который может открывать и закрывать вход в капилляр.

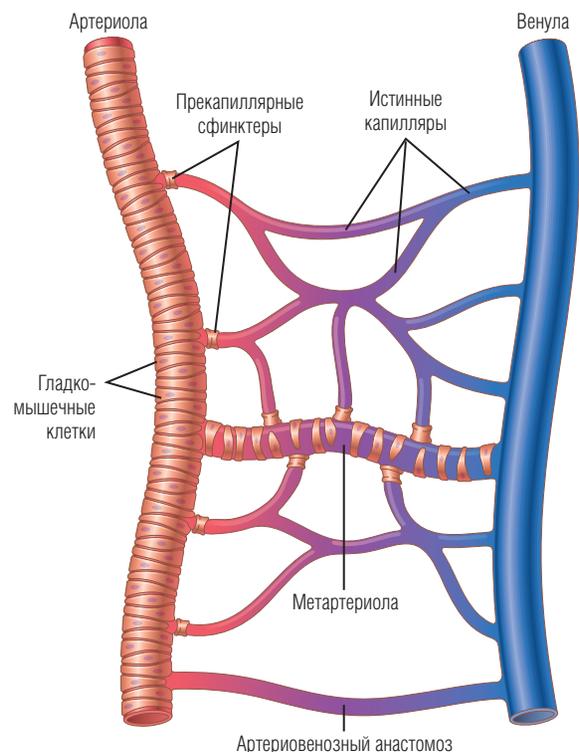


Рис. 16–1

Структуры микроциркуляторного русла

Венулы, как правило, крупнее артериол, но имеют более тонкий и слабый мышечный слой. Несмотря на это, венулы могут развивать значительное сокращение, поскольку давление в венулах гораздо ниже, чем в артериолах.

Такая типичная организация капиллярного русла встречается далеко не во всех частях сосудистой системы организма. Тем не менее есть общие особенности, связанные с выполнением одних и тех же функций. Самым важным является то, что метартериолы и прекапиллярные сфинктеры находятся в тесном контакте с окружающими тканями. Следовательно, интенсивность тканевого метаболизма посредством изменения таких показателей, как концентрация питательных веществ, конечных продуктов метаболизма, ионов водорода (H^+) и другие, может оказывать непосредственное воздействие на сосуды и контролировать местный кровоток в каждом отдельно взятом участке тканей.

Строение стенки капилляра. На рис. 16–2 показано ультрамикроскопическое строение стенки капилляра, которое характерно для большинства органов, но особенно для мышечной и соединительной тканей. Обратите внимание, что стенка капилляра состоит из одного слоя эндотелиаль-

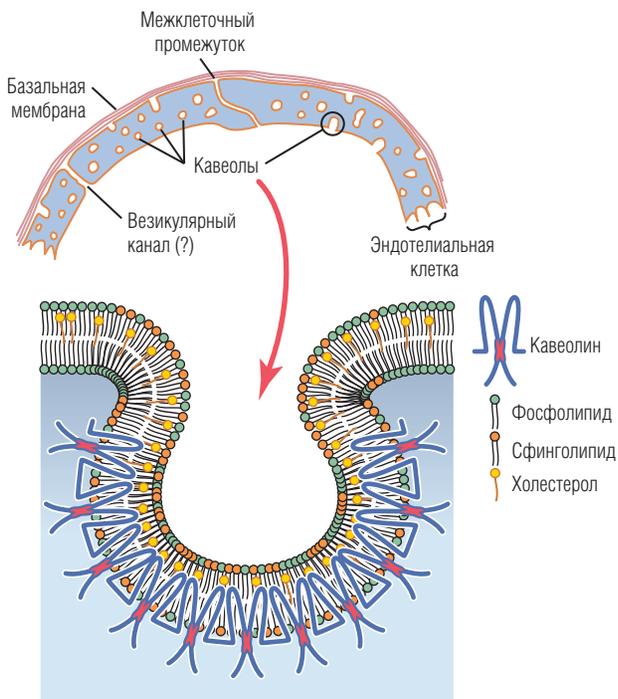


Рис. 16–2

Строение стенки капилляра. Обратите внимание на межклеточный промежуток между соседними эндотелиальными клетками. Полагают, что большинство водорастворимых веществ диффундируют через стенку капилляра по межклеточным промежуткам. Кавеолы, вероятно, играют определенную роль в транспорте макромолекул через клеточную мембрану. Кавеолы содержат белки кавеолины, которые, полимеризуясь, и формируют кавеолы совместно с холестеролом

ных клеток, расположенных на очень тонкой базальной мембране. Толщина стенки — всего 0,5 мкм. Внутренний диаметр капилляра (от 4 до 9 мкм) — достаточно широкий для продвижения по нему эритроцитов и других клеток крови.

Поры в мембране капилляра. На рис. 16–2 видно, что в стенке капилляра есть два типа микроскопических каналов, соединяющих внутренний просвет капилляра с окружающим пространством. Один из них представляет собой *межклеточный промежуток* — узкую изогнутую щель между соседними эндотелиальными клетками. В каждом межклеточном промежутке есть белковые мостики, соединяющие эндотелиальные клетки между собой, что, однако, не мешает свободному перемещению жидкости в этом пространстве. Ширина межклеточных промежутков в норме равна 6–7 нм (60–70 ангстрем), т.е. чуть меньше, чем диаметр молекулы альбумина.

Поскольку межклеточные промежутки расположены только между эндотелиальными клетками, в сумме они составляют всего 1/1000 общей площади поверхности стенки капилляра. Тем не менее скорость теплового движения молекул воды, а также ионов и низкомолекулярных веществ, растворимых в воде, так велика, что они легко диффундируют между просветом капилляра и окружающим пространством по межклеточным промежуткам.

В эндотелиальных клетках есть множество мельчайших везикул, называемых *кавеолами* («маленькими пещерками»). Кавеолы представляют собой инвагинации плазмалеммы, состоящие из олигомеров белка *кавеолина*, связанного с молекулами *холестерола* и *сфинголипидов*. Точная функция кавеол в настоящее время не ясна; полагают, что они играют определенную роль в *эндоцитозе* (процессе, с помощью которого клетки поглощают частицы из внеклеточной среды) и *транцитозе* (процессе, при котором макромолекулы перемещаются через эпителиоциты).

Кавеолы на поверхности клеток могут быть заполнены плазмой или внеклеточной жидкостью, содержащей белки плазмы. Кавеолы могут медленно двигаться через эндотелиальную клетку и, сливаясь, формировать везикулярные каналы (см. рис. 16–2).

Поры специального типа, обнаруженные в капиллярах некоторых органов. Поры в капиллярах некоторых органов имеют следующие особенности, связанные со специфическими потребностями органа.

1. В капиллярах *головного мозга* между эндотелиальными клетками имеются главным образом плотные контакты, по которым к тканям или от тканей мозга могут проходить только самые маленькие молекулы, такие как вода, кислород, двуокись углерода.

2. В капиллярах *печени* наоборот: промежутки между эндотелиальными клетками настолько велики, что все компоненты плазмы крови, включая белки, могут выходить из капиллярного русла в ткани.
3. В капиллярах *желудочно-кишечного тракта* размеры пор имеют среднюю величину по сравнению с капиллярами мышц и печени.
4. В *эндотелиальных клетках клубочковых капилляров почек* есть большое количество маленьких овальных «окошечек», которые называются *фенестрами*. Сквозь них фильтруются низкомолекулярные вещества и ионы (исключая крупномолекулярные белки плазмы). Таким образом, фильтрация происходит прямо через клетки эндотелия, минуя межклеточные промежутки.

КРОВОТОК В КАПИЛЛЯРАХ И ВАЗОМОЦИЯ

Обычно в капиллярах непрерывного тока крови не бывает, т.е. кровоток в этих сосудах имеет прерывистый характер: каждые несколько секунд или минут он появляется и прекращается. Причиной этого является *вазомоция* — попеременное сокращение и расслабление метартериол и прекапиллярных сфинктеров (а иногда даже мелких артериол).

Регуляция вазомоции. Главный фактор, который влияет на степень открытия и закрытия метартериол и прекапиллярных сфинктеров, — это концентрация *кислорода* в тканях. Когда степень потребления кислорода тканями возрастает и концентрация кислорода снижается по сравнению с нормой, кровоток в капиллярах возобновляется чаще, а его продолжительность увеличивается. Это позволяет снабжать ткани организма большим количеством кислорода (а также питательных веществ) из протекающей по капиллярам крови. Действие данного фактора, а также многих других, контролирующих местный кровоток в тканях, обсуждается в [главе 17](#).

Общие функции капиллярной системы. Несмотря на то что кровоток в капиллярах носит прерывистый характер, количество капилляров в тканях настолько велико, что в целом все показатели капиллярного кровообращения усредняются. Это значит, что в капиллярном русле каждого органа наблюдаются *средняя скорость кровотока*, *среднее давление в капиллярах* и *средняя скорость обмена веществ* между кровью и окружающей интерстициальной жидкостью. Далее в этой главе мы еще не раз вернемся к усреднению, но необходимо помнить, что усредненные показатели в действительности являются результатом функции миллионов отдельных капилляров, в

каждом из которых кровотоки периодически меняются в зависимости от потребностей окружающих тканей.

ОБМЕН ВОДЫ, ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ДРУГИХ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КРОВЬЮ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЬЮ

ДИФфуЗИЯ ЧЕРЕЗ СТЕНКУ КАПИЛЛЯРА

Наиболее важным механизмом обмена веществ между плазмой и интерстициальной жидкостью является *диффузия*. На [рис. 16–3](#) изображен этот процесс: пока кровь протекает вдоль капилляра, огромное количество молекул воды и растворенных в ней частиц диффундирует в ту и другую сторону через стенку капилляра, обеспечивая постоянное перемешивание интерстициальной жидкости и плазмы.

В основе диффузии лежит *тепловое движение молекул воды и растворенных в ней веществ*, во время которого молекулы и ионы хаотично движутся то в одном направлении, то в другом, случайно сталкиваясь друг с другом.

Жирорастворимые вещества диффундируют непосредственно через мембраны эндотелиальных клеток. Если вещества растворимы в жирах, они могут диффундировать прямо через клеточные мембраны независимо от наличия или отсутствия специальных пор или каналов. Такими веществами являются *кислород* и *двуокись углерода*. Поскольку эти вещества могут беспрепятственно проникать через стенки капилляра всех сосудистых областей, транспорт их осуществляется во мно-

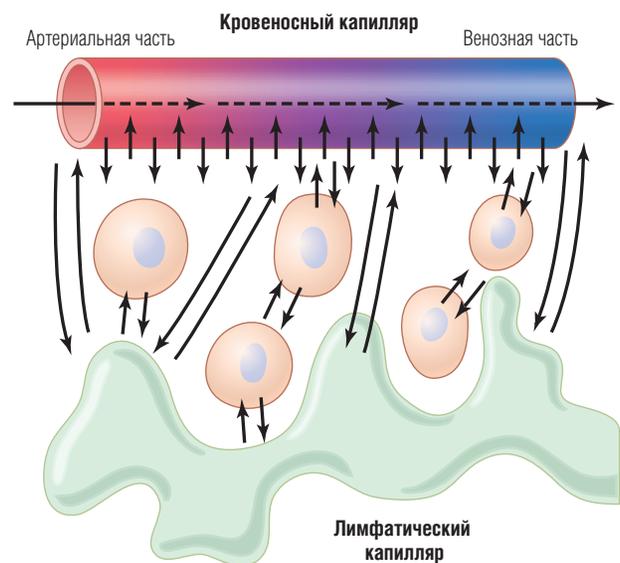


Рис. 16–3

Диффузия молекул жидкости и растворенных в ней веществ между капилляром и интерстициальным пространством

го раз быстрее, чем транспорт нерастворимых в жирах веществ, например глюкозы и ионов натрия (Na^+), которые могут проходить только через специальные поры.

Водорастворимые вещества диффундируют через межклеточные поры в стенке капилляра. Многие вещества, необходимые тканям, растворимы в воде, но нерастворимы в жирах и не могут проходить через липидные мембраны эндотелиальных клеток. Такими молекулами являются прежде всего молекулы воды, а также ионы натрия, ионы хлора (Cl^-) и молекулы глюкозы. Несмотря на то что межклеточные промежутки в эндотелиальном слое составляют не более 1/1000 общей площади поверхности капилляров, скорость теплового движения молекул в этих узких пространствах настолько велика, что даже такой небольшой площади оказывается достаточно для массивной диффузии воды и водорастворимых веществ. Чтобы дать читателю представление о скорости диффузии этих веществ, скажем, что скорость диффузии молекул воды через стенку капилляра примерно в 80 раз больше, чем скорость движения самой плазмы по капилляру.

На скорость диффузии влияют размеры молекул. Ширина межклеточных промежутков в стенке капилляра составляет от 6 до 7 нм, что примерно в 20 раз больше молекулы воды, которая является наименьшей из молекул, в норме проходящих через поры капилляров. Размеры молекул белков плазмы несколько больше, чем ширина пор. Другие вещества (ионы натрия, ионы хлора, глюкоза, мочевины) имеют промежуточные размеры. Таким образом, проницаемость капилляров для разных веществ разная и зависит от размера их молекул.

В табл. 16–1 приведены данные об относительной проницаемости пор капилляров в скелетных мышцах для наиболее часто встречающихся веществ. Так, например, проницаемость для молекул глюкозы равна 0,6 по сравнению с проницаемостью для молекул воды, в то время как проницаемость для молекул альбумина очень низкая, всего 0,001 по сравнению с проницаемостью капилляров для молекул воды.

Однако следует учитывать, что проницаемость капилляров в разных тканях имеет существенные различия. Например, печеночные синусоиды проницаемы даже для белков плазмы, которые проходят через стенку капилляра так же легко, как вода и другие вещества. Проницаемость клубочковых капилляров почек для воды и электролитов в 500 раз выше, чем проницаемость капилляров скелетных мышц. Однако это не относится к белкам плазмы, для которых клубочковые капилляры так же мало проницаемы, как и капилляры других органов и тканей. Когда мы будем изучать функцию различных

Табл. 16–1

Относительная проницаемость капилляров скелетных мышц для молекул разной величины*

Вещество	Молекулярная масса	Проницаемость
Вода	18	1
Хлорид натрия	58,5	0,96
Мочевина	60	0,8
Глюкоза	180	0,6
Сахароза	342	0,4
Инулин	5000	0,2
Миоглобин	17 600	0,03
Гемоглобин	68 000	0,01
Альбумин	69 000	0,001

* Rappenhimer JR. Passage of molecules through capillary walls. *Physiol rev* 33:387, 1953.

органов в других разделах учебника, станет ясно, почему некоторым органам, например печени, нужна высокая проницаемость капилляров для обмена питательных веществ между кровью и гепатоцитами, или почкам — для фильтрации большого объема жидкости и формирования мочи.

На скорость диффузии через стенку капилляра влияет разность концентраций. Скорость диффузии вещества через любую мембрану пропорциональна разности концентраций данного вещества по обе стороны мембраны. Чем больше разность концентраций данного вещества по обе стороны мембраны, тем интенсивнее движение вещества через мембрану преимущественно в одном направлении. Так, например, концентрация кислорода в крови, протекающей по капиллярам, обычно выше, чем в интерстициальной жидкости, поэтому большое количество кислорода движется из крови в ткани. И наоборот, концентрация двуокиси углерода в тканях выше, чем в крови, поэтому избыток двуокиси углерода движется в кровь и таким образом удаляется из тканей.

Скорость диффузии важнейших веществ через стенку капилляра настолько велика, что небольшой разницы в концентрации достаточно для адекватного обмена между плазмой и интерстициальной жидкостью. Например, концентрация кислорода в интерстициальной жидкости у наружной поверхности капилляра лишь на несколько процентов отличается от его концентрации в плазме крови. Этой небольшой разницы достаточно, чтобы кислород переходил из крови в межклеточное пространство, удовлетворяя метаболические потребности тканей, которые в условиях активной деятельности организма составляют несколько литров кислорода за минуту.

ИНТЕРСТИЦИЙ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ

Примерно 1/6 общего объема тела приходится на межклеточные пространства, которые имеют общее название *интерстиций*. Жидкость, заполняющую это пространство, называют *интерстициальной (тканевой) жидкостью*.

Структура интерстициального пространства показана на **рис. 16–4**. Это пространство содержит плотные компоненты: (1) *пучки коллагеновых волокон*; (2) *филаменты протеогликана*.

Пучки коллагеновых волокон имеют большую длину, являются особо прочными и обеспечивают значительную часть упругости тканей.

Филаменты протеогликана представляют собой очень тонкие свернутые или перекрученные молекулы, состоящие на 98% из *гиалуроновой кислоты* и на 2% из белка. Эти молекулы настолько тонкие, что не видны в световой микроскоп и с трудом определяются даже при электронной микроскопии. Тем не менее они формируют плотную мелкоячеистую сеть, похожую на войлок.

Гель в интерстициальном пространстве. Жидкость интерстициального пространства образуется путем фильтрации и диффузии из просвета капилляров. Интерстициальная жидкость содержит все компоненты плазмы, кроме белков, поскольку белки, как правило, не могут выйти из капилляров. Интерстициальная жидкость задерживается главным образом в микроскопических пространствах между молекулами протеогликана.

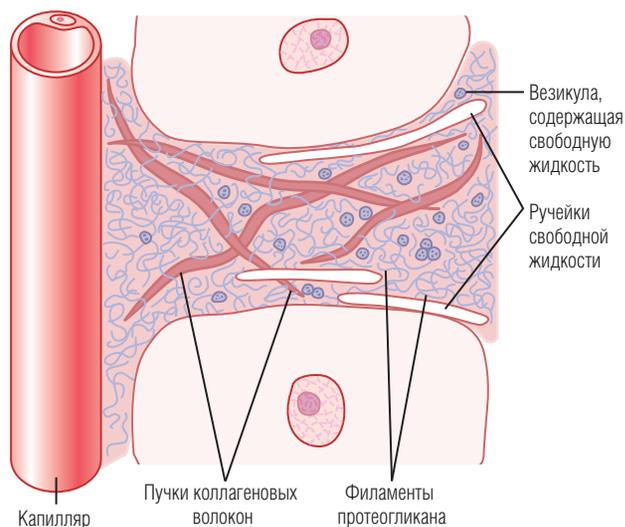


Рис. 16–4

Структура интерстиция. Все пространство между пучками коллагеновых волокон заполнено филаментами протеогликана. Встречаются везикулы и небольшие ручейки свободной жидкости

Вещество, образованное этими молекулами и жидкостью, захваченной ими, имеет свойства *геля*, и поэтому его называют *тканевым гелем*.

Из-за большого количества молекул протеогликана *жидкости трудно протекать* через тканевый гель, и она диффундирует через него. Это означает, что жидкость благодаря тепловому движению перемещается из одной точки в другую буквально молекула за молекулой, а не течет общим потоком, в котором участвует сразу много молекул.

Скорость диффузии через тканевый гель составляет 95–99% скорости диффузии в свободной жидкости. Поскольку расстояние между капиллярами и клетками тканей очень короткое, диффузия обеспечивает быстрый транспорт не только воды, но также электролитов, низкомолекулярных питательных веществ, метаболитов, двуокиси углерода и др.

Свободная жидкость в интерстиции. Несмотря на то что почти вся жидкость в интерстиции захвачена тканевым гелем, существуют отдельные маленькие *ручейки свободной жидкости* и *везикулы, содержащие свободную жидкость*. Эта жидкость не связана с молекулами протеогликана, поэтому течет свободно. Если в циркулирующую кровь ввести краситель, можно увидеть, как он течет в интерстиции маленькими ручейками, чаще всего вдоль коллагеновых волокон или клеточных мембран.

Количество свободной жидкости в тканях, как правило, невелико — не более 1%. И наоборот, когда в тканях формируется *отек*, количество *везикул и свободной жидкости значительно увеличивается*. В этом случае более половины объема жидкости в тканях представляет собой свободно текущую жидкость, не связанную с протеогликанами.

ЗАВИСИМОСТЬ ФИЛЬТРАЦИИ ОТ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО И КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЙ И КОЭФФИЦИЕНТА ФИЛЬТРАЦИИ

Гидростатическое давление в капиллярах способствует выходу воды и растворенных в ней веществ через стенку капилляра в интерстициальное пространство. И наоборот, осмотическое давление, создаваемое белками плазмы и называемое *коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови*, способствует движению жидкости из интерстициального пространства в кровь. Другими словами, коллоидно-осмотическое давление плазмы крови предотвращает уменьшение объема внутрисосудистой жидкости, поскольку препятствует выходу ее в интерстициальное пространство.

Особое значение имеет *лимфатическая система*, возвращающая в кровоток небольшое количество жидкости и белков, которые попали из крови в интерстиций.

Далее в этой главе мы обсудим механизмы, которые контролируют как процесс фильтрации в капиллярах, так и лимфоотток и таким образом регулируют соотношение объема плазмы и объема интерстициальной жидкости.

Гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление — это силы, определяющие движение жидкости через стенку капилляра. На рис. 16–5 показано действие 4 основных сил, которые определяют, будет ли жидкость переходить из крови в интерстиций или, наоборот, из интерстиция в кровь.

Эти силы назвали *силами Старлинга* в честь физиолога Эрнеста Старлинга (E. Starling), который первым подчеркнул их важное значение.

1. *Гидростатическое давление крови в капилляре* (P_K), которое способствует *выходу* жидкости из капилляров в межклеточное пространство.
2. *Гидростатическое давление интерстициальной жидкости* ($P_{ИЖ}$), которое способствует *входу* жидкости в капилляр, если оно положительное, и *выходу* жидкости из капилляра, если оно отрицательное.
3. *Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови* (π_P), которое способствует *входу* жидкости в капилляр.
4. *Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости* ($\pi_{ИЖ}$), которое способствует *выходу* жидкости из капилляра в межклеточное пространство.

Если сумма сил Старлинга, создающих *результатирующее фильтрационное давление* (P_F), положительная, то происходит *фильтрация жидкости* через стенку капилляра. Если сумма сил Старлинга отрицательная, то происходит *реаб-*

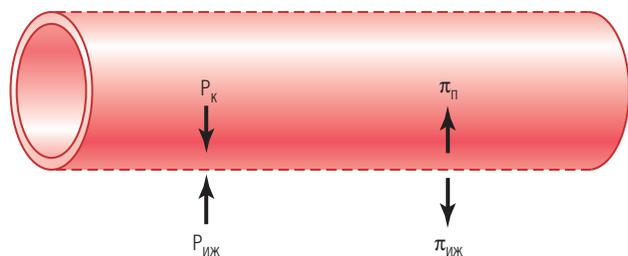


Рис. 16–5

Гидростатическое давление жидкости и коллоидно-осмотическое давление жидкости — это силы, которые обеспечивают перемещение жидкости как из капилляра, так и в него через поры в стенке капилляра. $P_{ИЖ}$ — гидростатическое давление интерстициальной жидкости; P_K — гидростатическое давление крови в капилляре; $\pi_{ИЖ}$ — коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости; π_P — коллоидно-осмотическое давление плазмы крови

сорбция жидкости из интерстициального пространства в капилляры. Величину P_F рассчитывают по следующей формуле:

$$P_F = P_K - P_{ИЖ} - \pi_P + \pi_{ИЖ}.$$

Результирующее фильтрационное давление в нормальных условиях имеет небольшую положительную величину (см. далее), поэтому в большинстве органов происходит фильтрация жидкости через стенку капилляра в интерстициальное пространство. Скорость фильтрации в тканях зависит от количества и размеров пор в стенке капилляра, а также от количества действующих капилляров. Все перечисленные факторы учитываются в виде *коэффициента фильтрации* (K_F). Коэффициент фильтрации отражает способность стенки капилляра фильтровать жидкость при данном результирующем фильтрационном давлении и выражается в мл/мин на 1 мм рт. ст. результирующего фильтрационного давления.

Фильтрацию жидкости в капиллярах рассчитывают по формуле:

$$\text{Фильтрация} = K_F \times P_F.$$

В следующем разделе мы подробно обсудим каждый из факторов, влияющих на скорость фильтрации.

ГИДРОСТАТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ КРОВИ В КАПИЛЛЯРЕ

Существуют различные методы, позволяющие оценить величину гидростатического давления крови в капилляре: (1) *прямое измерение методом канюлирования* (среднее давление в капиллярах равно 25 мм рт. ст., например в скелетных мышцах, кишечнике); (2) *непрямое измерение с помощью функционального теста* (среднее давление в капиллярах 17 мм рт. ст. в тех же органах).

Прямое измерение давления в капиллярах методом канюлирования.

Для измерения давления в капиллярах методом канюлирования стеклянную микропипетку вводят непосредственно в капилляр. Давление измеряют с помощью специальной микроманометрической системы. Таким методом было измерено давление в капиллярах в некоторых тканях животных, а также в крупных капиллярных петлях ногтевого ложа человека. Эти измерения показали, что в артериальной части капилляра давление крови равно 30–40 мм рт. ст., в венозной части капилляра — 10–15 мм рт. ст., а в средней части капилляра — около 25 мм рт. ст. В некоторых капиллярах, например в *клубочковых капиллярах почек*, давление, измеренное с помощью микропипетки, гораздо выше — примерно 60 мм рт. ст. *Перитубулярные капилляры почек*, напротив, отличаются низким давлением — в среднем 13 мм рт. ст. Таким образом,

давление в капиллярах различных тканей имеет разную величину и зависит от специфической функции ткани и ее физиологического состояния.

Изогравиметрический метод непрямого измерения давления в капиллярах с помощью функционального теста. На рис. 16–6 продемонстрирован изогравиметрический метод непрямого измерения давления в капиллярах, когда силы, способствующие выходу жидкости из капилляра и входу жидкости в капилляр, сбалансированы. На рисунке показан фрагмент кишечника, закрепленный в специальном устройстве и подвешенный к одному плечу аптекарских весов. Кровеносные сосуды кишечной стенки перфузируются кровью. Когда артериальное давление снижается, снижается и давление в капиллярах. Это приводит к абсорбции жидкости из кишечной стенки в кровь — и вес кишки уменьшается. В связи с этим немед-

ленно происходит смещение чаши весов. Чтобы предотвратить уменьшение веса кишки, венозное давление повышают на величину, достаточную для преодоления действия сниженного артериального давления (т.е. уравновесить чаши весов). Другими словами, давление в капиллярах поддерживается на постоянном уровне за счет одновременного (1) уменьшения артериального давления и (2) повышения венозного давления.

На графике в нижней части рисунка видно, что изменения артериального и венозного давления устранили всякое изменение веса перфузируемого органа. Линия артериального давления соединилась с линией венозного давления на уровне 17 мм рт. ст. Следовательно, давление в капиллярах находится на этом уровне, в противном случае будет происходить или фильтрация, или абсорбция жидкости. Таким образом, в соответствии с принципом «качелей» давление в капиллярах, измеренное с помощью функционального теста, равно примерно 17 мм рт. ст.

Давление в капиллярах, измеренное непрямым методом, меньше давления при измерении методом канюлирования. Главная причина такой разницы заключается в том, что в большинстве тканей фильтрация жидкости не полностью уравновешивается реабсорбцией, поскольку часть профильтрованной жидкости реабсорбируется в лимфатические сосуды. Особенностью гломерулярных капилляров почек является то, что из них непрерывно фильтруется очень большой объем жидкости (примерно 125 мл/мин), а реабсорбции не происходит.

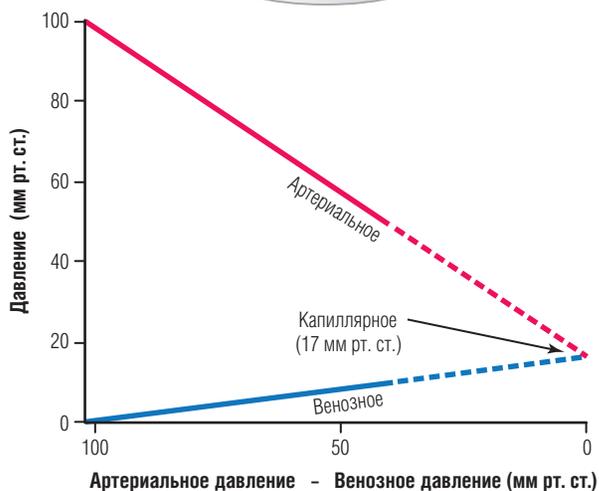
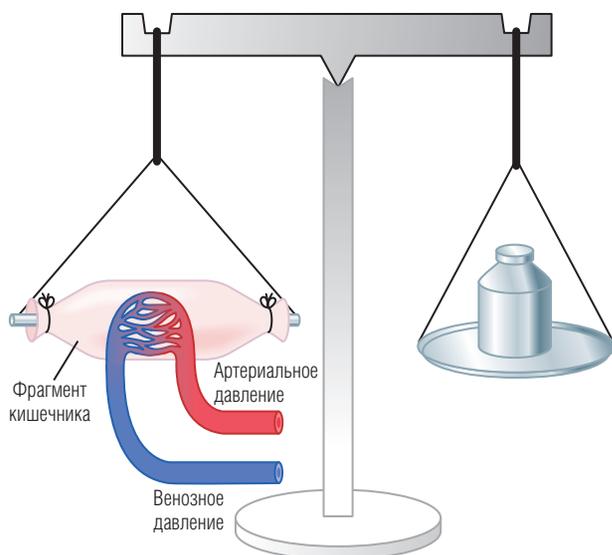


Рис. 16–6

Изогравиметрический метод непрямого измерения давления в капиллярах

ГИДРОСТАТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Существует несколько методов измерения давления интерстициальной жидкости, и все они дают разные результаты в зависимости от самого метода и вида ткани, в которой измеряют давление. В рыхлой подкожной ткани давление интерстициальной жидкости обычно на несколько миллиметров ртутного столба ниже, чем атмосферное давление, поэтому характеризуется как отрицательное. В тканях органов, имеющих фиброзную капсулу (например, в почках), давление интерстициальной жидкости в основном положительное, т.е. выше атмосферного давления. К методам, которые чаще всего используют при измерении давления интерстициальной жидкости, относят: (1) *метод канюлирования*; (2) *измерение с помощью капсулы*; (3) *измерение с помощью хлопчатобумажного фитилька*. Все три метода дают разные показатели давления интерстициальной жидкости даже в одной и той же ткани.

Измерение давления интерстициальной жидкости методом канюлирования. Для измерения этого давления можно использовать такую же микропипет-

ку, которую применяют для измерения давления в капиллярах. Кончик микропипетки имеет диаметр около 1 мкм, что в 20 раз превышает размер промежутков между молекулами протеогликанов в интерстиции. Следовательно, давление может быть измерено в довольно крупной ячейке интерстиция, которая содержит свободную жидкость. Измерения с помощью микропипетки показали, что давление интерстициальной жидкости таких довольно рыхлых тканях, как кожа, имеет величину от -2 до $+2$ мм рт. ст. В большинстве тканей давление интерстициальной жидкости в среднем немного меньше атмосферного давления.

Измерение давления свободной интерстициальной жидкости с помощью капсулы. Давление свободной интерстициальной жидкости в рыхлой подкожной ткани, измеренное с помощью имплантированной перфорированной капсулы диаметром 2 см, составляет в среднем -6 мм рт. ст. Однако применение капсулы меньшего размера дает результат, мало отличающийся от результата измерения с помощью микропипетки, — в среднем -2 мм рт. ст.

Измерение давления свободной интерстициальной жидкости с помощью хлопчатобумажного фитилька. Данный метод измерения заключается во введении в ткани небольшой тefлоновой трубочки, в просвете которой находятся примерно 8 хлопчатобумажных нитей. Такой хлопчатобумажный фитилек непосредственно контактирует с интерстициальной жидкостью и передает ее давление в тefлоновую трубочку, которое затем измеряют обычным манометром. Исследования этим методом показали, что в рыхлой подкожной ткани давление интерстициальной жидкости имеет величину от -1 до -3 мм рт. ст., т.е. является отрицательным.

Давление интерстициальной жидкости в плотных тканях. Некоторые ткани со всех сторон плотно окружены компактными структурами. Например, головной мозг находится в черепной коробке; почки заключены в прочную фиброзную капсулу; скелетные мышцы разделены фиброзными фасциями; ткани глазного яблока окружены плотной склерой. В большинстве таких тканей давление интерстициальной жидкости, измеренное различными методами, оказывается положительным. Однако во всех случаях давление интерстициальной жидкости меньше, чем давление среды, окружающей ткани внутри капсулы или костной полости.

Например, давление спинномозговой жидкости у животного, лежащего на боку, в среднем равно $+10$ мм рт. ст., в то время как *давление интерстициальной жидкости в тканях головного мозга* составляет от $+4$ до $+6$ мм рт. ст. В

почках давление под капсулой, которая окружает почку, равно примерно $+13$ мм рт. ст., в то время как *давление интерстициальной жидкости в тканях почки* — в среднем $+6$ мм рт. ст.

Учитывая, что давление, которое действует на кожу, — это атмосферное давление (которое считают равным 0), можно сформулировать общее правило для всех тканей: в норме давление интерстициальной жидкости на несколько миллиметров ртутного столба меньше, чем давление окружающей среды. В большинстве естественных полостей организма, где свободная жидкость находится в динамическом равновесии с интерстициальной жидкостью окружающих тканей, давление имеет отрицательную величину. Например, в плевральном пространстве -8 мм рт. ст., в синовиальном пространстве суставов от -4 до -6 мм рт. ст., в эпидуральном пространстве от -4 до -6 мм рт. ст.

Давление интерстициальной жидкости в рыхлых подкожных тканях обычно ниже атмосферного давления. Несмотря на то что разные методы измерения дают несколько различные результаты, мнение большинства физиологов сводится к тому, что в норме давление интерстициальной жидкости в рыхлых подкожных тканях ниже атмосферного и в среднем составляет -3 мм рт. ст.

Насосная функция лимфатической системы является основной причиной отрицательного давления в интерстиции. Лимфатическая система подробно обсуждается в этой главе далее, однако сейчас нужно понять, что именно эта система играет основную роль в создании отрицательного давления интерстициальной жидкости. Лимфатическая система является тем «дворником», который удаляет избыток воды и молекул белка, продукты разрушения клеток и другие частицы из межклеточных пространств. Обычно когда жидкость поступает в концевые лимфатические капилляры, стенки этих сосудов в течение нескольких секунд автоматически сокращаются и перекачивают лимфу в систему кровообращения. Благодаря этому создается отрицательное давление, которое может быть измерено в жидкости интерстициального пространства.

КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Белки плазмы создают коллоидно-осмотическое давление плазмы крови. В [главе 4](#) дана основная характеристика осмотического давления. Там подчеркивалось, что только те молекулы и ионы, которые не проходят через поры полупроницаемых мембран, участвуют в создании осмотического давления. Поскольку белки растворены в плазме и интерстициальной жидкости и не проходят через поры стенки капилляра, именно они от-

ответственны за величину осмотического давления по обе стороны стенки капилляра.

Чтобы отличать осмотическое давление, которое существует по обе стороны клеточной мембраны, от осмотического давления, которое существует по обе стороны стенки капилляра, последнее стали называть *коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови* (или *онкотическим давлением*). Термин *коллоидно-осмотическое давление* исторически возник из представления о том, что раствор белков является коллоидным раствором, хотя в действительности он является истинным молекулярным раствором.

Нормальная величина коллоидно-осмотического давления плазмы крови. Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови здорового человека в среднем равно 28 мм рт. ст. Из них 19 мм рт. ст. создается молекулами растворенных белков, а 9 мм рт. ст. — благодаря *эффекту Доннана* за счет осмотического давления натрия, калия и других катионов, связанных с белками плазмы.

Влияние различных белков плазмы на коллоидно-осмотическое давление плазмы крови. Белки плазмы представляют собой смесь, содержащую альбумин (средняя молекулярная масса 69 000), глобулины (молекулярная масса 140 000) и фибриноген (молекулярная масса 400 000). Из-за разницы в молекулярной массе этих белков количество молекул в 1 г глобулинов составляет только 1/2 количества молекул, содержащихся в 1 г альбумина, а в 1 г фибриногена содержится лишь 1/6 количества молекул, составляющих 1 г альбумина.

Таким образом, величина осмотического давления зависит от *количества молекул*, растворенных в жидкости, а не от массы этих молекул (см. главу 4). Далее в таблице приведены как концентрации разных белков в плазме крови (г/дл), так и вклад белка каждого типа в общее коллоидно-осмотическое давление плазмы крови ($\pi_{\text{П}}$).

	г/дл	$\pi_{\text{П}}$ (мм рт. ст.)
Альбумин	4,5	21,8
Глобулины	2,5	6,0
Фибриноген	0,3	0,2
ИТОГО	7,3	28,0

Из таблицы видно, что около 80% общего коллоидно-осмотического давления плазмы крови создается альбумином, 20% — глобулинами и ничтожно малая часть — фибриногеном. Таким образом, для поддержания динамического равновесия между жидкостью в капиллярах и тканях наиболее важное значение имеет альбумин.

КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Обычно размеры пор стенки капилляра меньше, чем размеры молекул белков, однако это спра-

ведливо не для всех пор, поэтому небольшое количество белков плазмы крови может проходить через поры стенки капилляра в интерстициальное пространство и путем трансцитоза из мелких сосудов. Общее содержание белков в 12 л интерстициальной жидкости организма немного больше, чем общее количество белков плазмы крови, но поскольку этот объем в 4 раза больше объема плазмы, концентрация белков интерстициальной жидкости в большинстве тканей составляет лишь 40% концентрации белков плазмы, т.е. примерно 3 г/дл. Легко рассчитать, что эта концентрация белков соответствует коллоидно-осмотическому давлению интерстициальной жидкости 8 мм рт. ст.

ОБМЕН ЖИДКОСТИ ЧЕРЕЗ СТЕНКУ КАПИЛЛЯРА

Теперь, когда известны основные факторы, обеспечивающие движение жидкости через стенку капилляра, выясним, каким образом поддерживается нормальное распределение объемов жидкости между плазмой крови и интерстицием.

В среднем давление крови в артериальной части капилляра на 15–25 мм рт. ст. выше, чем в венозной части. Благодаря этой разнице жидкость в артериальной части капилляра фильтруется из него, а в венозной части реабсорбируется обратно в капилляр. Таким образом, небольшое количество жидкости действительно течет через ткани из артериальной части к венозной.

Анализ сил, вызывающих фильтрацию в артериальной части капилляра. Средняя величина сил, действующих в *артериальной части капилляра*, следующая.

	мм рт. ст.
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	
Давление в капиллярах (артериальная часть капилляра)	30
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	3
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	8
ИТОГО	41
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови	28
ИТОГО	28
Суммарный эффект	
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	41
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	28
СИЛЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ФИЛЬТРАЦИЮ (В АРТЕРИАЛЬНОЙ ЧАСТИ КАПИЛЛЯРА)	13

Таким образом, за счет сил, действующих в артериальной части капилляра, создается *результатирующее фильтрационное давление* величиной 13 мм рт. ст., которое обеспечивает выход жидкости через поры капилляров в интерстиций. За время протекания крови по капиллярам примерно 1/200 плазмы фильтруется из артериальной части капилляра в интерстициальное пространство.

Анализ сил, вызывающих реабсорбцию в венозной части капилляра. Низкое давление крови в венозной части капилляра меняет соотношение сил в пользу реабсорбции, что видно из следующей таблицы.

	мм рт. ст.
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови	28
ИТОГО	28
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	
Давление в капиллярах (венозная часть капилляра)	10
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	3
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	8
ИТОГО	21
Суммарный эффект	
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	28
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	21
СИЛЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ (В ВЕНОЗНОЙ ЧАСТИ КАПИЛЛЯРА)	7

Таким образом, сила, вызывающая движение жидкости в капилляр (28 мм рт. ст.), оказывается больше силы, противодействующей реабсорбции (21 мм рт. ст.). Разница в 7 мм рт. ст. представляет собой *результатирующее реабсорбционное давление*, действующее в венозной части капилляра.

Результатирующее реабсорбционное давление заметно ниже, чем результирующее фильтрационное давление. Однако следует помнить, что венозных капилляров гораздо больше и проницаемость их выше, чем артериальных капилляров, поэтому меньшего результирующего реабсорбционного давления оказывается достаточно, чтобы обеспечить движение жидкости обратно в капиллярное русло.

В венозной части капилляра реабсорбируется примерно 90% объема жидкости, которая профильтровалась в артериальной части этого сосуда. Оставшиеся 10% оттекают по лимфатическим сосудам и также возвращаются в циркулирующую кровь.

РАВНОВЕСИЕ СТАРЛИНГА ДЛЯ ОБМЕНА ЖИДКОСТИ В КАПИЛЛЯРАХ

Более 100 лет назад Э. Старлинг показал, что в нормальных условиях жидкость по обе стороны стенки сосуда в большинстве капилляров находится в состоянии, близком к равновесному. Это значит, что количество жидкости, которое фильтруется в артериальной части капилляра, почти полностью соответствует количеству жидкости, которое затем возвращается в кровоток путем реабсорбции. Небольшое несоответствие объясняется тем, что некоторый объем жидкости возвращается в кровоток по лимфатическим сосудам.

Далее приведена таблица, демонстрирующая принцип равновесия Старлинга. В этой таблице для расчета используют *среднее функциональное давление в капиллярах*, величина которого по всей длине капилляра равна 17,3 мм рт. ст.

	мм рт. ст.
Среднее значение сил, способствующих выходу жидкости из капилляра	
Среднее давление в капиллярах	17,3
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	3,0
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	8,0
ИТОГО	28,3
Среднее значение сил, способствующих входу жидкости в капилляр	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови	28,0
ИТОГО	28,0
Суммарный эффект действия средних сил	
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	28,3
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	28,0
СИЛЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ВЫХОД ЖИДКОСТИ ИЗ КАПИЛЛЯРА (ЭФФЕКТИВНУЮ ФИЛЬТРАЦИЮ)	0,3

Итак, для всей капиллярной системы кровообращения отмечается состояние почти полного равновесия между силами, обеспечивающими выход жидкости из капилляров (28,3 мм рт. ст.), и силами, которые обеспечивают вход жидкости в капилляры (28,0 мм рт. ст.). Небольшое несоответствие между данными силами, составляющее 0,3 мм рт. ст., приводит к более интенсивной фильтрации жидкости в интерстициальное пространство по сравнению с реабсорбцией.

Небольшой избыток фильтрации из капилляров, называемый *эффективной фильтрацией*, в норме составляет 2 мл/мин для всего организма (за исключением почек). Этот небольшой объем жидкости возвращается в кровоток по лимфатическим сосудам.

КОЭФФИЦИЕНТ ФИЛЬТРАЦИИ В КАПИЛЛЯРАХ

В приведенном ранее примере небольшое несоответствие сил, вызывающих движение жидкости через стенку капилляра, равное 0,3 мм рт. ст., вызывает избыточную фильтрацию, составляющую 2 мл/мин для всего организма. Рассчитав этот показатель на 1 мм рт. ст., получим *коэффициент фильтрации в капиллярах*, который равен 6,67 мл/мин на 1 мм рт. ст. Это показатель скорости *эффективной фильтрации* для всего организма.

Коэффициент фильтрации в капиллярах также можно рассчитать для отдельных органов и тканей, выразив его в миллилитрах фильтрата за минуту на миллиметр ртутного столба, приходящегося на 100 г ткани. Так, коэффициент фильтрации в среднем равен 0,01 мл/мин/мм рт. ст./100 г ткани. Поскольку существуют огромные различия в проницаемости капилляров, коэффициент фильтрации в капиллярах варьирует более чем в 100 раз для разных тканей организма. Этот коэффициент очень низок в тканях головного мозга и в мышечной ткани, несколько выше — в подкожных тканях, довольно высокий — в кишечнике и чрезвычайно высок — в печени и почечных клубочках, где поры капилляров или широко открыты, или присутствуют в огромном количестве. Кроме того, широко варьирует и проницаемость стенки капилляра для белков.

Так, концентрация белков в интерстициальной жидкости мышечной ткани составляет около 1,5 г/дл, в подкожной ткани — 2 г/дл, в кишечнике — 4 г/дл, а в печени — 6 г/дл.

Нарушение равновесия сил, действующих на стенку капилляра. Если среднее давление в капиллярах выше 17 мм рт. ст., сила, способствующая фильтрации жидкости в межклеточное пространство, также становится больше. Так, увеличение среднего давления в капиллярах на 20 мм рт. ст. приводит к повышению результирующего фильтрационного давления с 0,3 до 20,3 мм рт. ст. В результате эффективная фильтрация жидкости в интерстициальное пространство увеличивается в 68 раз. Такая избыточная фильтрация жидкости требует увеличения лимфооттока в 68 раз, что в 2–5 раз превышает возможности лимфатической системы. В результате жидкость начинает накапливаться в интерстициальном пространстве и развивается отек.

И наоборот, если давление в капиллярах падает, реабсорбция жидкости в капилляры начинает преобладать над фильтрацией жидкости из капилляров. В результате объем крови в сосудах увеличивается за счет уменьшения объема интерстициальной жидкости. Различные варианты нарушения распределения объемов жидкости и

развитие отеков разного типа подробно обсуждаются в [главе 25](#).

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Лимфатическая система представляет собой дополнительный путь, по которому жидкость из интерстициального пространства поступает в кровь. Следует особо отметить, что только лимфатическая система способна выводить из тканевых пространств белки и другие высокомолекулярные вещества, которые не могут реабсорбироваться непосредственно в кровеносные капилляры. Возвращение белков в кровь из интерстициального пространства является важнейшей функцией, при нарушении которой человек может умереть в течение суток.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ

Почти все ткани организма имеют специальную систему лимфатических сосудов, которые отводят избыток жидкости непосредственно из интерстициального пространства. Исключением служат наружные слои кожи, центральная нервная система, эндомизиум мышц и кости. Однако даже в этих тканях есть мельчайшие интерстициальные канальцы, называемые *прелимфатическими канальцами*, по которым интерстициальная жидкость оттекает или в лимфатическую систему, или в спинномозговую жидкость (из тканей головного мозга), а затем непосредственно в кровь. Следует отметить, что лимфатические сосуды нижних конечностей и нижней части туловища формируют общий грудной проток, который затем впадает в венозную систему на уровне слияния левой внутренней яремной вены с левой подключичной веной, как показано на [рис. 16–7](#).

Лимфа от левой половины головы, левой руки и левой части грудной клетки также поступает в грудной проток, а затем в венозную систему. Лимфа от правой половины головы, правой руки и правой части грудной клетки оттекает в правый *лимфатический проток* (который существенно меньше, чем грудной проток). Правый лимфатический проток впадает в венозную систему на уровне слияния правой внутренней яремной вены с правой подключичной веной.

Концевые лимфатические капилляры и их проницаемость. Большая часть жидкости, которая фильтруется из *артериальной части кровеносного капилляра*, протекает в межклеточном пространстве и затем реабсорбируется в *венозной части кровеносного капилляра*. Однако примерно 10% фильтрата поступает в лимфатические капилляры и возвращается в кровь по лимфатическим

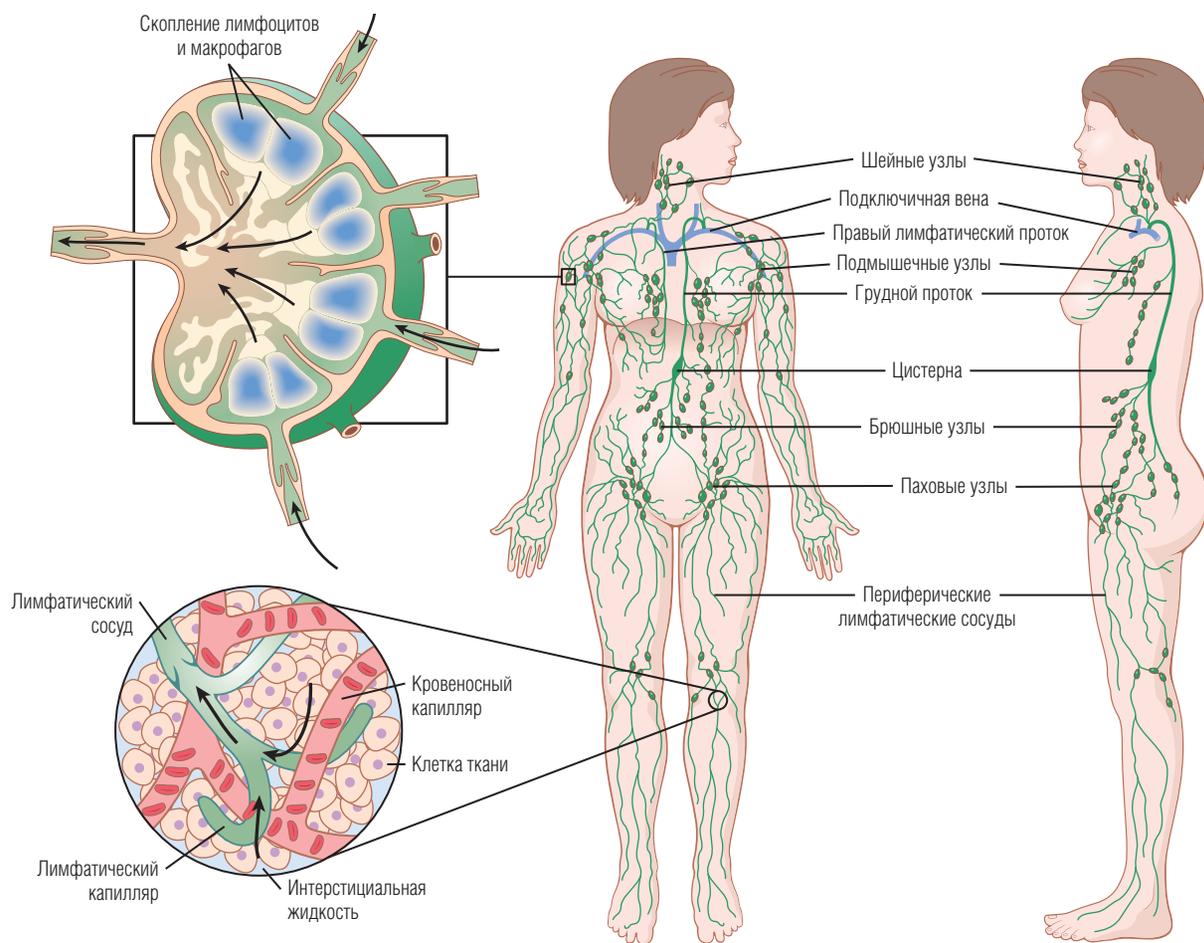


Рис. 16–7

Лимфатическая система. Стрелки указывают направление тока лимфы

сосудам. Общий объем лимфы, образующийся в организме, составляет не более 2–3 л в сутки.

Жидкость, которая возвращается в систему кровообращения по лимфатическим сосудам, имеет исключительно важное значение. Дело в том, что такие высокомолекулярные вещества, как белки, не могут абсорбироваться из тканей никаким другим способом. В то же время в лимфатических капиллярах они поступают практически беспрепятственно. Причиной этого является специфическое строение лимфатических капилляров, показанное на рис. 16–8. На рисунке видно, что эндотелиальные клетки лимфатических капилляров прикреплены к окружающей их соединительной ткани с помощью фиксированных (или заякоренных) филаментов. В месте контакта соседних эндотелиальных клеток их края перекрываются так, что образуются своего рода створки, способные свободно открываться внутрь лимфатического капилляра и таким образом выполнять функцию миниатюрных клапанов. Интерстициальная жидкость с находящимися в ней крупными частицами открывает клапаны и поступает прямо в лимфатический

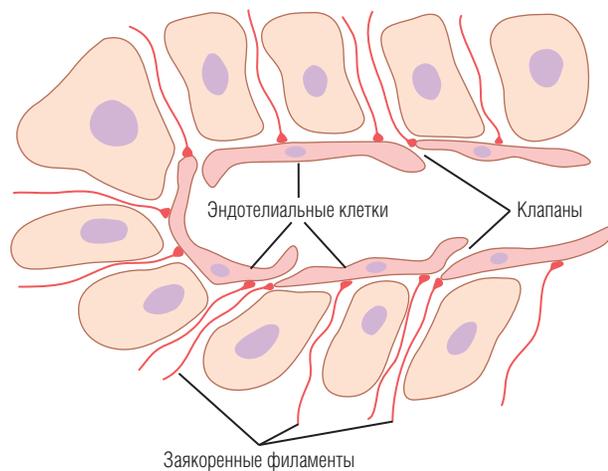


Рис. 16–8

Специальные структуры лимфатических капилляров, благодаря которым высокомолекулярные вещества поступают в лимфу

капилляр. Однако жидкость не может покинуть капилляр, т.к. обратный ток жидкости закрывает клапаны, плотно прижимая края клеток друг к другу. Таким образом, клапаны в лимфатиче-

ской системе имеются как в мельчайших конечных капиллярах, так и в более крупных лимфатических сосудах на всем их протяжении до места впадения в венозную систему.

ОБРАЗОВАНИЕ ЛИМФЫ

Лимфа образуется из интерстициальной жидкости, которая поступает в лимфатические капилляры. Следовательно, сначала лимфа имеет такой же состав, что и интерстициальная жидкость.

Концентрация белков в интерстициальной жидкости большинства тканей составляет примерно 2 г/дл, поэтому концентрация белков в оттекающей от этих тканей лимфе соответствует этой величине. Лимфа, образующаяся в печени, имеет более высокую концентрацию белков — около 6 г/дл, а лимфа кишечника — от 3 до 4 г/дл. Поскольку 2/3 объема лимфы образуется именно в печени и кишечнике, концентрация белков в лимфе общего грудного протока достигает 3–5 г/дл.

Лимфатическая система является также одним из главных путей оттока питательных веществ, особенно жиров, которые всасываются в желудочно-кишечном тракте (см. главу 66). Действительно, после приема пищи с высоким содержанием жиров их концентрация в лимфе грудного протока увеличивается иногда до 1–2%.

И наконец, даже такие крупные частицы, как бактерии, проникают между эндотелиальными клетками лимфатических капилляров и таким путем попадают в лимфу. Во время прохождения лимфы через лимфатические узлы эти частицы практически полностью удаляются и разрушаются (см. главу 34).

СКОРОСТЬ ДВИЖЕНИЯ ЛИМФЫ

Через грудной проток человека, находящегося в состоянии покоя, лимфа протекает со скоростью около 100 мл/час. Еще 20 мл лимфы поступает в систему кровообращения по другим лимфатическим сосудам. В целом объемная скорость движения лимфы составляет 120 мл/час, или от 2 до 3 л в сутки.

Влияние давления интерстициальной жидкости на движение лимфы. На рис. 16–9 показано влияние давления интерстициальной жидкости на ток лимфы у животных. Обратите внимание на очень низкий лимфоотток при более отрицательном давлении интерстициальной жидкости по сравнению с нормой: –6 мм рт. ст. Затем по мере увеличения давления до 0 мм рт. ст. (атмосферное давление) отток лимфы увеличивается более чем в 20 раз.

Итак, любые факторы, которые увеличивают давление интерстициальной жидкости, увели-

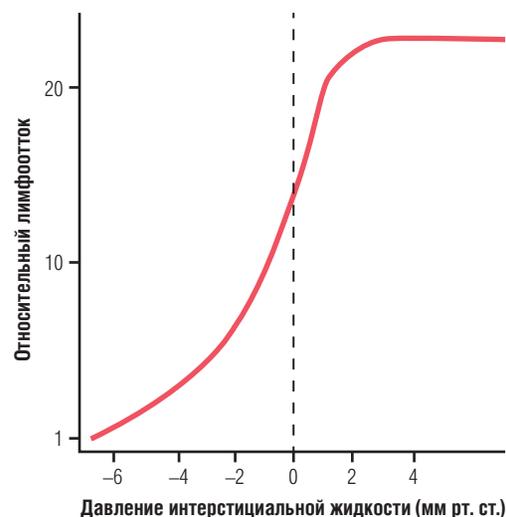


Рис. 16–9

Взаимосвязь между давлением интерстициальной жидкости и лимфооттоком в нижней конечности у собаки. Обратите внимание, что лимфоотток достигает максимальной величины, когда давление интерстициальной жидкости становится выше атмосферного давления (0 мм рт. ст.) (предоставлено Harry Gibson и Aubrey Taylor)

чивают также и отток лимфы, если лимфатические сосуды функционируют нормально. Такими факторами являются:

- увеличение гидростатического давления крови в капилляре;
- уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы крови;
- увеличение коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости;
- увеличение проницаемости капилляров.

Все эти факторы приводят к сдвигу равновесия, вызывая выход жидкости из капилляров в интерстиций. При этом происходит увеличение объема интерстициальной жидкости, увеличение давления интерстициальной жидкости, а также увеличение лимфооттока.

На рис. 16–9 показано, что при увеличении давления интерстициальной жидкости до 1–2 мм рт. ст. (т.е. выше нулевого уровня) дальнейшее увеличение лимфооттока прекращается, даже несмотря на продолжающийся рост давления. Дело в том, что увеличение давления интерстициальной жидкости вызывает не только поступление жидкости в лимфатические капилляры, но также и сдавление лимфатических сосудов, затрудняя отток лимфы. При высоком давлении эти два фактора почти полностью уравнивают друг друга. Лимфатический ток при этом достигает максимальной величины, что отражается в виде плато в верхней части кривой на рис. 16–9.

Лимфатический насос увеличивает ток лимфы. Во всех лимфатических сосудах имеются клапаны. На

рис. 16–10 показано типичное строение клапанов в собирательном лимфатическом сосуде, в который открываются лимфатические капилляры.

Киносъемка лимфатических сосудов у животных и человека показала, что наполнение жидкостью и растяжение собирательных и более крупных лимфатических сосудов приводит к автоматическому сокращению гладких мышц стенки сосуда. Более того, каждый сегмент лимфатического сосуда между последовательно расположенными клапанами действует как отдельный лимфатический насос. Небольшое наполнение сегмента приводит к его сокращению, за счет этого жидкость, открывая клапаны, поступает в следующий сегмент. Наполнение через несколько секунд следующего сегмента приводит к его сокращению. Так процесс сокращения продолжается во всех лимфатических сосудах, пока лимфа не вольется в кровеносную систему.

В крупных лимфатических сосудах, таких как грудной проток, лимфатический насос может создавать давление до 50 и даже до 100 мм рт. ст.

Насосная функция, создаваемая периодическим сдавливанием лимфатических сосудов извне. В дополнение к периодическому сокращению стенок лимфатических сосудов внешние факторы, вызывающие периодическое сдавливание лимфатических сосудов, тоже способствуют насосной функции.

Перечислим основные факторы в порядке их значимости:

- сокращение окружающих скелетных мышц;
- движение различных частей тела;
- пульсация артерий, расположенных вблизи лимфатических сосудов;
- периодическое сдавливание тканей организма извне (например, массаж).

Лимфатический насос становится очень эффективным во время физических упражнений. Лимфоотток при этом может увеличиваться в 10–30 раз. И наоборот, в состоянии покоя и мышечного расслабления лимфоотток становится медленным, почти нулевым.

шечного расслабления лимфоотток становится медленным, почти нулевым.

Насосная функция лимфатических капилляров. Концевые лимфатические капилляры также осуществляют насосную функцию в дополнение к насосной функции крупных лимфатических сосудов. Как объяснялось в главе ранее, стенка лимфатического капилляра прочно связана с клетками окружающих тканей с помощью фиксированных филаментов. Каждый раз, когда в тканях появляется избыток жидкости и начинается отек, филаменты растягивают стенку лимфатического капилляра, и жидкость поступает в концевые отделы капилляров через промежутки между эндотелиальными клетками. Затем, когда ткани сдавливаются внешними силами, давление в капиллярах увеличивается, приводя к плотному смыканию перекрывающихся краев эндотелиальных клеток, что похоже на закрытие клапанов. В результате лимфа из капилляров продвигается в собирательные лимфатические сосуды, вместо того чтобы возвращаться обратно в интерстиций через межклеточные промежутки.

Эндотелиальные клетки в лимфатических капиллярах также содержат несколько сократительных актиновых и миозиновых филаментов. В тканях некоторых животных (например, в крыльях летучих мышей) эти филаменты обеспечивают ритмические сокращения лимфатических капилляров наряду с ритмическими сокращениями мелких кровеносных и более крупных лимфатических сосудов. Таким образом, возможно, что и лимфатические капилляры вносят определенный вклад в общую насосную функцию лимфатической системы.

Общая характеристика факторов, определяющих лимфоотток. Все изложенное ранее позволяет сделать вывод, что движение лимфы определяют два главных фактора: (1) давление интерстициаль-

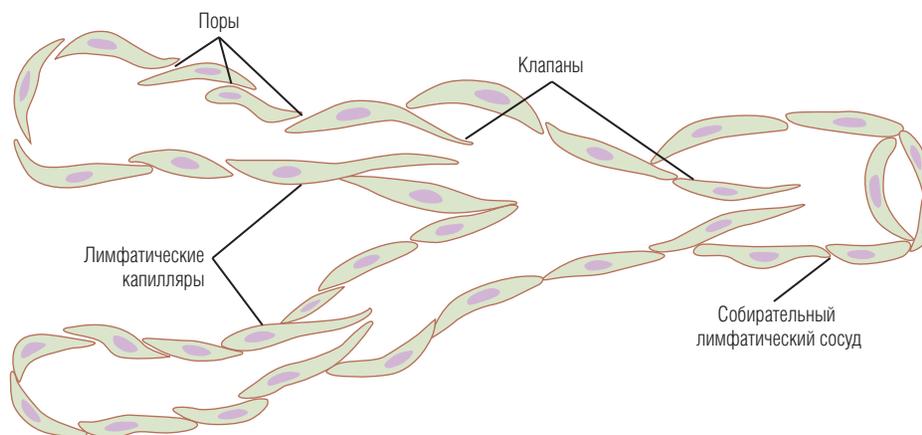


Рис. 16–10

Строение лимфатических капилляров и собирательных лимфатических сосудов (показаны клапаны)

ной жидкости; (2) активность лимфатического насоса. Следовательно, *скорость лимфооттока является результатом умножения давления интерстициальной жидкости на активность лимфатического насоса.*

РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОБЪЕМА И ДАВЛЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИИ В НЕЙ БЕЛКОВ

Итак, лимфатическая система функционирует как водосливный механизм, который возвращает в систему кровообращения избыток жидкости и белков из межклеточных пространств. Следовательно, лимфатическая система играет центральную роль в регуляции: (1) содержания белков в интерстициальной жидкости; (2) объема интерстициальной жидкости; (3) давления интерстициальной жидкости. Попытаемся объяснить, как взаимодействуют эти факторы.

Во-первых, вспомним, что небольшое количество белков постоянно проникает через стенку кровеносного капилляра в интерстиций. Такое незначительное количество белков не может вернуться в кровь в венозной части капилляра и накапливается в интерстициальной жидкости. Накопление белков, в свою очередь, приводит к повышению коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости.

Во-вторых, увеличение коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости сдвигает равновесие сил, действующих на стенку кровеносного капилляра, в пользу фильтрации жидкости из плазмы в интерстиций. Следовательно, благодаря осмотическому действию белков жидкость перемещается в интерстициальное пространство и вызывает повышение давления и объема интерстициальной жидкости.

В-третьих, увеличение давления интерстициальной жидкости значительно повышает скорость образования и движения лимфы. Это обеспечивает удаление избыточного количества интерстициальной жидкости и белков, накопившихся в интерстициальном пространстве.

Поскольку повышение концентрации белков приводит к увеличению объема и давления интерстициальной жидкости, возвращение избытка белков и жидкости в кровоток с участием лимфатической системы становится достаточным, чтобы уравновесить скорость поступления данных веществ из кровеносных капилляров в интерстиций. Таким образом, количественные показатели всех действующих факторов приходят в состояние устойчивого равновесия. Они остаются в устойчивом, сбалансированном состоянии, пока что-нибудь не приведет к новому

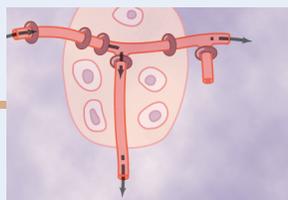
изменению скорости выхода белков и жидкости из кровеносных капилляров.

Отрицательное давление интерстициальной жидкости как фактор обеспечения механической целостности организма

Существует устоявшееся представление, что ткани организма удерживаются вместе за счет волокон соединительной ткани. Однако во многих участках тела волокна соединительной ткани или слабо выражены, или отсутствуют. Это наблюдается в тех областях, где происходит скопление одних тканей относительно других. Примером могут служить участки кожи на тыльной поверхности кисти или на лице. Однако даже в этих участках ткани удерживаются вместе благодаря отрицательному давлению интерстициальной жидкости, которое в действительности представляет собой частичный вакуум. Если отрицательное давление в тканях исчезает, в интерстициальном пространстве начинает накапливаться жидкость и развивается отек. Механизмы развития отека изложены в [главе 25](#).

Литература

- Chidlow JH Jr, Sessa WC. Caveolae, caveolins, and cavinins: complex control of cellular signalling and inflammation. *Cardiovasc Res* 86:219, 2010.
- Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:261, 2004.
- Gashev AA. Basic mechanisms controlling lymph transport in the mesenteric lymphatic net. *Ann N Y Acad Sci* 1207(Suppl 1):E16, 2010.
- Gashev AA. Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.
- Guyton AC. Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 12:399, 1963.
- Guyton AC. Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res* 16:452, 1965.
- Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:527, 1971.
- Kolka CM, Bergman RN. The barrier within: endothelial transport of hormones. *Physiology (Bethesda)* 27:237, 2012.
- Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 86:279, 2006.
- Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev* 79:703, 1999.
- Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol* 4:35, 2004.
- Parker JC. Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
- Parker JC, Townsley MI. Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.
- Predescu SA, Predescu DN, Malik AB. Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293:L823, 2007.
- Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev* 92:1005, 2012.



Локальная и гуморальная регуляция кровотока в органах и тканях

ЛОКАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВОТОКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОТРЕБНОСТЕЙ ТКАНИ

Основным принципом системы кровообращения является способность большинства тканей контролировать местный кровоток в зависимости от собственных метаболических потребностей. Кровоток обеспечивает:

1. Доставку в ткани кислорода, питательных веществ (глюкозы, аминокислот и жирных кислот), гормонов и других веществ.
2. Удаление из тканей двуокиси углерода и ионов водорода (H^+) и поддержание в тканях оптимальной концентрации других ионов.

Кроме того, некоторые органы имеют специфические потребности. Например, кровоток в коже способствует теплоотдаче и участвует таким образом в регуляции постоянства температуры тела, а адекватное кровоснабжение почек обеспечивает фильтрацию и экскрецию из организма конечных продуктов метаболизма, а также регуляцию объема жидкости в организме и электролитный баланс.

Далее увидим, что в различных тканях большинство из перечисленных факторов оказывают важное регулирующее влияние на местный кровоток.

Различия в кровоснабжении разных органов и тканей.

В табл. 17–1 обращает на себя внимание очень высокий уровень кровотока в некоторых органах: например, несколько сотен миллилитров в минуту на 100 г ткани щитовидной железы и надпочечников или 95 мл/мин/100 г ткани печени при общем уровне кровотока через печень 1350 мл/мин.

Чрезвычайно высоким является почечный кровоток — 1100 мл/мин. Это обусловлено жизненно важной функцией почек: очищение кро-

Табл. 17–1

Кровоток в различных органах и тканях в состоянии покоя

Органы и ткани	% сердечного выброса	мл/мин	мл/мин/100 г ткани
Головной мозг	14	700	50
Сердце	4	200	70
Бронхи	2	100	25
Почки	22	1100	360
Печень	27	1350	95
портальная система	(21)	(1050)	
артериальная система	(6)	(300)	
Мышцы (неактивное состояние)	15	750	4
Кости	5	250	3
Кожа (прохладная погода)	6	300	3
Щитовидная железа	1	50	160
Надпочечники	0,5	25	300
Другие ткани	3,5	175	1,3
ИТОГО	100	5000	

ви от конечных продуктов метаболизма и регуляция состава жидких сред организма.

И наоборот, удивляет низкий уровень кровотока в скелетных мышцах в состоянии расслабления — всего 750 мл/мин, хотя масса скелетных мышц составляет от 30 до 40% массы тела. В покое интенсивность метаболизма в скелетных мышцах очень низкая, поэтому и уровень кровотока низкий, примерно 4 мл/мин/100 г ткани. Однако во время тяжелой физической нагрузки интенсивность метаболизма увеличивается более чем в 60 раз, что приводит к увеличению

объемного кровотока до 16 000 мл/мин (или 80 мл/мин/100 г ткани), т.е. более чем в 20 раз.

Значение локальной регуляции кровотока в зависимости от потребностей ткани. Можно задать простой вопрос: почему бы не обеспечить постоянно высокий уровень кровоснабжения всех тканей независимо от степени их активности? Ответ на этот вопрос также прост: для этого необходим гораздо больший объем крови, чем может перекачать сердце.

Экспериментальные исследования показали, что кровоток в тканях обычно устанавливается на минимальном уровне, достаточном для обеспечения их потребностей. Например, в тканях, у которых главной потребностью является снабжение кислородом, кровоток всегда устанавливается на уровне, незначительно превышающем полную оксигенацию тканей, но не больше. Благодаря такому точному контролю местного кровотока ткани практически никогда не страдают от дефицита кислорода, в то время как нагрузка на сердце оказывается минимальной.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕСТНОГО КРОВОТОКА

Регуляция местного кровотока может быть краткосрочной (кратковременной) и долгосрочной (долговременной).

Краткосрочная регуляция обусловлена быстрым, в течение нескольких секунд или минут, расширением (*вазодилатацией*) или сужением (*вазоконстрикцией*) артериол, метартериол и прекапиллярных сфинктеров, что обеспечивает необходимые изменения кровотока в тканях.

Долгосрочная регуляция осуществляется медленно, в течение нескольких дней, недель и даже месяцев. В целом долговременные изменения обеспечивают лучшую регуляцию кровотока в зависимости от потребностей ткани и связаны в основном с увеличением или уменьшением количества кровеносных сосудов, снабжающих ткань кровью.

КРАТКОСРОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕСТНОГО КРОВОТОКА

Влияние тканевого метаболизма на местный кровоток

На **рис. 17-1** показано влияние тканевого метаболизма на кровоток на примере скелетной мышцы. Обратите внимание, что повышение метаболизма в 8 раз приводит к увеличению кровотока в 4 раза.

Дефицит кислорода ведет к увеличению местного кровотока. Одной из самых главных потребностей тканей является потребность в кислороде. Каж-



Рис. 17-1

Влияние интенсивности метаболизма на местный кровоток в тканях

дый раз, когда она не удовлетворяется полностью, например: (1) высоко в горах; (2) при пневмонии; (3) при отравлении угарным газом (что нарушает способность гемоглобина связывать кислород); (4) при отравлении цианидами (которые нарушают способность тканей использовать кислород для окисления), кровоток в тканях существенно увеличивается. На **рис. 17-2** показано, что при снижении насыщения крови кислородом до 25% по сравнению с нормой кровоток в изолированной конечности животного увеличивается примерно в 3 раза. Это значит, что кровоток увеличивается до уровня, достаточного для компенсации дефицита кислорода. Таким образом, снабжение тканей кислородом поддерживается почти на постоянном уровне.

Полное прекращение использования тканями кислорода при отравлении цианидами при-

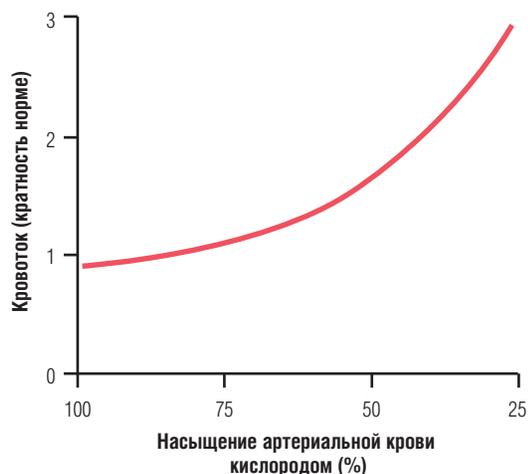


Рис. 17-2

Влияние насыщения артериальной крови кислородом на кровоток в изолированной конечности собаки

водит к увеличению местного кровотока в 7 раз, что демонстрирует исключительно эффективное влияние дефицита кислорода на кровоток в тканях.

Механизмы, с помощью которых изменения интенсивности метаболизма и количества кислорода в тканях приводят к изменениям местного кровотока, до конца не ясны, однако сформулированы две основные теории: *вазодилаторная теория* и *теория кислородного запроса*.

Вазодилаторная теория. В соответствии с вазодилаторной теорией усиление метаболизма и дефицит кислорода (или питательных веществ) в тканях приводят к повышению скорости образования *сосудорасширяющих веществ* клетками тканей. Полагают, что сосудорасширяющие вещества диффундируют к прекапиллярным сфинктерам, метартериолам и артериолам и вызывают их расширение.

Таковыми сосудорасширяющими веществами предположительно являются *аденозин*, *двуокись углерода*, *аденозинфосфаты*, *гистамин*, *ионы калия (K⁺)* и *ионы водорода*.

Сосудорасширяющие вещества могут выделяться клетками тканей в ответ на дефицит кислорода. Эксперименты показали, что в такой ситуации в межклеточные пространства высвобождаются аденозин и молочная кислота, содержащая ионы водорода. Эти вещества вызывают расширение сосудов и, таким образом, частично или полностью отвечают за регуляцию местного кровотока.

Концентрация сосудорасширяющих веществ (двуокиси углерода, молочной кислоты, ионов калия) растет: (1) когда кровоток в тканях снижается, а клеточный метаболизм остается на прежнем уровне; (2) при резком повышении клеточного метаболизма. Увеличение концентрации метаболитов приводит к расширению артериол, в результате местный кровоток возрастает и концентрация метаболитов возвращается к нормальному уровню.

Многие физиологи полагают, что большое влияние на местный кровоток оказывает *аденозин*. Например, при резком снижении коронарного кровотока из кардиомиоцитов выделяется небольшое количество аденозина, которого оказывается достаточно, чтобы кровоток в сердечной мышце вернулся к нормальному уровню за счет расширения коронарных сосудов. Кроме того, во всех случаях, когда сердечная деятельность усиливается и интенсивность метаболизма в сердце увеличивается, повышается утилизация кислорода. Это сопровождается снижением концентрации кислорода в кардиомиоцитах с последующим расщеплением аденозинтрифосфата, что приводит к образованию аденозина. Полагают, что большая часть аденозина вы-

деляется из кардиомиоцитов, вызывая при этом расширение коронарных сосудов и увеличение коронарного кровотока, — для удовлетворения возросших потребностей активно работающего сердца.

Многие физиологи считают, что механизм с участием аденозина является главным в регуляции кровотока не только в сердечной мышце, но и в скелетных мышцах и многих других тканях. В то же время нет доказательств того, что увеличение кровотока вызывается каким-либо одним сосудорасширяющим веществом, образующимся в тканях в достаточном количестве. Именно комбинация различных вазодилаторов является причиной увеличения кровотока.

Теория кислородного запроса. Несмотря на то что вазодилаторная теория общепризнана, некоторые физиологи, опираясь на имеющиеся факты, придерживаются *теории кислородного запроса*, а точнее, *теории запроса нутриентов*, поскольку ткани нуждаются не только в кислороде, но и в питательных веществах. Кислород и питательные вещества необходимы гладкомышечным клеткам сосудистой стенки для сокращения. Следовательно, дефицит этих веществ приводит к тому, что гладкие мышцы расслабляются, а сосуды расширяются. Кроме того, увеличение потребления кислорода тканями при активации метаболизма теоретически может привести к дефициту кислорода в гладкомышечных клетках сосудов, а также вызвать местное расширение сосудов.

На **рис. 17–3** проиллюстрирована роль кислорода в регуляции просвета мелких сосудов. На рисунке показаны участок ткани, получающий кровь из метартериолы по отходящему от нее боковому капилляру, *прекапиллярный сфинктер* и гладкомышечные клетки, расположенные в отдельных участках метартериолы. Наблюдая подобную структуру (например, в крыле летучей мыши) в микроскоп, можно увидеть, что в норме прекапиллярный сфинктер то полностью открыт, то полностью закрыт. Количество прекапиллярных сфинктеров, открытых в определенный момент, пропорционально метаболическим потребностям ткани. Прекапиллярный сфинктер и метартериола открываются и закрываются в минуту несколько раз. Продолжительность пребывания в открытом состоянии также пропорциональна метаболическим потребностям ткани. Периодическое открытие и закрытие мелких сосудов получило название *вазомоции* (или *вазомоторики*).

Поскольку гладкой мышце для сокращения нужен кислород, можно предположить, что сила сокращения сфинктера будет увеличиваться при увеличении концентрации кислорода. Если концентрация кислорода в тканях окажется выше

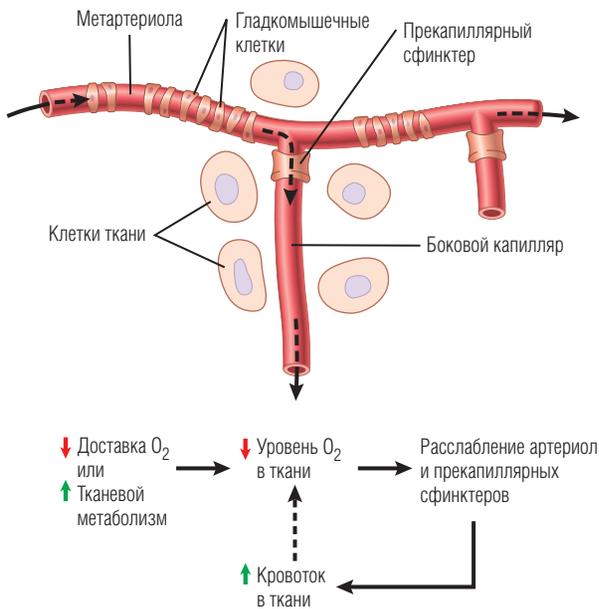


Рис. 17-3

Схема функциональной единицы ткани для иллюстрации краткосрочной регуляции местного кровотока по механизму обратной связи. Показаны метартериола, кровоснабжающая небольшой участок ткани, и отходящий от нее боковой капилляр с прекапиллярным сфинктером, регулирующим капиллярный кровоток

определенного уровня, сфинктеры метартериол, по-видимому, останутся закрытыми до тех пор, пока клетки не используют избыток кислорода. Когда концентрация кислорода снизится, сфинктеры откроются, и весь цикл начнется сначала.

Таким образом, и *вазодилататорная теория*, и *теория кислородного запроса* способны объяснить краткосрочную регуляцию местного кровотока в ответ на изменение метаболических потребностей тканей. В основе такой регуляции, по-видимому, лежит сочетание этих двух механизмов.

Возможное участие питательных веществ в регуляции местного кровотока. В специальных исследованиях было показано, что дефицит глюкозы в крови, питающей ткани, может вызывать местное расширение сосудов. Возможно, такой же эффект возникает при недостатке и других питательных веществ, таких как аминокислоты или жирные кислоты, хотя изучение этого влияния не проводилось. Кроме того, расширение сосудов возникает при болезни *бери-бери*, вызванной дефицитом *тиамина*, *ниацина* (никотиновой кислоты) и *рибофлавина*. При данном заболевании периферический кровоток во всех участках тела увеличивается в 2–3 раза. Поскольку эти витамины необходимы для окислительного фосфорилирования, в результате которого в клетках образуется аденозинтрифосфат, можно понять, каким образом дефицит этих витаминов приво-

дит к уменьшению сократительной способности гладких мышц и местному расширению сосудов.

Характерные примеры краткосрочной регуляции местного кровотока

Механизмы регуляции местного кровотока, изложенные ранее, называют *метаболическими механизмами*, поскольку они функционируют в ответ на изменение метаболических потребностей тканей. Существуют два вида метаболического контроля местного кровотока: *реактивная гиперемия* и *активная гиперемия* (рис. 17-4).

Реактивная гиперемия развивается после кратковременного прекращения кровотока в тканях. Если кровоснабжение ткани прекращается на срок от нескольких секунд до нескольких часов, а затем восстанавливается, то сразу после восстановления кровотока в ткани увеличивается в 4–7 раз по сравнению с нормой. Такое увеличение кровотока продолжается в течение нескольких секунд, если он отсутствовал только несколько секунд, и в течение многих часов, если кровотока не было 1 час или больше. Это явление получило название *реактивной гиперемии*.

Реактивная гиперемия является результатом метаболического контроля местного кровотока. Это значит, что прекращение кровотока вызы-

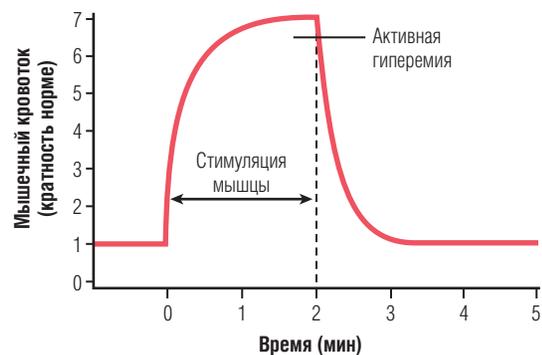
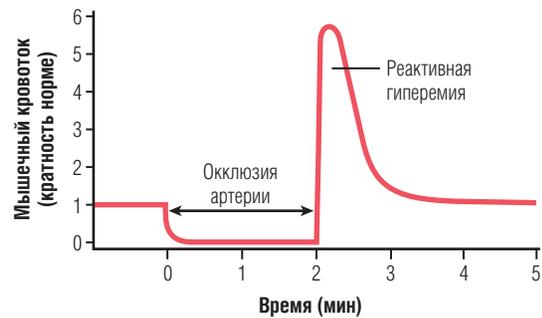


Рис. 17-4

Реактивная гиперемия в ткани, развившаяся после кратковременной окклюзии приносящей артерии, и активная гиперемия, возникшая в результате увеличения метаболической активности ткани

вает накопление тех факторов, которые приводят к расширению сосудов. После кратковременной окклюзии сосудов усиленный кровоток во время реактивной гиперемии практически полностью компенсирует дефицит кислорода, который возникает при окклюзии. Этот механизм подчеркивает тесную связь между регуляцией местного кровотока и доставкой кислорода и питательных веществ к тканям.

Активная гиперемия развивается при увеличении тканевого метаболизма. Если какая-либо ткань переходит в активное состояние (например, при сокращении мышц, усиленной секреции пищеварительными железами и на фоне интенсивной умственной деятельности), кровоток в ткани возрастает (см. **рис. 17–4**). Повышение интенсивности метаболизма заставляет клетки усиленно поглощать питательные вещества и кислород, доставляемые кровью, и выделять большое количество сосудорасширяющих факторов. В результате кровеносные сосуды расширяются, и местный кровоток увеличивается. Таким образом, активно функционирующие ткани получают дополнительно питательные субстраты для поддержания более высокой интенсивности метаболизма. Как уже говорилось, активная гиперемия в скелетных мышцах во время интенсивной физической нагрузки приводит к увеличению местного кровотока примерно в 20 раз.

Ауторегуляция кровотока при изменении артериального давления

Во всех тканях организма резкое повышение артериального давления немедленно приводит к увеличению кровотока. Однако менее чем за минуту кровоток в большинстве тканей возвращается к норме, даже если давление остается повышенным. Такой эффект называют *ауторегуляцией кровотока*. Зависимость местного кровотока от артериального давления в большинстве тканей показана на **рис. 17–5**. Обратите внимание, что при увеличении артериального давления с 70 до 175 мм рт. ст. кровоток увеличивается только на 20–30%, в то время как артериальное давление увеличилось на 150%. В некоторых тканях и органах, например в головном мозге и сердце, ауторегуляция кровотока выражена еще больше.

В течение почти 100 лет существовали две точки зрения на механизм краткосрочной ауторегуляции: (1) метаболическая теория; (2) миогенная теория.

Метаболическую теорию можно легко объяснить, вспомнив основной принцип регуляции местного кровотока, который не раз обсуждался в предыдущих разделах данной главы. Если артериальное давление растёт, избыточный кровоток доставляет тканям слишком много кисло-

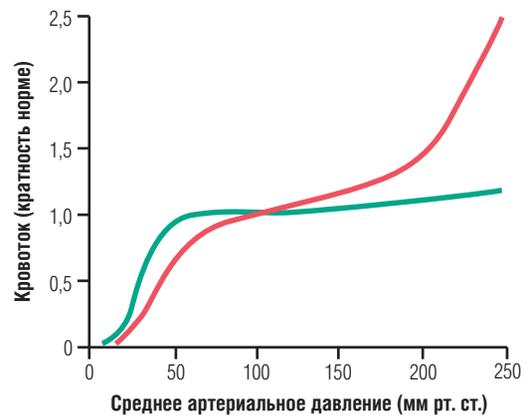


Рис. 17–5

Влияние артериального давления на кровоток в скелетной мышце. Красная кривая показывает изменение кровотока при быстром (в течение нескольких минут) повышении артериального давления, зеленая кривая — при медленном (в течение нескольких недель) повышении артериального давления

рода и питательных веществ и одновременно «вымывает» вазодилататоры, образующиеся в тканях. Это (особенно избыток кислорода) приводит к сужению кровеносных сосудов, и кровоток возвращается к нормальному уровню, несмотря на повышенное артериальное давление.

Миогенная теория предполагает существование другого механизма ауторегуляции, не связанного с изменением интенсивности метаболизма. В ее основе лежат наблюдения, свидетельствующие о том, что внезапное растяжение мелких кровеносных сосудов вызывает сокращение гладких мышц стенки сосуда в течение нескольких секунд. Следовательно, когда высокое артериальное давление растягивает сосуд, возникает ответное его сужение — и кровоток уменьшается почти до нормального уровня. И наоборот, при падении давления степень растяжения сосуда снижается, гладкомышечные клетки расслабляются и сосудистое сопротивление уменьшается, что приводит к увеличению кровотока.

В основе миогенного ответа лежат свойства гладких мышц, и в его реализации не участвуют механизмы нервной или гормональной регуляции. Наиболее выражен он в артериолах, но наблюдается также в артериях, венах и даже лимфатических сосудах. При растяжении гладких мышц сосудов происходит деполяризация, за счет которой быстро возрастает поток кальция из внеклеточной жидкости в клетку. Ионы кальция (Ca^{2+}), поступая в клетки, способствуют их сокращению. Изменение внутрисосудистого давления может вызвать открытие или закрытие и других ионных каналов, влияющих на сокращение сосудистой стенки. Точный механизм влияния внутрисосудистого давления на состояние ионных каналов пока неизвестен,

но вполне вероятно, что в этом участвует механическое действие давления на внеклеточные белки, которые связаны с элементами цитоскелета сосудистой стенки или непосредственно с ионными каналами.

Миогенный механизм, возможно, предупреждает чрезмерное растяжение кровеносных сосудов при повышении артериального давления. Тем не менее значение миогенного механизма в регуляции кровотока окончательно не ясно, т.к. этот механизм, чувствительный к изменениям давления, не может непосредственно отслеживать изменения кровотока в тканях. Несомненно, накопление продуктов метаболизма преобладает над регуляцией с помощью миогенного механизма в случаях, когда метаболические потребности тканей значительно возрастают. Например, при тяжелой физической нагрузке накопление метаболитов приводит к многократному увеличению кровотока в скелетных мышцах на фоне повышения системного артериального давления.

Особые механизмы краткосрочной регуляции кровотока в тканях, выполняющих специфическую функцию

Несмотря на то что общие механизмы контроля местного кровотока одинаковы во всех тканях организма, в сосудистых областях некоторых специфических органов действуют особые механизмы краткосрочной регуляции. Все они подробно описаны в разделах, посвященных функциям данных органов. Однако следует выделить три наиболее значимых механизма.

1. В почках регуляция кровотока происходит главным образом по принципу *гломеруло-тубулярного механизма обратной связи*. Состав мочи в начальном отделе дистального канальца оценивается эпителиальной структурой дистального канальца, называемой *плотным пятном* (*macula densa*). Оно расположено в той части нефрона, где дистальный каналец вплотную прилегает к приносящим и выносящим артериолам клубочка. Эту область называют *юктагломерулярным аппаратом*. Когда слишком много жидкости, профильтровавшейся в клубочке, поступает в канальцевую систему, то соответствующие сигналы обратной связи от плотного пятна вызывают сужение приносящих артериол. В результате и почечный кровоток, и скорость клубочковой фильтрации снижаются до уровня, близкого к нормальному. Подробно этот механизм описан в [главе 27](#).
2. В головном мозге наряду с концентрацией кислорода в регуляции кровотока участвуют такие факторы, как концентрация двуокиси углерода и ионов водорода. При увеличении концентрации двуокиси углерода или ионов

водорода происходит расширение мозговых сосудов, что обеспечивает быстрое вымывание двуокиси углерода и ионов водорода из тканей головного мозга. Это чрезвычайно важно, потому что *возбудимость нейронов в значительной степени зависит от концентрации как двуокиси углерода, так и ионов водорода*. Специфические механизмы регуляции мозгового кровотока подробно изложены в [главе 62](#).

3. В коже регуляция кровотока теснейшим образом связана с регуляцией температуры тела. Кровоток в коже и под ней регулирует теплоотдачу, дозируя поток тепла от «ядра» тела к поверхности организма, где и происходит теплоотдача в окружающую среду. Кровоток в коже регулируется в основном центральной нервной системой посредством симпатической иннервации ([см. главу 74](#)). Хотя кровоток в коже в прохладную погоду составляет всего 3 мл/мин/100 г ткани, в случае необходимости он может значительно измениться. При перегреве кровотоков в коже возрастает многократно и достигает 7–8 л/мин/100 г ткани. Если температура тела падает, кровоток в коже снижается до уровня чуть выше нуля при переохлаждении, однако даже при максимальной вазоконстрикции кровотоков в коже остается достаточным для удовлетворения метаболических потребностей кожи.

Регуляция кровотока в тканях эндотелиальными факторами

Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов синтезируют вещества, вызывающие расслабление или сокращение сосудистой стенки. Физиологическая роль этих веществ только начинает проявляться, поэтому клинического применения они пока не нашли.

Оксид азота – сосудорасширяющее вещество, которое выделяют эндотелиальные клетки в норме. Наиболее важным эндотелиальным фактором релаксации является *оксид азота* (NO). Это липофильный газ, который выделяют эндотелиальные клетки в ответ на различные химические и физические стимулы.

Фермент *эндотелиальная синтаза оксида азота* способствует синтезу NO из кислорода и аргинина путем редукции неорганического нитрата. NO диффундирует из эндотелиоцита в кровь и действует местно, т.к. период полужизни NO составляет примерно 6 сек. В гладкомышечных клетках сосудистой стенки NO активирует растворимую гуанилатциклазу ([рис. 17–6](#)), в результате *циклический гуанозинтрифосфат* (цГТФ) превращается в *циклический гуанозинмонофосфат* (цГМФ). цГМФ активирует *ГМФ-зависимую протеинкиназу*, различные влияния которой на

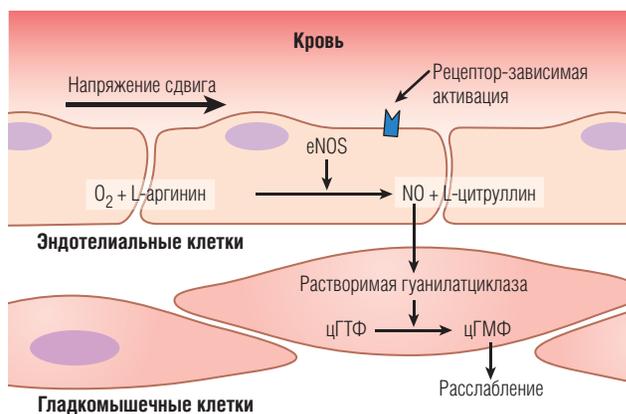


Рис. 17-6

Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) в эндотелиальных клетках способствует синтезу оксида азота (NO) из аргинина и кислорода. NO в гладкомышечных клетках активирует растворимую гуанилатциклазу, в результате циклический гуанозинтрифосфат (цГТФ) превращается в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который вызывает расслабление кровеносных сосудов

внутриклеточные процессы и приводят к расслаблению гладких мышц и расширению сосудов.

Ток крови по артериям и артериолам увеличивает в эндотелиальных клетках *напряжение сдвига*, которое возникает в результате трения между кровью и сосудистой стенкой. Напряжение сдвига вызывает деформацию эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO, расширяющего кровеносные сосуды. Это *целесообразная реакция*, поскольку метаболические механизмы, контролируемые местный кровоток в тканях, влияют только на мельчайшие артерии и артериолы. Возрастание кровотока в микроциркуляторном русле стимулирует выделение NO в более крупных сосудах, т.к. скорость кровотока и напряжение сдвига в них тоже возрастают. Таким образом, выделение NO увеличивает диаметр сосудов, расположенных выше по течению крови, каждый раз, когда увеличивается кровоток в микрососудах, расположенных ниже по течению крови. Без такой реакции эффективность механизмов, регулирующих местный кровоток, была бы крайне низкой из-за высокого сопротивления мелких артерий.

Синтез и выделение NO стимулируют также некоторые вазоконстрикторы, например *ангиотензин II*, который связывается со специфическими рецепторами мембран эндотелиоцитов. Усиленное выделение NO в этом случае предупреждает выраженное сужение сосудов.

Повреждение эндотелиальных клеток и снижение синтеза NO на фоне хронической гипертензии или атеросклероза может привести к чрезмерной вазоконстрикции, что увеличит тяжесть гипертензии и степень повреждения эндотелия. Без надлежащего лечения возможно на-

рушение функций таких органов, как сердце, почки и головной мозг.

Задолго до открытия NO клиницисты применяли нитроглицерин, амилнитраты и другие производные нитратов для лечения пациентов с приступами мучительной боли из-за ишемии сердечной мышцы (*стенокардией*, или «грудной жабой»). Эти препараты в организме разрушаются с выделением NO и расширением кровеносных сосудов, в т.ч. сосудов сердца.

Другое практическое значение NO для физиологии и фармакологии связано с разработкой и применением лекарственных средств, которые являются ингибиторами специфической *фосфодиэстеразы 5* (ФДЭ-5) — фермента, катализирующего распад цГМФ. Препараты данной группы пролонгируют сосудорасширяющее действие NO, предупреждая распад цГМФ. Ингибиторы ФДЭ-5 используют главным образом для лечения эректильной дисфункции. Механизм эрекции обусловлен стимуляцией парасимпатическим медиатором ацетилхолином высвобождения NO в пещеристом теле. Ингибиторы ФДЭ-5 препятствуют деградации NO, в результате усиливается расширение кровеносных сосудов пещеристого тела, что способствует эрекции (см. главу 81).

Эндотелин — мощное сосудосуживающее вещество, которое выделяется из поврежденного сосудистого эндотелия. Эндотелиальные клетки выделяют также сосудосуживающие вещества. Самым важным из них является *эндотелин* — пептид, состоящий из 27 аминокислот. Чтобы вызвать мощную вазоконстрикцию, достаточно очень небольшого количества эндотелина (нескольких наногرامмов). Это вещество присутствует в эндотелиальных клетках практически всех кровеносных сосудов, но количество эндотелина резко увеличивается при повреждении эндотелия сосудов в случае травмы тканей или после внутрисосудистого введения повреждающих химических веществ. После тяжелого повреждения сосудов местный выброс эндотелина и последующая вазоконстрикция способны остановить кровотока из артерий диаметром до 5 мм.

Как полагают, повреждение эндотелия при гипертензии может привести к значительному выделению эндотелина и сужению сосудов. Для лечения *легочной гипертензии* (но не для снижения кровяного давления у пациентов с артериальной гипертензией!) назначают препараты, блокирующие рецепторы к эндотелину.

ДОЛГОСРОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕСТНОГО КРОВОТОКА

Итак, механизмы регуляции местного кровотока в основном срабатывают в течение несколь-

ких секунд или минут после того, как изменяется функциональное состояние тканей. Однако усиление кровотока даже при максимальной активации этих механизмов способно удовлетворить возросшие потребности тканей только на 75%. Например, при внезапном увеличении артериального давления со 100 до 150 мм рт. ст. кровотока увеличивается на 100% практически мгновенно. Затем в течение периода времени от 30 сек до 2 мин кровотока уменьшается, но остается выше исходного уровня на 10–15%. Этот пример демонстрирует высокую эффективность механизмов краткосрочной регуляции и в то же время показывает, что регуляция оказывается неполной, т.к. кровотока на 10–15% остается избыточным.

Однако через несколько часов, дней и недель в дополнение к механизмам краткосрочной регуляции начинают действовать механизмы долгосрочной регуляции, которые оказывают более полный регуляторный эффект. Таким образом, даже если артериальное давление остается на уровне 150 мм рт. ст. в течение нескольких недель, кровотока в тканях постепенно возвращается к нормальному уровню. На рис. 17–5 зеленая кривая отражает высокую эффективность долгосрочной регуляции. Обратите внимание, что благодаря механизмам долгосрочной регуляции местный кровотока изменяется незначительно даже при повышении артериального давления с 50 до 250 мм рт. ст.

Долгосрочная регуляция особенно важна, когда метаболические потребности тканей повышаются на долгий срок. В случаях длительной повышенной активности органов усиленная доставка кислорода и питательных веществ к тканям осуществляется за счет увеличения количества и размеров артериол и капилляров, что происходит в течение нескольких недель (если только сосудистая система не имеет патологических или возрастных изменений).

Регуляция кровотока за счет изменения васкуляризации тканей

Основным механизмом долгосрочной регуляции местного кровотока является изменение количества кровеносных сосудов в тканях. Так, длительная активизация метаболических процессов в данной ткани вызывает усиленную васкуляризацию ткани (*ангиогенез*); если же интенсивность метаболизма снижается, количество кровеносных сосудов в ткани уменьшается.

На рис. 17–7 показано значительное увеличение количества капилляров в передней большеберцовой мышце, вызванное кратковременной (ежедневно в течение 30 дней) электрической стимуляцией этой мышцы.

Итак, васкуляризация тканей изменяется в зависимости от их метаболических потребно-

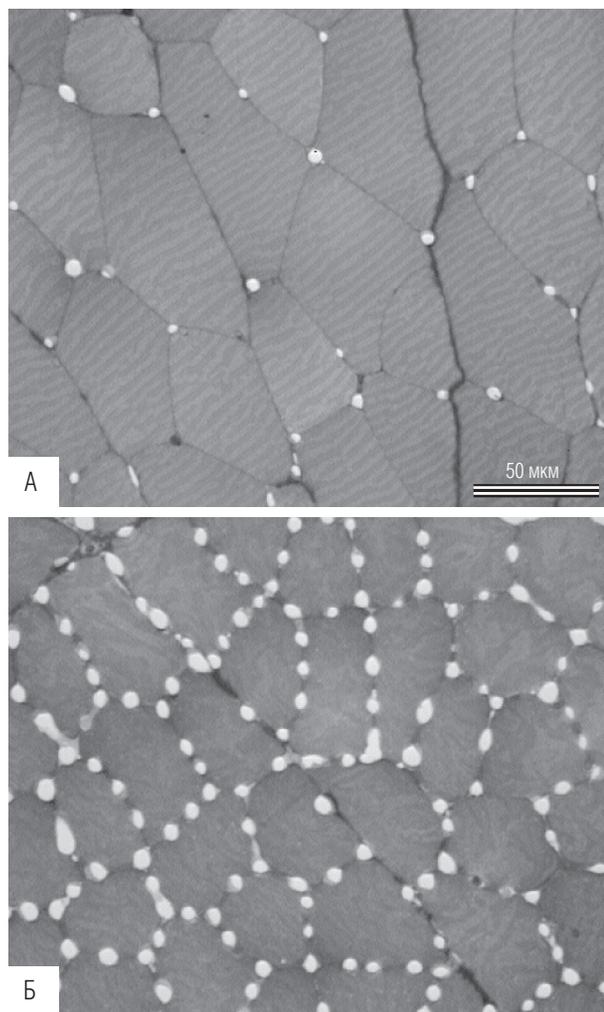


Рис. 17–7

(А) Количество капилляров (белые точки) в нестимулированной передней большеберцовой мышце крысы. (Б) Значительное увеличение количества капилляров и уменьшение диаметра волокон в передней большеберцовой мышце другой конечности крысы после кратковременной электростимуляции каждый день в течение 30 дней. Такая электростимуляция привела к трансформации быстро сокращающихся гликолитических волокон скелетной мышцы в медленно сокращающиеся оксидативные волокна (предоставлено Dr. Thomas Adair)

стей. Такая реконструкция сосудистой системы происходит быстро (в течение нескольких дней) у молодых животных, а также в быстрорастущих тканях зрелого организма (например, в рубцовой ткани или растущей опухоли). И наоборот, в зрелых, высококодифференцированных тканях подобный процесс протекает медленно.

Таким образом, на долгосрочную регуляцию кровотока нужно всего несколько дней у новорожденных, и более месяца — у лиц старшего возраста. Кроме того, результат перестройки сосудистого русла оказывается гораздо лучшим в молодых тканях. Так, у новорожденных сосуди-

стая сеть может практически полностью удовлетворять возросшие потребности тканей, в то время как в зрелых тканях васкуляризация нередко намного отстает от потребностей тканей.

Роль кислорода в долгосрочной регуляции. Кислород имеет большое значение не только для краткосрочной регуляции местного кровотока, но и для долгосрочной регуляции. Одним из примеров является усиленная васкуляризация тканей у животных, обитающих на больших высотах, где содержание кислорода в атмосфере низкое.

Другим примером может быть наблюдение за куриными зародышами, развивающимися в условиях гипоксии, у которых число кровеносных сосудов в 2 раза превышает нормальную плотность сосудов в тканях. Подобный эффект может иметь самые неблагоприятные последствия у недоношенных детей, помещенных в кювез с лечебными целями. Избыток кислорода немедленно прекращает рост сосудов сетчатки глаза у недоношенного ребенка и даже вызывает дегенерацию уже имеющихся сосудов. Затем, когда ребенка извлекают из кювеза, начинается бурный рост сосудов в тканях глазного яблока, и кровеносные сосуды прорастают в стекловидное тело глаза, что приводит к слепоте. Такое явление называют *ретролентальной фиброплазией*.

Значение сосудистых факторов роста для формирования новых кровеносных сосудов. Обнаружены более 10 факторов, усиливающих рост новых кровеносных сосудов. Почти все эти факторы являются короткими пептидами, из них 4 фактора изучены лучше других: *сосудистый эндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов и ангиогенин*. Каждый из факторов был выделен из тканей с неадекватно низким кровоснабжением. По-видимому, к образованию сосудистых факторов роста (*ангиогенных факторов*) приводит дефицит кислорода или питательных веществ (либо и того и другого).

Ангиогенез начинается с появления новых сосудов за счет разрастания и ветвления старых сосудов. Первым этапом этого процесса является растворение базальной мембраны эндотелия в точке ветвления. Затем начинается быстрое образование новых эндотелиальных клеток, которые мигрируют через сосудистую стенку, образуя сосудистый росток, направленный к источнику ангиогенных факторов. Клетки продолжают быстро делиться и свертываются в трубку. Трубка соединяется с другой такой же, формирующейся от другого сосуда (артериол или венул), — и появляется капиллярная петля, в которой начинается кровоток.

Если кровоток достаточно велик, в стенку нового сосуда переселяются гладкомышечные

клетки, и сосуд становится артериолой или венулой, а иногда и более крупным сосудом.

Итак, ангиогенез объясняет механизм, с помощью которого метаболические факторы тканей способствуют росту новых сосудов.

Ряд других веществ, в частности некоторые стероидные гормоны, оказывают на мелкие кровеносные сосуды противоположное действие. При этом происходит разрушение сосудистых клеток и исчезновение сосудов. Следовательно, количество кровеносных сосудов может уменьшаться, когда необходимость в них отпадает.

Рост новых сосудов также могут блокировать тканевые пептиды. Например, естественным ингибитором ангиогенеза является *ангиостатин* (фрагмент белка плазминогена). *Эндостатин*, также ингибирующий рост сосудов, является производным коллагена типа XVII. Физиологическая роль веществ, ингибирующих ангиогенез, в настоящее время до конца не ясна, однако представляет большой интерес использование этих веществ для ограничения роста сосудов в злокачественных опухолях, что могло бы предотвратить их снабжение нутриентами.

Васкуляризация зависит от максимальной потребности тканей в кровоснабжении, а не от среднего уровня кровоснабжения. Исключительно важной характеристикой долгосрочной регуляции кровоснабжения является то, что васкуляризация тканей обусловлена главным образом максимальным кровотоком, необходимым тканям, а не средним уровнем их потребностей. Потребность в максимальном кровотоке может возникать не более чем на несколько минут в день. Тем не менее даже такой кратковременной предельной нагрузки достаточно для выделения ангиогенных факторов в мышечной ткани, чтобы усилить ее васкуляризацию. Если этого не происходит, каждый раз, когда человеку приходится выполнять тяжелую физическую нагрузку, его мышцы не могут развить необходимую силу сокращения, т.к. они не получают достаточного количества кислорода и питательных веществ.

Однако если избыточная васкуляризация произошла, обычно большинство кровеносных сосудов пребывает в состоянии сужения. Они открываются в случае необходимости резко увеличить кровоток под действием таких местных факторов, как дефицит кислорода, нервные сосудорасширяющие влияния и др.

Регуляция кровообращения за счет коллатерального кровотока

В большинстве тканей, если артерия или вена окажется заблокированной, формируются обходные сосудистые каналы для восстановления нарушенного кровоснабжения. Первой стадией данного процесса является расширение мелких

коллатеральных сосудов, связывающих сосуды, расположенные выше и ниже места блокады.

Расширение сосудов происходит в первые 1–2 мин, что свидетельствует о метаболическом механизме их расширения. В результате начального открытия имеющихся коллатеральных сосудов потребности тканей в кровоснабжении обеспечиваются не более чем на 25%. Однако дальнейшее усиление коллатерального кровотока через сутки обеспечивает уже половину потребностей тканей, а через несколько суток — полностью компенсирует нарушенный кровоток.

Рост коллатеральных сосудов продолжается еще в течение многих месяцев, причем, как правило, формируются многочисленные мелкие коллатерали, а не один крупный коллатеральный сосуд. В результате кровотока в тканях возвращается к нормальному уровню, характерному для состояния покоя. Однако коллатеральные сосуды редко бывают достаточно крупными, чтобы обеспечить интенсивный кровоток в условиях повышенной функциональной активности тканей. Таким образом, в развитии коллатерального кровообращения принимают участие как механизмы краткосрочной регуляции (метаболическая вазодилатация), так и механизмы долгосрочной регуляции, связанные с ростом многочисленных новых сосудов на протяжении недель и месяцев.

Характерным примером является развитие коллатеральных сосудов после тромбоза одной из коронарных артерий сердца. Почти все люди в возрасте 60 лет и старше имеют по крайней мере одну затромбированную ветвь коронарной артерии. Однако большинство людей даже не подозревают об этом, поскольку быстро развившиеся коллатерали предотвращают повреждение миокарда. Если коронарная недостаточность возникает внезапно и коллатеральные сосуды не успевают сформироваться и поддержать кровоток, происходят тяжелые нарушения сердечной деятельности.

Сосудистое ремоделирование на фоне длительных изменений скорости кровотока и давления крови

В процессе роста и развития тканей, а также на фоне длительных изменений скорости кровотока и давления крови происходят рост сосудов и сосудистое ремоделирование. Например, после нескольких месяцев регулярных физических тренировок васкуляризация и кровотока в тренированных мышцах увеличиваются для приспособления организма к возросшим метаболическим потребностям. При длительных изменениях гемодинамики помимо изменений плотности капиллярной сети может меняться и структура крупных кровеносных сосудов.

Например, когда давление крови постоянно выше нормы, крупные и мелкие артерии и артериолы реагируют на возросшее механическое давление на сосудистую стенку. В большинстве тканей мелкие артерии и артериолы быстро, буквально в течение нескольких секунд, суживаются, что связано с ауторегуляцией местного кровотока. При этом внутренний просвет сосудов уменьшается, что приводит к изменению напряжения сосудистой стенки. В соответствии с законом Лапласа напряжение сосудистой стенки (T) равно произведению радиуса сосуда (r) и давления крови (P) в нем:

$$T = r \times P.$$

Сужение мелких сосудов при повышении кровяного давления приводит к тому, что гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудистой стенки перестраиваются вокруг уменьшенного внутреннего просвета — *внутреннее эуτροφическое ремоделирование без изменения общей площади поперечного сечения сосуда* (рис. 17–8). В более крупных артериях, которые не сокращаются в ответ на увеличение давления, рост напряжения сосудистой стенки вызывает *гипертрофическое ремоделирование с увеличением общей площади поперечного сечения сосуда*.

Гипертрофия не только увеличивает размеры гладкомышечных клеток, но и стимулирует формирование дополнительного внеклеточного матрикса, состоящего из таких белков, как коллаген и фибронектин. Это укрепляет сосудистую стенку и помогает ей противостоять высокому артериальному давлению. В то же время вследствие гипертрофии стенка кровеносного сосуда становится жесткой, что является характерным признаком хронической гипертензии.

Другим примером сосудистого ремоделирования служат изменения, происходящие с крупной веной (чаще всего подкожной веной нижней конечности, которую пересаживают пациенту, выполняя операцию коронарного шунтирования). Обычно вена, в отличие от артерии, подвергается воздействию низкого кровяного давления, поэтому стенка вены сравнительно тонкая. Однако если часть вены подшить к аорте и соединить с коронарной артерией, давление в просвете пересаженной вены резко увеличится и увеличится напряжение сосудистой стенки. Это приведет к гипертрофии сосудистых гладкомышечных клеток и укреплению внеклеточного матрикса. В результате через несколько месяцев толщина стенки вены, имплантированной в артериальную систему, окажется такой же, как и у артерии.

Сосудистое ремоделирование происходит и в тех случаях, когда в сосудах длительно повышен или снижен кровоток.

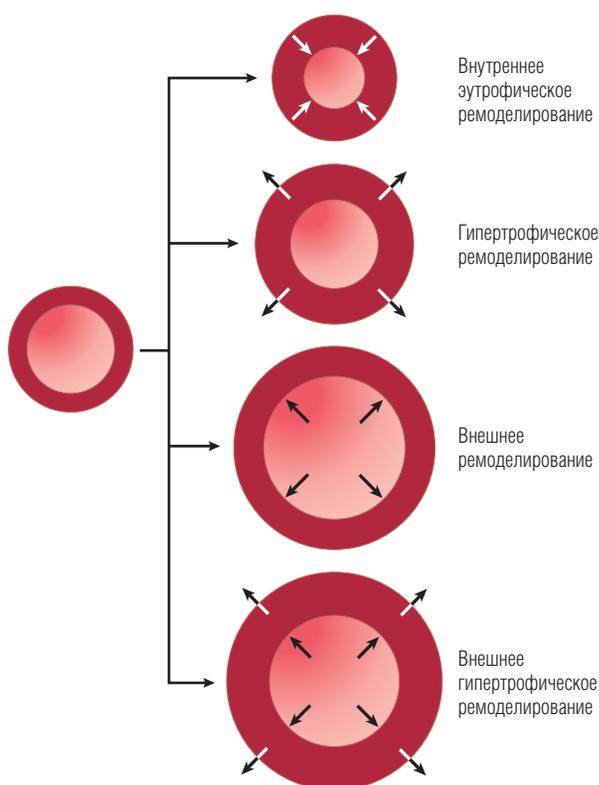


Рис. 17–8

Сосудистое ремоделирование в ответ на длительно повышенные кровяное давление и/или скорость кровотока. В мелких артериях и артериолах, которые сужаются в ответ на увеличение давления, обычно происходит внутреннее зутрофическое ремоделирование: внутренний диаметр сосуда уменьшается, сосудистая стенка становится толще, но общая площадь поперечного сечения сосуда не меняется. В крупных кровеносных сосудах, которые не сужаются в ответ на увеличение давления, обычно происходит гипертрофическое ремоделирование: увеличиваются толщина сосудистой стенки и общая площадь поперечного сечения сосуда. Если в сосудах длительно повышена скорость кровотока, то происходит внешнее ремоделирование: увеличение внутреннего диаметра сосуда и общей площади поперечного сечения сосуда, но толщина сосудистой стенки меняется незначительно. Если в сосудах длительно повышены кровяное давление и скорость кровотока, то происходит внешнее гипертрофическое ремоделирование: увеличение внутреннего диаметра сосуда, толщины сосудистой стенки и общей площади поперечного сечения сосуда. Длительно сниженное давление в сосудах и/или снижение кровотока приводят к противоположным изменениям

Механизмы сосудистого ремоделирования следует учитывать при создании анастомоза между крупными артерией и веной, по которому кровоток пойдет в обход мелких резистивных сосудов и капилляров. У пациента с почечной недостаточностью для проведения диализа лучевую артерию напрямую соединяют с подкожной веной в предплечье, чтобы обеспечить сосудистый доступ. После этого скорость кровотока в лучевой артерии может увеличиться в 10–50 раз в зависимости от пропускной способности анастомоза. Увеличение скорости кровотока и по-

вышение напряжения сдвига приводят к постепенному увеличению внутреннего диаметра лучевой артерии и площади поперечного сечения, в то время как толщина стенки остается практически прежней (*внешнее ремоделирование*). В венозной части анастомоза в ответ на повышение кровяного давления и скорости кровотока увеличиваются и толщина стенки, и внутренний диаметр, и площадь поперечного сечения вены (*внешнее гипертрофическое ремоделирование*). Такое ремоделирование согласуется с представлением о том, что длительно повышенное напряжение сосудистой стенки ведет к гипертрофии и увеличению толщины стенки крупного кровеносного сосуда, в то время как увеличение скорости кровотока и напряжения сдвига вызывает внешнее ремоделирование с увеличением внутреннего диаметра сосуда для приспособления к возросшей скорости кровотока.

Длительно сниженное давление и/или скорость кровотока вызывают в сосудах противоположные изменения. Когда снижается скорость кровотока, уменьшается внутренний диаметр сосуда; когда падает кровяное давление, как правило, уменьшается толщина сосудистой стенки.

Таким образом, сосудистое ремоделирование является адаптивной реакцией кровеносных сосудов на рост и развитие тканей, а также на физиологические и патологические изменения давления крови и скорости кровотока в тканях.

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Гуморальная регуляция основана на поступлении в жидкие среды организма биологически активных веществ, таких как гормоны и местные регуляторные факторы. Некоторые из этих веществ секретируются специальными железами и разносятся кровью по всему организму. Другие вещества образуются в ограниченных участках тканей и вызывают местные изменения кровообращения. Наиболее важными гуморальными факторами, участвующими в регуляции кровообращения, являются следующие.

СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Норадреналин и адреналин. *Норадреналин* оказывает мощный сосудосуживающий эффект, *адреналин* оказывает менее выраженное сосудосуживающее действие, а в некоторых тканях вызывает даже умеренное расширение сосудов. Например, специфическим влиянием адреналина является расширение коронарных артерий при усилении сердечной деятельности.

В состоянии стресса или физической нагрузки, когда возбуждаются симпатические нервные

центры, из окончаний симпатических нервов в различных органах и тканях выделяется норадреналин, который стимулирует сердечную деятельность и вызывает сужение вен и артериол. Кроме того, под влиянием симпатических нервов мозговое вещество надпочечников секретировать в кровь адреналин и норадреналин. Эти гормоны поступают ко всем органам и тканям, где оказывают в основном такое же влияние, как и прямая симпатическая стимуляция.

Таким образом, над функциями сердечно-сосудистой системы осуществляется двойной контроль: (1) прямая нервная стимуляция; (2) не прямое влияние гормонов, циркулирующих в крови.

Ангиотензин II. Ангиотензин II обладает мощным сосудосуживающим действием. Всего *одна миллионная часть грамма* этого вещества способна увеличить артериальное давление в организме человека на 50 мм рт. ст. и более.

Сосудосуживающее влияние ангиотензина II особенно сильно сказывается на мелких артериолах. Вследствие этого в изолированном участке ткани кровотока резко снижается. Однако физиологическое значение ангиотензина II заключается в том, что сужение артериол во всех участках сосудистой системы приводит к повышению *общего периферического сосудистого сопротивления* и, следовательно, к повышению артериального давления. Кроме того, ангиотензин II уменьшает экскрецию натрия и воды почками. Таким образом, данный гормон играет важную интегративную роль в регуляции артериального давления (см. главу 19).

Вазопрессин. Вазопрессин является сосудосуживающим гормоном — даже более эффективным, чем ангиотензин II. Он образуется в головном мозге, в нервных клетках гипоталамуса (см. главы 29, 76), затем по аксонам нервных клеток транспортируется в заднюю долю гипофиза, где секретировается в кровь.

Очевидно, что вазопрессин мог бы оказывать значительное влияние на функции кровообращения. Однако в норме секретировается очень небольшое количество вазопрессина, поэтому большинство физиологов полагают, что вазопрессин не играет существенной роли в регуляции кровообращения. Тем не менее экспериментальные исследования показали, что концентрация вазопрессина в крови после тяжелой кровопотери возрастает настолько, что вызывает увеличение артериального давления на 60 мм рт. ст. и практически возвращает его к нормальному уровню.

Важная функция вазопрессина — усиление реабсорбции воды из почечных канальцев в кровотока (см. главу 29), т.е. регуляция объема жидкости в организме, поэтому вазопрессин также называют *антидиуретическим гормоном*.

СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Брадикинин. Группа веществ, называемых *кининами*, вызывает значительное расширение сосудов при поступлении в кровь или межклеточную жидкость некоторых органов и тканей.

Кинины представляют собой короткие полипептиды, которые появляются в крови или межклеточной жидкости в результате расщепления α_2 -глобулинов протеолитическими ферментами. В данном случае важнейшим протеолитическим ферментом выступает *калликреин*, присутствующий в крови и межклеточной жидкости в неактивной форме. Он активируется в случае изменения нормального состава крови, развитии воспалительного процесса в тканях, а также под действием других химических или физических факторов. Активный калликреин воздействует на α_2 -глобулины и вызывает появление кинина, называемого *каллидином*, который затем под действием тканевых ферментов превращается в *брадикинин*. Брадикинин действует только в течение нескольких минут. Его инактивация происходит при участии фермента *карбоксипептидазы*, называемой также *превращающим ферментом*. Интересно отметить, что этот же фермент играет исключительно важную роль в активации ангиотензина (см. главу 19). Затем активный калликреин разрушается под действием *ингибитора калликреина*, также присутствующего во всех жидкостях организма.

Брадикинин вызывает как значительное *расширение артериол*, так и *увеличение проницаемости капилляров*. Так, например, инъекция 1 мкг брадикинина в плечевую артерию человека вызывает увеличение кровотока в верхней конечности по меньшей мере в 6 раз. Меньшая доза брадикинина, введенная в ткани местно, вызывает локальную гиперемию и отек, т.к. происходит увеличение проницаемости капиллярной стенки.

Полагают, что именно кинины играют специфическую роль в регуляции кровотока и выхода жидкости из капиллярного русла в очаге воспаления. Полагают также, что брадикинин является естественным фактором, который участвует в регуляции кровотока в сосудистой системе кожи, а также слюнных желез и желез желудочно-кишечного тракта.

Гистамин. Гистамин высвобождается во всех без исключения тканях организма при повреждении, воспалении и развитии аллергических реакций. Большая часть гистамина образуется в *тучных клетках* тканей и *базофилах* крови.

Гистамин вызывает значительное расширение артериол и, подобно брадикинину, увеличивает порозность капиллярной стенки, что способствует выходу белков и жидкости в ткани. Во многих патологических ситуациях расширение

артериол и увеличение проницаемости капилляров приводят к выходу большого количества жидкости из сосудистого русла в ткани, вызывая развитие отеков. Местная вазодилатация и отек, вызванные гистамином, являются специфическим проявлением аллергических реакций (см. главу 35).

ВЛИЯНИЕ НА СОСУДЫ ИОНОВ И ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Различные ионы и другие химические факторы могут вызывать местное расширение или сужение сосудов.

1. Увеличение концентрации *ионов кальция* вызывает *сужение* сосудов. Механизм участия кальция в сокращении гладких мышц изложен в [главе 8](#).
2. Увеличение концентрации *ионов калия* вызывает *расширение* сосудов, т.к. ионы калия тормозят сокращение гладких мышц.
3. Увеличение количества *ионов магния* (Mg^{2+}) вызывает значительное *расширение* сосудов, т.к. ионы магния тормозят сокращение гладких мышц.
4. Увеличение концентрации *ионов водорода* вызывает *расширение* артериол; и наоборот, небольшое снижение концентрации ионов водорода вызывает *сужение* артериол.
5. Анионами, оказывающими заметное влияние на кровеносные сосуды, являются *ацетат* и *цитрат*, которые вызывают умеренное *расширение* сосудов.
6. Увеличение концентрации *двуокиси углерода* оказывает на сосуды прямое и не прямое влияние. Прямое влияние приводит к *умеренному расширению* сосудов в большинстве тканей, но *выраженному расширению* сосудов головного мозга. Непрямое влияние опосредовано сосудодвигательным центром мозга, в результате симпатический отдел вегетативной нервной системы оказывает сосудосуживающее действие, что приводит к *сужению* сосудов всего организма.

Большинство сосудорасширяющих и сосудосуживающих химических факторов имеют незначительный долговременный эффект, если они не изменяют тканевой метаболизм. В большинстве случаев кровотоков в тканях и сердечный выброс, который соответствует сумме кровотоков во всех тканях, остаются неизменными, за исключением 1–2 дней в экспериментальных исследованиях, когда в кровотоки вводят большое количество сильнодействующего вазоконстриктора, например ангиотензина II, или вазодилататора, например брадикинина, в течение длительного времени.

Возникает вопрос: почему кровотоки не изменяются даже при введении очень больших доз

вазоактивных веществ? Для ответа на этот вопрос необходимо вспомнить основной принцип кровообращения: каждая ткань способна регулировать местный кровоток в зависимости от метаболических потребностей и специфики выполняемой функции. Введение сильного вазоконстриктора, такого как ангиотензин II, приводит к небольшому, но *долговременному снижению* кровотока в тканях и сердечного выброса, а введение большого количества вазодилататоров — к *кратковременному изменению* кровотока там же, если только эти вещества не влияют на тканевой метаболизм.

Таким образом, кровотоки обычно регулируются в соответствии со специфическими потребностями тканей, пока артериальное давление остается адекватным для их перфузии.

Литература

- Adair TH. Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R283, 2005.
- Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305:H620, 2013.
- Briet M, Schiffrin EL. Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 15:3, 2013.
- Campbell WB, Falck JR. Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Hypertension* 49:590, 2007.
- Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol* 590:6321, 2012.
- Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension* 52:452, 2008.
- Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL. A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669, 2003.
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 6:273, 2007.
- Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.
- Heagerty AM, Heerkens EH, Izzard AS. Small artery structure and function in hypertension. *J Cell Mol Med* 14:1037, 2010.
- Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol* 590: 6297, 2012.
- Hodnett BL, Hester RL. Regulation of muscle blood flow in obesity. *Microcirculation* 14:273, 2007.
- Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. *Physiology (Bethesda)* 28:262, 2013.
- Marshall JM, Ray CJ. Contribution of non-endothelium-dependent substances to exercise hyperaemia: are they O(2) dependent? *J Physiol* 590:6307, 2012.
- Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovasc Res* 41:9, 1999.
- Newman EA. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:1685, 2013.
- Renkin EM. Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC (eds): *Handbook of Physiology, Sec 2, Vol IV*. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 627.

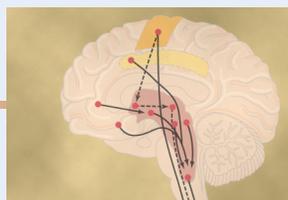
Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI. Postschismic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. *Physiol Rev* 93:1743, 2013.

Simons M. An inside view: VEGF receptor trafficking and signaling. *Physiology (Bethesda)* 27:213, 2012.

Speed JS, Pollock DM. Endothelin, kidney disease, and hypertension. *Hypertension* 61:1142, 2013.

Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med* 17:1359, 2011.

Walti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest* 123:3190, 2013.



Нервная регуляция кровообращения и быстрые механизмы регуляции артериального давления

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Как обсуждалось в [главе 17](#), регуляцию кровотока в тканях в зависимости от их метаболических потребностей осуществляют местные механизмы самих тканей. В данной главе обсудим, как механизмы нервной регуляции гемодинамики перераспределяют кровоток между органами и тканями, усиливают или тормозят насосную функцию сердца и, что особенно важно, быстро контролируют системное артериальное давление. В регуляции кровообращения участвует *вегетативная нервная система* (см. [главу 61](#)). Здесь мы дадим только краткий обзор анатомических и функциональных особенностей вегетативной нервной системы, необходимых для изучения механизмов нервной регуляции.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Важную роль в регуляции кровообращения играет *симпатический отдел вегетативной нервной системы*. *Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы* также участвует в регуляции кровообращения, главным образом в сердце.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы. На [рис. 18–1](#) схематически представлена симпатическая регуляция системы кровообращения. Сосудодвигательные симпатические нервы в составе спинномозговых нервов отходят от грудных и верхних поясничных сегментов спинного мозга. Сосудодвигательные симпатические нервы следуют в *симпатический ствол*, который располагается по обе стороны от позвоночника. Затем сосудодвигательные симпатические нервы идут в двух направлениях: (1) в составе специфических *симпатических нервов*, которые иннервируют кровеносные сосуды внутренних ор-

ганов и сердце, как показано в правой части [рис. 18–1](#); (2) в составе периферической части *спинномозговых нервов*, которые иннервируют кровеносные сосуды головы, туловища и конечностей. Подробное описание центральной и периферической частей симпатического отдела вегетативной нервной системы дано в [главе 61](#).

Симпатическая иннервация кровеносных сосудов. На [рис. 18–2](#) показано, что в большинстве тканей все сосуды (за исключением капилляров) иннервируются симпатическими нервными волокнами (*симпатическими вазоконстрикторами*). Метартериолы и прекапиллярные сфинктеры в некоторых тканях имеют симпатическую иннервацию (примером может служить мезентериальная сосудистая система), но плотность иннервации этих сосудов меньше, чем артерий, артериол и вен.

Стимуляция симпатических нервов *мелких артерий* и *артериол* приводит к *увеличению сосудистого сопротивления* и, следовательно, к *уменьшению кровотока* в тканях.

Стимуляция симпатических нервов *крупных кровеносных сосудов*, особенно *вен*, приводит к *уменьшению объема этих сосудов*. Это способствует продвижению крови по направлению к сердцу и, следовательно, играет важную роль в регуляции сердечной деятельности, о чем будет сказано в следующих главах.

Симпатическая стимуляция увеличивает силу и частоту сердечных сокращений. Симпатические нервные волокна иннервируют и кровеносные сосуды, и сердце, как показано на [рис. 18–1](#) и изложено в [главе 9](#). Симпатическая стимуляция приводит к усилению сердечной деятельности за счет увеличения частоты и силы сердечных сокращений.

Парасимпатическая стимуляция уменьшает силу и частоту сердечных сокращений. Роль парасимпатической

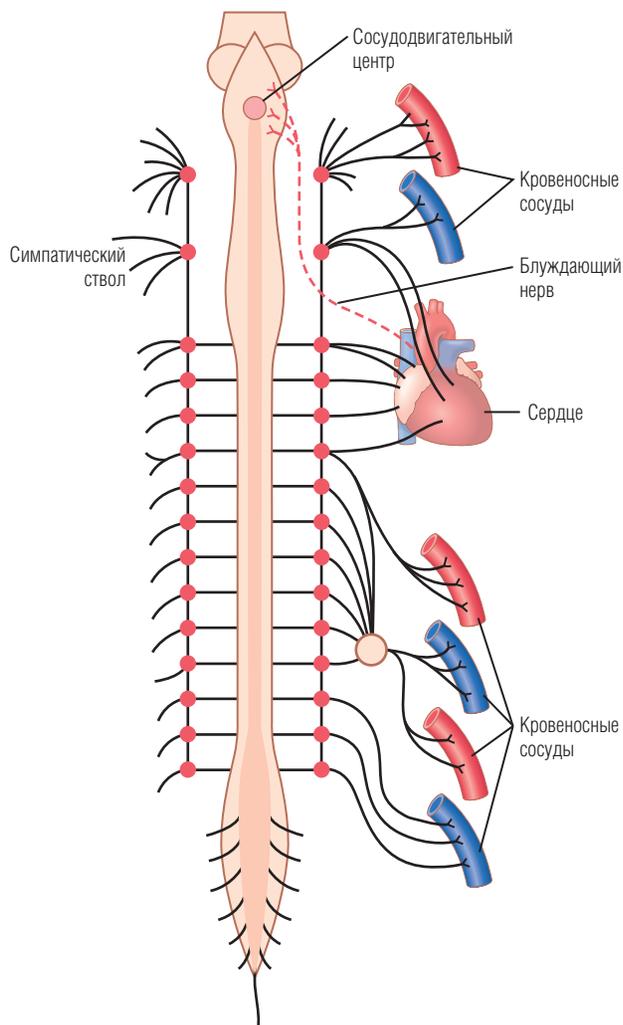
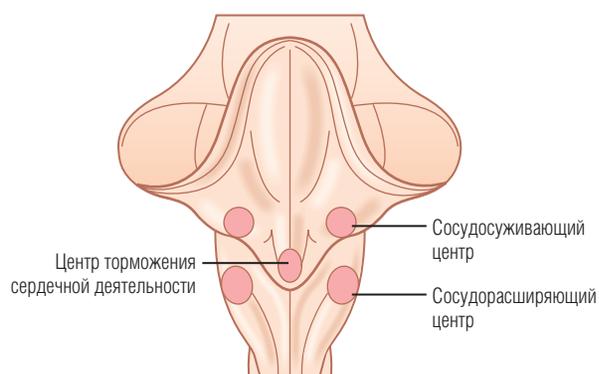


Рис. 18–1

Анатомия симпатической регуляции кровообращения. Пунктирной линией показан блуждающий нерв, несущий парасимпатические сигналы к сердцу

нервной системы в регуляции многих вегетативных функций (например, желудочно-кишечного тракта) чрезвычайно велика, но она играет относительно малую роль в регуляции функции сосудов большинства органов и тканей. Самое важное влияние — регуляция частоты сердеч-

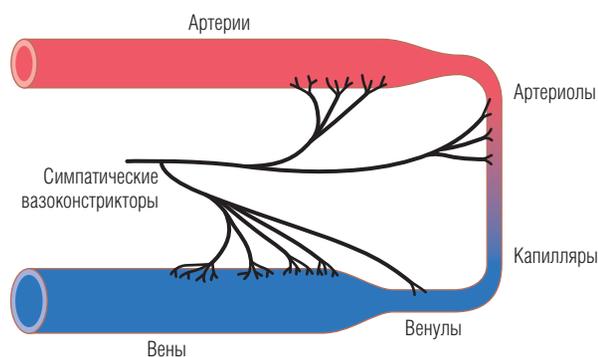


Рис. 18–2

Симпатическая иннервация сосудов большого круга кровообращения

ных сокращений с помощью *парасимпатических нервных волокон*, идущих к сердцу в составе *блуждающих нервов*. На **рис. 18–1** пунктирной линией показан путь парасимпатических нервов от продолговатого мозга к сердцу.

Результат влияния парасимпатических нервов на сердце подробно изложен в **главе 9**. Скажем только, что стимуляция парасимпатических нервов вызывает существенное *уменьшение частоты сердечных сокращений* и незначительное снижение силы сокращений.

Контроль центральной нервной системой сосудосуживающих симпатических нервов

В составе симпатических нервов идет огромное количество *сосудосуживающих нервов* и совсем немного — *сосудорасширяющих нервов*. Сосудосуживающие симпатические нервы иннервируют все отделы сосудистой системы, но плотность распределения их в разных тканях различна. Сосудосуживающее влияние симпатических нервов особенно выражено в почках, тонкой кишке, селезенке и коже, но гораздо меньше — в скелетных мышцах и головном мозге.

Сосудодвигательный центр головного мозга контролирует сосудосуживающие симпатические нервы. Область, расположенную билатерально в ретикулярной формации продолговатого мозга и нижней трети моста, называют *сосудодвигательным центром*. Этот центр направляет парасимпатические импульсы по блуждающим нервам к сердцу, а симпатические импульсы — через спинной мозг и периферические симпатические нервы практически ко всем артериям, артериолам и венам организма (**рис. 18–3**; см. **рис. 18–1**).

Детальная организация сосудодвигательного центра пока не ясна, однако экспериментальные данные позволяют выделить в нем следующие важные функциональные зоны.

1. *Сосудосуживающая зона*, расположенная билатерально в верхней переднебоковой части

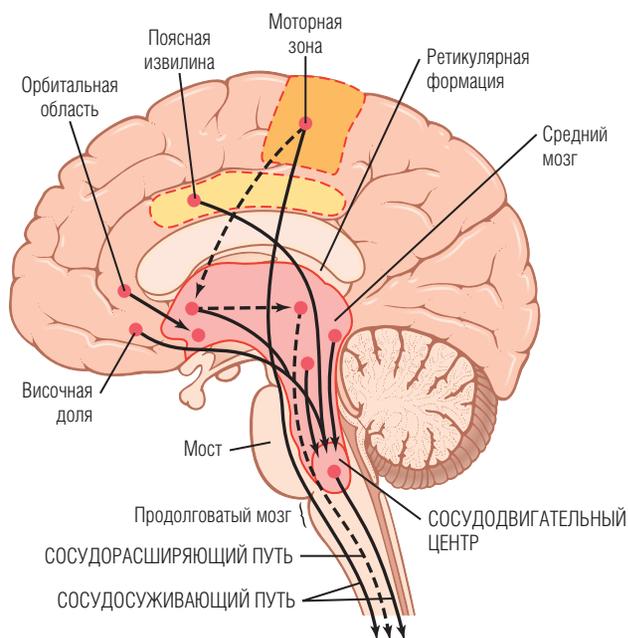


Рис. 18–3

Области головного мозга, которые играют важную роль в регуляции кровообращения. Пунктирными стрелками обозначены тормозные пути, сплошными — возбуждающие пути

продолговатого мозга. Аксоны нервных клеток этой зоны идут в спинной мозг, где возбуждают преганглионарные нейроны сосудосуживающих симпатических нервов.

2. *Сосудорасширяющая зона*, расположенная билатерально в нижней переднебоковой части продолговатого мозга. Аксоны нервных клеток, находящихся в этой зоне, направляются к сосудосуживающей зоне, где тормозят активность нейронов сосудосуживающей зоны и таким образом способствуют расширению сосудов.
3. *Сенсорная зона*, расположенная билатерально в ядре одиночного тракта (*nucleus tractus solitarius*) в заднебоковой части продолговатого мозга и моста. Нейроны этой зоны получают сигналы, идущие по чувствительным нервным волокнам от сердечно-сосудистой системы главным образом в составе блуждающих и языкоглоточных нервов. Сигналы, которые выходят из сенсорной зоны, контролируют активность как сосудосуживающей, так и сосудорасширяющей зоны сосудодвигательного центра. Таким образом осуществляется рефлекторный контроль системы кровообращения. Примером может быть барорецепторный рефлекс, контролирующий уровень артериального давления (см. далее).

Постоянное частичное сужение сосудов вызвано сосудосуживающим тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы. В норме сосудосуживающая зона сосудодвигательного центра непрерывно

посылает сигналы по сосудосуживающим симпатическим нервам с частотой 0,5–2 имп/сек ко всем отделам сосудистой системы. Эту постоянную импульсацию называют *сосудосуживающим тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы*. Благодаря этому тонусу кровеносные сосуды постоянно находятся в состоянии частичного сокращения.

На рис. 18–4 показано значение сосудосуживающего тонуса. В эксперименте животному выполнили спинальную анестезию, которая блокировала проведение импульсов по симпатическим нервам от спинного мозга на периферию. В результате артериальное давление снизилось со 100 до 50 мм рт. ст., поскольку во всех отделах сосудистой системы исчез сосудосуживающий тонус. Через несколько минут в кровотоке было введено небольшое количество норадреналина, который выделяется надпочечниками и окончаниями сосудосуживающих симпатических нервов. Норадреналин вызвал сужение сосудов, и артериальное давление на 1–3 мин повысилось даже выше исходного. Затем норадреналин разрушился, и давление опять упало.

Влияние сосудодвигательного центра на сердечную деятельность. Сосудодвигательный центр контролирует не только состояние сосудов, но и сердечную деятельность. *Латеральная* часть сосудодвигательного центра посылает импульсы, возбуждающие симпатические нервы сердца, что вызывает увеличение частоты и силы сердечных сокращений. И наоборот, *медиальная* часть сосудодвигательного центра способствует уменьшению частоты и силы сердечных сокращений, т.к. посылает сигналы к *дорсальным двигательным ядрам блуждающих нервов*, которые иннервируют сердце.

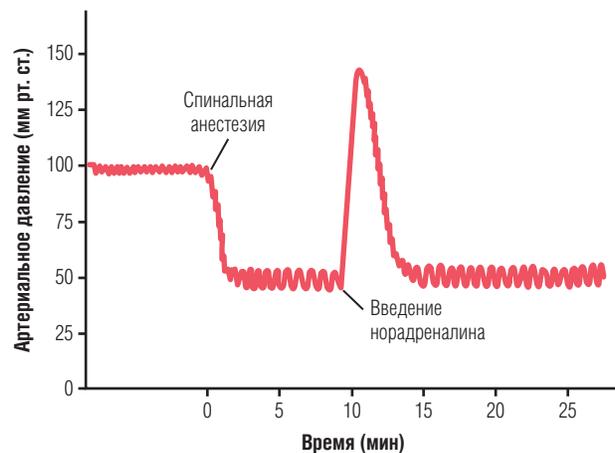


Рис. 18–4

Влияние спинальной анестезии на артериальное давление. Показано снижение давления в результате исчезновения сосудосуживающего тонуса

Таким образом, сосудодвигательный центр может как усиливать, так и тормозить сердечную деятельность. Обычно частота и сила сердечных сокращений увеличиваются, когда происходит сужение сосудов, и уменьшаются одновременно с расширением сосудов.

Сосудодвигательный центр находится под контролем вышележащих нервных центров. Большое количество мелких нейронов, расположенных в *ретикулярной формации моста, среднего мозга*, а также центры *промежуточного мозга* способны возбуждать или тормозить сосудодвигательный центр. Ретикулярные структуры показаны на **рис. 18–3** в области, окрашенной розовым цветом. В целом нейроны, расположенные в латеральной и верхней частях ретикулярной формации, вызывают возбуждение, а нейроны, расположенные в ее срединной и нижней частях, вызывают торможение сосудодвигательного центра.

Гипоталамус играет специфическую роль в регуляции сосудосуживающих симпатических нервов, поскольку может вызывать мощное возбуждение или торможение сосудодвигательного центра. *Заднелатеральная* часть гипоталамуса в основном вызывает возбуждение, в то время как *передняя* часть может умеренно возбуждать или тормозить сосудодвигательный центр в зависимости от того, какой участок переднего гипоталамуса подвергается стимуляции.

Многие регионы *коры полушарий большого мозга* также могут возбуждать или тормозить сосудодвигательный центр. Например, стимуляция моторной зоны приводит к возбуждению сосудодвигательного центра, т.к. импульсы по нисходящим путям поступают в гипоталамус, а затем к сосудодвигательному центру. Стимуляция *передней части височной доли, орбитальных областей лобной доли, передней части поясной извилины, миндалин, перегородки и гиппокампа* также способствует или возбуждению, или торможению сосудодвигательного центра в зависимости от локализации и интенсивности стимулирующего воздействия. Так разнообразные структуры основания мозга участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Норадреналин – медиатор сосудосуживающих симпатических нервов. Окончания сосудосуживающих симпатических нервов секретируют в качестве медиатора в основном норадреналин, который непосредственно взаимодействует с *α -адренорецепторами* гладкомышечных клеток сосудистой стенки и вызывает сужение сосудов (**см. главу 61**).

Мозговое вещество надпочечников и его взаимодействие с сосудосуживающими симпатическими нервами. Симпатические импульсы поступают не только к кровеносным сосудам, но и к клеткам мозгового

вещества надпочечников. Благодаря этому мозговое вещество надпочечников *секретирует в кровь адреналин и норадреналин*. Эти два гормона на током крови транспортируются ко всем органам и тканям организма, где воздействуют непосредственно на кровеносные сосуды. Обычно они вызывают сужение сосудов, однако в некоторых тканях адреналин может привести к расширению сосудов, поскольку взаимодействует с *β -адренорецепторами* гладкомышечных клеток этих сосудистых областей. Такое влияние адреналина описано в **главе 61**.

Влияние центральной нервной системы на сосудорасширяющие симпатические нервы.

Симпатические нервы скелетных мышц наряду с сосудосуживающими нервными волокнами содержат и *сосудорасширяющие симпатические нервы*. У некоторых млекопитающих, например у кошек, эти нервы выделяют *ацетилхолин* (а не норадреналин). У приматов, как полагают, сосудорасширяющий эффект оказывает адреналин, который взаимодействует с *β -адренорецепторами* сосудов скелетных мышц. Нисходящие пути, с помощью которых центральная нервная система (ЦНС) контролирует сосудорасширяющие влияния, показаны на **рис. 18–3** пунктирными стрелками. Основной областью головного мозга, осуществляющей такой контроль, является *передний гипоталамус*.

Возможная роль сосудорасширяющих симпатических нервов.

Сосудорасширяющие симпатические нервы не играют заметной роли в регуляции кровообращения у человека. Полная блокада симпатических нервов скелетных мышц практически не влияет на способность этих тканей к ауторегуляции кровотока в различных физиологических условиях. Однако экспериментальные исследования показывают, что в самом начале физической нагрузки именно симпатическое расширение сосудов скелетных мышц приводит к *опережающему увеличению кровотока*, т.е. еще до того, как потребность скелетных мышц в кислороде и питательных веществах возрастет. Есть все основания полагать, что у человека такая сосудорасширяющая симпатическая реакция обусловлена циркуляцией адреналина, который стимулирует *β -адренорецепторы* сосудистых гладкомышечных клеток, или выделением эндотелиальными клетками оксида азота в ответ на стимуляцию их ацетилхолином.

Вазовагальный обморок. Своеобразная сосудорасширяющая реакция возникает у людей, испытывающих сильное эмоциональное потрясение, вызывающее потерю сознания. В таком случае активируются сосудорасширяющие симпатические нервы скелетных мышц, и в то же время возбуждение центров блуждающих нервов приводит к резкому уменьшению частоты сердечных сокращений. Артериальное давление внезапно падает; происходит уменьшение мозгового кровотока, в результате человек теряет сознание. Это явление получило название *вазовагального обморока*. Развитие его начинается с появления тревожных мыслей в коре полушарий большого

мозга. Дальнейший путь проведения сигналов, очевидно, лежит в передний гипоталамус, а затем в продолговатый мозг к центрам блуждающих нервов, а также в спинной мозг к *сосудорасширяющим симпатическим нервам*, от которых идут нервные волокна к сосудам скелетных мышц.

Роль нервной системы в быстрой регуляции артериального давления

Пожалуй, самым главным назначением нервной регуляции кровообращения является способность быстро повышать артериальное давление. В этом случае в организме одновременно развиваются общая сосудосуживающая реакция и резкое учащение сердечных сокращений, вызванное возбуждением симпатических центров. В то же время происходит реципрокное торможение ядер блуждающих нервов, посылающих к сердцу тормозные сигналы. Таким образом, включаются три основных механизма, каждый из которых приводит к увеличению артериального давления.

1. *Сужается большинство артериол большого круга кровообращения.* Это приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, к увеличению артериального давления.
2. *Значительно сужаются вены (и другие крупные сосуды большого круга кровообращения).* Это приводит к перемещению большого объема крови из периферических кровеносных сосудов к сердцу. Увеличение объема крови в полостях сердца вызывает их растяжение. В результате растет сила сердечных сокращений и увеличивается систолический выброс крови, что тоже приводит к увеличению артериального давления.
3. *Усиливается сердечная деятельность за счет прямого стимулирующего влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы.* Так, увеличивается частота сердечных сокращений (иногда в 3 раза по сравнению с состоянием покоя); увеличивается сила сердечных сокращений, благодаря чему сердце начинает перекачивать больший объем крови. При максимальной симпатической стимуляции сердце может перекачивать в 2 раза больше крови, чем в условиях покоя. Это тоже способствует быстрому повышению артериального давления.

Нервная регуляция артериального давления – быстрый механизм. Особо важной характеристикой механизмов нервной регуляции артериального давления является скорость развития ответной реакции, которая начинается уже через несколько секунд. Очень часто всего за 5–10 сек давление может увеличиться в 2 раза по сравнению с состоянием покоя. И наоборот, внезапное тормо-

жение нервной стимуляции сердца и сосудов может уменьшить артериальное давление на 50% в течение 10–40 сек. Таким образом, нервная регуляция артериального давления является самым быстрым механизмом из всех механизмов регуляции артериального давления.

УВЕЛИЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И СТРЕССЕ

Наглядным примером способности нервной системы быстро увеличивать артериальное давление является его рост при физической нагрузке. Физический труд требует существенного увеличения кровотока в скелетных мышцах. Кровоток отчасти увеличивается под действием местных сосудорасширяющих факторов, которые появляются при усилении метаболизма в сокращающихся мышечных волокнах (см. главу 17).

Кроме того, подъем артериального давления происходит вследствие симпатической стимуляции всей системы кровообращения, связанной с выполнением нагрузки. При очень тяжелой физической нагрузке артериальное давление увеличивается примерно на 30–40%, что приводит к увеличению кровотока почти в 2 раза.

Увеличение артериального давления во время физической нагрузки происходит следующим образом: при возбуждении двигательных центров головного мозга возбуждается также и активирующая часть ретикулярной формации ствола мозга, где в процесс возбуждения вовлекаются сосудосуживающая зона и латеральная зона сосудодвигательного центра, стимулирующая симпатические влияния на сердечный ритм. Это приводит к росту артериального давления одновременно с усилением двигательной активности.

Во время стресса артериальное давление также растет. Например, в состоянии сильнейшего страха артериальное давление может увеличиться на 75–100 мм рт. ст. всего за несколько секунд. Это так называемая *стрессорная реакция*, при которой повышение артериального давления приводит к резкому увеличению кровотока в скелетных мышцах, сокращение которых может понадобиться для немедленного бегства от опасности.

РЕФЛЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Помимо значительного подъема артериального давления при физической нагрузке и стрессе вегетативная нервная система обеспечивает непрерывный контроль артериального давления с

помощью многочисленных рефлекторных механизмов. Почти все они действуют по механизму отрицательной обратной связи.

Барорецепторная система регуляции артериального давления

Наиболее изученным механизмом нервной регуляции артериального давления является барорецепторный рефлекс. Этот рефлекс возникает в ответ на стимуляцию рецепторов растяжения, которые называют также *барорецепторами* или *прессорецепторами*. Эти рецепторы расположены в стенке некоторых крупных артерий большого круга кровообращения. Повышение артериального давления приводит к растяжению барорецепторов, сигналы от которых поступают в ЦНС. Затем сигналы обратной связи направляются к центрам вегетативной нервной системы, а от них — к сосудам. В результате давление понижается до нормального уровня.

Структурно-функциональная характеристика барорецепторов и их иннервация. Барорецепторы представляют собой разветвленные нервные окончания,

расположенные в стенке артерий. Барорецепторы возбуждаются при растяжении. Некоторое количество барорецепторов есть в сосудистой стенке почти каждой крупной артерии в области груди и шеи.

Однако, как показано на **рис. 18–5**, особенно много барорецепторов находится: (1) в стенке внутренней сонной артерии около бифуркации (в *каротидном синусе*); (2) в стенке дуги аорты.

На **рис. 18–5** показано, что сигналы от каротидных барорецепторов идут по очень тонким нервам Геринга к языкоглоточному нерву в верхней части шеи, а затем к ядру одиночного тракта в медуллярную часть ствола мозга. Сигналы от аортальных барорецепторов, расположенных в дуге аорты, также передаются по волокнам блуждающих нервов к ядру одиночного тракта.

Реакция барорецепторов на изменение артериального давления. На **рис. 18–6** показано влияние различных уровней артериального давления на частоту импульсов, проходящих по синокаротидному нерву Геринга. Обратите внимание, что синокаротидные барорецепторы вообще не возбужда-

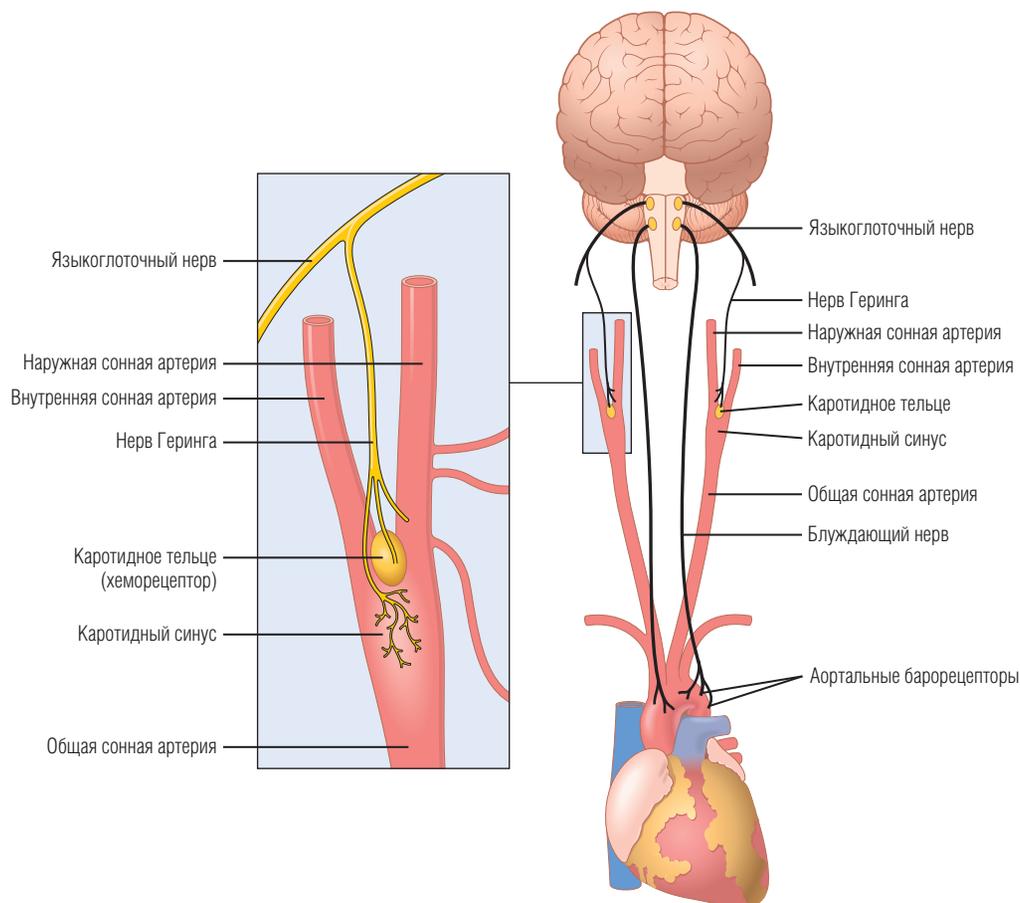


Рис. 18–5

Барорецепторная система регуляции артериального давления

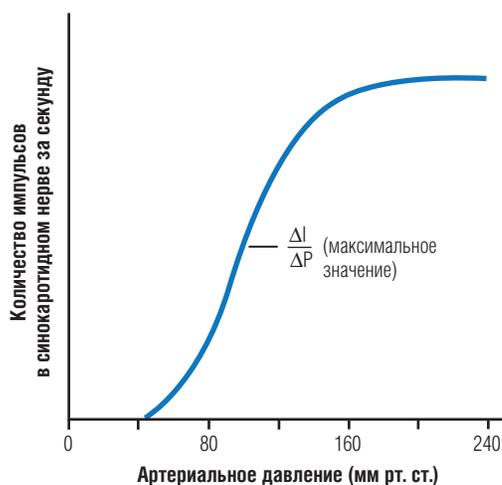


Рис. 18–6

Активация барорецепторов при изменении артериального давления. ΔI — изменение импульсации в синокаротидном нерве (имп/сек); ΔP — изменение артериального давления (мм рт. ст.)

ются, если давление имеет величину от 0 до 50–60 мм рт. ст. При изменении давления выше этого уровня импульсация в нервных волокнах прогрессивно нарастает и достигает максимальной частоты при давлении 180 мм рт. ст. Аортальные барорецепторы формируют аналогичный ответ, но начинают возбуждаться на уровне давления 30 мм рт. ст. и выше.

Обратите внимание, что малейшее отклонение артериального давления от нормального уровня (100 мм рт. ст.) сопровождается резким изменением импульсации в волокнах синокаротидного нерва, что необходимо для возвращения артериального давления к норме. Таким образом, барорецепторный механизм обратной связи наиболее эффективен в том диапазоне давлений, в котором он необходим.

Барорецепторы чрезвычайно быстро реагируют на изменения артериального давления. Частота генерации импульсов в доли секунды увеличивается во время каждой систолы и уменьшается во время диастолы. Более того, барорецепторы оказываются *более чувствительными к быстрым изменениям артериального давления*, чем к стационарному уровню давления. Например, если среднее артериальное давление установилось на уровне 150 мм рт. ст. и от этого уровня резко возрастает, то частота импульсов при этом может увеличиться в 2 раза по сравнению с импульсацией, характерной для стационарного уровня 150 мм рт. ст.

Сосудистые рефлекс, возникающие в случае стимуляции барорецепторов. Когда импульсы от барорецепторов достигают ядра одиночного тракта, в продолговатом мозге начинают *торможение сосудосуживающего центра и возбуждение пара-*

симпатических центров блуждающих нервов. В результате происходит: (1) *расширение вен и артериол в периферических отделах большого круга кровообращения;* (2) *уменьшение частоты и силы сердечных сокращений.* Таким образом, возбуждение барорецепторов при повышении давления в артериях *вызывает рефлекторное снижение артериального давления* за счет уменьшения как периферического сопротивления, так и сердечного выброса. И наоборот, при снижении артериального давления возникает противоположная реакция, направленная на повышение артериального давления до нормального уровня.

На рис. 18–7 показано рефлекторное изменение артериального давления, вызванное окклюзией обеих общих сонных артерий. При этом происходит уменьшение давления в каротидном синусе, в результате барорецепторы этих зон не активируются и не оказывают тормозного влияния на сосудодвигательный центр. Активность сосудодвигательного центра становится значительно выше обычной, что приводит к стойкому повышению аортального давления в течение 10 мин, т.е. в течение всего периода окклюзии сонных артерий. Прекращение окклюзии вызывает подъем давления в каротидном синусе — и барорецепторный рефлекс немедленно снижает аортальное давление даже ниже нормы (в качестве гиперкомпенсации). Через минуту давление устанавливается на нормальном уровне.

Функция барорецепторов при изменении положения тела в пространстве. Способность барорецепторов поддерживать относительно постоянное артериальное давление в верхней части туловища особенно важно, когда человек встает после дли-

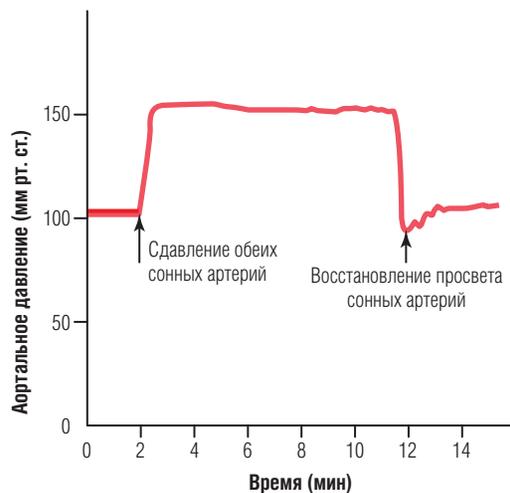


Рис. 18–7

Типичный синокаротидный рефлекс: изменение аортального давления при двухстороннем сдавлении сонных артерий (на фоне перерезки обоих блуждающих нервов)

тельного нахождения в горизонтальном положении. Артериальное давление в сосудах головы и верхней части туловища сразу снижается, что могло бы привести к потере сознания, но снижение давления в области барорецепторов немедленно вызывает симпатическую рефлекторную реакцию, которая предотвращает снижение артериального давления в сосудах головы и верхней части туловища.

Буферная функция барорецепторной системы регуляции артериального давления. Поскольку барорецепторная система противостоит как повышению, так и понижению артериального давления, ее называют *буферной системой*, контролирующей давление, а нервы, идущие от барорецепторов, называют *буферными нервами*.

На **рис. 18–8** показано значение буферной функции барорецепторов. Верхняя часть рисунка представляет собой запись артериального давления у интактной собаки в течение 24 часов; нижняя часть — запись артериального давления у собаки, буферные нервы которой, идущие от синокаротидных и аортальных барорецепторов,

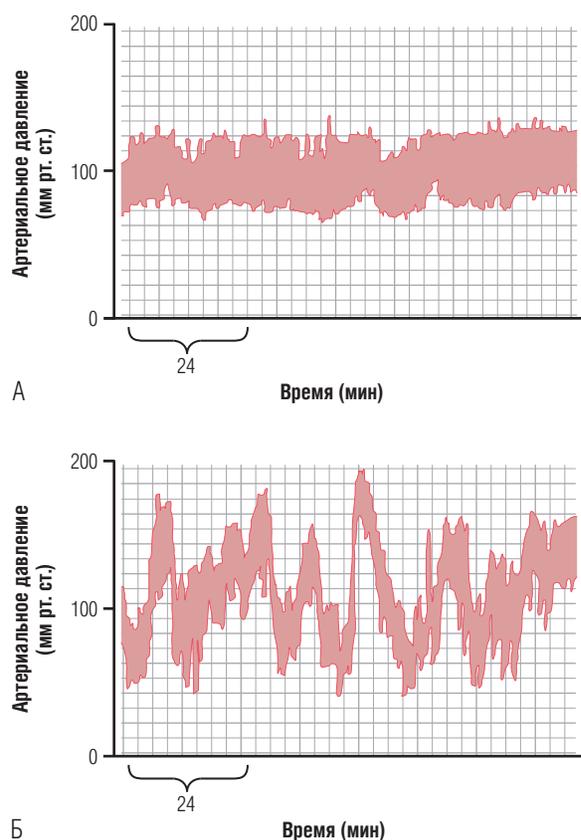


Рис. 18–8

Двухчасовая запись артериального давления у интактной собаки (А) и через несколько недель после денервации барорецепторов у этой же собаки (Б) [Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 32:564, 1973] (предоставлено American Heart Association, Inc.)

перерезаны. Обратите внимание на резкие изменения давления у денервированной собаки в течение дня, когда животное совершает обычные действия: встает, ложится, принимает пищу, приходит в состояние возбуждения и др.

На **рис. 18–9** показано распределение частот значений среднего артериального давления в течение 24 часов у интактной и денервированной собак. Обратите внимание, что у собаки с сохранным барорецепторным механизмом среднее артериальное давление остается в пределах от 85 до 115 мм рт. ст. и большую часть суток соответствует нормальному уровню 100 мм рт. ст. И наоборот, после денервации барорецепторов распределение частот выражается низкой кривой с широким основанием, поскольку давление меняется в широких пределах (в 2,5 раза), часто снижаясь до 50 мм рт. ст. и поднимаясь выше 160 мм рт. ст. Итак, мы видим чрезвычайную вариабельность давления при отсутствии артериальной барорецепторной буферной системы.

В заключение можно сказать, что главная задача артериальной барорецепторной системы — непрерывное, поминутное уменьшение колебаний артериального давления примерно на 30% по сравнению с теми колебаниями, которые происходят при отсутствии барорецепторного механизма.

Какова роль барорецепторов в долговременной регуляции артериального давления? Несмотря на то что артериальные барорецепторы непрерывно кон-

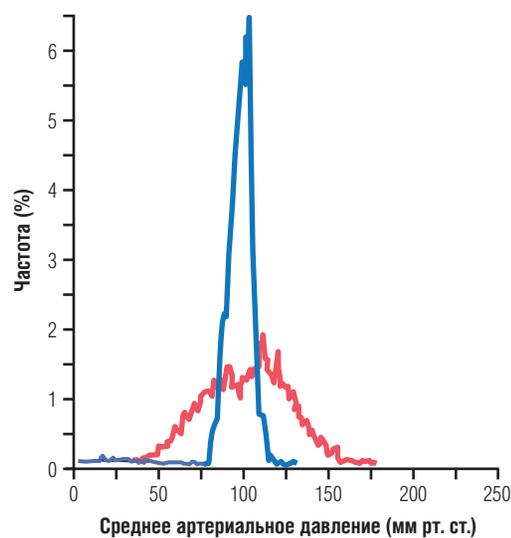


Рис. 18–9

Распределение частот среднего артериального давления в течение 24 часов у интактной собаки (синяя кривая) и той же собаки через несколько недель после денервации барорецепторов (красная кривая) [Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 32:564, 1973] (предоставлено American Heart Association, Inc.)

тролируют артериальное давление, их значение для долговременной регуляции давления остается спорным. Причиной того, что многие физиологи считают этот механизм неэффективным для длительной регуляции артериального давления, является способность барорецепторов через 1–2 сут перестраиваться и привыкать к новому уровню давления. Так, если артериальное давление увеличивается от нормального уровня 100 мм рт. ст. до 160 мм рт. ст., частота импульсов, идущих от барорецепторов, первоначально увеличивается. В течение следующих нескольких минут частота генерации импульсов заметно уменьшается; затем постепенное снижение частоты продолжается еще 1–2 сут, и к концу этого срока частота генерации импульсов практически возвращается к первоначальному нормальному уровню, несмотря на то что величина среднего артериального давления все еще остается равной 160 мм рт. ст. И наоборот, если давление падает до очень низкого уровня, первоначально импульсация от барорецепторов исчезает, но затем постепенно, в течение 1–2 сут, частота импульсов, идущих от барорецепторов, возвращается к исходному уровню.

Эта «перенастройка» рецепторов, очевидно, и делает барорецепторный механизм неспособным корректировать изменения артериального давления, если они сохраняются более чем несколько дней. Экспериментальные исследования, однако, позволяют предполагать, что полной перенастройки барорецепторов не происходит и они могут участвовать в долговременной регуляции артериального давления в основном за счет влияния на активность симпатических нервов почек. Например, при длительном увеличении артериального давления барорецепторные рефлексы могут уменьшать активность симпатических нервов почек, что приводит к усиленной секреции натрия и воды почками. Это, в свою очередь, способствует уменьшению объема крови и возвращению артериального давления к нормальному уровню. Таким образом, долговременная регуляция среднего артериального давления с участием барорецепторов происходит при взаимодействии этого механизма с системой почечного контроля давления и количества жидкости в организме (включаящего специальные нервные и гормональные механизмы). Это подробно обсуждается в [главах 19 и 30](#).

Регуляция каротидными и аортальными хеморецепторами артериального давления и влияние на него гипоксии.

С барорецепторной системой регуляции давления тесно связаны *хеморецепторные рефлексы*. Влияния данных двух систем сходны, однако хеморецепторы реагируют не на растяжение, а на изменение состава крови.

Хеморецепторы представляют собой клетки, чувствительные к дефициту кислорода, избытку двуокиси углерода и ионов водорода. Хеморецепторы находятся в маленьких *хеморецептивных органах* размером около 2 мм: в двух *каротидных тельцах* в области бифуркации общей сонной артерии и в двух-трех *аортальных тельцах*, расположенных вблизи аорты.

Импульсы от хеморецепторов проводятся по волокнам блуждающих нервов и нервов Геринга (совместно с барорецепторными волокнами) к сосудодвигательному центру ствола мозга.

Все каротидные и аортальные тельца обильно кровоснабжаются по небольшой питающей артерии, поэтому хеморецепторы находятся в постоянном контакте с артериальной кровью. Когда артериальное давление падает ниже определенного критического уровня, хеморецепторы возбуждаются, т.к. уменьшение кровотока приводит к дефициту кислорода и накоплению двуокиси углерода и ионов водорода в хемочувствительных тельцах.

Сигналы от хеморецепторов *возбуждают* сосудодвигательный центр — и артериальное давление возвращается к нормальному уровню. Однако хеморецепторный рефлекс включается в регуляцию артериального давления только после падения давления до 80 мм рт. ст. и ниже и, следовательно, не может предотвратить снижение давления.

Функция хеморецепторов подробно изложена в [главе 42](#), т.к. они в большей степени участвуют в *регуляции дыхания*, чем в регуляции артериального давления.

Предсердные рефлексы и рефлексы легочной артерии участвуют в регуляции артериального давления. В стенке предсердий и легочной артерии есть рецепторы растяжения, которые называют *рецепторами низкого давления*. Их функция сходна с функцией барорецепторов крупных артерий большого круга кровообращения. Рецепторы низкого давления играют важную роль в устранении колебаний артериального давления, связанных с изменением объема крови.

Например, если 300 мл крови быстро вводят собаке с интактными рецепторами, артериальное давление у нее повышается только на 15 мм рт. ст. После денервации *артериальных барорецепторов* рост давления происходит на 40 мм рт. ст. Если же денервированы *рецепторы низкого давления*, артериальное давление возрастает на 100 мм рт. ст.

Таким образом, даже если рецепторы низкого давления в предсердиях и легочной артерии не могут оценить величину системного артериального давления, они способны оценить давление крови в области низкого давления и его изменение при увеличении объема крови. При

этом возникают рефлексы, которые с барорецепторными рефлексами делают систему регуляции артериального давления более совершенной.

Предсердные рефлексы, активирующие функции почек, и регуляция объема. Растяжение предсердий приводит к значительному рефлекторному расширению приносящих артериол в почечных клубочках. Кроме того, сигналы, которые одновременно поступают от предсердий в гипоталамус, вызывают снижение секреции *антидиуретического гормона*.

Уменьшение сопротивления приносящих артериол способствует повышению давления в капиллярах почечных клубочков, что, в свою очередь, увеличивает фильтрацию жидкости и поступление ее в почечные канальцы. Результатом этих двух эффектов (увеличения клубочковой фильтрации и уменьшения канальцевой реабсорбции) является усиление выведения жидкости почками и уменьшение объема циркулирующей крови до нормы.

В *главе 19* мы увидим, что растяжение предсердий избыточным объемом крови оказывает гормональное воздействие на почки: выделяется *предсердный натрийуретический пептид*, который стимулирует выделение натрия и воды почками и способствует возвращению объема крови к нормальному уровню.

Все механизмы, которые возвращают объем крови к нормальной величине, также являются механизмами регуляции системного артериального давления, т.к. избыточный объем крови ведет к увеличению сердечного выброса, а увеличение сердечного выброса, в свою очередь, ведет к повышению артериального давления.

Механизм рефлекторной регуляции объема обсудим в *главе 30* наряду с другими механизмами контроля объема циркулирующей крови.

Предсердные рефлексы, влияющие на сердечный ритм. Увеличение предсердного давления приводит также к увеличению частоты сердечных сокращений, причем более чем на 75%. Часть этого эффекта обусловлена прямым растяжением области синусового узла.

В *главе 10* сказано, что растяжение клеток синусового узла увеличивает частоту генерации импульсов примерно на 15%. Остальные 40–60% ускорения ритма связаны с развитием рефлекторного ответа — так называемого *рефлекса Бейнбриджа*. Рецепторы растяжения предсердий посылают сигналы по чувствительным волокнам блуждающих нервов в продолговатый мозг. Из головного мозга эфферентные сигналы передаются по блуждающим и симпатическим нервам к сердцу, в результате увеличивается частота и сила сердечных сокращений. Этот рефлекс препятствует накоплению и

застоем крови в венах, предсердиях и малом круге кровообращения.

РЕАКЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ИШЕМИЮ

Нервная регуляция артериального давления в основном обеспечивается рефлексами, возникающими при стимуляции барорецепторов, хеморецепторов и рецепторов низкого давления, которые находятся в периферических сосудах вне головного мозга. Однако когда кровоснабжение сосудодвигательного центра, расположенного в нижней части ствола мозга, снижается настолько, что возникает дефицит кислорода и питательных веществ (т.е. развивается *ишемия головного мозга*), нейроны сосудодвигательного центра реагируют на ишемию чрезвычайно сильным возбуждением. В результате системное артериальное давление увеличивается до максимального уровня, какой только может обеспечить насосная деятельность сердца. Полагают, что такая реакция развивается вследствие того, что слишком медленный ток крови не способен удалять двуокись углерода из тканей головного мозга, в т.ч. из области ствола. Накопление двуокиси углерода в этой области головного мозга приводит к мощной стимуляции сосудодвигательного центра и симпатических центров иннервации сердца и сосудов.

Возможно, в стимуляции сосудодвигательного центра участвуют и иные метаболиты, такие как молочная кислота и другие кислоты. Резкое повышение артериального давления в ответ на ишемию головного мозга известно как *реакция ЦНС на ишемию*. Активация сосудодвигательного центра в случае реакции ЦНС на ишемию чрезвычайно выражена: этот механизм способен за 10 мин увеличить среднее артериальное давление до 250 мм рт. ст.

Степень суживающего симпатического влияния, вызванного ишемией мозга, настолько велика, что просвет многих периферических сосудов полностью или почти полностью перекрывается. В этом случае почки практически перестают выделять мочу, поскольку почечные артериолы сужаются под влиянием симпатических импульсов. Таким образом, *в основе реакции ЦНС на ишемию лежит максимальная активация суживающих симпатических нервов.*

Значение реакции центральной нервной системы на ишемию с целью регуляции артериального давления. Несмотря на мощный механизм реакции ЦНС на ишемию, он не имеет решающего значения, пока артериальное давление не упадет до 60 мм рт. ст. или ниже (т.е. намного ниже нормы). Пик симпатической стимуляции наблюдается при величине давления 15–20 мм рт. ст.

Таким образом, реакцию ЦНС на ишемию нельзя назвать нормальным физиологическим механизмом регуляции артериального давления. Наоборот, особенность данной реакции заключается в том, что она является *экстренной, аварийной системой регуляции давления, которая действует очень быстро и сильно, предотвращая дальнейшее падение давления и мозгового кровотока до уровня, близкого к летальному*. Недаром реакцию ЦНС на ишемию называют последней «линией обороны».

Реакция Кушинга на увеличение внутричерепного давления. Реакция Кушинга представляет собой специфический тип реакции ЦНС на ишемию. В этом случае ишемия головного мозга развивается в результате повышения давления спинномозговой жидкости, окружающей мозг в черепной коробке.

Когда внутричерепное давление становится равным артериальному давлению, происходит сдавление головного мозга и его артерий. В результате снижается кровоснабжение мозга, и начинается реакция ЦНС на ишемию, приводящая к увеличению артериального давления.

Как только артериальное давление становится выше внутричерепного давления, мозговой кровоток возобновляется, и ишемия мозга частично устраняется. Происходит переход артериального давления на новый уровень, который должен быть несколько выше внутричерепного давления, чтобы кровь могла протекать через ткани головного мозга.

Реакция Кушинга защищает жизненно важные центры головного мозга от гипоксии и нарушений метаболизма даже в тех случаях, когда высокое внутричерепное давление сдавливает мозговые артерии.

ОСОБЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

РОЛЬ СОМАТИЧЕСКИХ НЕРВОВ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ В УВЕЛИЧЕНИИ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА И ПОВЫШЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Быстрая нервная регуляция системы кровообращения осуществляется вегетативной нервной системой, однако существуют по меньшей мере две ситуации, в которых соматические нервы и скелетные мышцы играют важную роль в регуляции гемодинамики.

Брюшной компрессионный рефлекс. Когда возникают барорецепторные и хеморецепторные рефлексы, нервные импульсы поступают не только к сердцу и сосудам, но и к скелетным мышцам по соматическим двигательным нервам.

Особую роль играют мышцы брюшной стенки. Их сокращение приводит к сдавлению всех внутрибрюшных венозных резервуаров, что способствует перемещению крови из внутрибрюшной венозной системы к сердцу. В результате увеличивается приток венозной крови к сердцу, а следовательно, и сердечный выброс. Этот механизм называют *брюшным компрессионным рефлексом*. Влияние данного рефлекса на гемодинамику такое же, как и сосудосуживающей симпатической активации, вызывающей сужение вен, а именно увеличение сердечного выброса и артериального давления. Брюшной компрессионный рефлекс, возможно, имеет большее значение, чем считали ранее. Хорошо известно, что люди с парализованными скелетными мышцами склонны к гипотензивным кризам в отличие от людей с нормально функционирующими мышцами.

Увеличение сердечного выброса и артериального давления, вызванное сокращениями скелетных мышц при физической нагрузке. При физической нагрузке, когда скелетные мышцы сокращаются, происходит сдавление кровеносных сосудов. Даже напряжение, предшествующее нагрузке, сдавливает сосуды мышц и брюшной полости. В результате кровь из периферических сосудов перемещается к сердцу и легким, а следовательно, увеличение сердечного выброса. Этот механизм может вызвать увеличение сердечного выброса в 5–7 раз, что иногда наблюдается при тяжелой физической нагрузке. Увеличение сердечного выброса, в свою очередь, приводит к увеличению артериального давления от нормального уровня 100 мм рт. ст. до 130 и даже 160 мм рт. ст.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ВОЛНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Во время дыхательного цикла артериальное давление волнообразно повышается и понижается на 4–6 мм рт. ст. Это так называемые *дыхательные волны* артериального давления. Дыхательные волны появляются в результате нескольких совершенно разных причин.

1. Импульсы, которые возникают в дыхательном центре продолговатого мозга, во время каждого дыхательного цикла иррадиируют к нейронам сосудодвигательного центра.
2. Каждый раз, когда человек делает вдох, давление в грудной полости становится более отрицательным, чем обычно. Это приводит к растяжению кровеносных сосудов органов грудной клетки. По этой причине объем крови, которая поступает в левые отделы сердца, временно снижается, а следовательно, уменьшаются и сердечный выброс, и артериальное давление.

3. Изменение давления во внутригрудных сосудах, связанное с дыхательными движениями, вызывает возбуждение предсердных и сосудистых рецепторов растяжения.

Взаимодействие перечисленных факторов, которое приводит к формированию дыхательных волн артериального давления, с трудом поддается анализу, тем не менее факты свидетельствуют о том, что обычно давление увеличивается в начале выдоха и уменьшается в течение остальной части дыхательного цикла. При глубоком форсированном дыхании давление может измениться на 20 мм рт. ст. в течение дыхательного цикла.

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНЫЕ ВОЛНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Во время регистрации артериального давления у животных, помимо небольших дыхательных волн, нередко появляются более выраженные волны амплитудой от 10 до 40 мм рт. ст., которые нарастают и снижаются гораздо медленнее, чем дыхательные волны. Продолжительность такого цикла у наркотизированных собак достигает 26 сек, в то время как у ненаркотизированного человека она может быть 7–10 сек. Эти волны называют *сосудодвигательными волнами* (или *волнами Мэйера*). Регистрация таких волн показана на **рис. 18–10**. Причиной появления сосудодвигательных волн является колебание активности одного или нескольких регуляторных механизмов контроля артериального давления.

Периодическая активность барорецепторных и хеморецепторных рефлекторных механизмов. Сосудодвигательные волны на **рис. 18–10А** часто регистрируются в экспериментальных исследованиях, хотя обычно они имеют меньшую амплитуду. Они возникают главным образом из-за периодической активности *барорецепторных механизмов*. При этом высокое артериальное давление возбуждает барорецепторы, что приводит к тор-

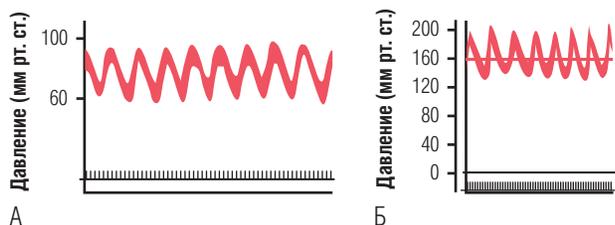


Рис. 18–10

(А) Сосудодвигательные волны, вызванные колебаниями активности барорецепторного механизма. (Б) Сосудодвигательные волны, вызванные периодической активностью механизмов, ответственных за реакцию ЦНС на ишемию

можению симпатических центров и снижению давления через несколько секунд. Снижение давления, в свою очередь, уменьшает стимуляцию барорецепторов — и активность сосудодвигательного центра возрастает, что опять ведет к повышению артериального давления, причем не мгновенно, а через несколько секунд. С повышением давления начинается новый цикл формирования медленной волны давления.

Активность *хеморецепторных механизмов* также изменяется, чаще всего одновременно с изменениями активности барорецепторных механизмов. Возможно, именно это становится причиной появления сосудодвигательных волн на фоне низкого артериального давления (от 40 до 80 мм рт. ст.), когда хеморецепторный контроль гемодинамики становится ведущим, в то время как барорецепторный контроль существенно слабеет.

Периодическая активность механизмов, ответственных за реакцию ЦНС на ишемию. На **рис. 18–10Б** медленные волны на кривой артериального давления возникли из-за периодической активности механизмов, ответственных за реакцию ЦНС на ишемию. В данном эксперименте давление спинномозговой жидкости увеличилось до 160 мм рт. ст., что привело к сдавлению сосудов мозга и вызвало подъем артериального давления до 200 мм рт. ст. Поскольку кровоток в мозговых сосудах возобновился и проявления ишемии уменьшились, активность симпатического отдела вегетативной нервной системы снизилась. Это привело к быстрому снижению артериального давления, прекращению мозгового кровотока и развитию ишемии головного мозга. Ишемия спровоцировала новый подъем артериального давления, и начался новый цикл данного колебательного процесса, который продолжался все время, пока внутричерепное давление оставалось высоким.

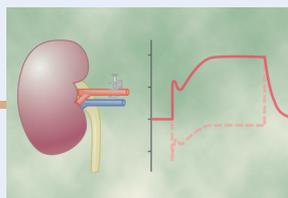
Таким образом, любой рефлекторный механизм регуляции артериального давления может быть активным периодически, если интенсивность сигналов обратной связи окажется достаточно высокой, а ответная реакция на изменение возбуждения рецепторов будет запаздывающей во времени.

Образование сосудодвигательных волн имеет важное теоретическое значение. Оно показывает, что рефлекторные механизмы регуляции артериального давления подчиняются тем же законам, что действуют в механических и электрических контролируемых системах.

Например, если сигналы обратной связи в механизме автопилота самолета окажутся слишком сильными, а время выполнения команды задержанным, самолет начнет «рыскать» из стороны в сторону, а не лететь по прямому курсу.

Литература

- Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol* 97:39, 2012.
- Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 358:615, 2008.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.
- Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL. The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? *Brain Res* 1511:126, 2013.
- Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 285:17271, 2010.
- Jardine DL. Vasovagal syncope: new physiologic insights. *Cardiol Clin* 31:75, 2013.
- Joyner MJ. Baroreceptor function during exercise: resetting the record. *Exp Physiol* 91:27, 2006.
- Kaufman MP. The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol* 97:51, 2012.
- Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 105:2518, 2002.
- Lohmeier TE, Iliescu R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension* 57:880, 2011.
- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 33:1058, 2012.
- Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension* 61:5, 2013.
- Schultz HD, Li YL, Ding Y. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. *Hypertension* 50:6, 2007.
- Seifer C. Carotid sinus syndrome. *Cardiol Clin* 31:111, 2013.
- Stewart JM. Common syndromes of orthostatic intolerance. *Pediatrics* 131:968, 2013.
- Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 48:1005, 2006.



Роль почек в долгосрочной регуляции артериального давления и развитии гипертензии

Краткосрочная регуляция артериального давления осуществляется за счет влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на общее периферическое сосудистое сопротивление и емкость сосудистой системы, а также на сердечную деятельность (см. главу 18).

Однако в организме есть мощный механизм регуляции артериального давления, эффективность которого проявляется в течение недель и даже месяцев. Этот долгосрочный контроль артериального давления тесно связан с поддержанием постоянства объема жидкости в организме, который, в свою очередь, определяется соотношением между поступлением жидкости в организм и выделением жидкости из организма.

Для нормальной жизнедеятельности необходимо, чтобы поступление и расход жидкости были строго сбалансированы.

Эту задачу выполняют системы нервной и гормональной регуляции функций почек, в т.ч. местные механизмы, регулирующие выведение воды и соли почками.

ПОЧЕЧНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ОБЪЕМА ЖИДКОСТИ И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Почечная система регуляции объема жидкости и артериального давления действует медленно, но надежно: когда объем крови увеличивается, а емкость сосудистой системы остается прежней, происходит увеличение артериального давления. При повышении артериального давления почки начинают выводить избыток жидкости из организма — и давление возвращается к нормальному уровню.

В процессе филогенетического развития животных прямой почечный механизм регуляции артериального давления является простейшим,

а у низших позвоночных — единственным, например у миксин (низших морских животных класса круглоротых).

У миксин уровень артериального давления низкий (лишь 8–14 мм рт. ст.) и меняется прямо пропорционально объему крови. Миксины потребляют морскую воду, которая абсорбируется в кровь, в результате повышаются объем и давление крови. Однако, как только артериальное давление становится слишком высоким, почки миксин начинают выводить избыток жидкости с мочой и нормализуют давление. При низком уровне давления почки миксин выделяют жидкости меньше, чем поглощает животное. В этом случае непрерывное потребление воды приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и крови и повышению давления до более высокого уровня.

В процессе эволюции этот простейший механизм регуляции артериального давления сохранился и у человека. Почки человека так же выделяют большее или меньшее количество жидкости и соли в зависимости от артериального давления, как и у миксин.

Например, повышение артериального давления у человека только на несколько миллиметров ртутного столба способно в 2 раза увеличить выделение жидкости (*гипертензивный*, или *прессорный*, *диурез*) и соли (*гипертензивный натрийурез*).

У человека, как и у низших позвоночных, почечная система регуляции объема жидкости в организме является основным механизмом долгосрочного контроля артериального давления.

Однако в процессе эволюции неоднократно происходило усовершенствование данного механизма для более точного контроля давления. Особо важным усовершенствованием, как мы увидим позже, оказалось развитие ренин-ангиотензиновой системы.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДИУРЕЗА, ЛЕЖАЩЕГО В ОСНОВЕ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

На **рис. 19–1** показано влияние уровня артериального давления на мочеотделение изолированной почки: по мере повышения артериального давления объем выделяемой мочи также увеличивается. Это явление получило название *гипертензивного диуреза*. Кривую на **рис. 19–1** называют *кривой почечного диуреза* (или *кривой почечной функции*). У человека при уровне артериального давления 50 мм рт. ст. моча не образуется, при уровне давления 100 мм рт. ст. диурез в норме, а при уровне 200 мм рт. ст. диурез увеличивается в 6–8 раз по сравнению с нормой. Кроме того, происходит увеличение не только объема выделяемой мочи, но и выведения натрия, т.е. *гипертензивный натрийурез*.

Эксперимент, показывающий значение почечных механизмов регуляции объема жидкости в организме для контроля артериального давления. На **рис. 19–2** представлены результаты экспериментальных исследований, в которых все рефлекторные механизмы регуляции артериального давления у собак были заблокированы.

Артериальное давление у животных повысили путем быстрого внутривенного вливания 400 мл крови. Это привело к быстрому увеличению сердечного выброса примерно в 2 раза и увеличению среднего артериального давления до 205 мм рт. ст. (т.е. на 115 мм рт. ст. выше нормального уровня в покое). На средней кривой показано влияние повышенного артериального давления на объем выделенной мочи: диурез увеличился в 12 раз. Благодаря усиленному выведению жидкости с мочой сердечный выброс и артериальное давление в течение 1 час вернулись

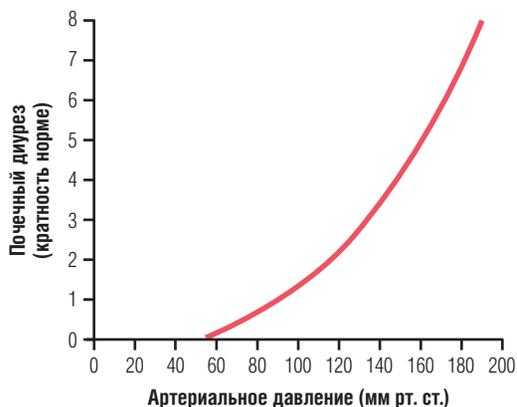


Рис. 19–1

Зависимость объема мочи, выделяемого изолированной почкой, от величины артериального давления: при повышении артериального давления диурез растет

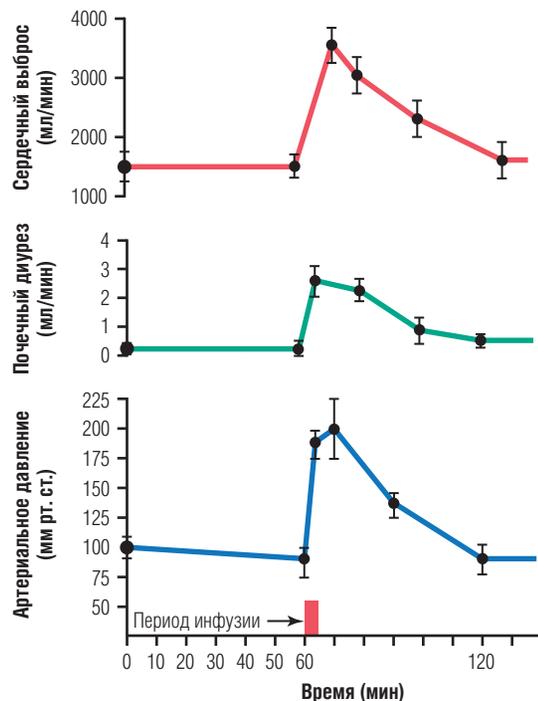


Рис. 19–2

Увеличение сердечного выброса, объема выделяемой мочи и артериального давления в ответ на увеличение объема крови у собак с заблокированными механизмами рефлекторной регуляции артериального давления. Показано возвращение артериального давления к нормальному уровню благодаря усиленному диурезу в течение 1 час (предоставлено W. Dobbs)

к нормальному уровню. На этом примере наглядно видна исключительная способность почек снижать артериальное давление до нормы путем выведения из организма большого объема жидкости.

Почечный механизм контроля объема жидкости обеспечивает долгосрочную регуляцию артериального давления по механизму обратной связи с неограниченным временем действия. На **рис. 19–3** показан графический метод анализа регуляции артериального давления почечным механизмом контроля объема жидкости в организме. Анализ проводят с помощью двух пересекающихся линий: (1) кривой, которая отражает выведение воды и соли почками в зависимости от величины артериального давления (та же, что на **рис. 19–1**); (2) прямой, которая отражает поступление в организм воды и соли.

В норме выведение воды и соли почками должно быть равно поступлению воды и соли в организм. Обратите внимание, что только в точке пересечения двух линий на **рис. 19–3** выведение воды и соли соответствует поступлению их в организм. Это так называемая *равновесная точка*. Давайте понаблюдаем, что произойдет, если артериальное давление повысится или снизится относительно равновесной точки.

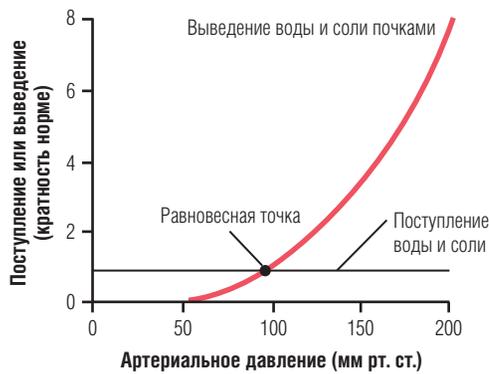


Рис. 19–3

Анализ механизмов регуляции артериального давления путем сравнения кривой «выведение воды и соли почками» и прямой «поступление воды и соли». Равновесная точка указывает на уровень артериального давления, к которому его возвращают регуляторные механизмы. Небольшое количество соли и воды, которое выделяется помимо почек, в этом и других рисунках данной главы не учитывается

Предположим, что артериальное давление увеличилось до 150 мм рт. ст. На графике видно, что при этом выведение воды и соли почками увеличилось в 3 раза по сравнению с поступлением их в организм. Это значит, что организм теряет жидкость, объем крови уменьшается и артериальное давление снижается. Такой «отрицательный баланс» жидкости сохраняется все время, пока давление не вернется точно к равновесному уровню (соответствующему равновесной точке). Даже если артериальное давление всего на несколько миллиметров ртутного столба выше равновесного уровня, потери жидкости преобладают ее поступление в организм и давление продолжает понижаться.

Если артериальное давление окажется ниже равновесной точки, поступление воды и соли в организм начинает превышать потери воды и соли почками. Таким образом, объем жидкости в организме увеличивается, артериальное давление растет, пока не вернется точно к равновесному уровню. Возвращение артериального давления всегда к одному и тому же уровню и является главной задачей почечного регуляторного механизма, который организован по механизму обратной связи с неограниченным временем действия.

Постоянный уровень артериального давления определяют два фактора. На рис. 19–3 видно, что уровень артериального давления зависит от двух длительно действующих факторов. Все время, пока линии, отражающие (1) выведение воды и соли почками и (2) поступление воды и соли в организм, остаются такими, как на рис. 19–3, среднее артериальное давление поддерживается на постоянном уровне 100 мм рт. ст. Этот уровень давления на графике соответствует равновесной

точке. Существуют только два способа изменить давление относительно уровня 100 мм рт. ст. Один из них — сдвиг кривой почечного диуреза (например, вправо, как показано на рисунке). Другой — изменение поступления в организм воды и соли.

Другими словами, постоянный уровень артериального давления определяют два следующих фактора.

1. Степень колебания величины почечного диуреза.
2. Уровень поступления воды и соли в организм.

Участие этих двух факторов в регуляции артериального давления отражено на рис. 19–4. На рис. 19–4А патологические изменения функции почек привели к сдвигу кривой почечного диуреза по оси давления вправо на 50 мм рт. ст. Обратите внимание, что равновесная точка также сместилась на 50 мм рт. ст. выше нормы. Таким образом, сдвиг кривой почечного диуреза к новому уровню давления буквально через несколько дней приводит к стойкому изменению артериального давления, соответствующему этому новому уровню.

На рис. 19–4Б показано, что изменение уровня поступления воды и соли в организм также приводит к изменению артериального давления. В данном случае поступление воды и соли в организм увеличилось в 4 раза — и равновесная

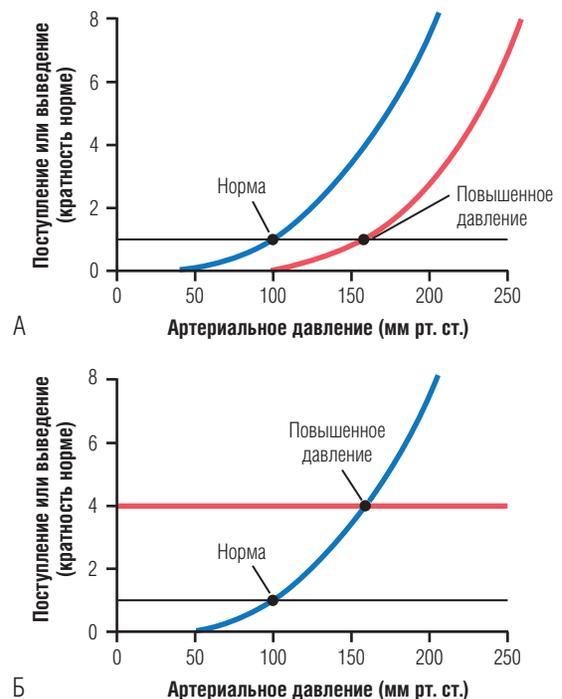


Рис. 19–4

Два пути, благодаря которым возможно повышение артериального давления. (А) За счет сдвига кривой почечного диуреза вправо, к более высокому уровню давления. (Б) За счет увеличения поступления в организм воды и соли

точка сместилась к уровню давления 160 мм рт. ст., что на 60 мм рт. ст. выше нормы. И наоборот, уменьшение потребления воды и соли снижает артериальное давление.

Таким образом, *изменить постоянный уровень среднего артериального давления невозможно*, не изменив один или оба основных фактора, определяющих артериальное давление: (1) уровень потребления соли и воды; (2) сдвиг кривой почечного диуреза вдоль оси давления. Однако если любой из этих факторов изменится, артериальное давление впоследствии будет удерживаться на новом уровне — уровне давления, соответствующего точке пересечения измененных кривых.

Однако у большинства людей кривая почечного диуреза гораздо круче, чем на рис. 19–4, поскольку изменение поступления соли в организм очень мало влияет на артериальное давление.

«Хроническая» кривая почечного диуреза гораздо круче «острой» кривой. Важной характеристикой прессорного натрийуреза (и прессорного диуреза) является то, что длительные изменения артериального давления (длящиеся дни и месяцы) гораздо сильнее действуют на выведение почками соли и воды, чем краткосрочные изменения (рис. 19–5). На рисунке видно, что у нормально функционирующих почек «хроническая» кривая почечного диуреза гораздо круче «острой» кривой.

Выраженное влияние постоянно повышенного артериального давления на диурез обусловле-

но тем, что повышение артериального давления оказывает не только прямое гемодинамическое действие на почки, увеличивая экскрецию, но также не прямое действие, связанное с изменением нервной и гормональной активности в ответ на увеличение артериального давления.

Например, при повышении артериального давления снижается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и таких гормонов, как ангиотензин II и альдостерон, которые уменьшают экскрецию соли и воды почками. Снижение активности этих *антинатрийуретических гормонов* усиливает эффективность прессорного натрийуреза, в результате почечный диурез существенно возрастает, обеспечивая долгосрочную регуляцию артериального давления и объема жидкости в организме (см. главы 28, 30).

Значение нервных и гормональных влияний на прессорный натрийурез особенно ярко проявляется в случае постоянного потребления соли в большом количестве. Если функции почек, а также механизмы нервной и гормональной регуляции не нарушены, даже 6-кратное увеличение поступления соли и воды в организм по сравнению с нормой приводит к незначительному повышению артериального давления. Обратите внимание, что при высоком потреблении соли равновесная точка Б на соответствующей кривой (см. рис. 19–5) находится примерно на том же уровне артериального давления, что и точка А на кривой нормального потребления. Если потребление соли и воды снижается до 1/6 нормы, это также мало влияет на величину артериального давления. Если при значительном изменении потребления соли артериальное давление меняется всего на несколько миллиметров ртутного столба, этого человека называют нечувствительным к соли.

Люди с поражением почек или с гиперсекрецией антинатрийуретических гормонов, таких как ангиотензин II и альдостерон, могут быть чувствительными к соли. Для них характерна сглаженная кривая почечного диуреза (подобная «острой» кривой на рис. 19–5). В этих случаях даже небольшое повышение потребления соли может вызвать значительное увеличение артериального давления.

К факторам, повышающим чувствительность организма к соли, относится и уменьшение количества функционирующих нефронов. Причиной этого может быть повреждение почек или гиперсекреция таких антинатрийуретических гормонов, как ангиотензин II и альдостерон. Например, хирургическое удаление части почки, повреждение почек при гипертонии, диабете и различных почечных заболеваниях могут стать причиной выраженной зависимости артериального давления от потребления соли.

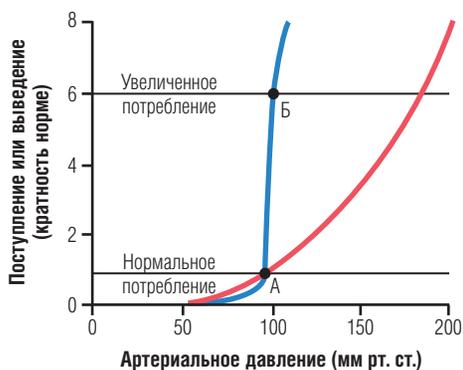


Рис. 19–5

Кривые почечного диуреза. В равновесном состоянии выведение соли и воды почками равно поступлению соли и воды в организм. Точки А и Б представляют собой равновесные точки на «хронической» кривой почечного диуреза (синяя кривая) при нормальном поступлении соли в организм (точка А) и при увеличенном в 6 раз (точка Б). Поскольку «хроническая» кривая характеризуется крутым подъемом, избыточное поступление соли приводит к незначительному изменению артериального давления. У пациента с нарушением функции почек кривая почечного диуреза пологая, похожа на «острую» кривую (красная кривая). Это свидетельствует о повышенной чувствительности артериального давления к изменениям потребления соли

В этих случаях для повышения почечного диуреза, чтобы сбалансировать поступление в организм и выведение из организма соли и воды, нужно гораздо большее, по сравнению с нормой, артериальное давление.

Есть доказательства того, что чрезмерное потребление соли продолжительное время (в течение нескольких лет) может повредить почки, что делает человека высокочувствительным к соли. Зависимость артериального давления от потребления соли у пациентов с гипертензией мы рассмотрим далее.

Взаимосвязь долгосрочного повышения артериального давления с функцией почек и поступлением жидкости

Сейчас читателю предоставится возможность проверить, понимает ли он, как почечный механизм контроля объема жидкости в организме участвует в регуляции артериального давления.

Вспомним основное уравнение: *артериальное давление равно сердечному выбросу, умноженному на общее периферическое сосудистое сопротивление*. Таким образом, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления должно приводить к повышению артериального давления. И действительно, *когда общее периферическое сосудистое сопротивление увеличивается, немедленно повышается артериальное давление*. Однако если почки функционируют нормально, высокий уровень артериального давления поддерживается недолго. Давление возвращается к нормальному уровню примерно через день. Почему?

Дело в том, что увеличение сосудистого сопротивления всех органов, *кроме почек*, сопровождается повышением артериального давления, однако не приводит к смещению равновесной точки и уровня давления, контролируемого почками (см. **рис. 19-3, 19-4**). При этом почки немедленно начинают реагировать на рост артериального давления усиленным выведением натрия и воды. Через несколько часов большое количество воды и соли покидает организм, и артериальное давление возвращается к уровню, соответствующему равновесной точке. Возврат к равновесной точке означает, что артериальное давление нормализовалось, а объем внеклеточной жидкости и объем крови стали ниже нормы.

Чтобы убедиться, что изменение общего периферического сосудистого сопротивления не может вызвать длительного сдвига уровня артериального давления, внимательно изучите **рис. 19-6**. На рисунке показаны величины сердечного выброса и артериального давления в различных клинических условиях, при которых *общее периферическое сосудистое сопротивление* долгосрочно уменьшается или увеличивается по сравнению с нормой, в то время как экскреция

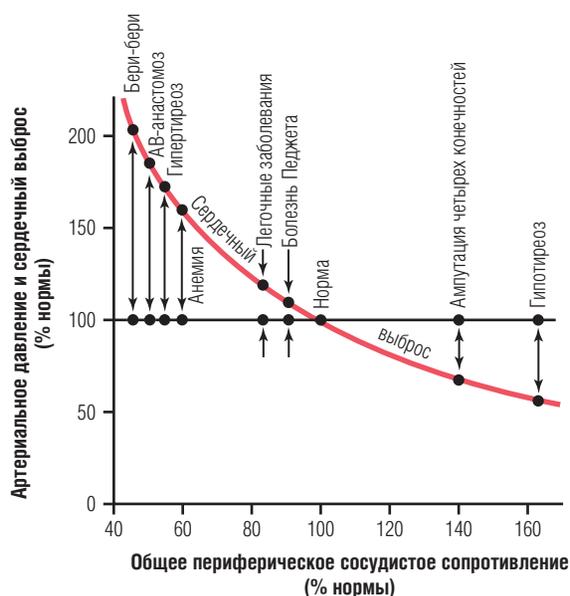


Рис. 19-6

Влияние общего периферического сосудистого сопротивления на уровень артериального давления и величину сердечного выброса в различных клинических условиях. Во всех случаях почки функционируют нормально. Обратите внимание, что изменение общего периферического сосудистого сопротивления приводит к тем или иным изменениям сердечного выброса, однако во всех случаях не влияет на уровень артериального давления. АВ — атриоventрикулярный [Guyton AC. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980]

воды и соли почками остается нормальной. Обратите внимание, что во всех этих случаях артериальное давление практически в норме.

Довольно часто, однако, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления *приводит к увеличению сопротивления сосудов почек*, что влияет на функции почек и может стать причиной гипертензии за счет сдвига кривой почечного диуреза в сторону более высокого давления (см. **рис. 19-4А**). Подобный пример мы увидим в этой главе далее, когда будем обсуждать развитие гипертензии, вызванной сосудосуживающими механизмами. При этом важно, что причиной гипертензии является *увеличение сопротивления сосудов почек*, а не общего периферического сосудистого сопротивления.

Влияние объема жидкости на артериальное давление

Механизм повышения артериального давления при увеличении объема внеклеточной жидкости (если емкость сосудистого русла остается неизменной) приведен на **рис. 19-7**. Последовательность этапов следующая: (1) увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к (2) увеличению объема крови, что (3) вызывает повышение среднего системного давления наполнения, а следовательно, (4) увеличивает венозный возврат крови к сердцу, что, в свою очередь, ведет к



Рис. 19–7

Последовательные этапы механизма повышения артериального давления при увеличении объема внеклеточной жидкости. Обратите особое внимание, что увеличение сердечного выброса оказывает как прямое влияние на уровень артериального давления, так и косвенное влияние, увеличивая сначала общее периферическое сосудистое сопротивление

(5) увеличению сердечного выброса, в результате (6) увеличивается артериальное давление, что (7) увеличивает экскрецию соли и воды почками и возвращает объем внеклеточной жидкости к норме (если функция почек не нарушена).

Обратите внимание, что в данной последовательности есть два пути повышения артериального давления при увеличении сердечного выброса. Один из них связан с прямым влиянием величины сердечного выброса на артериальное давление. Другой путь является косвенным и связан с увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, которое происходит благодаря механизму *ауторегуляции кровотока*. Это косвенное влияние нуждается в дополнительном объяснении.

Вспомним, что каждый раз, когда увеличивается кровоток в тканях, происходит местное сужение сосудов (см. главу 17). При этом кровоток в тканях уменьшается, возвращаясь к прежнему уровню. Это явление получило название *ауторегуляции кровотока*, т.е. регуляции мест-

ного кровотока самими тканями. Когда избыточный объем крови приводит к увеличению сердечного выброса и кровотоки растут во всех органах и тканях, механизм ауторегуляции кровотока сужает кровеносные сосуды повсеместно, во всех органах и тканях. Это и приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления.

Итак, поскольку *артериальное давление равно сердечному выбросу, умноженному на общее периферическое сосудистое сопротивление*, дополнительное увеличение общего периферического сосудистого сопротивления в результате ауторегуляции кровотока приводит к значительному повышению артериального давления. Например, увеличение сердечного выброса только на 5–10% способно повысить среднее артериальное давление до 150 мм рт. ст. (нормальный уровень — 100 мм рт. ст.). (В действительности незначительное повышение сердечного выброса часто вообще не поддается измерению, но тем не менее приводит к повышению давления.)

Значение хлорида натрия в регуляции артериального давления

До сих пор мы подчеркивали значение объема жидкости в регуляции артериального давления, однако экспериментальные исследования показывают, что увеличение потребления соли, вероятно, влияет на уровень давления еще в большей степени, чем увеличение потребления воды. Причиной этого является быстрая экскреция чистой воды почками, в то время как соль не выводится почками так же легко. Накопление ее в организме, в свою очередь, способствует увеличению объема внеклеточной жидкости. Для этого существуют две основные причины.

1. Избыток соли во внеклеточной жидкости увеличивает ее осмоляльность. Это стимулирует центр жажды головного мозга и увеличивает потребление воды, что необходимо для возвращения внеклеточной концентрации соли к нормальной величине. При этом объем внеклеточной жидкости увеличивается.
2. Увеличение осмоляльности при избытке соли во внеклеточной жидкости стимулирует секрецию *антидиуретического гормона* гипоталамо-нейрогипофизарной системой (см. главы 29, 30). Антидиуретический гормон приводит к усиленной реабсорбции воды в почечных канальцах. При этом снижается объем выделяемой мочи, но увеличивается объем внеклеточной жидкости.

Таким образом, механизмы накопления соли в организме определяют объем внеклеточной жидкости. Поскольку незначительное увеличение объема внеклеточной жидкости и объема крови способно существенно повысить артериальное давление, даже небольшое избыточное

количество соли в организме приводит к заметному повышению артериального давления. Это справедливо только в том случае, если избыток соли приводит к увеличению объема крови при неизменной емкости сосудистого русла.

Как обсуждалось ранее, увеличение потребления соли в условиях нормальной функции почек или гиперсекреции ангинарийуретических гормонов обычно не вызывает заметного повышения артериального давления, т.к. почки быстро выводят избыток соли и объем крови меняется крайне мало.

ХРОНИЧЕСКАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ВЫЗВАННАЯ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

Когда говорят, что у больного *хроническая гипертензия* (или *высокое кровяное давление*), это значит, что у него *среднее артериальное давление* выше верхней границы нормы. Среднее артериальное давление выше 110 мм рт. ст. (нормальный показатель около 90 мм рт. ст.) расценивают как гипертензию. Такой уровень среднего артериального давления бывает, когда *диастолическое* давление выше 90 мм рт. ст., а *систолическое* давление — выше 135 мм рт. ст. При тяжелой гипертензии среднее артериальное давление достигает 150–170 мм рт. ст. с уровнями *диастолического* давления 130 мм рт. ст. и *систолического* давления до 250 мм рт. ст.

Даже умеренное повышение артериального давления снижает продолжительность жизни. При выраженном увеличении давления (среднее артериальное давление на 50% превышает норму) больной проживет, вероятно, всего несколько лет, если не будет получать адекватного лечения. Летальный исход при гипертензии наступает главным образом по трем причинам.

1. Увеличение нагрузки на сердце приводит к развитию ранней сердечной недостаточности и коронарной болезни, в результате сердечный приступ может стать фатальным.
2. Высокое давление часто приводит к повреждению сосудов головного мозга, что сопровождается некрозом ткани мозга. Развивается *инфаркт головного мозга (инсульт)*. В зависимости от того, какая часть головного мозга поражена, инсульт может приводить к параличам, деменции, слепоте и многим другим тяжелым поражениям.
3. Высокое давление практически всегда приводит к повреждению почек, вызывая деструкцию почечной ткани, что ведет к развитию почечной недостаточности, уремии и смерти.

Объяснения механизмов гипертензии, вызванной избыточным объемом внеклеточной жидкости (*нагрузка объемом*), помогают понять роль почечных механизмов в регуляции артери-

ального давления. Далее описаны примеры этой гипертензии.

Гипертензия, вызванная нагрузкой объемом, обусловленной уменьшением массы почечной ткани и избыточным потреблением соли

На **рис. 19–8** представлена экспериментальная модель гипертензии у собак, у которых в результате удаления 70% массы почечной ткани произошло избыточное накопление жидкости в организме. Первая отмеченная кружком точка на кривой соответствует дню, когда были удалены оба полюса одной из почек; вторая отмеченная точка соответствует дню, когда была полностью удалена вторая почка. Таким образом, у подопытных животных оставалось только 30% нормальной массы почечной ткани. При этом артериальное давление увеличилось в среднем всего на 6 мм рт. ст. Затем собаки пили предложенный им солевой раствор вместо воды. Поскольку *солевой раствор* плохо утолял жажду, собаки пили его в 2–4 раза больше, чем обычно. В результате через несколько дней артериальное давление у животных увеличилось в среднем на 40 мм рт. ст. Через 2 нед собаки опять начали получать для питья пресную воду, и в течение 2 дней давление у них вернулось к нормальному уровню. В конце эксперимента собакам опять дали солевой раствор вместо пресной воды. В этот раз давление повысилось быстрее и до более высокого уровня, вновь демонстрируя развитие гипертензии, вызванной нагрузкой объемом.

Если вспомнить, что основными факторами, определяющими постоянный уровень артериального давления, являются (1) гипертензивный диурез и (2) потребление соли и воды, становится ясно, почему у собак развилась гипертензия. Во-первых, уменьшение массы почечной ткани до 30% нормы резко ограничило способность почек выводить соль и воду. Следовательно, вода и соль начали накапливаться в организме, что через несколько дней привело к подъему артериального давления до того уровня, при котором почки могут обеспечить выведение избытка воды и солей из организма.

Рассмотрим последовательность изменений, происходящих в системе кровообращения при развитии гипертензии, вызванной избыточным объемом жидкости (**рис. 19–9**). Примерно за неделю до точки, обозначенной на графике «0» суток, масса почек была уменьшена до 30% нормальной величины.

Затем, начиная с указанного «0» момента, потребление соли и воды животными было увеличено в 6 раз. Это продолжалось в течение всех последующих дней. Быстрая реакция организма на избыточное поступление соли и воды выразилась в увеличении объема внеклеточной жид-

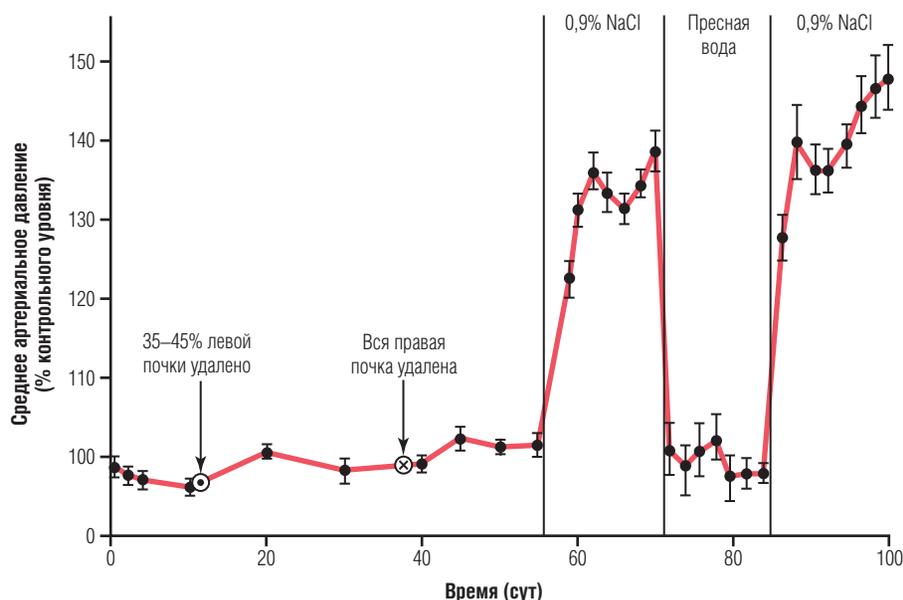


Рис. 19–8

Влияние на артериальное давление употребления 0,9% солевого раствора вместо пресной воды у собак, у которых было удалено 70% массы почечной ткани [Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, et al. Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in partially nephrectomized dogs. *Circ Res* 12:508, 1963] (предоставлено American Heart Association, Inc.)

кости, объема крови и сердечного выброса на 20–40% по сравнению с нормой. Артериальное давление тоже стало расти, но не так быстро, как объем жидкости и сердечный выброс. Причиной этого явилось первоначальное *уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления*. Это уменьшение было вызвано барорецепторным механизмом (см. главу 18), который пытался предотвратить подъем давления. Однако через 2–4 сут барорецепторы адаптировались и не могли больше препятствовать росту давления. В это время (4-е сутки) артериальное давление уже достигло своего высшего уровня благодаря возросшему сердечному выбросу, даже несмотря на почти нормальное общее периферическое сосудистое сопротивление.

После этих быстрых ранних изменений гемодинамики в течение следующих нескольких недель развивались длительные вторичные изменения. Особенно важным было *прогрессирующее увеличение общего периферического сосудистого сопротивления*, хотя за то же время *сердечный выброс уменьшился почти до нормальной величины*. Это произошло благодаря механизму *ауторегуляции кровотока* (см. главу 17 и начало данной главы). Ауторегуляция проявилась в том, что после увеличения сердечного выброса и начала гипертензии избыточный кровоток в тканях вызвал нарастающее сужение артериол. Это *вторичное увеличение общего периферического сосудистого сопротивления* было необходимо, чтобы вернуть местный кровоток в тка-

нях, а также сердечный выброс к нормальному уровню.

Обратите внимание также, что вместе с сердечным выбросом к нормальному уровню вернулись объем внеклеточной жидкости и объем крови. Это произошло, во-первых, потому, что в результате увеличения сопротивления артериол давление в капиллярах понизилось, и тканевая жидкость начала усиленно реабсорбироваться из межклеточного пространства в кровь. Во-вторых, повышение артериального давления ускорило выведение избыточного объема жидкости почками, прежде всего из сосудистого русла.

И наконец, оценивая состояние системы кровообращения через несколько недель после начала эксперимента, были обнаружены следующие эффекты, связанные с первоначальным избытком жидкости в организме:

- 1) гипертензия;
- 2) заметное увеличение общего периферического сосудистого сопротивления;
- 3) практически полная нормализация объема внеклеточной жидкости, объема крови и величины сердечного выброса.

Таким образом, развитие гипертензии в ответ на увеличение объема жидкости в организме мы можем разделить на две стадии. На первой стадии увеличение объема жидкости приводит к увеличению сердечного выброса, что, в свою очередь, ведет к гипертензии. Вторая стадия характеризуется высоким уровнем давления и

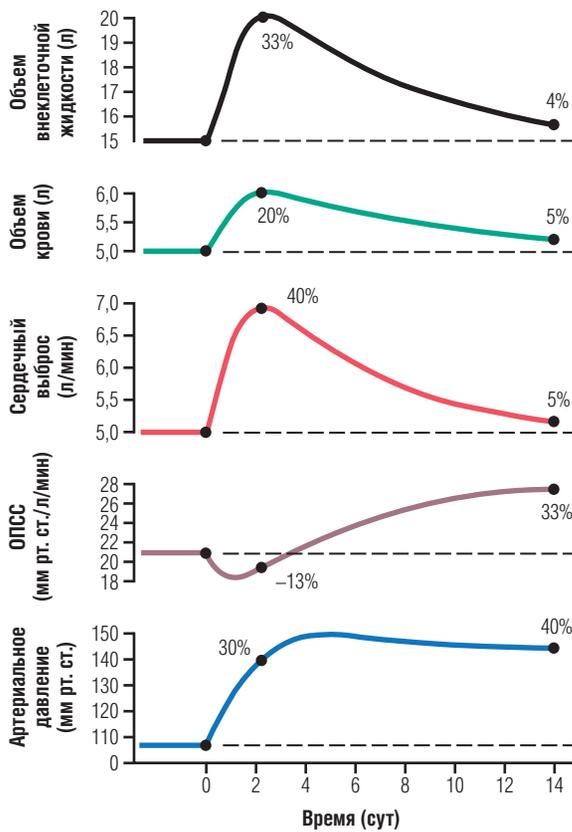


Рис. 19–9

Изменение важнейших показателей гемодинамики в течение первых нескольких недель развития гипертензии, вызванной избыточным объемом жидкости в организме. Обратите внимание на увеличение сердечного выброса как на основную причину гипертензии. Впоследствии механизм ауторегуляции кровотока возвращает сердечный выброс к норме, вызывая вместе с тем увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [Guyton AC. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980]

высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением, но практически нормальным сердечным выбросом.

Подчеркнем, что увеличение общего периферического сосудистого сопротивления при гипертензии, вызванной избыточным объемом жидкости в организме, происходит уже после формирования гипертензии. Оно является скорее следствием гипертензии, чем ее причиной.

Гипертензия, вызванная нагрузкой объемом, у больных, жизнь которых поддерживается с помощью диализа

Если жизнь больного поддерживается с помощью диализа (аппарата «искусственная почка»), особенно важно, чтобы объем жидкости в организме был на нормальном уровне. Избыток воды и соли должен выводиться из организма с помощью диализа. В ином случае при увеличении объема внеклеточной жидкости разви-

вается гипертензия (см. рис. 19–9). Увеличение сердечного выброса сначала приводит к гипертензии; затем механизм ауторегуляции кровотока возвращает сердечный выброс к нормальному уровню, но в то же время вызывает увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. Так в дальнейшем развивается гипертензия, связанная с высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением, хотя первопричиной было увеличение объема жидкости в организме.

Гипертензия, вызванная нагрузкой объемом, обусловленной избытком альдостерона

Другой причиной гипертензии, вызванной нагрузкой объемом, является гиперсекреция альдостерона или, что бывает реже, иных стероидных гормонов. Небольшая опухоль в одном из надпочечников может секретировать большое количество альдостерона. Это состояние называют *первичным гиперальдостеронизмом*.

Альдостерон увеличивает реабсорбцию соли и воды в почечных канальцах (см. главы 28, 30). В результате уменьшается диурез и увеличиваются объемы крови и внеклеточной жидкости, и в итоге развивается гипертензия. Увеличение потребления соли на этом фоне способствует еще большей гипертензии. Если такое состояние продолжается месяцы и годы, повышенное артериальное давление приводит к патологическим изменениям почек, в результате почки задерживают еще больше соли и воды помимо прямого действия альдостерона. Так часто развивается тяжелая гипертензия, приводящая к летальному исходу.

В случаях первичного гиперальдостеронизма на ранних стадиях гипертензии сердечный выброс увеличивается, но на поздних стадиях он практически возвращается к исходному уровню, в то время как общее периферическое сосудистое сопротивление вторично повышается, как изложено ранее в данной главе.

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ДАВЛЕНИЯ И РАЗВИТИИ ГИПЕРТЕНЗИИ

Кроме способности почек контролировать артериальное давление за счет изменения объема внеклеточной жидкости, почки имеют и другой мощный механизм регуляции давления. Это ренин-ангиотензиновая система.

Ренин — это фермент, который выделяется почками в случае падения артериального давления до очень низкого уровня. Ренин вызывает повышение артериального давления несколькими способами, устраняя таким образом первичное падение давления.

КОМПОНЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

На **рис. 19–10** показаны стадии активации ренин-ангиотензиновой системы и ее участие в регуляции артериального давления.

Ренин синтезируется и накапливается в неактивной форме (в виде *проренина*) в клетках *юктагломерулярного аппарата* (ЮГА) почек. Клетки ЮГА представляют собой видоизмененные гладкомышечные клетки, расположенные главным образом в стенке приносящих артериол непосредственно перед капиллярным клубочком. Когда артериальное давление падает, собственный почечный механизм вызывает расщепление молекул проренина в клетках ЮГА и выделение ренина в кровь, протекающую в почечных сосудах. Так большая часть ренина поступает в систему кровообращения, а его небольшое количество остается в тканевой жидкости почек и оказывает местное действие.

Ренин является ферментом, а не вазоактивным веществом. Как показано на **рис. 19–10**, ренин расщепляет другой белок плазмы крови — глобулин (субстрат ренина), который называют *ангиотензиногеном*. В результате образуется пептид, состоящий из 10 аминокислот, — *ангиотензин I*. Ангиотензин I является слабоактивным сосудосуживающим веществом и не оказывает значительного влияния на систему кровообращения.

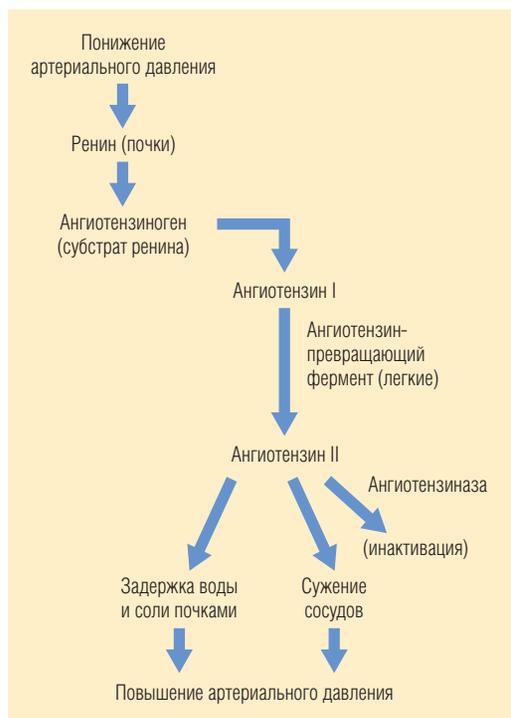


Рис. 19–10

Сосудосуживающий механизм ренин-ангиотензиновой системы, регулирующий артериальное давление

Через несколько секунд или минут после образования ангиотензина I от его молекулы отделяются еще две аминокислоты и образуется *ангиотензин II*. Это преобразование практически полностью происходит в легких, пока кровь течет в них по мелким сосудам. Катализатором реакции выступает *ангиотензинпревращающий фермент* (АПФ), присутствующий в эндотелии легочных сосудов. Возможно образование ангиотензина II местно и в других сосудах и органах, например в почках.

Ангиотензин II является чрезвычайно активным сосудосуживающим фактором, который оказывает и другие влияния на систему кровообращения. Однако он сохраняется в кровотоке только 1–2 мин, а затем быстро инактивируется многочисленными ферментами под общим названием *ангиотенгиназы*.

Ангиотензин II вызывает два принципиально важных эффекта, способствующих повышению артериального давления.

Первый из них — *сужение сосудов во многих сосудистых областях организма* — развивается быстро. Сужение артериол приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, к повышению артериального давления, как показано в нижней части **рис. 19–10**. Кроме того, умеренное сужение вен вызывает повышение венозного возврата крови к сердцу, что стимулирует насосную функцию сердца.

Вторым эффектом ангиотензина II, способствующим повышению артериального давления, является *уменьшение экскреции соли и воды* почками. Постепенное увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к увеличению артериального давления в течение нескольких часов или дней. Это долгосрочное влияние с помощью механизма, регулирующего объем внеклеточной жидкости, является даже более мощным, чем быстрый сосудосуживающий эффект.

Скорость и выраженность сосудосуживающего эффекта ренин-ангиотензиновой системы

На **рис. 19–11** показано влияние кровопотери на артериальное давление в двух различных экспериментах: (1) с функционирующей ренин-ангиотензиновой системой; (2) с заблокированной с помощью специфических антител к ренину ренин-ангиотензиновой системой.

Обратите внимание, что после кровопотери (достаточно сильной, чтобы быстро понизить артериальное давление до 50 мм рт. ст.) артериальное давление повышается до 83 мм рт. ст., если ренин-ангиотензиновая система функционирует. На фоне заблокированной ренин-ангиотензиновой системы давление повышается только до 60 мм рт. ст.

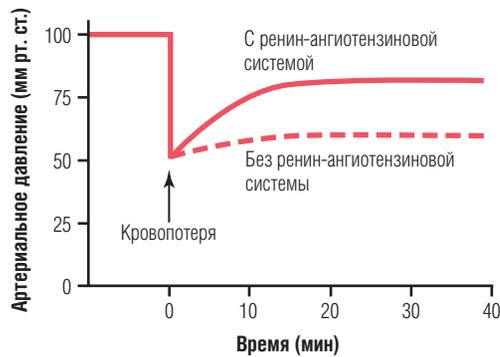


Рис. 19–11

Компенсаторное влияние ренин-ангиотензиновой системы на уровень артериального давления после тяжелой кровопотери (по результатам экспериментов R. Brough)

Результаты показывают, что ренин-ангиотензиновая система является достаточно эффективной, чтобы увеличить артериальное давление после тяжелой кровопотери, однако этому сосудосуживающему механизму нужно примерно 20 мин, чтобы достичь максимальной активности. Следовательно, это более медленная система контроля артериального давления, чем рефлекторная и симпатoadреналовая системы регуляции.

Влияние ангиотензина II на почки — важнейший механизм долгосрочной регуляции артериального давления

Ангиотензин II способствует задержке соли и воды почками главным образом двумя путями.

1. Непосредственно влияет на почки, вызывая задержку соли и воды.
2. Стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. Альдостерон, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию соли и воды в почечных канальцах.

Таким образом, если концентрация ангиотензина II в циркулирующей крови увеличивается, почечный механизм долгосрочной регуляции артериального давления автоматически начинает поддерживать более высокий, чем в норме, уровень артериального давления.

Механизмы прямого влияния ангиотензина II на почки, приводящие к задержке соли и воды. Механизмы прямого влияния ангиотензина II на почки разнообразны. Главное влияние заключается в том, что происходит сужение почечных артериол и, следовательно, уменьшается почечный кровоток, в результате снижается скорость фильтрации жидкости в почечных клубочках. Кроме того, благодаря медленному кровотоку понижается давление в перитубулярных капиллярах, что усиливает реабсорбцию жидкости из почеч-

ных канальцев в кровь. Наконец, ангиотензин II оказывает прямое воздействие на клетки почечных канальцев, усиливая реабсорбцию натрия и воды (см. главу 28). Общий результат всех этих влияний настолько значительный, что может проявиться в уменьшении объема выделяемой мочи до 20% нормы и даже меньше.

Стимуляция секреции альдостерона ангиотензином II и задержка соли и воды почками. Ангиотензин II — один из самых эффективных стимуляторов секреции альдостерона надпочечниками (см. главы 30, 78), поэтому активация ренин-ангиотензиновой системы приводит к повышению секреции альдостерона, важнейшей функцией которого является усиление реабсорбции натрия в почечных канальцах. Это приводит к увеличению содержания натрия во внеклеточной жидкости организма. Увеличение содержания натрия способствует задержке воды, что ведет к увеличению объема внеклеточной жидкости и вторично — к еще большему повышению постоянного уровня артериального давления.

И прямое влияние ангиотензина II на почки, и влияние, опосредованное действием альдостерона, имеют большое значение в долгосрочной регуляции артериального давления. Однако наши собственные исследования показывают, что прямое влияние ангиотензина II на почки примерно в 3 раза эффективнее, чем его непрямого влияния, опосредованное действием альдостерона (хотя широко известно именно непрямое влияние).

Количественный анализ изменений артериального давления, вызванных ангиотензином II.

На рис. 19–12 представлен количественный анализ участия ангиотензина II в регуляции артериального давления. На рисунке изображены две кривые линии почечного диуреза, а также прямая линия, обозначающая нормальный уровень потребления натрия. Левая кривая почечного диуреза получена у собак, ренин-ангиотензиновая система которых заблокирована ингибитором АПФ. Правая кривая почечного диуреза получена у собак, у которых уровень ангиотензина II в крови в 2,5 раза превышал норму за счет непрерывного введения ангиотензина II внутривенно. Обратите внимание на сдвиг кривой почечного диуреза в сторону более высоких значений артериального давления под влиянием ангиотензина II. Этот сдвиг вызван как прямым влиянием ангиотензина II на почки, так и непрямым влиянием, опосредованным действием альдостерона, как объяснялось ранее.

Обратите внимание на две равновесные точки, одна из которых при нулевой концентрации ангиотензина II в крови указывает на артериальное давление 75 мм рт. ст., а другая при повышенной концентрации ангиотензина II указывает на артериальное давление 115 мм рт. ст. Это значит, что влияние ангиотензина II, приводящее к задержке соли и воды почками, может играть

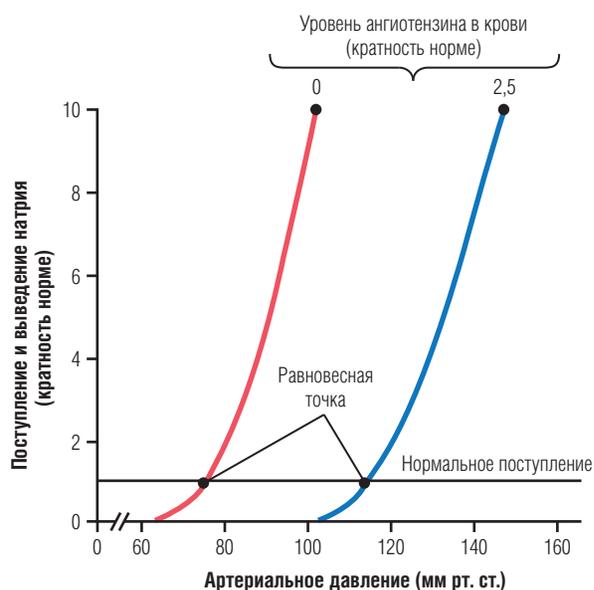


Рис. 19–12

Влияние уровня ангиотензина II в крови на кривую почечного диуреза. На фоне низкого уровня ангиотензина равновесная точка соответствует артериальному давлению 75 мм рт. ст. На фоне высокого уровня ангиотензина равновесная точка соответствует артериальному давлению 115 мм рт. ст.

главную роль в стойком повышении артериального давления.

Роль ренин-ангиотензиновой системы в поддержании нормального артериального давления при различном потреблении соли

Благодаря ренин-ангиотензиновой системе человек может употреблять как незначительное, так и очень большое количество соли без существенных изменений объема внеклеточной жидкости и артериального давления.

Эту важную функцию ренин-ангиотензиновой системы объясняет схема на рис. 19–13. На схеме видно, что повышенное потребление соли приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, повышает артериальное давление. Повышение артериального давления приводит к увеличению почечного кровотока. В этих условиях снижается уровень секреции ренина и, как следствие, уменьшается скорость реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Объем внеклеточной жидкости и артериальное давление нормализуются.

Таким образом, ренин-ангиотензиновая система функционирует по механизму обратной связи, поддерживая постоянство артериального давления даже при увеличении потребления соли. Если же потребление соли по сравнению с нормой снижается, начинается противоположный регуляторный процесс.

Чтобы подчеркнуть эффективность ренин-ангиотензиновой системы в регуляции артери-



Рис. 19–13

Увеличение артериального давления, вызванное избыточным потреблением соли, и возвращение артериального давления к нормальному уровню за счет снижения активности ренин-ангиотензиновой системы по механизму обратной связи

ального давления, можно привести следующий пример: при 100-кратном увеличении потребления соли давление увеличивается не более чем на 4–6 мм рт. ст., если эта регулирующая система функционирует (рис. 19–14). И наоборот, если она заблокирована, такое же избыточное поступление соли в организм приводит к увеличению давления на 50–60 мм рт. ст.

Если потребление соли уменьшается до 10% нормы, артериальное давление меняется незначительно, пока ренин-ангиотензиновая система функционирует нормально. Если же образование ангиотензина II заблокировать с помощью ингибитора АПФ, артериальное давление заметно снизится, т.к. поступление соли в организм уменьшено (см. рис. 19–14).

Таким образом, ренин-ангиотензиновая система является важнейшей системой, благодаря которой артериальное давление изменяется минимально, несмотря на значительные изменения поступления соли в организм.

ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ РЕНИНСЕКРЕТИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ И ГИПЕРТЕНЗИЯ, ВЫЗВАННАЯ ИШЕМИЕЙ ПОЧЕК

Гипертензия при образовании ренинсекретирующей опухоли

В случае роста опухоли, развившейся из ренинсекретирующих клеток ЮГА, образуется огромное количество ренина и, следовательно, ангио-

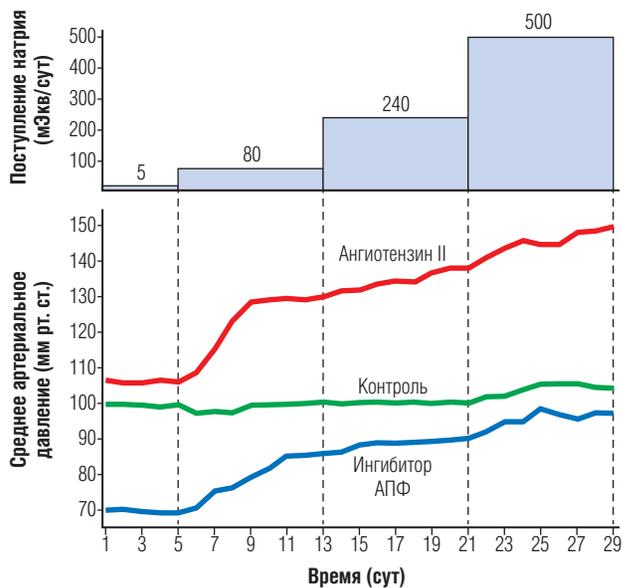


Рис. 19-14

Изменения среднего артериального давления при различном поступлении натрия в организм у здоровых собак (контроль) и собак, которым вводили ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), чтобы блокировать образование ангиотензина II, или которым вводили ангиотензин II, чтобы его влияние на артериальное давление проявилось в полной мере. Поступление натрия в организм увеличивали ступенчато с 5 ммоль/сут до 80, 240 и 500 ммоль/сут каждые 8 сут [Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al. Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. Am J Physiol 239:F271, 1980]

тензина II. Это приводит к развитию у больных тяжелой гипертензии. То же происходит у животных, которым непрерывно в течение нескольких дней или недель внутривенно вводят ангиотензин II.

Мы уже отмечали, что ангиотензин II вызывает повышение артериального давления двумя способами.

1. За счет сужения артериол во всех сосудистых областях организма, что приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления и росту артериального давления. Это действие проявляется уже через несколько секунд после введения ангиотензина II в организм животных.
2. За счет задержки соли и воды почками, что тоже приводит к развитию гипертензии. Это действие проявляется через несколько дней и является причиной длительного и стойкого повышения артериального давления.

Гипертензия, вызванная ишемией почек

Гипертензию, которая развивается на фоне ишемии почек, назвали *гипертензией Гольдблата* в честь Гарри Гольдблата, который первым исследовал количественные показатели гемодинамики при гипертензии, вызванной сужением почечной артерии.

Гипертензия Гольдблата «одна почка». Если одну почку удалить, а на артерию оставшейся почки наложить зажим, как показано на рис. 19–15, ниже места наложения зажима давление немедленно падает (пунктирная линия). Затем через несколько секунд или минут системное артериальное давление начинает повышаться и продолжает расти в течение нескольких дней. Обычно отмечается быстрый рост давления в течение первого часа, а затем дальнейшее повышение давления протекает медленно и продолжается несколько дней. Когда системное артериальное давление достигает нового стабильного уровня, почечное артериальное давление практически полностью возвращается к норме.

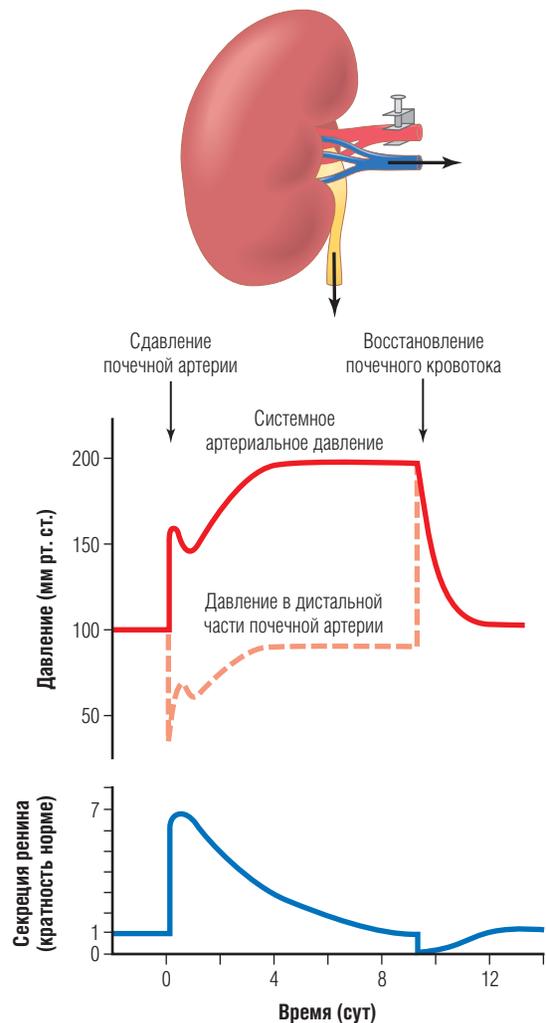


Рис. 19-15

Действие зажима, наложенного на артерию одной почки, оставшейся после удаления другой почки. Обратите внимание на изменение системного артериального давления, давления в почечной артерии дистальнее места наложения зажима, а также на изменение скорости секреции ренина. Возникшую гипертензию называют гипертензией Гольдблата «одна почка»

Первоначальный подъем артериального давления при гипертензии Гольдблата происходит из-за активации сосудосуживающего механизма ренин-ангиотензиновой системы. Резкое снижение почечного кровотока, вызванное пережатием почечной артерии, приводит к секреции большого количества ренина, как показано в нижней части **рис. 19–15**. Вследствие этого увеличиваются концентрации ангиотензина II и альдостерона в крови. Ангиотензин II немедленно приводит к росту артериального давления. Секреция ренина достигает максимума примерно через 1 час, а затем на 5–7-е сутки возвращается к нормальному уровню, т.к. *почечное артериальное давление* к этому времени также возвращается к норме, и ишемия почек устраняется.

Вторичный рост артериального давления происходит благодаря задержке соли и воды почкой, которая тоже подвергается действию ангиотензина II и альдостерона. На 5–7-е сутки объем жидкости в организме увеличивается, что способствует повышению артериального давления до нового, стабильно высокого уровня. Данный уровень артериального давления обусловлен степенью сдавления почечной артерии.

Дело в том, что давление в аорте должно подняться на достаточную высоту, чтобы давление в почечной артерии дистальнее места наложения зажима могло обеспечить нормальный почечный диурез.

По такому же механизму развивается гипертензия у пациентов со стенозом почечной артерии единственной почки, что иногда бывает после перенесенной трансплантации почки. Более того, функциональное или патологическое увеличение сопротивления почечных артериол из-за атеросклероза или избыточного количества вазоконстрикторов становится причиной гипертензии по тому же механизму, что и при сужении главной почечной артерии.

Гипертензия Гольдблата «две почки». Гипертензия может развиваться и в том случае, когда артерия одной почки сужена, а второй — нормальная. Почки, артерия которой сужена, выделяют ренин и задерживают соль и воду, поскольку давление в ее сосудистой системе снижено. Другая, здоровая почка тоже начинает задерживать соль и воду под действием ренина, который выделяется ишемизированной почкой. Дело в том, что ренин способствует образованию ангиотензина II и альдостерона, которые с током крови попадают в здоровую почку и приводят к задержке соли и воды.

Таким образом, обе почки, но по разным причинам задерживают соль и воду. Вследствие этого развивается гипертензия Гольдблата «две почки». Клиническим примером такой гипертензии является гипертензия при стенозе одной

почечной артерии, пораженной атеросклерозом, у пациента с двумя почками.

Гипертензия, вызванная непрерывной секрецией ренина патологически измененными почками. Нередко некоторые участки в одной или в обеих почках патологически изменены и ишемизированы, в то время как остальные участки остаются нормальными. В этой ситуации гипертензия развивается по механизму, аналогичному таковому при гипертензии Гольдблата «две почки».

Ишемизированная почечная ткань секретирует ренин, который способствует образованию ангиотензина II, в результате остальная почечная ткань усиленно реабсорбирует соль и воду. В этой связи одной из самых распространенных причин почечной гипертензии, особенно у пожилых людей, является частичная ишемия патологически измененных почек.

Гипертензия, вызванная сочетанием избыточного объема жидкости и сужения сосудов

Гипертензия в верхней части туловища, вызванная коарктацией аорты. Один ребенок из нескольких тысяч рождается с патологическим сужением аорты ниже места отхождения артерий, идущих к голове и верхним конечностям, но выше места отхождения почечных артерий. Эта патология носит название *коарктация аорты*. В этом случае кровоток к нижней части туловища осуществляется по многочисленным мелким коллатеральным артериям. Эти коллатерали соединяют вышележащий участок аорты с нижележащим участком и обладают высоким сосудистым сопротивлением, поэтому артериальное давление в верхней части туловища может быть на 40–50% выше, чем в нижней.

Механизм развития гипертензии при коарктации аорты тот же, что и в случае гипертензии Гольдблата «одна почка». Если суженный участок аорты располагается выше места отхождения почечных артерий, давление в сосудах обеих почек сначала падает, вызывая усиленную секрецию ренина. Образуется большое количество ангиотензина II и альдостерона, и в верхней части туловища развивается гипертензия. Артериальное давление в нижней части аорты на уровне отхождения почечных артерий нормализуется, однако это происходит за счет стойкого повышения давления в верхней части аорты. Поскольку почки в этих условиях больше не страдают от ишемии, секреция ренина, а также образование ангиотензина II и альдостерона возвращаются к нормальному уровню. Таким образом, при коарктации аорты артериальное давление в нижней части туловища устанавливается на нормальном уровне, в то время как в верхней части туловища оно гораздо выше нормы.

Роль ауторегуляции кровотока в развитии гипертензии, вызванной коарктацией аорты. Особенностью подобной гипертензии является то, что кровоток в нижних и верхних конечностях остается нор-

мальным, несмотря на высокий уровень артериального давления в верхней части туловища. Как это может быть, если давление в верхней части туловища на 40–60% выше, чем давление в нижней части туловища? Различий между гуморальными сосудосуживающими факторами, присутствующими в крови этих сосудистых областей, нет, поскольку по сосудистому руслу верхних и нижних отделов протекает одна и та же кровь. Нет различий и в нервной регуляции кровеносных сосудов, т.к. иннервация сосудов обеих областей одинакова. Главная причина в том, что механизм ауторегуляции кровотока, контролирующей местный кровоток, почти полностью компенсирует разницу в уровнях давления, поскольку местный кровоток в области как высокого, так и пониженного давления регулируется в соответствии с метаболическими потребностями тканей, а не в зависимости от уровня артериального давления.

Гипертензия при преэклампсии. Примерно у 5–10% будущих матерей развивается синдром, называемый *преэклампсией* (или *поздним токсикозом беременных*). Одним из проявлений преэклампсии является гипертензия, которая обычно проходит после родов. Несмотря на то что причины преэклампсии до сих пор не ясны, полагают, что ишемия плаценты и последующее выделение плацентой токсических факторов играют ведущую роль в патогенезе ряда нарушений, включая гипертензию у беременной. Вещества, которые плацента выделяет при ишемии, вызывают дисфункцию клеток сосудистого эндотелия повсеместно, в т.ч. в сосудах почек. *Нарушение функций эндотелиальных клеток снижает образование и выделение оксида азота* и других сосудорасширяющих факторов. Это приводит к сужению сосудов, снижению скорости клубочковой фильтрации, задержке натрия и воды почками, в результате развивается гипертензия.

Другим механизмом в патогенезе гипертензии, очевидно, является утолщение мембран в почечных клубочках (возможно, за счет развития аутоиммунных процессов), что также снижает скорость клубочковой фильтрации. По этой причине артериальное давление, необходимое для нормальной фильтрации первичной мочи, повышается и устанавливается на стабильно высоком уровне. Степень гипертензии существенно увеличивается, если такого рода пациенты потребляют избыточное количество соли.

Нейрогенная гипертензия. *Острая нейрогенная гипертензия* может быть вызвана *стимуляцией симпатического отдела вегетативной нервной системы*. Например, если человек возбуждается по любому поводу или часто пребывает в состоянии тревоги и напряжения, чрезмерная симпатическая стимуляция приводит к повсеместному сужению периферических сосудов. В результате развивается острая нейрогенная гипертензия.

Острая нейрогенная гипертензия развивается также *после перерезки нервов*, идущих от барорецепторов к сосудодвигательному центру. То же происходит в случае *двухстороннего повреждения одиночного тракта (tractus solitarius)* — области,

где нервы, идущие от аортальных и синокаротидных барорецепторов, вступают в ствол мозга. Внезапное прекращение нормальной импульсации от барорецепторов вызывает тот же эффект, что и внезапное падение артериального давления в аорте и сонных артериях. Прекращение тормозного влияния барорецепторов на сосудодвигательный центр приводит к его активации — и среднее артериальное давление увеличивается от 100 до 160 мм рт. ст. Затем в течение двух дней давление возвращается к нормальному уровню, т.к. реакция сосудодвигательного центра на отсутствие барорецепторных сигналов исчезает. Данное явление называют *центральной привыканием (перенастройкой)* барорецепторного регуляторного механизма. Таким образом, нейрогенная гипертензия, вызванная перерезкой барорецепторных нервов, имеет острое, но не хроническое течение.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы также играет важную роль в развитии некоторых форм *хронической гипертензии*, в основном за счет активации почечных симпатических нервов. Например, избыточная масса тела и ожирение часто ведут к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, которая посредством активации почечных симпатических нервов снижает прессорный натрийурез и способствует развитию хронической гипертензии. Такие нарушения обнаруживаются у значительной части пациентов с первичной (эссенциальной) гипертензией, о чем будет сказано далее.

Генетические причины гипертензии. Спонтанная врожденная гипертензия наблюдается у некоторых чистых линий животных, включая несколько чистых линий крыс, кроликов и как минимум одну чистую линию собак. У крыс Okamoto, у которых гипертензия развивается очень рано, симпатический отдел вегетативной нервной системы действительно более активен, чем у нормальных крыс. На поздних стадиях гипертензии этого типа в нефронах крыс обнаруживают два характерных изменения: (1) увеличение сопротивления приносящих артериол; (2) уменьшение проницаемости мембран почечных клубочков. Эти структурные изменения, вероятно, и лежат в основе долговременной и стойкой гипертензии. У животных других чистых линий с гипертензией также наблюдаются нарушения почечных функций.

У человека идентифицированы мутации нескольких генов, вызывающих гипертензию, которую называют *моногенной гипертензией*, поскольку она связана с мутацией единичного гена. При этой гипертензии усиливается реабсорбция соли и воды в почечных канальцах. В некоторых случаях результатом мутаций является непосредственно усиление транспорта ионов натрия и хлора в эпителиальных клетках почечных канальцев. В других случаях мутации генов вызывают усиленный синтез или активацию гормонов, стимулирующих реабсорбцию соли и воды в канальцах. Таким образом, при моногенной гипертензии, вызванной мутацией различных

генов, общей причиной гипертензии является увеличение реабсорбции соли и объема внеклеточной жидкости. Следует отметить, что моногенная гипертензия встречается редко — менее 1% всех форм гипертензии у человека.

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Примерно 90–95% людей, страдающих гипертензией, имеют диагноз «первичная гипертензия», которая также широко известна среди клиницистов как *эссенциальная гипертензия*. Этот термин означает, что у большинства больных — гипертензия неизвестного происхождения в отличие от других видов гипертензии, которые являются *вторичными*, поскольку причина их известна (например, стеноз почечной артерии или мутация гена).

У большинства пациентов, как выяснилось, важную роль в развитии гипертензии играют *избыточная масса тела и малоподвижный образ жизни*. Исследования, проведенные среди разных слоев населения, показали, что избыточная масса тела и ожирение составляют 65–75% риска развития первичной гипертензии. Клиницисты подчеркивают особое значение такой меры, как снижение массы тела для уменьшения артериального давления у пациентов с гипертензией. Действительно, клинические программы содержат рекомендации по увеличению двигательной активности и снижению массы тела в качестве обязательных первых шагов лечения большинства пациентов с гипертензией.

Основные проявления первичной гипертензии, вызванные избыточной массой тела и ожирением, следующие.

1. *Увеличение сердечного выброса*, отчасти связанное с дополнительным объемом крови, необходимым для кровоснабжения жировой ткани. Кроме того, кровоток в сердце, почках, желудочно-кишечном тракте и скелетных мышцах также увеличен в связи с избыточной массой тела, т.к. усиливается метаболизм и увеличивается масса органов и тканей в ответ на их возросшие метаболические потребности. Поскольку гипертензия присутствует в течение многих месяцев и лет, общее периферическое сосудистое сопротивление также увеличивается.
2. *Увеличение активности симпатических нервов (особенно почечных) у больных с избыточной массой тела*. Причина увеличения симпатической активности при ожирении до сих пор не ясна, однако последние исследования показали, что такие гормоны, как *лептин* (секретируемый клетками жировой ткани), оказывают прямое стимулирующее влияние на структуры гипоталамуса, а те, в свою очередь, оказывают возбуждающее действие на

сосудодвигательный центр. Есть также данные о снижении чувствительности артериальных барорецепторов к транзиторным подъемам артериального давления у лиц, страдающих ожирением.

3. *Увеличение в 2–3 раза по сравнению с нормой уровня ангиотензина II и альдостерона в крови больных с ожирением*. Этот сдвиг отчасти связан со стимулирующим действием симпатических нервов, которые увеличивают секрецию ренина почками и, следовательно, образование ангиотензина II, что приводит к усиленной секреции альдостерона надпочечниками.
4. *Недостаточность почечных механизмов гипертензивного натрийуреза, из-за чего почки не выделяют избыток соли и воды, пока артериальное давление не станет достаточно высоким (или функция почек не будет каким-либо образом улучшена)*. Другими словами, если среднее артериальное давление при эссенциальной гипертензии составляет 150 мм рт. ст., резкое его снижение до нормального уровня 100 мм рт. ст. (без иного воздействия на функции почек, кроме снижения давления) может привести к полной анурии. При этом почки будут задерживать в организме соль и воду до тех пор, пока давление не вернется вновь к стабильно высокому уровню 150 мм рт. ст. Длительное снижение артериального давления с помощью эффективной гипотензивной терапии не приводит к задержке соли и воды почками, т.к. эта терапия включает также средства, улучшающие почечный механизм гипертензивного натрийуреза (что будет обсуждаться далее).

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения дают основания предполагать, что недостаточность почечных механизмов гипертензивного натрийуреза при повышении давления с сопутствующим ожирением вызвана главным образом усиленной реабсорбцией соли и воды в почечных канальцах, связанной с симпатической стимуляцией и высоким уровнем ангиотензина II и альдостерона в крови. Кроме того, если гипертензия не лечится эффективно, в почках возникают сосудистые нарушения, которые могут снизить скорость клубочковой фильтрации и таким образом усилить гипертензию. Без адекватной терапии гипертензия в сочетании с ожирением ведет к тяжелым сосудистым нарушениям и полной потере функций почек.

Графический анализ регуляции артериального давления при эссенциальной гипертензии. На рис. 19–16 представлен графический анализ эссенциальной гипертензии. Кривые на данном рисунке можно назвать *кривыми почечного диуреза при солевой*

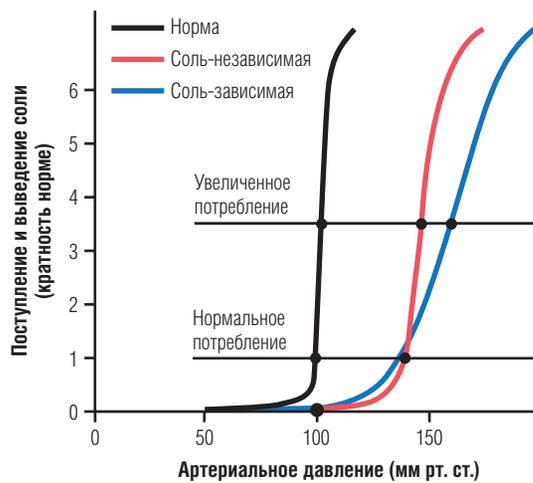


Рис. 19–16

Анализ регуляции артериального давления при соль-независимой эссенциальной гипертензии и соль-зависимой эссенциальной гипертензии [Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al. Salt balance and long-term blood pressure control. *Annu Rev Med* 31:15, 1980] (предоставлено *Annual Review of Medicine*, <http://www.AnnualReviews.org>)

нагрузке, т.к. артериальное давление в каждом случае возрастает очень медленно, в течение многих дней и недель, за счет постепенного увеличения потребления соли. Такого рода кривые получают в условиях последовательного увеличения потребления соли через каждые несколько дней, ожидая каждый раз установления равновесия между поступлением и выведением соли из организма. Одновременно с этим регистрируют уровень артериального давления.

В результате исследований, проведенных с участием пациентов с эссенциальной гипертензией, были обнаружены два типа кривых, представленных в правой части рис. 19–16. Одна кривая отражает *соль-независимую* эссенциальную гипертензию, другая — *соль-зависимую* эссенциальную гипертензию. Эти кривые смещены вправо, в область более высокого артериального давления. У пациентов с соль-независимой эссенциальной гипертензией при переходе от нормального уровня потребления соли к высокому артериальное давление существенно не изменяется. И наоборот, у пациентов с соль-зависимой гипертензией высокий уровень потребления соли значительно усиливает артериальное давление.

Необходимо подчеркнуть еще два аспекта: (1) соль-зависимая эссенциальная гипертензия имеет индивидуальные количественные характеристики, т.е. одни больные являются более соль-зависимыми, чем другие; (2) соль-зависимая эссенциальная гипертензия характеризуется непостоянными количественными показателями

в течение жизни: больные с возрастом становятся все более соль-зависимыми, особенно в возрасте старше 50 лет.

Причиной различий между соль-зависимой эссенциальной гипертензией и соль-независимой эссенциальной гипертензией служат структурные и функциональные особенности почек этих двух типов больных. Например, соль-зависимая гипертензия развивается на фоне хронической болезни почек в результате постепенного уменьшения количества функциональных единиц почек (*нефронов*) либо естественных возрастных изменений почечной ткани (см. главу 32). Нарушения функции ренин-ангиотензиновой системы тоже могут стать причиной соль-зависимой гипертензии (как уже обсуждалось в этой главе).

Лечение эссенциальной гипертензии. Существующие схемы лечения гипертензии рекомендуют прежде всего изменить образ жизни. Большинству больных необходимо усилить физическую активность и снизить массу тела. К сожалению, многие больные не в состоянии это сделать и вынуждены приступить к лечению фармакологическими гипотензивными средствами.

Для лечения гипертензии применяют два класса лекарственных препаратов: (1) *сосудорасширяющие препараты*, увеличивающие почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации; (2) *мочегонные препараты*, которые уменьшают канальцевую реабсорбцию соли и воды.

Сосудорасширяющие препараты влияют на многие ткани организма, в т.ч. и на почки. Механизм действия следующий: (1) торможение симпатических сигналов, идущих к почкам, или блокада действия симпатических медиаторов на сосуды почек и почечные канальцы; (2) прямое расслабление гладкомышечных клеток в почечных сосудах; (3) блокада влияния ренин-ангиотензиновой системы на почечные сосуды и почечные канальцы.

Препараты, которые уменьшают реабсорбцию соли и воды в почечных канальцах, представлены прежде всего блокаторами активного транспорта натрия, препятствующими также и реабсорбции воды (см. ранее). Подробное описание этих натрийуретиков и диуретиков дано в главе 32.

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В настоящее время ясно, что артериальное давление контролирует не только регуляторная система, но и многие взаимодействующие системы, каждая из которых выполняет специфические функции.

Например, когда у человека внезапно снижается давление в результате массивного кровотечения, система регуляции артериального давления сталкивается с двумя противоречивыми проблемами. С одной стороны, для выживания необходимо немедленно поднять давление до уровня, достаточного, чтобы человек пережил острую кровопотерю. С другой стороны, необходимо вернуть объем крови и артериальное давление к норме, чтобы восстановить основные показатели гемодинамики (причем до нормального уровня, а не просто до уровня, достаточного для выживания).

Первой «линией обороны», противодействующей резким изменениям артериального давления, является нервная система регуляции (см. главу 18). В данной главе мы подчеркивали, что второй «линией обороны» является в основном почечный механизм долгосрочной регуляции артериального давления. Однако есть и другие механизмы. На рис. 19–17 сделана попытка объединить все имеющиеся механизмы регуляции

воедино. На этом рисунке показаны как немедленные (в течение секунд и минут) ответные реакции сердечно-сосудистой системы, так и долговременные (через несколько часов и дней). Ответ осуществляется по механизму обратной связи с участием восьми механизмов регуляции артериального давления. Эти механизмы можно разделить по длительности развития ответной реакции на три группы: (1) быстродействующие механизмы (в течение нескольких секунд или минут); (2) механизмы, действующие через несколько минут или часов; (3) долговременные механизмы (дни, месяцы, годы).

Быстродействующие механизмы регуляции артериального давления. Быстродействующими механизмами регуляции артериального давления являются рефлекторные и другие нервные реакции. На рис. 19–17 представлены три механизма, действующих в течение нескольких секунд или минут: (1) барорецепторный механизм обратной связи; (2) механизм реакции центральной нервной системы на ишемию; (3) хеморецепторный механизм. Эти механизмы чрезвычайно эффективны. В ответ на резкое падение давления, например при острой кровопотере, нервный механизм вызывает: (1) сужение вен и направление крови к сердцу; (2) увеличение частоты и силы сердечных сокращений, т.е. повышается эффективность насосной функции сердца; (3) сужение периферических артериол, затрудняющее отток крови из крупных артерий. Все это приводит к немедленному повышению артериального давления, необходимому для выживания.

Эти же регуляторные механизмы срабатывают в противоположном направлении, возвращая артериальное давление к нормальному уровню, если оно внезапно становится слишком высоким (что может произойти при быстром введении большого объема крови при гемотрансфузии).

Механизмы регуляции артериального давления, действующие через несколько минут или часов. Некоторые регуляторные механизмы способствуют развитию ответных реакций через несколько секунд, минут или часов после резких изменений артериального давления. На рис. 19–17 показаны три таких механизма: (1) сосудосуживающий механизм ренин-ангиотензиновой системы; (2) релаксация напряжения; (3) перемещение жидкости через стенку капилляра в сосудистое русло и из него, что способствует изменению объема циркулирующей крови, когда это необходимо.

Мы уже обсудили роль сосудосуживающего механизма ренин-ангиотензиновой системы в увеличении артериального давления.

Роль релаксации напряжения можно проиллюстрировать следующим примером: когда давление крови в сосудах становится слишком высоким, они растягиваются и остаются такими в

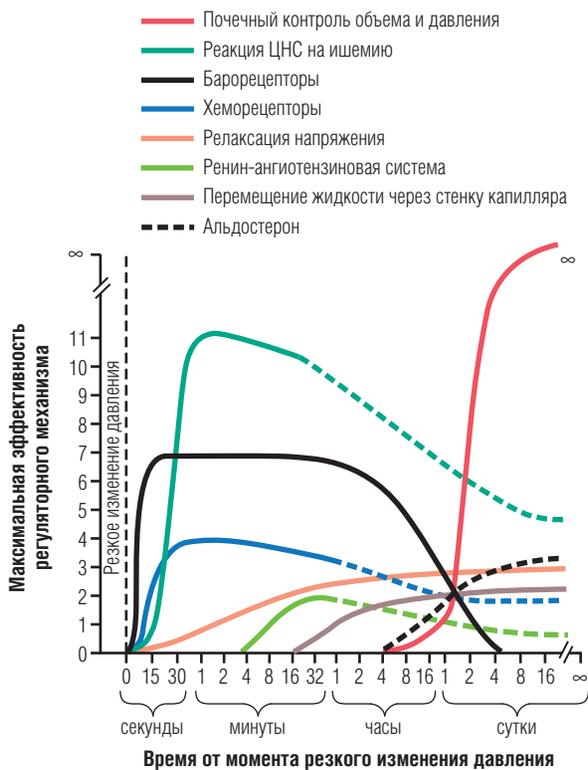


Рис. 19–17

Сравнительные возможности различных механизмов регуляции артериального давления в разные временные периоды от начала резкого изменения уровня давления (аппроксимированные кривые). Обратите особое внимание на неограниченные временными рамками (∞) возможности контроля почками уровня жидкости в организме, действие которого проявляется через несколько недель. ЦНС — центральная нервная система [Guyton AC. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980]

течение многих минут и даже часов; в результате давление в сосудах снижается до нормального уровня. Такое продолжающееся растяжение сосудов может служить промежуточным по длительности буферным механизмом.

Перемещение жидкости через стенку капилляра происходит следующим образом. Как только давление в капилляре падает, межклеточная жидкость абсорбируется через стенку капилляра в сосудистое русло и происходит увеличение объема циркулирующей крови и давления. И наоборот, если давление в капилляре становится слишком высоким, жидкость фильтруется из капилляра в интерстициальное пространство. Это приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и снижению давления в сердечно-сосудистой системе.

Эти три механизма достигают максимальной активности в пределах от 30 мин до нескольких часов. За это время механизмы нервной регуляции обычно ослабевают и становятся все менее эффективными, а на первый план выходят механизмы регуляции артериального давления не нервной природы.

Механизмы долгосрочной регуляции артериального давления. Целью этой главы было объяснение роли почек в долгосрочной регуляции артериального давления. В правой части **рис. 19–17** показан почечный механизм регуляции объема и давления крови (это тот же механизм, который регулирует объем жидкости в организме). Этому механизму нужно несколько часов, чтобы достичь заметного результата, после чего контроль давления осуществляется механизмом обратной связи и продолжается до бесконечности. Это означает, что почечный механизм обязательно вернет артериальное давление к *нормальному уровню*, который обеспечивает нормальное выведение почками соли и воды. Эта концепция уже знакома читателю, поскольку она обсуждалась в данной главе.

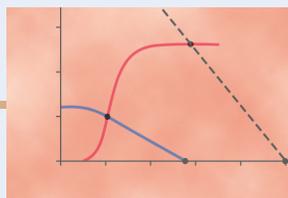
Необходимо также помнить, что на уровень давления, регулируемый почечным механизмом контроля объема жидкости в организме, могут влиять различные факторы. Одним из них, как показано на **рис. 19–17**, является альдостерон. Снижение артериального давления в течение нескольких минут приводит к увеличению секреции альдостерона, а затем в течение многих часов и дней альдостерон оказывает влияние на почечный механизм регуляции объема жидкости в организме. Особенно важным является взаимодействие ренин-ангиотензиновой системы с альдостероном и почечными механизмами регуляции. Например, потребление соли человеком может меняться изо дня в день в широких пределах.

Потребление соли может снизиться до 10% нормального уровня или увеличиться по сравнению с нормой в 10–15 раз, но среднее артериальное давление изменится лишь на несколько миллиметров ртутного столба, если ренин-ангиотензин-альдостероновая система функционирует нормально. Однако в случае нарушения функций этой системы давление становится чрезвычайно зависимым от уровня потребления соли.

Таким образом, регуляция артериального давления начинается с включения жизненно важных механизмов нервной регуляции, затем продолжается с участием механизмов регуляции, действующих в течение нескольких минут или часов, и, наконец, давление стабилизируется с помощью механизмов долгосрочной регуляции, в частности почечного механизма контроля объема жидкости. Этот механизм взаимодействует с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, нервной системой и рядом других механизмов, участвующих в регуляции артериального давления в специфических условиях.

Литература

- Brands MW. Chronic blood pressure control. *Compr Physiol* 2:2481, 2012.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42:1206, 2003.
- Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med* 17:1402, 2011.
- Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. *J Biol Chem* 285:17271, 2010.
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2:2393, 2012.
- Hall ME, Juncos L, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Lohmeier TE, Iliescu R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension* 57:880, 2011.
- Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 125:311, 2013.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139:761, 2003.
- Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)* 208:224, 2013.
- Rossier BC, Staub O, Hummler E. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett* 587:1929, 2013.



Сердечный выброс, венозный возврат и их регуляция

Сердечный выброс — это объем крови, который сердце перекачивает в аорту за 1 мин. Сердечный выброс является одним из наиболее важных показателей гемодинамики, т.к. он представляет собой сумму кровотоков всех органов и тканей организма.

Венозный возврат — это объем крови, который поступает из вен в правое предсердие за 1 мин. Венозный возврат и сердечный выброс должны быть равны, за исключением нескольких сердечных сокращений, во время которых кровь временно накапливается в сердце и легких или, наоборот, покидает их.

СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС В ПОКОЕ И ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Величина сердечного выброса широко варьирует в зависимости от уровня физической активности. На величину сердечного выброса влияют: (1) интенсивность метаболизма; (2) уровень физической активности; (3) возраст; (4) масса тела.

У *здоровых молодых мужчин* сердечный выброс в покое составляет в среднем 5,6 л/мин. У *женщин* этот показатель равен приблизительно 4,9 л/мин. С учетом возраста (с возрастом активность человека, а также масса некоторых тканей, особенно скелетных мышц, снижается) можно считать, что у взрослых в состоянии покоя сердечный выброс равен примерно 5 л/мин.

Сердечный индекс. Экспериментальные исследования показывают, что сердечный выброс увеличивается пропорционально площади поверхности тела. В связи с этим сердечный выброс часто заменяют термином *сердечный индекс*. Он равен величине *сердечного выброса*, который приходит-

ся на 1 м² площади поверхности тела. У обычного человека с массой тела 70 кг площадь поверхности тела составляет 1,7 м², следовательно, в норме величина сердечного индекса у взрослого в среднем равна 3 л/мин/м².

Влияние возраста на сердечный выброс. На рис. 20–1 показана величина сердечного индекса в разном возрасте. Этот показатель быстро увеличивается и к 10 годам превышает 4 л/мин/м², а затем постепенно к возрасту 80 лет уменьшается до 2,4 л/мин/м². В дальнейшем увидим, что сердечный выброс зависит от интенсивности метабо-

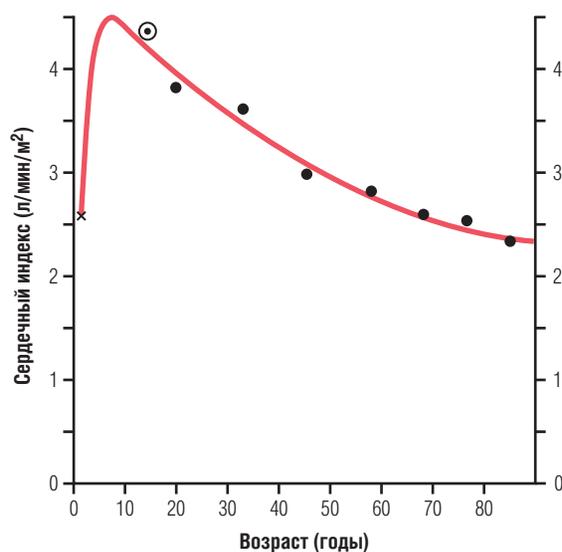


Рис. 20–1

Сердечный индекс в зависимости от возраста человека [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

лизма. Следовательно, в данном случае уменьшение сердечного индекса является показателем снижения активности или уменьшения мышечной массы человека с возрастом.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА ВЕНОЗНЫМ ВОЗВРАТОМ

Когда утверждают, что сердечный выброс регулируется венозным возвратом, это значит, что само сердце не является главным в регуляции сердечного выброса. Главную роль в регуляции сердечного выброса играют многочисленные факторы, влияющие на периферическое кровообращение и обеспечивающие приток крови к сердцу из вен, т.е. *венозный возврат*.

Почему периферические факторы являются более важными в регуляции сердечного выброса, чем само сердце? Дело в том, что в сердце имеется собственный «встроенный» механизм, позволяющий ему автоматически перекачивать то количество крови, которое поступает в правое предсердие из вен. Этот механизм называют *механизмом Франка–Старлинга* (см. главу 9). Согласно принципу его работы, увеличение объема крови, поступающей к сердцу, приводит к растяжению камер сердца, что, в свою очередь, вызывает увеличение силы сердечных сокращений. В результате больший, чем раньше, объем крови поступает из сердца в большой круг кровообращения. Таким образом, вся кровь, притекающая к сердцу, без промедления автоматически перекачивается в аорту — и опять циркулирует в сосудистом русле.

Другим важным фактором является увеличение частоты сердечных сокращений в ответ на растяжение миокарда (см. главу 10). Так, растяжение стенки правого предсердия в области *синусового узла* непосредственно влияет на возбудимость пейсмекерных клеток и приводит к увеличению частоты сердечных сокращений на 10–15%. Кроме того, растяжение правого предсердия вызывает рефлекторную ответную реакцию, называемую *рефлексом Бейнбриджа*. Импульсы от правого предсердия направляются в сосудодвигательный центр, а затем по симпатическим и блуждающим нервам поступают к сердцу, вызывая увеличение частоты сердечных сокращений.

В обычных условиях при отсутствии стрессорных факторов сердечный выброс контролируется главным образом периферическими механизмами, которые определяют величину венозного возврата. Как мы увидим далее в этой главе, если объем крови, поступающей к сердцу, окажется больше, чем сердце в состоянии перекачать, именно сердце становится фактором, ограничивающим дальнейшее увеличение сердечного выброса.

СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС — РЕЗУЛЬТАТ РЕГУЛЯЦИИ МЕСТНОГО КРОВОТОКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОТРЕБНОСТЕЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Венозный возврат крови к сердцу складывается из объемного кровотока многочисленных сосудистых областей разных периферических органов и тканей (рис. 20–2). Из этого следует, что сердечный выброс является результатом регуляции местного кровотока органов и тканей.

Механизмы регуляции местного кровотока подробно изложены в главе 17. В большинстве тканей кровоток растет пропорционально увеличению их метаболических потребностей. Например, местный кровоток обычно увеличивается, когда увеличивается потребление кислорода тканями. Это соотношение для физической нагрузки разной интенсивности показано на рис. 20–3. Обратите внимание, что при увеличении физической нагрузки одновременно увеличиваются потребление кислорода и сердечный выброс.

Итак, сердечный выброс обычно зависит от суммарного действия многочисленных факторов, которые контролируют местный кровоток во всех органах и тканях. Кровоток всех органов

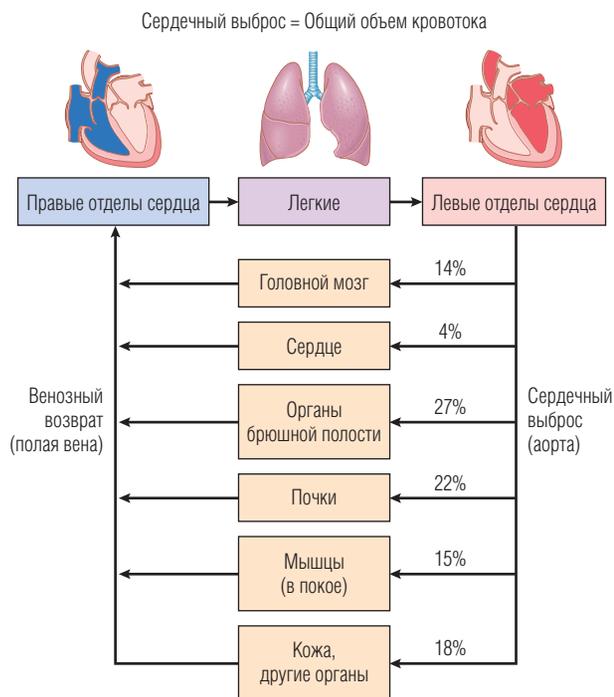


Рис. 20–2

Сердечный выброс равен венозному возврату и представляет собой сумму кровотоков всех органов и тканей. Сердечный выброс зависит главным образом от метаболических потребностей органов и тканей, за исключением тех случаев, когда ослабленное сердце не может перекачивать весь объем венозного возврата

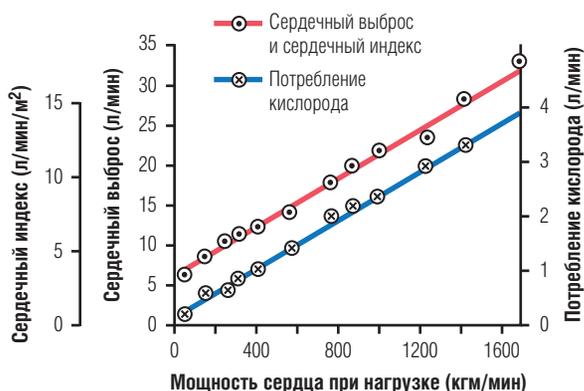


Рис. 20–3

Влияние нарастающей физической нагрузки на сердечный выброс и потребление кислорода [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

и тканей формирует венозный возврат крови к сердцу. Сердце перекачивает в артерии всю поступившую кровь — и она вновь направляется в сосудистую систему периферических органов и тканей.

Влияние общего периферического сосудистого сопротивления на величину сердечного выброса. Обратите внимание, что рис. 20–4 — тот же, что и рис. 19–6. Он приведен здесь повторно, чтобы еще раз показать чрезвычайно важный принцип регуляции

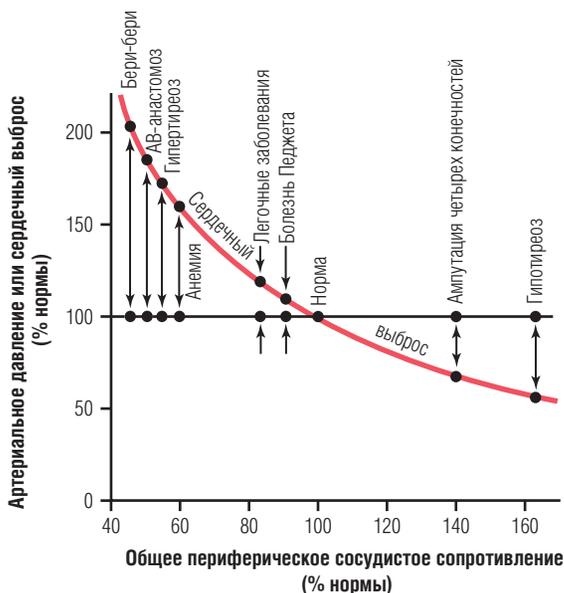


Рис. 20–4

Продолжительное влияние того или иного уровня общего периферического сосудистого сопротивления на сердечный выброс. Показана реципрокная взаимосвязь между общим периферическим сосудистым сопротивлением и сердечным выбросом. АВ-анастомоз — артериовенозный анастомоз [Guyton AC. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980]

сердечного выброса: в нормальных условиях сердечный выброс всегда меняется вместе с изменениями общего периферического сосудистого сопротивления, если артериальное давление остается неизменным.

При нормальном общем периферическом сосудистом сопротивлении (отметка 100% на оси абсцисс) сердечный выброс тоже нормальный. Когда общее периферическое сосудистое сопротивление повышается, сердечный выброс падает, а когда общее периферическое сосудистое сопротивление снижается, сердечный выброс растет. Эти процессы легко понять, если обратиться к закону Ома (см. главу 14):

$$CB = \frac{AD}{ОПСС},$$

где СВ — сердечный выброс; АД — артериальное давление; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление.

Таким образом, любое изменение общего периферического сосудистого сопротивления (при постоянной величине других показателей гемодинамики) приводит к изменению сердечного выброса, но в противоположном направлении.

ПРЕДЕЛ УВЕЛИЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Существует предельный объем крови, который сердце может перекачать в сосудистую систему. Этот предел может быть выражен количественно в виде *кривой сердечного выброса*.

На рис. 20–5 показана *кривая нормального сердечного выброса*. Каждая точка кривой соответствует сердечному выбросу при определенном уровне давления в правом предсердии. Это одна из разновидностей *функциональных сердечных кривых* (см. главу 9). Обратите внимание, что кривая нормального сердечного выброса выходит на постоянный уровень (*плато*), равный 13 л/мин, что в 2,5 раза больше обычной величины сердечного выброса (5 л/мин). Это значит, что сердце здорового человека без какой-либо специальной стимуляции способно полностью выполнять насосную функцию даже при увеличении венозного возврата в 2,5 раза (что и является предельной величиной для сердечного выброса в данных условиях).

Другие кривые сердечного выброса, показанные на рис. 20–5, характеризуют сердечную деятельность в иных условиях. Кривые, расположенные выше кривой здорового сердца, характерны для *высокоэффективного сердца*, которое перекачивает кровь лучше здорового. Кривые, расположенные ниже кривой здорового сердца, характерны для *низкоэффективного сердца*, насосная функция которого выражена слабее.

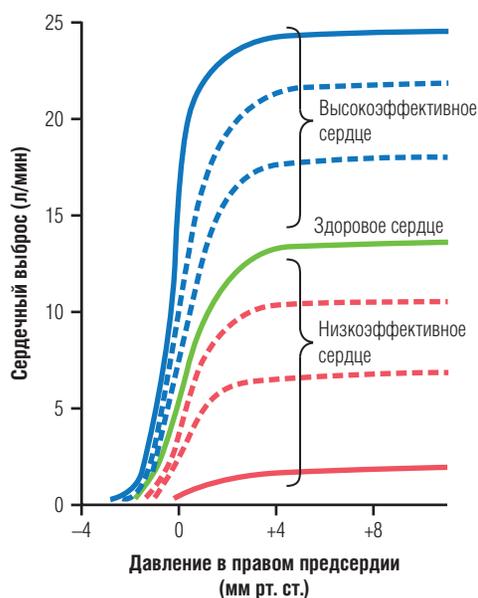


Рис. 20–5

Кривые сердечного выброса, характерные для высокоэффективного сердца, здорового сердца и низкоэффективного сердца [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

Факторы, увеличивающие эффективность сердечной деятельности

Высокоэффективной насосной функции сердца способствуют два основных фактора: (1) нервная стимуляция; (2) гипертрофия миокарда.

Влияния нервной системы могут увеличить насосную функцию сердца. Симпатическая стимуляция и уменьшение тормозного влияния парасимпатических нервов приводят к увеличению эффективности насосной функции сердца (см. главу 9). Во-первых, значительно увеличивается частота сердечных сокращений: от 72 уд/мин до 180 и даже 200 уд/мин у молодых людей. Во-вторых, увеличивается сила сердечных сокращений — иногда в 2 раза по сравнению с состоянием покоя. В результате максимально выраженные нервные влияния на сердце способны «сместить» плато кривой сердечного выброса почти в 2 раза по сравнению с нормой, т.е. до 25 л/мин, как показано на рис. 20–5.

Гипертрофия сердца может увеличить эффективность его насосной функции. Длительное увеличение нагрузки (но не такой сильной, чтобы вызвать нарушение сердечной деятельности) приводит к увеличению массы миокарда и его сократительной способности точно так же, как тяжелые физические упражнения вызывают гипертрофию скелетных мышц. Например, у бегунов на марафонскую дистанцию масса сердца увеличивает-

ся в среднем на 50–75%, что позволяет сердцу перекачивать на 60–100% больший объем крови.

Если гипертрофия миокарда и нервная стимуляция сердца сочетаются, как у марафонцев во время забега, то общий эффект проявляется увеличением сердечного выброса до 30–40 л/мин, т.е. примерно в 2,5 раза по сравнению с сердечным выбросом у нетренированных людей. Усиление насосной функции сердца является главным фактором, от которого зависит время прохождения дистанции бегуном.

Факторы, снижающие эффективность сердечной деятельности

Любые факторы, снижающие способность сердца перекачивать кровь, приводят к уменьшению эффективности сердечной деятельности. Наиболее распространенными являются:

- увеличение артериального давления, например выраженная гипертензия;
- снижение нервной стимуляции сердца;
- патогенные факторы, которые вызывают нарушения сердечного ритма;
- окклюзия коронарной артерии и вызванный этим сердечный приступ;
- пороки клапанов сердца;
- врожденные заболевания сердца;
- воспаление сердечной мышцы (*миокардит*);
- гипоксия сердца.

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Значение нервной системы в поддержании нормального артериального давления при увеличении венозного возврата и сердечного выброса на фоне расширения периферических сосудов. На рис. 20–6 показано различие в регуляции сердечного выброса: на фоне сохраненного регуляторного влияния вегетативной нервной системы и при полном отсутствии нервных влияний. Расширение периферических сосудов вызывали с помощью динитрофенола, который увеличивал интенсивность метаболизма во всех тканях в 4 раза. Обратите внимание, что сохранение нервного контроля предотвращает падение артериального давления, несмотря на расширение периферических сосудов, но способствует увеличению сердечного выброса почти в 4 раза. Однако при отсутствии нервного контроля расширение сосудов динитрофенолом приводит к значительному снижению артериального давления, и сердечный выброс на этом фоне увеличивается только в 1,6 раза.

Таким образом, поддержание нормального артериального давления с помощью рефлекторных механизмов (см. главу 18) является обязательным условием для увеличения сердечного выброса на фоне расширения периферических сосудов и увеличения венозного возврата.

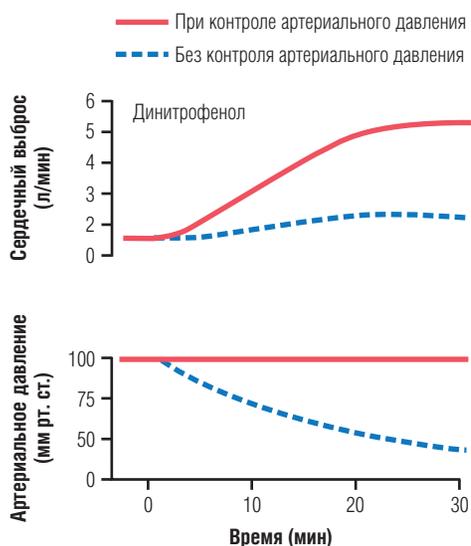


Рис. 20-6

Эксперименты на собаках, демонстрирующие роль нервной системы в поддержании артериального давления как необходимого механизма регуляции сердечного выброса. Обратите внимание, что при контроле нервной системой артериального давления стимулятор метаболизма динитрофенол значительно увеличивает сердечный выброс. При отсутствии такого контроля артериальное давление падает, а сердечный выброс незначительно увеличивается (экспериментальные данные М. Vanet)

Нервная система повышает артериальное давление при физической нагрузке. Во время физической нагрузки повышение метаболизма в сокращающихся скелетных мышцах оказывает прямое влияние на артериолы и вызывает их расширение. Это необходимо для адекватного снабжения мышц кислородом и питательными веществами. Расширение артериол приводит к значительному снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Однако нервная система немедленно компенсирует эти сдвиги. Дело в том, что двигательные центры головного мозга одновременно посылают импульсы к скелетным мышцам и центрам вегетативной нервной системы, регулирующим гемодинамику. Происходят сужение крупных вен, увеличение частоты и силы сердечных сокращений. Все эти изменения способствуют повышению артериального давления, что приводит к увеличению кровотока в скелетных мышцах.

Итак, если происходит местное расширение сосудов в тканях, что ведет к увеличению венозного возврата и сердечного выброса, именно нервная система играет ключевую роль, предотвращая падение артериального давления до катастрофически низкого уровня. Более того, при физической нагрузке нервная система обеспечивает увеличение артериального давления даже сверх нормального уровня, что приводит к увеличению сердечного выброса еще на 30–100%.

ПАТОЛОГИЧЕСКИ ВЫСОКИЙ ИЛИ НИЗКИЙ СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС

У здоровых людей сердечный выброс имеет удивительно постоянную величину. Однако различные патологические состояния могут привести к значительному увеличению или уменьшению сердечного выброса. На рис. 20-7 перечислены самые важные клинические состояния.

Высокий сердечный выброс при уменьшении общего периферического сосудистого сопротивления

В левой части рис. 20-7 представлены клинические наблюдения, для которых общим является увеличение сердечного выброса по сравнению с нормой. Главная характеристика этих патологических состояний — стойкое снижение общего периферического сосудистого сопротивления. Ни в одном из них высокий сердечный выброс не связан с дополнительной стимуляцией сердца (см. далее). Здесь перечислим лишь те факторы, которые ведут к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и повышению сердечного выброса.

1. *Бери-бери.* Болезнь вызвана дефицитом *витамина В₁ (тиамина)* в рационе. Дефицит этого витамина снижает способность тканей использовать некоторые питательные вещества в процессе метаболизма. В этой связи местные механизмы, регулирующие кровоток в тканях, вызывают расширение периферических сосудов в качестве компенсации. Иногда общее периферическое сосудистое сопротивление снижается на 50% по сравнению с нормой. Следовательно, сердечный выброс и венозный возврат в течение длительного времени будут увеличенными в 2 раза по сравнению с нормой.
2. *Артериовенозный анастомоз.* Ранее мы упоминали о том, что везде, где существует артериовенозный анастомоз между крупной артерией и крупной веной, значительный объем крови протекает прямо из артерии в вену. Это приводит к резкому снижению общего периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, к увеличению венозного возврата и сердечного выброса.
3. *Гипертиреоз.* При гиперфункции щитовидной железы метаболизм в большинстве органов и тканей значительно возрастает. В тканях увеличивается потребление кислорода, накапливаются метаболиты, выделяются местные сосудорасширяющие факторы. В результате происходит заметное снижение общего периферического сосудистого сопротивления, а венозный возврат и сердечный выброс увеличиваются на 40–80% по сравнению с нормой.
4. *Анемия.* При анемии существенно понижают общее периферическое сосудистое сопротивление два периферических фактора. Один из них — уменьшение вязкости крови, связанное с уменьшением количества эритроцитов. Другой фактор — уменьшение доставки кислорода тканям, что приводит к расширению

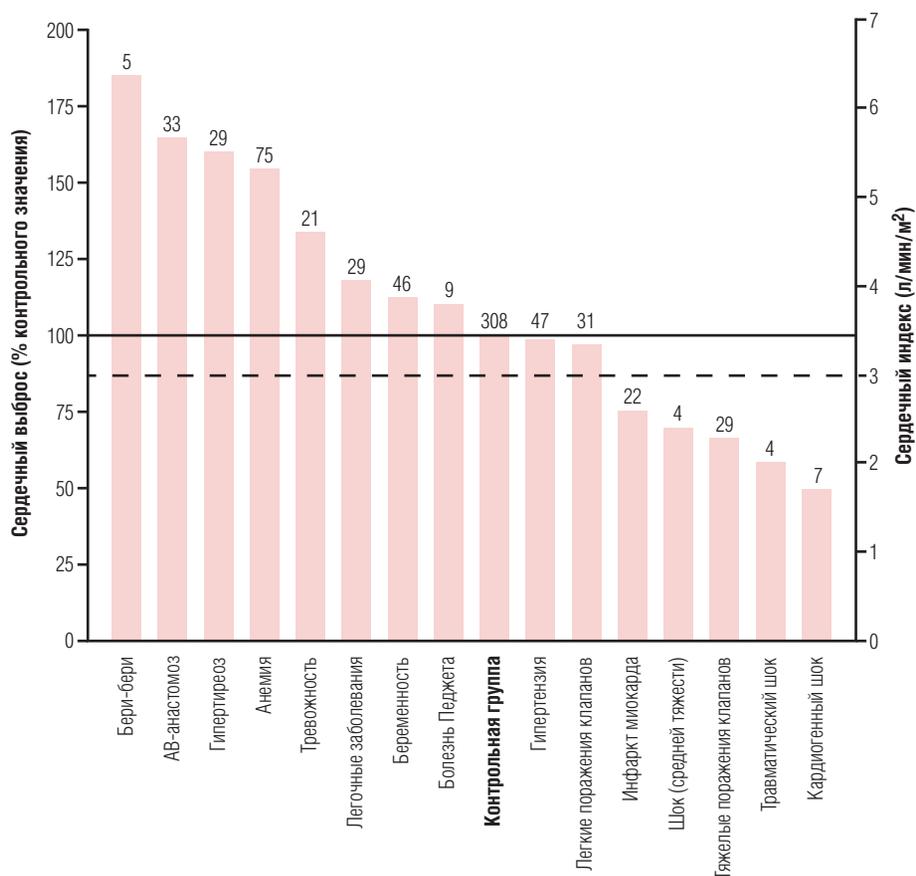


Рис. 20–7

Сердечный выброс при различных состояниях. Цифры над столбцами – количество пациентов. Сплошная линия – контрольная группа (молодые взрослые), пунктирная линия – взрослые, средний возраст 45 лет. АВ-анастомоз – артериовенозный анастомоз [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

периферических сосудов. В результате значительно возрастает сердечный выброс.

Любые другие факторы, вызывающие длительное снижение общего периферического сосудистого сопротивления, тоже увеличивают сердечный выброс (если артериальное давление не падает слишком сильно).

Низкий сердечный выброс

В правой части рис. 20–7 указаны некоторые патологические состояния, при которых сердечный выброс оказывается ниже нормы. Уменьшение сердечного выброса может быть связано с резким снижением: (1) насосной функции сердца; (2) венозного возврата крови к сердцу.

Снижение сердечного выброса, вызванное сердечными факторами. Тяжелые повреждения миокарда независимо от причины ведут к снижению насосной функции сердца и недостаточному кровоснабжению тканей. Примерами таких состояний являются: (1) окклюзия коронарных сосудов и развитие инфаркта миокарда; (2) тяжелые нарушения функций клапанов сердца; (3) миокардиты; (4) тампонада сердца; (5) нарушения метаболизма в сердечной мышце. В случае, когда сердечный

выброс уменьшается настолько, что ткани организма начинают испытывать дефицит питательных веществ, речь идет о *кардиогенном шоке* (см. главу 22).

Снижение сердечного выброса, вызванное уменьшением венозного возврата. Все, что препятствует венозному возврату крови к сердцу, ведет к снижению сердечного выброса. Такими факторами являются следующие.

1. *Уменьшение объема крови.* Основным периферическим фактором, ведущим к уменьшению сердечного выброса, является снижение объема крови из-за кровопотери. Дело в том, что кровопотеря уменьшает наполнение сосудистой системы кровью до такой степени, что объем крови в периферических сосудах оказывается недостаточным для создания необходимого давления в периферических сосудах и обеспечения притока крови к сердцу.
2. *Внезапное расширение вен.* Внезапное расширение вен чаще всего происходит из-за иннервации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Например, обморок развивается в результате внезапного снижения активности симпатического отдела вегетатив-

ной нервной системы, что приводит к расширению периферических сосудов и увеличению емкости сосудистого русла, особенно вен. При этом уменьшается *среднее системное давление наполнения* (см. далее), поскольку существующий объем крови в расширенном кровеносном русле не может создать адекватное давление. В результате кровь скапливается в сосудах и не возвращается к сердцу так быстро, как в норме.

3. *Обструкция крупных вен.* В редких ситуациях просвет крупных вен, несущих кровь к сердцу, перекрывается, и кровь из периферических сосудов не поступает к сердцу. Сердечный выброс при этом значительно снижается.
4. *Уменьшение массы тканей, особенно уменьшение массы скелетных мышц.* Обычно с возрастом или в результате длительного отсутствия физической активности (например, при иммобилизации) масса скелетных мышц уменьшается. Это, в свою очередь, снижает мышечный кровоток и общую потребность в кислороде. В результате также снижается сердечный выброс.
5. *Снижение интенсивности тканевого метаболизма.* При снижении интенсивности тканевого метаболизма, например в скелетных мышцах в случае длительного постельного режима, когда снижается потребление кислорода и питательных веществ, а также при гипотиреозе уменьшается кровоток в тканях, в результате уменьшается и сердечный выброс.

Независимо от причин, вызывающих снижение сердечного выброса, а также от того, периферические или сердечные факторы влияют на этот процесс, если сердечный выброс становится ниже уровня, необходимого для адекватного питания тканей, развивается *циркуляторный шок*. Это состояние может привести к летальному исходу в течение нескольких минут или часов. Циркуляторный шок — серьезная клиническая проблема, поэтому данной теме посвящена отдельная глава (см. главу 24).

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Обсуждение механизмов регуляции сердечного выброса пока касалось факторов, которые действуют в самых простых условиях. Однако для того, чтобы понять, как регулируется сердечный выброс в особых стрессовых ситуациях (например, экстремальная физическая нагрузка, сердечная недостаточность и циркуляторный шок), нужен более сложный количественный анализ.

Чтобы перейти к нему, следует выделить два ведущих фактора, имеющих отношение к регуляции сердечного выброса: (1) насосная функция сердца, которая характеризуется *кривыми сердечного выброса*; (2) периферические механизмы, определяющие приток крови к сердцу по венам и характеризующиеся *кривыми венозного возврата*. Затем нужно сопоставить данные кривые

и проследить, как факторы взаимодействуют между собой и определяют сердечный выброс, венозный возврат и давление крови в правом предсердии в каждом случае.

КРИВЫЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Кривые сердечного выброса, используемые для количественной характеристики эффективности насосной функции сердца, представлены на **рис. 20–5**. Однако необходимо использовать и другие кривые, чтобы показать влияние давления среды, окружающей сердце, на сердечный выброс.

Влияние давления среды, окружающей сердце, на сердечный выброс. На **рис. 20–8** показано влияние наружного по отношению к сердцу давления на сердечный выброс. Обычно это «внесердечное» давление равно плевральному давлению (или давлению в грудной полости), которое составляет -4 мм рт. ст. (т.е. является отрицательным). Обратите внимание, что увеличение плеврального давления до -2 мм рт. ст. приводит к сдвигу кривой сердечного выброса вправо на такую же величину. Этот сдвиг происходит потому, что требуется дополнительное давление (2 мм рт. ст.) в правом предсердии, чтобы обеспечить наполнение камер сердца кровью на фоне увеличенного внесердечного давления. Если происходит увеличение плеврального давления до $+2$ мм рт. ст., то нужно дополнительное увеличение давления в правом предсердии на 6 мм рт. ст. (от нормы -4 мм рт. ст.), и вся кривая сердечного выброса смещается вправо на 6 мм рт. ст.

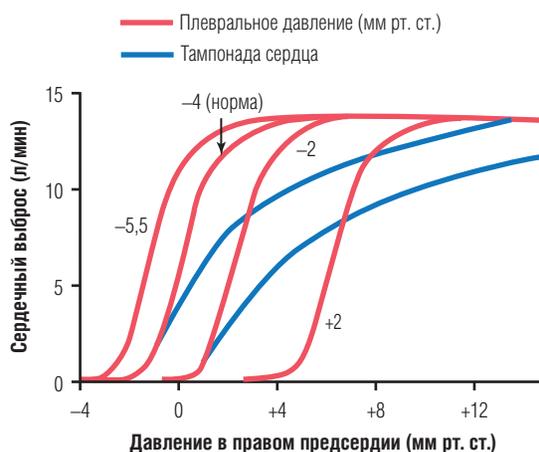


Рис. 20–8

Кривые сердечного выброса при разном уровне плеврального давления и разной степени тампонады сердца [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

Основными факторами, которые могут изменить величину внешнего давления на сердце и вызвать сдвиг кривой сердечного выброса, являются следующие.

1. *Изменение плеврального давления в течение дыхательного цикла.* Эти колебания при спокойном дыхании не превышают ± 2 мм рт. ст., но могут достигать ± 50 мм рт. ст. при форсированном дыхании.
2. *Дыхание при более отрицательном плевральном давлении.* Происходит сдвиг кривой сердечного выброса влево, т.е. давление в правом предсердии тоже становится более отрицательным.
3. *Дыхание при положительном плевральном давлении.* Происходит сдвиг кривой сердечного выброса вправо.
4. *Отверстие в грудной клетке (пневмоторакс).* Плевральное давление равно 0 мм рт. ст., и происходит сдвиг кривой сердечного выброса вправо до +4 мм рт. ст.
5. *Тампонада сердца.* В полости перикарда, окружающей сердце, накапливается большое количество жидкости. В результате внесердечное давление увеличивается, и происходит сдвиг кривой сердечного выброса вправо. Обратите внимание, что при тампонаде сердца на **рис. 20–8** сдвиг верхней части кривой вправо происходит в большей степени, чем сдвиг нижней части кривой. Это объясняется тем, что давление в полости перикарда, окружающей сердце, растет до высоких значений именно при заполнении камер сердца большим объемом крови.

Кривые сердечного выброса при одновременном действии нескольких факторов. На **рис. 20–9** представлены кривые сердечного выброса при одновре-

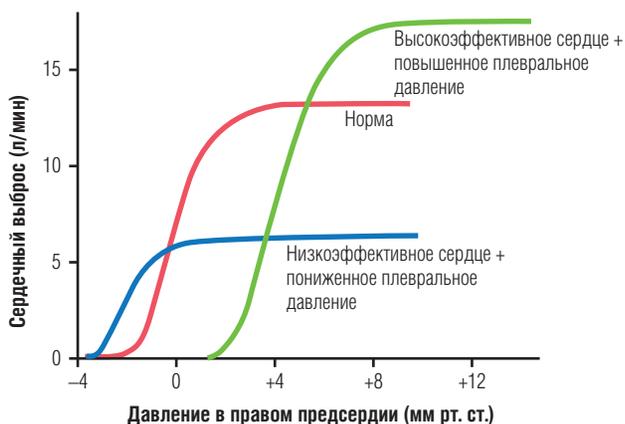


Рис. 20–9

Кривые сердечного выброса, характерные для различного плеврального давления и разной эффективности насосной функции сердца [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

менном изменении внешнего давления на сердце и эффективности его насосной функции.

Например, при сочетании высокоэффективной сердечной деятельности и повышения плеврального давления сердечный выброс увеличится до максимально возможного уровня (за счет усиления насосной функции сердца), вместе с тем кривая сердечного выброса сместится вправо, в сторону высокого предсердного давления (за счет повышения плеврального давления).

Таким образом, зная величину внешнего давления на сердце и изменения насосной функции в данный момент, можно рассчитать одну функциональную кривую, учитывающую оба условия и отражающую способность сердца перекачивать кровь.

КРИВЫЕ ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА

Прежде чем завершить анализ регуляции сердечной деятельности, необходимо коснуться некоторых важных особенностей системной гемодинамики.

Для анализа функций большого круга кровообращения извлечем сердце и легкие из организма подопытных животных и присоединим к насосу и искусственной системе оксигенации. Затем будем менять величину таких параметров, как объем крови, общее периферическое сосудистое сопротивление и центральное венозное давление в правом предсердии, чтобы анализировать состояние гемодинамики в каждом отдельном случае.

В исследованиях такого рода обнаруживаются три принципиально важных фактора, которые влияют на венозный возврат крови к сердцу из большого круга кровообращения.

1. *Давление в правом предсердии*, которое противодействует току крови из вен в правое предсердие.
2. *Степень наполнения сосудов большого круга кровообращения кровью.* Степень наполнения этих сосудов кровью характеризуется показателем, называемым *средним системным давлением наполнения (ССДН)*, которое обеспечивает ток крови по направлению к сердцу. Это давление можно измерить в любом участке большого круга кровообращения сразу после остановки сердца, когда кровоток прекращается. Подробно этот важный гемодинамический показатель обсуждается далее.
3. *Сопротивление току крови* между периферическими сосудами и правым предсердием.

Роль всех факторов может быть выражена количественно в виде *кривой венозного возврата*.

Кривая нормального венозного возврата

Так же, как кривая сердечного выброса показывает соотношение насосной функции сердца и

давления в правом предсердии, кривая венозного возврата показывает соотношение венозного возврата и давления в правом предсердии, т.е. зависимость объема крови, поступающей к сердцу, от уровня давления в правом предсердии.

Кривая на **рис. 20–10** является кривой нормального венозного возврата. По ней видно, что ослабление насосной функции сердца, приводящее к увеличению давления в правом предсердии, затрудняет возврат венозной крови из вен большого круга кровообращения к сердцу — и венозный возврат снижается. Если все рефлекторные механизмы регуляции гемодинамики заблокированы, венозный возврат уменьшится до нуля, когда давление в правом предсердии достигнет +7 мм рт. ст. Такое незначительное повышение давления в правом предсердии приводит к катастрофическому снижению венозного возврата. Дело в том, что любое препятствие на пути тока крови к сердцу заставляет кровь накапливаться в сосудистом русле вместо того, чтобы возвращаться к сердцу.

Повышение давления в правом предсердии приводит к венозному стазу, насосная функция сердца также снижается до нуля, т.к. венозный возврат крови к сердцу прекращается. В результате артериальное давление и венозное давление в большом круге кровообращения оказываются одинаковыми (+7 мм рт. ст.), и кровоток прекращается. Этот уровень давления и называют *средним системным давлением наполнения*.

Плато на кривой венозного возврата при отрицательном предсердном давлении вызвано коллапсом крупных вен. Когда давление в правом предсердии падает ниже нуля, т.е. ниже атмосферного, дальнейшее увеличение венозного возврата прекращается. К тому моменту, когда давление в правом предсердии снижается до -2 мм рт. ст., начинается плато на кривой венозного возврата. Венозный возврат остается на этом постоянном уровне,



Рис. 20–10

Кривая нормального венозного возврата. Плато формируется за счет спадения крупных вен при входе их в грудную полость, когда давление в правом предсердии становится ниже атмосферного. Обратите внимание, что венозный возврат снижается до нуля, когда давление в правом предсердии увеличивается до уровня ССДН (обозначено точкой)

даже если давление в правом предсердии снижается до -20 мм рт. ст. и ниже (до -50 мм рт. ст.). Это обусловлено *коллапсом (спадением) вен* при переходе их из брюшной полости в грудную. Отрицательное давление в правом предсердии, засасывающее кровь, текущую по венам, приводит к слипанию стенок вен в том месте, где они вступают в грудную полость. Это препятствует увеличению тока крови из периферических вен в направлении сердца. Следовательно, даже очень отрицательное давление в правом предсердии не может существенно увеличить венозный возврат крови к сердцу по сравнению с той величиной, которая соответствует нормальному предсердному давлению 0 мм рт. ст.

Влияние на венозный возврат среднего циркуляторного давления наполнения и среднего системного давления наполнения

Когда насосная деятельность сердца прекращается (например, в результате фибрилляции желудочков, вызванной электрическим током), движение крови в системе кровообращения тоже прекращается буквально через несколько секунд. При этом и в большом, и в малом круге кровообращения устанавливается одинаковое давление, которое называют *средним циркуляторным давлением наполнения*.

Влияние объема крови на среднее циркуляторное давление наполнения. Чем больше объем крови в системе кровообращения, тем выше среднее циркуляторное давление наполнения, т.к. дополнительный объем крови приводит к растяжению стенок кровеносных сосудов. Красная кривая на **рис. 20–11** отражает зависимость среднего циркуляторного давления наполнения от объема крови в сосудистой системе. Обратите внимание, что при объеме крови 4000 мл среднее циркуляторное давление наполнения снижается до нуля, поскольку это «ненапряженный объем» сосудистой системы. Однако при объеме крови 5000 мл среднее циркуляторное давление наполнения становится нормальным — 7 мм рт. ст. Дальнейшее увеличение объема крови приводит к повышению циркуляторного давления наполнения почти в линейной зависимости.

Влияние симпатической стимуляции на среднее циркуляторное давление наполнения. Зеленая и синяя кривые на **рис. 20–11** демонстрируют влияние высокого и низкого уровней активности симпатических нервов на среднее циркуляторное давление наполнения соответственно. Интенсивная симпатическая стимуляция приводит к сужению сосудов как большого, так и малого круга кровообращения и даже полостей сердца. Емкость сосудистой системы уменьшается, поэтому тот же объем крови создает более высокое среднее

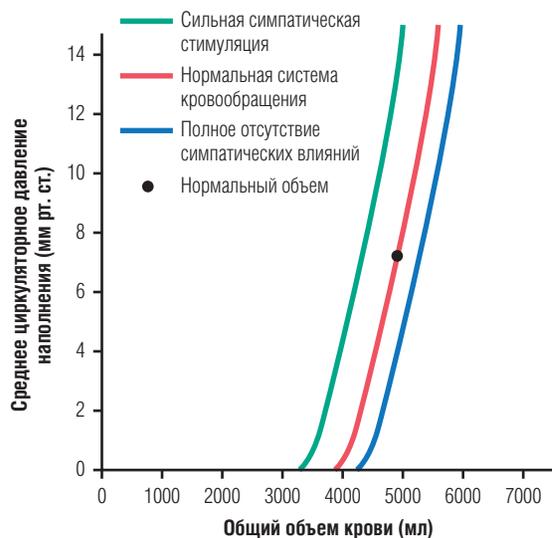


Рис. 20–11

Зависимость среднего циркуляторного давления наполнения от общего объема крови (кривые «объем–давление» для системы кровообращения). Показаны также кривые «объем–давление» на фоне сильной симпатической стимуляции и на фоне полного отсутствия симпатических влияний

циркуляторное давление наполнения. Так, при нормальном объеме крови максимальная симпатическая стимуляция увеличивает среднее циркуляторное давление наполнения от 7 до 17 мм рт. ст., т.е. примерно в 2,5 раза.

И наоборот, полное устранение симпатических влияний вызывает расслабление кровеносных сосудов и сердца. Это приводит к снижению среднего циркуляторного давления наполнения с 7 до 4 мм рт. ст. Обратите внимание на крутой подъем кривых «объем–давление» на рис. 20–11. Это означает, что даже незначительные изменения объема крови или емкости сосудистой системы, вызванные разным уровнем активации симпатических нервов, оказывают существенное влияние на среднее циркуляторное давление наполнения.

Среднее системное давление наполнения и его соотношение со средним циркуляторным давлением наполнения. ССДН несколько отличается от среднего циркуляторного давления наполнения. ССДН измеряют в сосудах большого круга кровообращения после остановки кровотока путем пережатия крупных сосудов вблизи сердца, причем независимо от малого круга. ССДН практически невозможно измерить при жизни, но оно почти полностью соответствует среднему циркуляторному давлению наполнения, поскольку малый круг кровообращения имеет емкость в 8 раз меньшую, чем большой круг кровообращения, и вмещает только 10% общего объема крови.

Зависимость кривой венозного возврата от изменений среднего системного давления наполнения. На рис.

20–12 показано влияние увеличения или уменьшения ССДН на кривую венозного возврата. Обратите внимание, что ССДН в норме равно 7 мм рт. ст. Кривая, расположенная на рисунке выше кривой нормы, соответствует ССДН, равному 14 мм рт. ст., а кривая, расположенная ниже, — ССДН, равному 3,5 мм рт. ст. На основании этого можно сделать следующий вывод: чем выше ССДН (т.е. чем «плотнее» сосудистая система заполнена кровью), тем больше кривая венозного возврата смещена *вверх* и *вправо*. И наоборот, чем ниже ССДН, тем больше сдвиг кривой *вниз* и *влево*.

Другими словами, чем больше наполнение сосудистой системы кровью, тем легче возвращаться крови к сердцу по венам. И наоборот, чем меньше наполнение сосудистой системы, тем труднее крови возвращаться к сердцу.

Когда градиент давления, обеспечивающий венозный возврат, равен нулю, венозный возврат к сердцу невозможен. Если давление в правом предсердии повышается до уровня ССДН, градиент давления между периферическими сосудами и правым предсердием исчезает. Следовательно, ток крови из периферических вен к правому предсердию становится невозможным. С другой стороны, если давление в правом предсердии ниже ССДН, ток крови к сердцу возрастает пропорционально градиенту давления, как показывают кривые на рис. 20–12. Таким образом, чем больше разница между ССДН и давлением в правом предсердии, тем больше венозный возврат. Эту разницу давлений называют *градиентом давления венозного возврата*.

Сопrotивление венозному возврату

Кроме ССДН, которое способствует движению крови по периферическим сосудам к сердцу, существует сопротивление венозному кровотоку, которое называют *сопротивлением венозному*

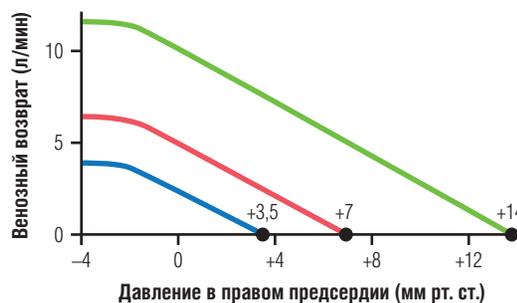


Рис. 20–12

Кривые венозного возврата. Кривая нормы (красная кривая) при ССДН, равном 7 мм рт. ст. Также показано влияние на венозный возврат ССДН, равного 3,5 мм рт. ст. (синяя кривая), и ССДН, равного 14 мм рт. ст. (зеленая кривая) [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

возврату. Большую часть этого сопротивления оказывают вены, хотя отчасти оно зависит и от сопротивления артериол и мелких артерий.

Почему именно сопротивление вен является ведущим фактором, определяющим сопротивление венозному возврату? Дело в том, что повышение сопротивления вен приводит к накоплению крови в периферических венах. Однако венозное давление при этом увеличивается незначительно, т.к. вены имеют высокую растяжимость. Величина венозного давления оказывается недостаточной для преодоления сопротивления венозному возврату, поэтому ток крови в правое предсердие катастрофически снижается. Если сопротивление артериол и мелких артерий увеличивается, кровь накапливается в артериях, емкость которых в 30 раз меньше емкости вен, поэтому накопление даже небольшого количества крови в артериях существенно увеличивает артериальное давление (в 30 раз больше, чем в венах). Благодаря этому кровоток преодолевает возросшее сопротивление мелких артериальных сосудов. В количественном отношении сопротивление венозному возврату на 70% определяется сопротивлением венозных сосудов и только на 30% — сопротивлением артериол и мелких артерий.

Венозный возврат (ВВ) можно рассчитать по формуле:

$$ВВ = \frac{ССДН - ДПП}{СВВ},$$

где ССДН — среднее системное давление наполнения; ДПП — давление в правом предсердии; СВВ — сопротивление венозному возврату.

У здоровых взрослых людей эти показатели имеют следующие значения: венозный возврат равен 5 л/мин, ССДН — 7 мм рт. ст., давление в правом предсердии — 0 мм рт. ст., сопротивление венозному возврату равно 1,4 мм рт. ст. на 1 л протекающей крови за 1 мин.

Зависимость кривой венозного возврата от сопротивления венозному возврату. На рис. 20–13 показано влияние изменений сопротивления венозному возврату на кривую венозного возврата. На рисунке видно, что *уменьшение* сопротивления в 2 раза по сравнению с нормальной величиной приводит к увеличению кровотока в 2 раза. Кривая венозного возврата при этом смещается *вверх*, и угол ее наклона увеличивается в 2 раза. И наоборот, *увеличение* сопротивления в 2 раза по сравнению с нормой смещает кривую *вниз*, а угол ее наклона уменьшается наполовину.

Обратите внимание также, что повышение давления в правом предсердии до уровня ССДН приводит к падению венозного возврата до нуля при любом сопротивлении венозному возврату. Дело в том, что независимо от уровня сопро-

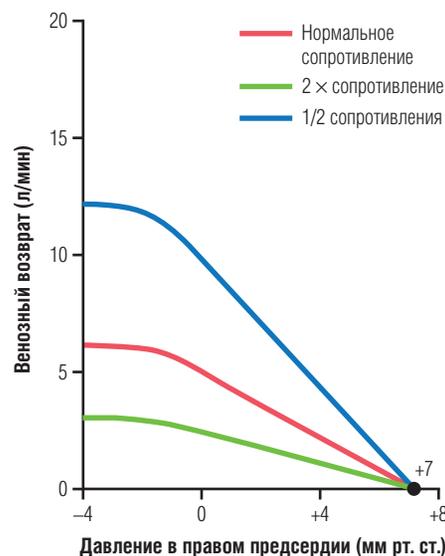


Рис. 20–13

Кривые венозного возврата при разном сопротивлении венозному возврату. ССДН обозначено точкой [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

тивления в сосудистой системе отсутствие градиента давления делает движение крови невозможным, т.е. равным нулю.

Следовательно, *максимальный уровень, до которого может увеличиться давление в правом предсердии*, равен ССДН независимо от степени сердечной недостаточности.

Кривые венозного возврата при одновременном действии нескольких факторов. На рис. 20–14 представлены кривые венозного возврата, которые изменились за счет одновременных сдвигов ССДН и сопротивления венозному возврату.

АНАЛИЗ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА И ДАВЛЕНИЯ В ПРАВОМ ПРЕДСЕРДИИ ПО КРИВЫМ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА И ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА

В системе кровообращения сердце и большой круг кровообращения функционируют совместно. Это значит, что: (1) венозный возврат крови из большого круга кровообращения к сердцу всегда равен сердечному выбросу; (2) давление в правом предсердии является общим показателем для внутрисердечной и системной гемодинамики.

Итак, для определения сердечного выброса и давления в правом предсердии нужно выполнить следующие действия: (1) оценить насосную функцию сердца в данный момент и отобразить ее в виде кривой сердечного выброса; (2) оценить ток крови к сердцу в большом круге кровообращения в данный момент и отобразить

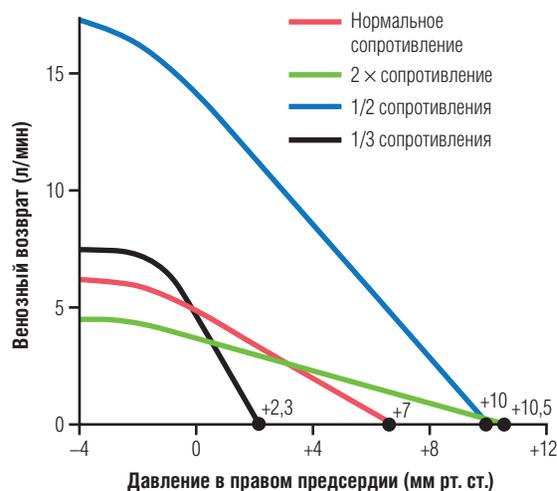


Рис. 20–14

Кривые венозного возврата, характерные для одновременного изменения ССДН (черные точки) и сопротивления венозному возврату [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

его в виде кривой венозного возврата; (3) сопоставить эти две кривые относительно друг друга в общей системе координат, как показано на рис. 20–15. На этом рисунке есть две кривые — *нормального сердечного выброса* и *нормального венозного возврата*. Существует только одна точка (точка А), в которой венозный возврат равен сердечному выбросу. Этой точке соответствует нормальный уровень давления в правом предсердии. Следовательно, в норме все показатели (предсердное давление, сердечный выброс, ве-

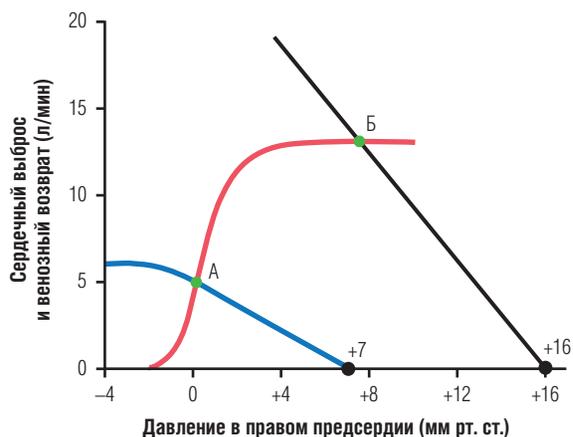


Рис. 20–15

Кривые нормальных сердечного выброса (красная кривая) и венозного возврата (синяя кривая). Увеличение объема крови на 20% вызывает сдвиг кривой венозного возврата (черная линия), в результате сердечный выброс и давление в правом предсердии смещаются из точки А в точку Б. ССДН обозначено черными точками

нозный возврат) соответствуют точке А, которую называют *равновесной точкой*. В этой точке сердечный выброс равен 5 л/мин, а предсердное давление — 0 мм рт. ст.

Зависимость сердечного выброса от общего объема крови. Внезапное увеличение объема крови в организме на 20% приводит к увеличению сердечного выброса примерно в 2,5–3 раза по сравнению с нормой. Анализ этого влияния проведен на рис. 20–15. Сразу после вливания дополнительного объема крови и наполнения сосудистой системы ССДН увеличивается до 16 мм рт. ст. Это приводит к сдвигу кривой венозного возврата вправо. В то же время большой объем крови растягивает кровеносные сосуды, что уменьшает сосудистое сопротивление, в т.ч. сопротивление венозному возврату. Это приводит к смещению кривой вверх. В результате двух эффектов вся кривая венозного возврата сдвигается далеко вправо. Новая кривая венозного возврата пересекает кривую сердечного выброса в точке Б. Это значит, что и венозный возврат, и сердечный выброс увеличиваются в 2,5–3 раза, а давление в правом предсердии возрастает до +8 мм рт. ст.

Компенсаторные механизмы, развивающиеся в ответ на увеличение венозного объема. Увеличение сердечного выброса за счет дополнительного объема крови продолжается недолго — в течение нескольких минут. Сразу же включаются несколько компенсаторных механизмов: (1) *увеличение давления в капиллярах*. Благодаря этому усиливается фильтрация жидкости через стенку капилляра в интерстициальное пространство, и объем крови уменьшается; (2) *релаксация напряжения вен*. Постепенное растяжение вен в результате увеличения в них давления способствует накоплению крови в венозных депо, таких как печень и селезенка, в результате ССДН снижается; (3) *увеличение сопротивления венозному возврату* вследствие увеличения кровотока в периферических тканях и, соответственно, увеличения периферического сопротивления за счет миогенной ауторегуляции.

Все перечисленные факторы способствуют возвращению ССДН к нормальному уровню и вызывают сужение резистентных сосудов большого круга кровообращения. Таким образом, в течение 10–40 мин сердечный выброс становится нормальным.

Влияние симпатической стимуляции на сердечный выброс. Симпатическая стимуляция влияет и на сердечную деятельность, и на сосуды большого круга кровообращения: (1) происходит *усиление насосной функции сердца*; (2) в большом круге кровообращения ССДН *увеличивается* за счет сужения периферических сосудов, особенно вен,

что приводит к увеличению сопротивления венозному возврату.

На рис. 20–16 показаны кривые нормального сердечного выброса и нормального венозного возврата (красного цвета), которые пересекаются в равновесной точке А. Этой точке соответствуют нормальные венозный возврат и сердечный выброс (5 л/мин) и нормальное давление в правом предсердии (0 мм рт. ст.). Обратите внимание, что максимальная симпатическая стимуляция увеличивает ССДН до 17 мм рт. ст. (точка, в которой кривая венозного возврата зеленого цвета указывает на нулевой уровень). Кроме того, симпатическая стимуляция увеличивает эффективность насосной функции сердца почти на 100%. В результате сердечный выброс увеличивается в 2 раза, что соответствует новой равновесной точке Г, а давление в правом предсердии практически не меняется.

Таким образом, симпатическая стимуляция способна увеличить сердечный выброс и даже удвоить его на короткий промежуток времени, пока другие компенсаторные механизмы только начинают действовать.

Изменение сердечного выброса при ослаблении симпатических влияний. Симпатические нервные влияния можно выключить с помощью спинальной анестезии или применением таких препаратов, как гексаметоний, который блокирует передачу сигналов в симпатических ганглиях. Кривые на

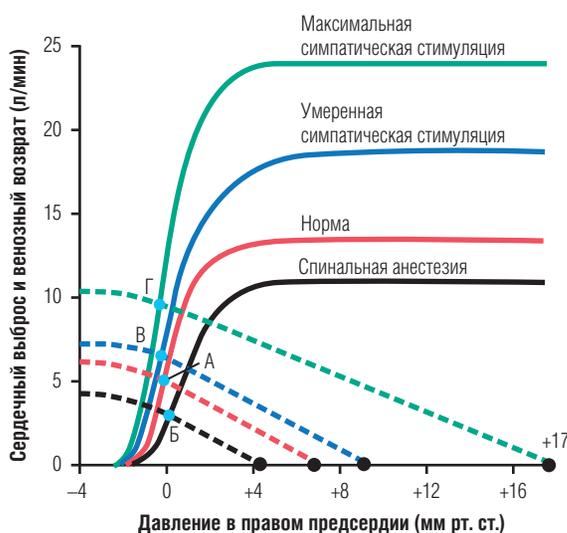


Рис. 20–16

Анализ влияния на сердечный выброс (сплошные кривые): умеренной симпатической стимуляции (от точки А до точки В); максимальной симпатической стимуляции (точка Г); устранения симпатических влияний путем спинальной анестезии (точка Б). Пунктирные линии — венозный возврат, черные точки — ССДН [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

рис. 20–16, расположенные ниже кривой нормы, отражают последствия спинальной анестезии: (1) ССДН снижается до 4 мм рт. ст.; (2) эффективность насосной функции сердца снижается до 80% нормального уровня. Сердечный выброс снижается от точки А до точки Б, т.е. до 60% нормального уровня.

Эффект открытия большого артериовенозного анастомоза. На рис. 20–17 показаны различные стадии гемодинамических изменений после открытия большого артериовенозного анастомоза, благодаря чему кровь из артерии поступает прямо в вену.

1. Две красные кривые, пересекающиеся в точке А, указывают на нормальные условия гемодинамики.
2. Линии, пересекающиеся в точке Б, характеризуют состояние гемодинамики сразу после открытия анастомоза. Основными изменениями являются: (1) смещение кривой венозного возврата вверх, вызванное резким снижением сопротивления венозному возврату, т.к. теперь кровь беспрепятственно течет из артерий в венозную систему, обходя мелкие периферические сосуды, вносящие наибольший вклад в сосудистое сопротивление; (2) незна-

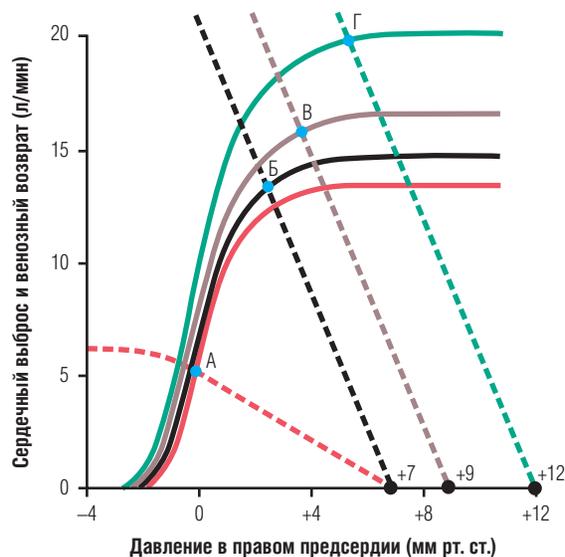


Рис. 20–17

Анализ изменений сердечного выброса (сплошные кривые) и давления в правом предсердии у человека, возникших в результате внезапного открытия артериовенозного анастомоза. Последовательные стадии процесса соответствуют равновесным точкам: точка А — нормальное состояние, точка Б — сразу после открытия анастомоза, точка В — через 1 мин, когда активируются симпатические рефлексорные механизмы, точка Г — через несколько недель, когда произошло увеличение объема крови и в миокарде началось развитие гипертрофии. Пунктирные линии — венозный возврат, черные точки — ССДН [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

чительное смещение кривой сердечного выброса, поскольку открытие анастомоза приводит к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и падению артериального давления. Это облегчает насосную функцию сердца. В результате точке Б соответствуют *увеличение сердечного выброса от 5 до 13 л/мин и увеличение давления в правом предсердии до +3 мм рт. ст.*

3. Точка В характеризует состояние гемодинамики через 1 мин, когда симпатические рефлексы восстановили нормальное артериальное давление и вызвали два других эффекта: (1) увеличение ССДН (за счет сужения вен и артерий) с 7 до 9 мм рт. ст., что вызвало сдвиг кривой венозного возврата вправо на 2 мм рт. ст.; (2) дальнейшее увеличение сердечного выброса за счет симпатической стимуляции сердца. Сердечный выброс увеличился до 16 л/мин, а давление в правом предсердии — до +4 мм рт. ст.
4. Точка Г характеризует состояние гемодинамики через несколько недель. К этому времени объем крови увеличился, т.к. некоторое снижение артериального давления и симпатическая стимуляция уменьшают почечный диурез, что способствует задержке соли и воды. ССДН теперь увеличилось до +12 мм рт. ст., что привело к еще большему сдвигу кривой венозного возврата вправо. Продолжительная перегрузка сердца вызвала гипертрофию миокарда, и кривая сердечного выброса сместилась еще больше. Таким образом, точке Г соответствуют сердечный выброс 20 л/мин и предсердное давление +6 мм рт. ст.

Регуляция сердечного выброса в других условиях. В [главе 21](#) проводится анализ механизмов регуляции сердечного выброса во время выполнения физической нагрузки. В [главе 22](#) проанализированы механизмы регуляции сердечного выброса на разных стадиях хронической сердечной недостаточности.

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

В экспериментах на животных сердечный выброс измеряют прямым методом с помощью электромагнитного или ультразвукового флоуметра — *методом канюляции* аорты, легочной артерии и крупных вен, впадающих в сердце. У людей сердечный выброс измеряют непрямыми методами (без хирургического вмешательства): *методом Фика* и *методом разведения индикатора*.

У больных людей сердечный выброс измеряют, за редким исключением, непрямыми методами (без хирургического вмешательства), на-

пример *методом эхокардиографии*. На поверхность грудной клетки или в пищевод пациента помещают источник ультразвуковых волн. Данный метод позволяет оценить размеры полостей сердца и скорость кровотока из левого желудочка в аорту. Ударный объем рассчитывают по показателям скорости кровотока, поступающего в аорту, и площади поперечного сечения аорты, диаметр которой измеряют на ультразвуковом изображении. Затем, зная частоту сердечных сокращений, высчитывают величину сердечного выброса.

МЕТОД КАНЮЛЯЦИИ

На [рис. 20–18](#) представлена кривая кровотока, зарегистрированная у собаки в восходящем отделе аорты с помощью электромагнитного флоуметра. На рисунке видно, что кровоток быстро нарастает до максимума во время систолы, а затем в конце систолы на долю секунды меняет направление на противоположное. Обратный ток крови закрывает аортальный клапан, затем возвращается к нулевому уровню.

МЕТОД ФИКА

Принцип метода Фика объяснен на [рис. 20–19](#). Протекающая в легочных сосудах кровь поглощает 200 мл кислорода за 1 мин. Венозная кровь, поступающая в правые отделы сердца, содержит 160 мл кислорода на 1 л крови, в то время как артериальная кровь, покидающая левые отделы сердца, содержит 200 мл кислорода на 1 л крови. Используя эти данные, можно рассчитать, что каждый литр крови, протекая по легочным сосудам, поглощает 40 мл кислорода.

Общее количество кислорода, поглощенного кровью в легочных капиллярах за 1 мин, равно 200 мл. Разделив 200 на 40, определим, сколько литров крови должно пройти через легкие за минуту, чтобы поглотить 200 мл кислорода. Итак, количество крови, протекающее через

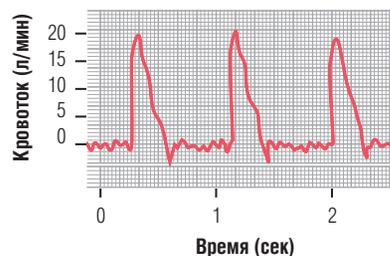


Рис. 20–18

Пульсирующий кровоток в восходящем отделе аорты, регистрируемый электромагнитным флоуметром

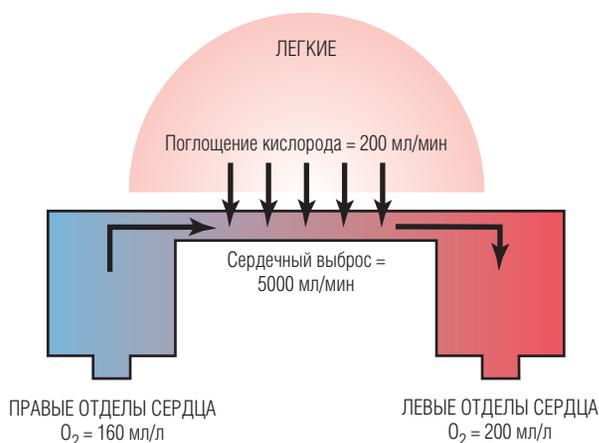


Рис. 20–19

Метод Фика для определения сердечного выброса

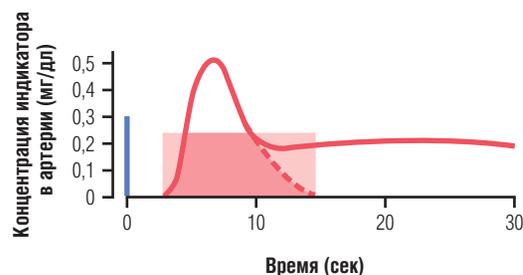
легкие за 1 мин, равно 5 л, что и составляет величину сердечного выброса. Сердечный выброс (СВ) можно рассчитать по формуле:

$$\text{СВ (л/мин)} = \frac{O_2, \text{ поглощенный легкими (мл/мин)}}{\text{Артериально-венозная разница } O_2 \text{ (мл/л крови)}}$$

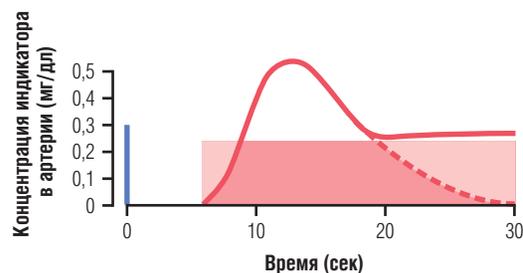
Для определения сердечного выброса методом Фика необходимо взять пробу *смешанной венозной крови* из правого желудочка. Для этого зонд вводят в плечевую вену и продвигают его по подключичной вене в правое предсердие, а затем в правый желудочек или легочную артерию. Пробу *артериальной крови* можно взять из любой артерии большого круга кровообращения. *Скорость поглощения кислорода* в легких можно определить по уменьшению количества кислорода в выдыхаемом воздухе с помощью любого оксиметра.

МЕТОД РАЗВЕДЕНИЯ ИНДИКАТОРА

Для измерения сердечного выброса методом разведения индикатора его небольшое количество вводят в крупную вену большого круга кровообращения или в правое предсердие. Индикатор быстро попадает из правых отделов сердца в легочные сосуды, затем в левые отделы сердца и в артериальную систему. Концентрацию индикатора определяют, когда кровь проходит по одной из периферических артерий, затем строят кривую, как на **рис. 20–20**. В каждом примере в момент времени «0» было введено 5 мл индикатора трикабоцианина зеленого (Cardiogreen). На **рис. 20–20А** видно, что в течение 3 сек после инъекции индикатор в артериальном сосуде не по-



А



Б

Рис. 20–20

Метод разведения индикатора для расчета сердечного выброса (**А** и **Б** — отдельные примеры). Синяя линия — момент введения индикатора в дозе 5 мг. Прямоугольник отражает среднюю концентрацию индикатора в артериальной крови на протяжении экстраполированной кривой

являлся, но затем его концентрация быстро, в течение 6–7 сек, нарастала до максимума. Потом она быстро снижалась, но, прежде чем концентрация упала до нуля, началась повторная циркуляция индикатора с током крови, и его концентрация опять начала нарастать.

Для правильного расчета нужно *экстраполировать* нисходящую часть кривой на **рис. 20–20А** до нулевого уровня (пунктирная линия). *Экстраполированная кривая изменения концентрации индикатора* за период времени до его рециркуляции дает точный результат в своей начальной части и приблизительный — в экстраполированной.

Получив экстраполированную кривую «концентрация–время», можно рассчитать среднюю концентрацию индикатора в артериальной крови за весь период времени. Например, по кривой на **рис. 20–20А** можно измерить площадь начальной и экстраполированной частей, а затем усреднить концентрацию индикатора за весь период времени. Площадь кривой соответствует площади прямоугольника светло-розового цвета. При этом средняя концентрация индикатора равна 0,25 мг/дл, а продолжительность тока крови, содержащей индикатор, — 12 сек. Поскольку общее количество индикатора, введенного в кровоток в начале исследования, равно 5 мг, нетрудно рассчитать, что за 12 сек по артерии прошло 2 л крови, что соответствует сердечному выбросу 10 л/мин.

Попробуйте самостоятельно рассчитать сердечный выброс (СВ) по экстраполированной кривой, изображенной на рис. 20–20Б, по формуле:

$$\text{СВ (мл/мин)} = \frac{\text{Индикатор (мг)} \times 60}{K_{\text{инд}} (\text{мг/мл}) \times T (\text{сек})},$$

где $K_{\text{инд}}$ — средняя концентрация индикатора в каждом миллилитре крови; T — период наблюдения.

Литература

- Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 35:123, 1955.
- Guyton AC. The relationship of cardiac output and arterial pressure control. *Circulation* 64:1079, 1981.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia. WB Saunders, 1973.
- Hall JE. Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol* 277:S174, 1999.
- Hall JE. The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R1009, 2004.
- Hollenberg SM. Hemodynamic monitoring. *Chest* 143:1480, 2013.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 116:1725, 2007.
- Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA. Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol* 62:237, 2000.
- Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 113:739, 2013.
- Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 63:1281, 1983.
- Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol* 74:499, 1993.
- Sarnoff SJ, Berglund E. Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 9:706, 1953.
- Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al. A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H2376, 2004.
- Vatner SF, Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 293:970, 1975.



Кровоток в скелетных мышцах и сердечный выброс во время физической нагрузки, коронарный кровоток и ишемическая болезнь сердца

В данной главе мы обсудим: (1) кровоток в скелетных мышцах; (2) кровоток в коронарной системе сердца. Регуляция кровотока в этих органах осуществляется в основном за счет местных механизмов, регулирующих сосудистое сопротивление в соответствии с метаболическими потребностями мышечной ткани.

При обсуждении мы также коснемся вопросов регуляции сердечного выброса при физической нагрузке, развития сердечных приступов и боли при стенокардии.

РЕГУЛЯЦИЯ КРОВОТОКА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ В ПОКОЕ И ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Тяжелая физическая нагрузка является самой мощной нагрузкой для системы кровообращения в целом. Дело в том, что скелетные мышцы составляют большую часть массы тела и нуждаются в интенсивном кровотоке при нагрузке. В связи с этим для обеспечения метаболических потребностей работающих мышц у нетренированных людей сердечный выброс увеличивается по сравнению с состоянием покоя в 4–5 раз, а у хорошо тренированных — в 6–7 раз.

КРОВОТОК В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ

В покое кровоток в скелетных мышцах составляет в среднем 3–4 мл/мин/100 г ткани. При тяжелой физической нагрузке у тренированного спортсмена кровоток может возрастать в 25 и даже в 50 раз, достигая 100–200 мл/мин/100 г ткани. Максимальный кровоток — 400 мл/мин/100 г ткани — был зарегистрирован в мышцах бедра спортсменов.

Кровоток во время сокращения мышц. На рис. 21–1 представлена регистрация изменений кровотока

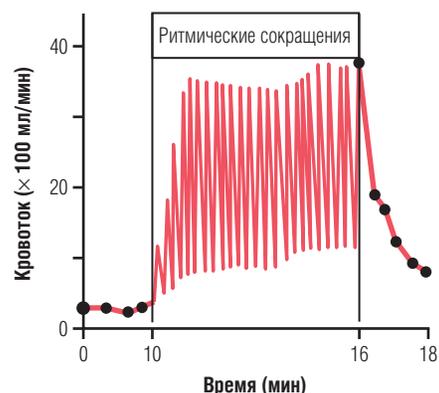


Рис. 21–1

Влияние ритмических сокращений мышц на кровоток в икроножной мышце. Кровоток резко уменьшается в период сокращения мышцы и увеличивается в период расслабления мышцы [Barcroft H, Dornhorst AC. The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949]

в икроножной мышце человека во время интенсивных ритмических сокращений. Обратите внимание, что кровоток увеличивается и уменьшается при каждом сокращении. После выполнения упражнения кровоток остается на очень высоком уровне и только через несколько минут постепенно возвращается к исходному уровню.

Во время ритмических сокращений скелетных мышц кровоток снижается, поскольку кровеносные сосуды сдавливаются сокращающимися мышцами. Если мышцы сокращаются *тетанически*, происходит длительное сдавливание (или *компрессия*) сосудов; кровоток в мышцах практически прекращается, что, в свою очередь, ведет к быстрому ослаблению сокращения.

Увеличение кровотока в капиллярах скелетных мышц при физической нагрузке. В покое в значительной части мышечных капилляров кровотока очень низкий

или даже отсутствует. Однако при интенсивных сокращениях открываются все капилляры. Открытие резервных, бездействующих капилляров уменьшает расстояние, которое приходится преодолевать кислороду и питательным веществам, диффундирующим из капилляров к волокнам скелетных мышц. Кроме того, в 2–3 раза увеличивается площадь поверхности капилляров, через которую происходит диффузия.

Регуляция кровотока в скелетных мышцах

Гипоксия в мышцах резко увеличивает местный кровоток. Многократное увеличение кровотока в мышцах во время физической нагрузки происходит в основном под действием химических факторов, которые непосредственно влияют на гладкомышечную стенку артериол и вызывают их расслабление. Одним из наиболее важных факторов является *гипоксия*, т.е. снижение концентрации кислорода, которая развивается в межклеточной жидкости за счет усиленного потребления кислорода мышечными волокнами при сокращении. Это приводит к расширению ближайших артериол, т.к. стенка артериол не может сокращаться в отсутствие кислорода.

Кроме того, дефицит кислорода вызывает появление сосудорасширяющих веществ, действующих местно. Самым эффективным сосудорасширяющим веществом является, по-видимому, аденозин, однако экспериментальные исследования показывают, что даже большое количество аденозина, введенного прямо в артерию скелетной мышцы, не может вызвать такое увеличение кровотока, как при тяжелой физической нагрузке, и поддерживать сосудорасширяющий эффект более 2 час.

Однако даже после того, как мышечные артериолы становятся нечувствительными к сосудорасширяющему влиянию аденозина, усиленный кровоток в мышцах в течение физической нагрузки продолжают поддерживать другие факторы: (1) ионы калия (K^+); (2) аденозинтрифосфат (АТФ); (3) молочная кислота; (4) двуокись углерода. Еще не совсем ясно, какова роль каждого из этих факторов в усилении кровотока в скелетных мышцах во время сократительной активности. Некоторые детали их сосудорасширяющего эффекта изложены в [главе 17](#).

Нервная регуляция кровотока в мышцах. Помимо местных сосудорасширяющих эффектов на скелетные мышцы оказывают влияние сосудосуживающие симпатические нервы и сосудорасширяющие симпатические нервы (у некоторых видов животных).

Сосудосуживающие симпатические нервы. Максимальная активация симпатических нервов приводит к уменьшению кровотока в сосудах скелетных мышц в 2 и даже в 3 раза по сравнению с уров-

нем покоя. Такая реакция имеет важное физиологическое значение при развитии циркуляторного шока и в других случаях, когда жизненно необходимо поддерживать нормальный или даже высокий уровень системного артериального давления.

Помимо *норадреналина*, секретируемого окончаниями сосудосуживающих симпатических нервов, большое количество адреналина и норадреналина в кровоток выделяют клетки мозгового вещества надпочечников, особенно во время тяжелой физической нагрузки.

Циркулирующий в крови норадреналин оказывает на сосуды скелетных мышц такое же сосудосуживающее влияние, как и норадреналин симпатических нервов. Однако адреналин чаще всего приводит к умеренному расширению сосудов. Дело в том, что адреналин взаимодействует в основном с β -адренорецепторами, активация которых приводит к расширению сосудов, в то время как норадреналин взаимодействует с α -адренорецепторами и всегда вызывает сужение сосудов ([см. главу 61](#)).

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Резкому росту кровотока в скелетных мышцах во время физической нагрузки способствуют три основных механизма: (1) возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы, вызывающее общие изменения в системе кровообращения; (2) увеличение артериального давления; (3) увеличение сердечного выброса.

Влияние возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы

В самом начале физической нагрузки сигналы, идущие от центров головного мозга, поступают не только к мотонейронам скелетных мышц, чтобы вызвать их сокращение, но и к сосудодвигательному центру для стимуляции всех нейронов симпатического отдела вегетативной нервной системы. В то же время резко уменьшаются парасимпатические влияния на сердце. В результате в системе кровообращения происходят следующие изменения.

Во-первых, стимулируется сердечная деятельность, а именно: увеличиваются частота и сила сердечных сокращений за счет возбуждающего симпатического влияния на сердце и освобождения его от тормозных влияний парасимпатических нервов.

Во-вторых, происходит резкое сужение большинства периферических артериол, за исключением артериол сокращающихся мышц, где, наоборот, происходит местное расширение сосудов, механизмы которого изложены ранее.

Таким образом, сердечная деятельность активизируется, чтобы обеспечить усиленное кровоснабжение скелетных мышц, в то время как в сосудистых областях других органов кровоток временно уменьшается. Благодаря данным механизмам ток крови в скелетных мышцах увеличивается на 2 л/мин, что исключительно важно, например, для бегущего от опасности человека, когда буквально доли секунды отделяют его от гибели. И только в двух периферических областях — в сердце и головном мозге — сосудосуживающая реакция не происходит, т.к. сосуды этих органов имеют крайне скудную сосудосуживающую иннервацию. При выполнении физической нагрузки мозг и сердце имеют не меньшее значение, чем скелетные мышцы, и кровоток в них должен быть высоким.

В-третьих, стенки вен и других емких отделов сосудистой системы сокращаются, что приводит к значительному повышению среднего системного давления наполнения (ССДН). Как мы уже знаем, это один из важнейших факторов, который вызывает увеличение венозного возврата крови к сердцу, а следовательно, и увеличение сердечного выброса (см. главу 20).

Результат симпатической стимуляции — повышение артериального давления

Важным результатом симпатической стимуляции является повышение артериального давления. Этот результат складывается из множества стимулирующих эффектов, таких как: (1) сужение артериол и мелких артерий в большинстве тканей, за исключением головного мозга и сокращающихся мышц, в т.ч. сердечной мышцы; (2) усиление насосной функции сердца; (3) значительное увеличение ССДН (главным образом за счет сужения вен).

Данные изменения, происходящие одновременно, обычно приводят к повышению артериального давления при физической нагрузке. Давление может увеличиться на 20 и даже на 80 мм рт. ст. в зависимости от условий, в которых выполняется физическая нагрузка.

Если работа требует участия небольшого количества мышц, но большого напряжения, происходит генерализованное возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы. Расширение сосудов происходит только в работающих мышцах, во всех остальных сосудистых областях происходит сужение сосудов. В результате среднее артериальное давление может подняться до 170 мм рт. ст. Такая ситуация наблюдается, например, когда стоящий на стремянке человек забивает молотком гвоздь в потолок. Напряжение при такой работе чрезвычайно велико.

С другой стороны, человек может выполнять тяжелую физическую нагрузку, например бежать

или плыть, а давление при этом увеличивается только на 20–40 мм рт. ст. Сравнительно небольшой прирост давления объясняется тем, что расширение сосудов происходит одновременно в большой массе сокращающихся мышц.

Почему так важно увеличение артериального давления во время физической нагрузки? Если в условиях эксперимента мышцы подвергаются максимальной стимуляции, но без увеличения артериального давления, кровоток в мышцах увеличивается не более чем в 8 раз. Однако из исследований с участием бегунов на марафонские дистанции известно, что кровоток в мышцах может увеличиваться с 1 л/мин в состоянии покоя до значений более 20 л/мин при максимальной активности мышц, т.е. в 20 раз. Чем можно объяснить такое различие? Главным образом тем, что в естественных условиях при работе мышц происходит *увеличение артериального давления*. Предположим, что артериальное давление увеличилось на 30%, как это обычно бывает при тяжелой физической нагрузке. Рост артериального давления приводит к увеличению силы, проталкивающей кровь по сосудам скелетных мышц, также на 30%. Кроме того, сосуды растягиваются, а если учесть еще действие местных сосудорасширяющих веществ (метаболитов), становится понятно, почему объем кровотока в мышцах иногда увеличивается более чем в 20 раз.

Увеличение сердечного выброса при физической нагрузке

Многочисленные физиологические механизмы, развивающиеся в процессе работы мышц, приводят к увеличению сердечного выброса, причем пропорционально тяжести физической нагрузки. Способность системы кровообращения увеличивать сердечный выброс с целью доставки кислорода и питательных веществ мышцам, выполняющим тяжелую работу, не менее важна, чем сила сокращения мышц.

Таким образом, победителем в забеге на марафонской дистанции станет спортсмен, организм которого способен увеличить сердечный выброс в максимальной степени.

Графический анализ изменений сердечного выброса при физической нагрузке. На рис. 21–2 представлен графический анализ изменений сердечного выброса при тяжелой физической нагрузке. Кривые сердечного выброса и венозного возврата, пересекающиеся в точке А, дают представление о гемодинамике в состоянии покоя. Кривые, пересекающиеся в точке Б, дают представление об изменениях гемодинамики при тяжелой физической нагрузке. Обратите внимание, что увеличение сердечного выброса приводит к значительным изменениям как кривой сердечного выброса, так и кривой венозного возврата.

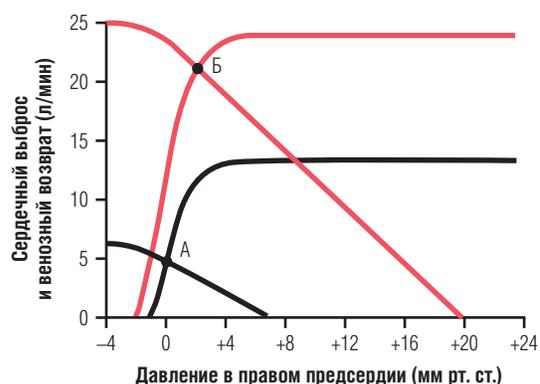


Рис. 21–2

Графический анализ изменений сердечного выброса, венозного возврата и давления в правом предсердии во время тяжелой физической нагрузки. Черные кривые соответствуют состоянию покоя, красные кривые — тяжелой физической нагрузке

Смещение вверх кривой сердечного выброса — результат симпатической стимуляции сердца, поскольку увеличивается: (1) частота сердечных сокращений (нередко до 170–190 уд/мин и выше); (2) сила сердечных сокращений (примерно в 2 раза). Если бы не такая стимуляция сердца, увеличение сердечного выброса ограничилось бы уровнем плато, характерного для кривой в состоянии покоя. Это значит, что сердечный выброс максимально увеличился бы только в 2,5 раза вместо 4-кратного увеличения у нетренированного человека и 7-кратного — у тренированного человека на марафонской дистанции.

Теперь посмотрим на кривые венозного возврата. Если не произойдет никаких изменений с кривой венозного возврата, сердечный выброс во время нагрузки изменится незначительно, т.к. уровень плато на кривой венозного возврата в покое соответствует всего 6 л/мин. Тем не менее происходят два важных изменения.

1. ССДН значительно увеличивается с началом физической нагрузки. Отчасти это связано с сокращением вен и других емких областей сосудистой системы под действием симпатических нервов. Кроме того, напряжение мышц брюшной стенки и других скелетных мышц вызывает сдавление большого количества сосудов внутренних органов, что также увеличивает ССДН. При максимальной нагрузке ССДН может увеличиться с 7 до 30 мм рт. ст., т.е. в несколько раз.
2. Кривая венозного возврата смещается вверх, угол наклона ее нисходящей части увеличивается. Это происходит за счет снижения сопротивления практически всех кровеносных сосудов сокращающихся скелетных мышц, что также уменьшает сопротивление венозному возврату крови к сердцу.

Таким образом, сочетание двух факторов (увеличения ССДН и уменьшения сопротивления венозному возврату) приводит к значительному смещению кривой венозного возврата вверх.

За счет изменений обеих кривых — венозного возврата и сердечного выброса — состояние гемодинамики в отличие от прежнего уровня покоя (точка А) характеризует новая равновесная точка (точка Б) (см. рис. 21–2). Обратите внимание, что давление в правом предсердии увеличилось незначительно, всего на 1,5 мм рт. ст. Более того, у тренированных людей с высокоэффективным сердцем (см. главу 20) давление в правом предсердии часто опускается ниже уровня покоя, поскольку во время тяжелой физической нагрузки происходит интенсивная стимуляция сердца симпатическими нервами. С другой стороны, при сердечной недостаточности даже умеренная физическая нагрузка может вызвать заметное увеличение давления в правом предсердии.

КОРОНАРНОЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

Примерно 30% смертей в экономически развитых западных странах происходят в результате повреждений коронарных артерий. Практически все пожилые люди в этих странах страдают по меньшей мере от нарушений коронарного кровотока. Для понимания этой важной медицинской проблемы необходимо изучение нормальной и патологической физиологии коронарного кровоснабжения.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАРНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

На рис. 21–3 показано сердце и его кровоснабжение. Обратите внимание, что главные коронарные артерии расположены на поверхности сердца, а мелкие артерии проникают в толщу мышечной массы. По данным артериям и осуществляется кровоснабжение миокарда. И только 1/10 мм внутренней эндокардиальной поверхности сердечной мышцы кровоснабжается прямо из полостей сердца, т.е. этот источник кровоснабжения очень мал.

Левая коронарная артерия снабжает кровью преимущественно переднюю и боковую стенки левого желудочка; правая коронарная артерия снабжает кровью правый желудочек, а также заднюю стенку левого желудочка (у 80–90% людей).

Большая часть венозной крови от левого желудочка поступает в правое предсердие через коронарный синус. Кровоток через коронарный синус составляет почти 75% общего коронарного кровотока. Большая часть венозной крови от правого желудочка поступает по мелким перед-

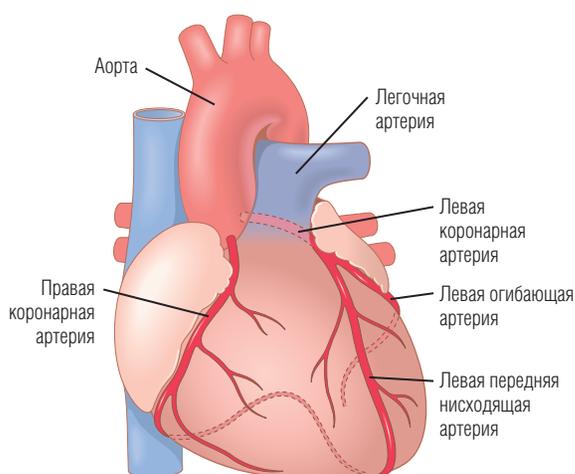


Рис. 21–3

Сердце и его кровоснабжение

ним коронарным венам непосредственно в правое предсердие, не вливаясь в коронарный синус. И совсем небольшая часть венозной крови возвращается в сердце по мельчайшим *тебезиевым венам*, которые открываются прямо во все полости сердца.

НОРМАЛЬНЫЙ КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК

Коронарный кровоток у человека в состоянии покоя равен примерно 225 мл/мин, что составляет 4–5% общего сердечного выброса.

Во время тяжелой физической нагрузки сердечный выброс у молодых здоровых людей увеличивается в 4–7 раз, причем сердце перекачивает кровь, преодолевая дополнительное сопротивление повышенного артериального давления. Таким образом, *работа сердца* в разных условиях может увеличиться в 6–9 раз. Чтобы удовлетворить возросшие метаболические потребности миокарда, коронарный кровоток увеличивается в 3–4 раза. Такое увеличение кровотока не соответствует повышению рабочей нагрузки на сердце. Это значит, что отношение энергозатрат к величине коронарного кровотока возрастает. Следовательно, должна увеличиться эффективность использования энергии миокардом для компенсации относительной недостаточности коронарного кровоснабжения.

Фазовые изменения коронарного кровотока во время систолы и диастолы. На рис. 21–4 показаны изменения тока крови по капиллярной сети левого желудочка человека во время систолы и диастолы. Обратите внимание, что капиллярный кровоток левого желудочка падает до очень низких величин во время *систолы*, тогда как во всех сосудистых областях организма кровоток увеличивается. Причинами снижения кровотока являются мощное сокращение миокарда левого желудоч-

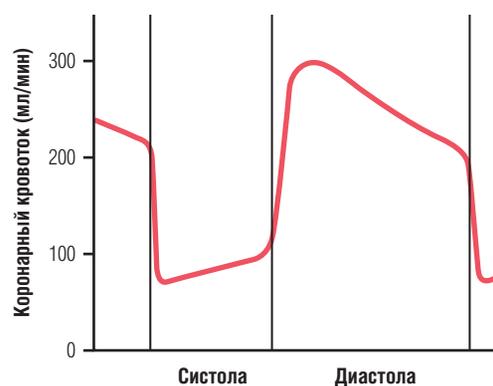


Рис. 21–4

Фазовые изменения кровотока в коронарных капиллярах левого желудочка у человека во время систолы и диастолы (экстраполяция данных, полученных в экспериментах на собаках)

ка и сдавление сосудов, проходящих в толще миокарда, во время систолы.

Во время *диастолы*, когда сердечная мышца расслабляется и кровь в капиллярную сеть поступает свободно, кровоток увеличивается.

В *правом* желудочке кровоток по коронарным капиллярам также испытывает фазовые изменения, однако сила сокращения правого желудочка гораздо меньше, поэтому изменения кровотока во время систолы выражены слабее, чем в левом желудочке.

Сравнение эпикардиального и субэндокардиального коронарного кровотока. На рис. 21–5 представлена схема коронарных сосудов, находящихся в сердечной мышце на разной глубине. *Эпикардиальные артерии*, расположенные на наружной поверхности сердца, снабжают кровью большую часть миокарда. Мелкие *внутримышечные артерии* являются веточками эпикардиальных артерий и пронизывают миокард стенки сердца. Под эндокардом расположены сплетения *субэндокардиальных артерий*. Во время систолы кровь протекает по сплетениям субэндокардиальных артерий левого желудочка, а внутримышечные коронарные артерии сдавливаются при мощном сокращении стенки желудочка. Однако умень-

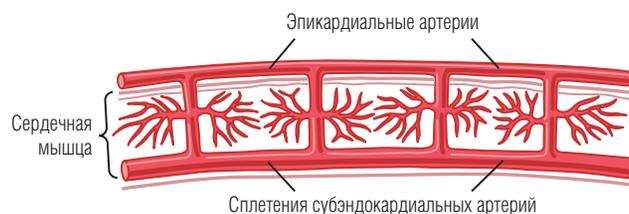


Рис. 21–5

Эпикардиальные, внутримышечные и субэндокардиальные коронарные артерии

шение кровотока в них компенсируется разветвленной системой сплетений субэндокардиальных артерий.

Далее в этой главе мы увидим, что различие в интенсивности кровотока по эпикардиальным и субэндокардиальным артериям играет важную роль в развитии некоторых вариантов коронарной ишемии.

РЕГУЛЯЦИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Интенсивность метаболизма в миокарде — ведущий фактор регуляции коронарного кровотока

Коронарный кровоток регулируется в основном за счет расширения артериол в ответ на возросшие метаболические потребности миокарда. Это значит, что, как только увеличивается сила сердечных сокращений, повышается и коронарный кровоток. И наоборот, уменьшение активности сердца сопровождается уменьшением коронарного кровотока. Местные механизмы регуляции коронарного кровотока такие же, как и во всех других тканях организма, особенно в скелетных мышцах.

Потребность в кислороде — главный фактор регуляции коронарного кровотока. Кровоток в коронарных сосудах находится в прямой пропорциональной зависимости от потребности сердечной мышцы в кислороде. Обычно сердечная мышца поглощает из протекающей артериальной крови около 70% общего количества кислорода. После этого кислорода в крови остается немного, и дополнительное снабжение миокарда кислородом практически невозможно без увеличения коронарного кровотока. К счастью, коронарный кровоток растет прямо пропорционально количеству кислорода, поглощенному сердечной мышцей за счет усиления метаболизма.

Однако точные механизмы расширения коронарных сосудов при увеличении потребления кислорода миокардом остаются неясными. Многие исследователи предполагают, что снижение концентрации кислорода в тканях сердца приводит к выделению сосудорасширяющих веществ, которые вызывают расширение артериол. К веществам с выраженным сосудорасширяющим эффектом относят аденозин.

Низкая концентрация кислорода в клетках мышц приводит к расщеплению большого количества молекул АТФ до аденозинмонофосфата (АМФ), небольшое количество которого расщепляется и далее. В результате в межклеточную жидкость выделяется аденозин, что способствует увеличению местного коронарного кровотока. Затем большая часть аденозина реабсорбируется кардиомиоцитами и используется ими повторно.

Аденозин не является единственным сосудорасширяющим веществом. Есть и другие вещества, такие как аденозинфосфаты, ионы калия, ионы водорода (H^+), двуокись углерода, простагландины, оксид азота, которые также расширяют сосуды. Таким образом, расширение коронарных артерий при усилении сердечной деятельности нельзя объяснить лишь влиянием аденозина. Фармакологические агенты, которые полностью или частично блокируют сосудорасширяющее влияние аденозина, не предотвращают расширение коронарных сосудов при активации сердечных сокращений.

Исследования кровотока в скелетных мышцах показали, что непрерывное введение аденозина поддерживает сосудорасширяющий эффект только в течение 1–3 час, в то время как сократительная активность мышц продолжает вызывать расширение сосудов даже после того, как они перестали реагировать на введение аденозина. Это подтверждает гипотезу о возможном участии многих сосудорасширяющих факторов в регуляции местного кровотока.

Нервная регуляция коронарного кровотока

Стимуляция сердечных нервов оказывает как прямое влияние на коронарный кровоток, так и непрямое. Прямое влияние оказывают ацетилхолин, медиатор парасимпатических (блуждающих) нервов, и норадреналин, медиатор симпатических нервов сердца. Непрямое влияние является вторичным — за счет уменьшения или увеличения метаболизма при изменении сердечной деятельности. Непрямое влияние, которое часто противоположно прямому влиянию, играет ведущую роль в регуляции коронарного кровотока в нормальных условиях.

Так, симпатическая стимуляция, приводящая к выделению из симпатических нервных окончаний большого количества норадреналина (а также адреналина и норадреналина из мозгового вещества надпочечников), увеличивает частоту и силу сердечных сокращений. При этом увеличивается и интенсивность метаболизма в миокардиальных волокнах. Усиление метаболизма, в свою очередь, включает механизмы местной регуляции коронарного кровотока, связанные с расширением коронарных сосудов, и коронарный кровоток увеличивается пропорционально возросшим метаболическим потребностям сердечной мышцы.

И наоборот, стимуляция блуждающих нервов приводит к выделению ацетилхолина, который снижает частоту сердечных сокращений и немного угнетает силу сердечных сокращений. Торможение сердечной деятельности сопровождается снижением интенсивности метаболизма и потребления кислорода, что приводит к сужению коронарных артерий.

Прямое влияние нервных стимулов на коронарные сосуды. Иннервация коронарной системы желудочков парасимпатическими нервами не отличается высокой плотностью. Тем не менее *ацетилхолин, который выделяется из окончаний блуждающих нервов, оказывает прямое сосудорасширяющее влияние на коронарные артерии.*

Иннервация коронарных сосудов симпатическими нервами выражена гораздо сильнее. В главе 61 мы увидим, что симпатические медиаторы могут оказывать как сосудосуживающее, так и сосудорасширяющее влияние. Это зависит от наличия или отсутствия соответствующих адренорецепторов в стенке кровеносного сосуда. Суживающий эффект развивается при взаимодействии медиаторов с α -адренорецепторами; расширяющий эффект развивается при взаимодействии медиаторов с β -адренорецепторами гладкомышечных клеток. В коронарных сосудах есть оба типа адренорецепторов. Следует подчеркнуть, что в эпикардиальных сосудах преобладают α -адренорецепторы, в то время как во внутримышечных артериях, вероятно, преобладают β -адренорецепторы. Таким образом, симпатическая стимуляция может вызывать (по меньшей мере теоретически) умеренное сужение или расширение сосудов коронарной системы, но чаще — сужение. У некоторых людей сосудосуживающий эффект α -адренорецепторов непропорционально сильный. Такие люди при возбуждении могут страдать ишемией миокарда спастического характера и испытывать стенокардитические боли в области сердца.

Метаболические факторы, особенно потребление кислорода миокардом, играют ведущую роль в регуляции коронарного кровотока. Если прямые влияния сердечных нервов меняют уровень коронарного кровотока в невыгодном для сердечной мышцы направлении, метаболический контроль в течение нескольких секунд перестраивает сосудистые реакции, адаптируя коронарный кровоток к потребностям миокарда.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Основные принципы клеточного метаболизма изложены в главах 68–73. Они справедливы и для сердечной мышцы, и для других тканей, однако в сердце метаболические процессы имеют свои отличительные особенности. Наиболее важной особенностью является то, что в условиях покоя миокард использует главным образом жирные кислоты для получения энергии, а не углеводы, как другие ткани. Примерно 70% всей энергии в миокарде освобождается за счет окисления жирных кислот. Однако в условиях дефицита кислорода (в анаэробных или ишемических условиях) метаболизм в миокарде перехо-

дит на путь анаэробного гликолиза. Гликолиз требует большого количества глюкозы, транспортируемой кровью, и сопровождается накоплением большого количества молочной кислоты, что, скорее всего, и провоцирует появление боли при ишемии миокарда (см. далее).

Как и в других тканях, в миокарде более чем 95% метаболической энергии, высвобождаемой при окислении, используется для синтеза АТФ в митохондриях. АТФ, в свою очередь, является источником энергии для сокращения мышц и других внутриклеточных процессов. При тяжелой коронарной ишемии АТФ расщепляется до аденозиндифосфата, затем до АМФ и аденозина. Поскольку мембрана кардиомиоцитов в некоторой степени проницаема для аденозина, он диффундирует из клеток в циркулирующую кровь. Полагают, что выделение аденозина кардиомиоцитами приводит к расширению коронарных артериол во время коронарной гипоксии. Однако потери аденозина имеют серьезные последствия для клеток. Примерно через 30 мин от начала тяжелой коронарной ишемии (например, в результате инфаркта миокарда) кардиомиоциты теряют 50% общего количества аденина через поврежденные клеточные мембраны. В нормальных клетках такие потери могли бы возмещаться вновь синтезированным аденином при скорости синтеза всего 2% в час, однако при ишемии такое невозможно.

Таким образом, если приступ ишемии продолжается более 30 мин, восстановление кровотока может оказаться слишком запоздавшим и не предотвратить повреждение и некроз клеток. В этом и заключается одна из основных причин гибели кардиомиоцитов при ишемии миокарда.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Основной причиной смерти в западных странах является ишемическая болезнь сердца как следствие недостаточности коронарного кровоснабжения. В США по этой причине умирает 35% людей в возрасте 65 лет и старше. Иногда смерть наступает внезапно в результате острого тромбоза коронарной артерии или фибрилляции. В других случаях слабость сердечной мышцы развивается постепенно, в течение многих недель и даже лет. В данной главе обсуждается развитие *острой сердечной недостаточности* в результате *острой коронарной окклюзии и инфаркта миокарда*. В главе 22 рассмотрена *хроническая сердечная недостаточность*, которая чаще возникает из-за медленно прогрессирующей коронарной ишемии и слабости сердечной мышцы.

Причиной ишемической болезни сердца является атеросклероз. Частой причиной снижения коронарного кровотока является атеросклероз. Атероскле-

ротический процесс — это специфическое нарушение липидного обмена (см. главу 69). У людей с генетической предрасположенностью к атеросклерозу, а также у людей, имеющих избыточную массу тела или ожирение и ведущих малоподвижный образ жизни, на фоне высокого артериального давления и повреждения эндотелиальных клеток коронарных сосудов холестерол постепенно откладывается в артериях под эндотелием. Постепенно данные отложения прорастают фиброзной тканью и часто кальцифицируются. Так формируются *атеросклеротические бляшки*, которые выступают в просвет сосуда и приводят к полному или частичному перекрытию кровотока. Типичное место расположения атеросклеротических бляшек — первые несколько сантиметров крупных коронарных артерий.

Острая коронарная окклюзия

Острая коронарная окклюзия (закупорка) чаще развивается у людей с атеросклерозом коронарных артерий и почти никогда — у людей с нормальным коронарным кровоснабжением. Острая окклюзия может быть вызвана одной из следующих причин.

1. Атеросклеротическая бляшка вызывает местное свертывание крови и образование *тромба*, который и перекрывает просвет артерии. Тромб возникает, когда атеросклеротическая бляшка повреждает эндотелий и вступает в прямой контакт с протекающей кровью. Поскольку атеросклеротическая бляшка имеет неровную поверхность, происходит адгезия тромбоцитов к поверхности бляшки, откладывается фибрин, образуется красный тромб, который продолжает расти, пока полностью не перекроет просвет сосуда. Нередко тромб отрывается от атеросклеротической бляшки и с током крови попадает в периферическую ветвь коронарной артерии, блокируя кровоток в этом участке. Тромбы, которые закупоривают сосуд, попадая в него с кровью, называют *эмболами*.
2. Многие клиницисты полагают, что местный спазм коронарной артерии тоже может вызвать нарушение кровоснабжения. Причиной спазма может быть непосредственное раздражение гладкомышечной стенки артерии краями атеросклеротической бляшки или местное рефлекторное сосудосуживающее влияние. Спазм артерии приводит к *вторичному тромбообразованию*.

Жизненно важное значение коллатерального коронарного кровотока. Тяжесть повреждения миокарда как при медленном развитии атеросклеротического процесса, так и при внезапной окклюзии коронарных артерий в большой степени зависит от

коллатерального коронарного кровотока. Имеют значение и уже существующая коллатеральная сеть, и коллатерали, которые открываются в первые минуты окклюзии.

В здоровом сердце практически нет коллатералей между крупными коронарными артериями, однако существует множество коллатеральных анастомозов между артериями диаметром от 20 до 250 мкм (рис. 21–6). При внезапной окклюзии одной из основных коронарных артерий эти анастомозы начинают расширяться уже через несколько секунд, но кровоток по мелким коллатеральным сосудам обычно в 2 раза меньше, чем нужно кардиомиоцитам для выживания.

В течение следующих 8–24 час диаметр коллатеральных анастомозов существенно не увеличивается. Затем коллатеральный кровоток начинает расти. На второй или третий день интенсивность его увеличивается в 2 раза, а к концу первого месяца коронарный кровоток достигает нормального уровня. Благодаря развитию коллатеральных сосудов многие больные практически полностью выздоравливают после коронарной окклюзии, если только зона повреждения миокарда не была слишком большой.

Если атеросклеротическое сужение коронарных артерий прогрессирует медленно, в течение многих лет, то, по мере того как атеросклеротическое поражение становится все тяжелее, начинается формирование коллатеральных сосудов, поэтому у таких больных никогда не бывает острых нарушений сердечной деятельности. Однако коллатеральный кровоток не может компенсировать все большее развитие склеротиче-

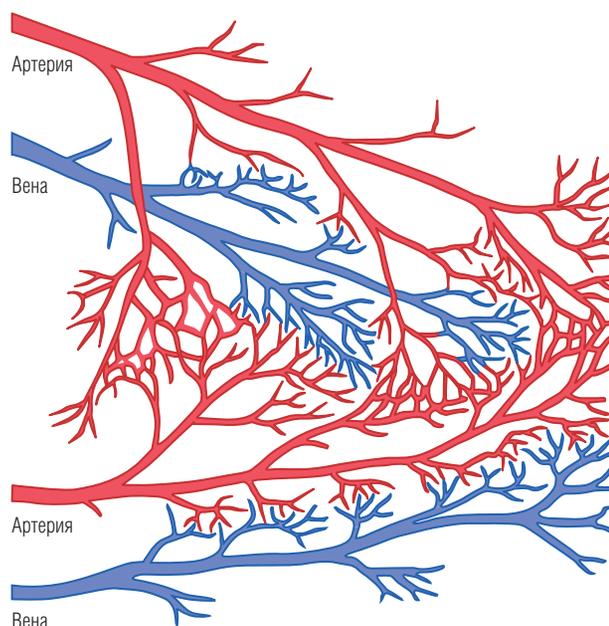


Рис. 21–6

Анастомозы в системе мелких коронарных артерий (в норме)

ского процесса, тем более что атеросклероз нередко поражает и сами коллатеральные сосуды. Если это происходит, производительность сердца резко снижается и оно уже не в состоянии перекачивать необходимый объем крови даже в состоянии покоя. Это является самой распространенной причиной развития сердечной недостаточности у пожилых людей.

Инфаркт миокарда

Сразу после острой коронарной окклюзии кровоток в сосудах, расположенных ниже места окклюзии, прекращается (за исключением небольшого коллатерального кровотока из пограничных сосудов). Зона миокарда, где кровоток полностью отсутствует или настолько мал, что не может поддерживать жизнеспособность клеток, становится *зоной инфаркта*. Весь патологический процесс называют *инфарктом миокарда*.

Вскоре после начала развития инфаркта некоторое количество крови начинает проникать в пораженную зону по коллатеральным сосудам. Это в сочетании с нарастающим расширением и переполнением местных сосудов приводит к застою крови в инфарктной зоне. Вместе с тем мышечные волокна используют последние порции кислорода, и гемоглобин крови в зоне инфаркта полностью восстанавливается. В связи с этим инфарктная зона приобретает характерный сине-коричневый цвет с переполненными кровью сосудами, кровоток в которых остановился. На более поздних стадиях увеличивается проницаемость сосудистых стенок, происходит выход жидкости, и ткани становятся отечными. Мышечные волокна тоже начинают набухать, что связано с нарушением клеточного метаболизма. Через несколько часов после прекращения кровоснабжения кардиомиоциты погибают.

Сердечной мышце нужно примерно 1,3 мл кислорода на 100 г ткани в минуту только для того, чтобы сохранять жизнеспособность. Сравните эту величину с нормальным снабжением левого желудочка в состоянии покоя, которое составляет 8 мл кислорода на 100 г мышечной ткани в минуту. Следовательно, если сохраняется 15–30% нормального уровня коронарного кровотока, характерного для состояния покоя, некроз клеток не происходит.

Субэндокардиальный инфаркт. Во внутренних, субэндокардиальных слоях миокарда инфаркт развивается гораздо чаще, чем в наружных, эпикардиальных слоях. Это можно объяснить тем, что субэндокардиальные мышечные волокна обладают высокой потребностью в кислороде и имеют неблагоприятные условия кровоснабжения, т.к. кровеносные сосуды внутренних слоев миокарда подвергаются воздействию внутрисердечного давления. Происходит сдавление этих со-

судов, особенно во время систолы желудочков. В связи с этим при нарушениях коронарного кровоснабжения первыми повреждаются субэндокардиальные участки сердечной мышцы, а затем патологический процесс распространяется на эпикардиальные участки.

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Основными причинами летального исхода при остром инфаркте миокарда являются: (1) *снижение сердечного выброса*; (2) *застой крови в сосудах малого круга кровообращения* и смерть в результате *отека легких*; (3) *фибрилляция сердца*; (4) *разрыв сердца* (гораздо реже).

Снижение сердечного выброса, систолическое растяжение и кардиогенный шок. Если часть миокардиальных волокон не сокращается, а другая — сокращается, но слишком слабо, насосная функция патологически измененных желудочков резко нарушается. При инфаркте сила сердечных сокращений часто снижается даже в большей степени, чем можно было ожидать. Причиной является так называемый феномен *систолического растяжения*. На **рис. 21–7** видно, что в то время как здоровые участки сердечной мышцы сокращаются, ишемизированные участки, в которых мышечные волокна подверглись некрозу и не функционируют, вместо сокращения выбухают под действием высокого внутрижелудочкового давления. В результате сокращение желудочка становится малоэффективным.

Когда сократительная способность сердца снижается и оно не в состоянии перекачивать достаточное количество крови в периферическую артериальную систему, развивается сердечная недостаточность и некроз периферических тканей в результате периферической ишемии. Это состояние называют *кардиогенным шоком* (или *коронарным шоком, сердечным шоком, недостаточностью сердечного выброса*) (см. главу 22). Кардиогенный шок обычно развивается, когда инфарктом поражено более 40% массы левого желудочка. В 70% случаев это приводит к летальному исходу.

Застой крови в венозной системе. Если насосная функция сердца снижается, возникает застой крови в предсердиях и в сосудах малого или большого круга кровообращения. Это приводит к увеличению давления в капиллярах, особенно в капиллярах легких.

В первые часы после инфаркта миокарда застой крови в венах не создает дополнительных трудностей для гемодинамики. Симптомы венозного застоя появляются лишь через несколько дней. Сначала резкое уменьшение сердечного выброса приводит к снижению почечного кро-

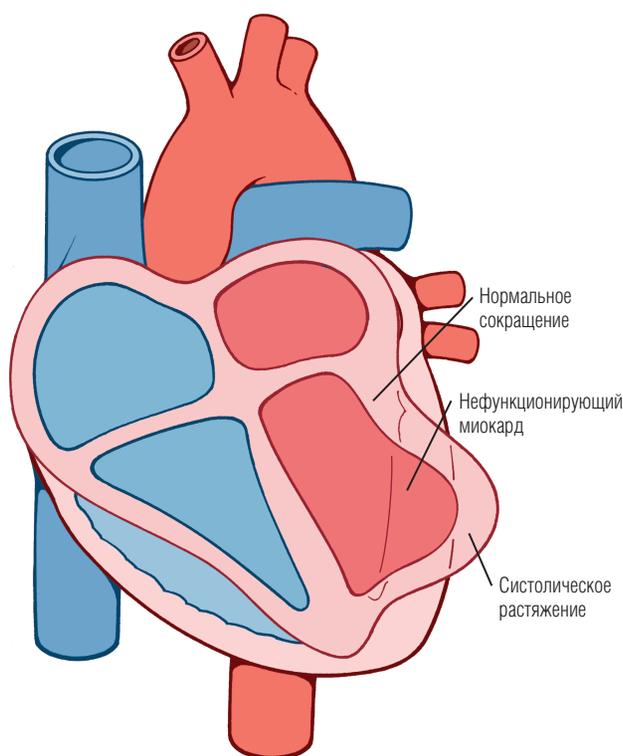


Рис. 21–7

Систолическое растяжение в зоне ишемии сердечной мышцы

вотока, затем снижается почечный диурез (см. главу 22). Происходит увеличение общего объема циркулирующей крови, и появляются *симптомы венозного застоя*. В этой связи у многих пациентов, состоянию которых в первые дни, казалось бы, ничто не угрожает, внезапно развивается отек легких, и через несколько часов после появления первых легочных симптомов многие пациенты умирают.

Фибрилляция желудочков после инфаркта миокарда. Многие пациенты с острой коронарной окклюзией умирают от *внезапной фибрилляции желудочков*. Вероятность фибрилляции желудочков особенно велика в случае обширного инфаркта, но не исключена и при окклюзии мелких сосудов. Кроме того, некоторые пациенты с хронической коронарной недостаточностью внезапно умирают от фибрилляции желудочков и без развития острого инфаркта миокарда.

Существуют два особо опасных периода, во время которых развитие фибрилляции желудочков после инфаркта миокарда наиболее вероятно. Первый период — это первые 10 мин после возникновения инфаркта. Затем после короткого периода относительной безопасности наступает второй период повышенной возбудимости сердца. Он начинается примерно через 1 час и длится несколько часов. Фибрилляция желудоч-

ков может развиваться и через несколько дней после инфаркта, но это менее вероятно.

Развитию фибрилляции сердца способствуют по меньшей мере четыре фактора.

1. Острая недостаточность кровоснабжения сердечной мышцы приводит к *быстрому уменьшению содержания калия* в ишемизированных миокардиальных волокнах. При этом увеличивается концентрация калия во внеклеточной жидкости, окружающей мышечные волокна. Эксперименты, в которых калий вводили в коронарную систему, показали, что повышение концентрации калия во внеклеточной жидкости увеличивает возбудимость сердечной мышцы, а следовательно, и вероятность развития фибрилляции.
2. Ишемия сердечной мышцы приводит к появлению *токов повреждения* (см. главу 12). Дело в том, что ишемизированные мышечные волокна часто не могут в конце возбуждения реполяризоваться полностью. Наружная поверхность мембраны данных волокон остается электроотрицательной по сравнению с мембраной нормальных кардиомиоцитов в остальных участках сердца. В результате между ишемической зоной и нормальным миокардом возникают электрические токи, которые провоцируют генерацию эктопических потенциалов действия и вызывают фибрилляцию.
3. *Мощные симпатические рефлексы* возникают при развитии обширных инфарктов главным образом потому, что сердце не способно перекачивать необходимый объем крови в артериальную систему и поддерживать артериальное давление. Симпатическая стимуляция увеличивает возбудимость сердечной мышцы и способствует развитию фибрилляции.
4. *Слабость сердечной мышцы* вследствие инфаркта нередко служит причиной *чрезмерного расширения желудочка*. Расширение желудочка ведет к удлинению пути распространения импульса по миокарду, а также может вызвать циркуляцию импульса вокруг области, пораженной инфарктом. Удлинение пути проведения импульса в желудочке способствует повторному входу возбуждения в те участки миокарда, которые уже восстановились после рефрактерного периода и способны возбуждаться (см. главу 13). В результате начинается циркуляция импульса возбуждения, способствующая фибрилляции.

Разрыв стенки желудочка в зоне инфаркта. В течение первых суток после острого инфаркта миокарда опасность разрыва ишемизированного участка желудочка невелика, но через несколько дней, когда в зоне инфаркта начинается дегенерация миокардиальных волокон, стенка желудочка при растяжении становится очень тонкой. С каждым

сердечным сокращением она выбухает все больше и в итоге разрывается. В связи с этим для оценки состояния миокарда и степени *систолического растяжения* инфарктной зоны проводят рентгенологическое исследование контуров сердца. Если происходит разрыв стенки желудочка, кровь поступает в полость перикарда и развивается *тампонада сердца*: сдавление сердца кровью, скопившейся в полости перикарда. В этих условиях прекращается поступление крови в правое предсердие, и больной умирает от внезапного снижения сердечного выброса.

СТАДИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

В верхней части **рис. 21–8** слева показаны последствия острого инфаркта миокарда у пациента с небольшой зоной ишемии миокарда, а справа — с обширной зоной ишемии.

В первом случае некроз кардиомиоцитов не происходит, но часть миокарда в зоне ишемии временно не функционирует, т.к. испытывает дефицит кислорода и питательных веществ.

Если зона ишемии обширная, мышечные волокна в центральной ее части погибают в течение 1–3 час, т.к. они полностью лишены кровоснабжения. Мышечные волокна вокруг зоны некроза становятся нефункционирующими, т.к. не способны к сокращению и проведению импульса. И только вокруг зоны нефункционирующих волокон миокард слабо сокращается, поскольку находится в условиях умеренной ишемии.

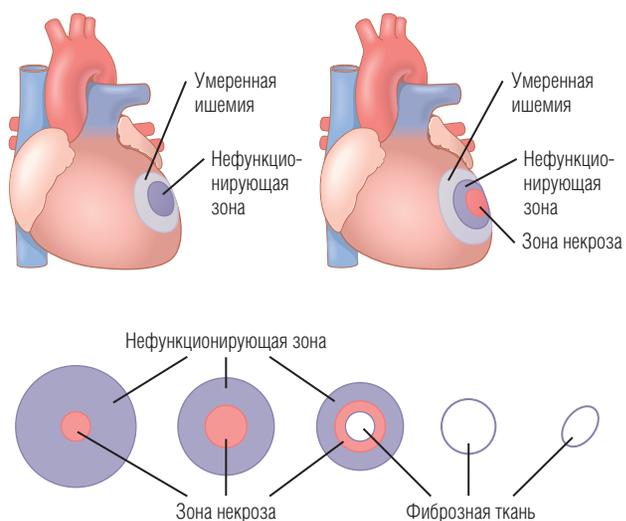


Рис. 21–8

Верхняя часть: небольшая зона и обширная зона коронарной ишемии. Нижняя часть: стадии восстановления после перенесенного острого инфаркта миокарда

Замещение некротизированного миокарда рубцовой тканью. В нижней части **рис. 21–8** показаны последовательные стадии восстановления после обширного инфаркта миокарда. Вскоре после окклюзии мышечные волокна в центре ишемической зоны подвергаются некрозу. В последующие дни зона некроза увеличивается, поскольку многие волокна вокруг некротизированного миокарда также погибают от ишемии. В то же время состояние нефункционирующих кардиомиоцитов на периферии улучшается, т.к. они начинают получать кровь по образующимся коллатеральным сосудам. Затем в срок от нескольких дней до 3 нед большинство нефункционирующих кардиомиоцитов или полностью восстанавливаются, или погибают.

Тем временем в зоне некроза начинает формироваться фиброзная ткань, т.к. ишемия стимулирует рост фибробластов, и некротизированный миокард постепенно замещается фиброзной тканью. Поскольку фиброзная ткань способна редуцироваться, через несколько месяцев рубец становится меньше. К этому времени миокард, сохранивший работоспособность, гипертрофируется, что частично компенсирует потерю мышечной ткани в результате некроза. Благодаря этому сердце в течение нескольких месяцев частично или полностью восстанавливается после перенесенного инфаркта.

Значение покоя в лечении инфаркта миокарда. Степень некроза миокардиальных клеток зависит от *степени ишемии и нагрузки на сердечную мышцу*. Когда сердце испытывает перегрузку во время физического труда или эмоционального напряжения, оно нуждается в большем количестве кислорода и питательных веществ. Однако кровь, которая снабжает по анастомозам ишемизированную зону миокарда, должна снабжать и здоровые участки сердца. Когда активность сердца увеличивается и коронарные сосуды расширяются, то большая часть крови устремляется к функционирующим кардиомиоцитам, а коллатеральный кровоток в зоне ишемии снижается. Это явление получило название *синдрома коронарного обкрадывания*.

Таким образом, одним из важнейших условий лечения пациентов с инфарктом миокарда является соблюдение абсолютного физического покоя.

ФУНКЦИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

В некоторых случаях сердце после обширного инфаркта миокарда почти полностью восстанавливает свои функциональные возможности. Однако чаще всего насосная функция сердца остается недостаточной по сравнению со здоро-

вым сердцем. Это не значит, что пациент обязательно станет инвалидом. Дело в том, что здоровое сердце способно перекачивать на 300–400% больше крови, чем нужно организму в состоянии покоя (другими словами, у здорового человека сердце имеет резерв в 300–400%). Даже если резерв сердца уменьшится и будет составлять только 100%, активность сердца будет достаточной для спокойной повседневной активности, но не для тяжелых физических нагрузок.

БОЛЬ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

Здоровый человек не «чувствует» своего сердца, однако при ишемии сердечной мышцы возникают болевые ощущения, иногда сильные. Что именно вызывает боль, точно не известно. Полагают, что ишемия вызывает выделение из клеток мышц молочной кислоты или других веществ, провоцирующих боль, таких как гистамин, кинины или клеточные протеолитические ферменты. Эти вещества накапливаются, поскольку не могут достаточно быстро вымываться из ишемической зоны слишком медленным коронарным кровотоком. Высокая концентрация таких веществ стимулирует в миокарде болевые рецепторы, импульсы от которых по чувствительным нервным волокнам поступают в центральную нервную систему.

Боль в области сердца. У большинства людей с прогрессирующим сужением коронарных артерий боль в области сердца (*стенокардия*, или *грудная жаба*) появляется каждый раз, когда сократительная активность сердца превышает возможности коронарного кровоснабжения. Эта боль возникает за грудиной и очень часто иррадиирует в *левое плечо и левую руку*, а также в область *шеи* и даже *лица*. Причина такой иррадиации заключается в том, что сердце в процессе эмбриогенеза развивалось в области шеи так же, как и верхние конечности, поэтому и сердце, и перечисленные области тела иннервируются из одних и тех же сегментов спинного мозга.

Большинство людей, страдающих хронической стенокардией, ощущают боль во время физической нагрузки или эмоционального напряжения, когда усиливаются метаболические процессы в сердце или происходит спазм коронарных сосудов под действием сосудосуживающих симпатических нервов. Обострение стенокардии также может быть вызвано действием холода и переполнением желудка, что является дополнительной нагрузкой для сердца. Приступ боли обычно продолжается несколько минут. Однако у некоторых больных развивается такая тяжелая и продолжительная ишемия, что боль становится постоянной. Очень часто боль пред-

ставляют как горячую, давящую, сжимающую. Она вынуждает больных прекращать какую бы то ни было активность и переходить в состояние полного покоя.

Лекарственная терапия. Некоторые сосудорасширяющие препараты, которые применяют во время приступа стенокардии, оказывают немедленное действие. Широко распространенными сосудорасширяющими препаратами быстрого, но кратковременного действия являются *нитроглицерин* и *другие нитраты*. Такие вазодилататоры, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и ранолозин, с успехом применяют для лечения стабильной хронической стенокардии.

Другая группа лекарственных средств, применяемая для продолжительного лечения стенокардии, — *β-блокаторы*, например пропранолол. Эти препараты блокируют симпатические β-адренорецепторы, что препятствует увеличению частоты сердечных сокращений и усилению метаболизма в сердечной мышце во время физической нагрузки и при эмоциональном напряжении. Таким образом, при стрессе и физической нагрузке β-блокаторы снижают потребность сердечной мышцы в кислороде, что уменьшает количество приступов боли и их тяжесть.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

Коронарное шунтирование. У многих пациентов с ишемией коронарных сосудов сужение артерий наблюдается только в ограниченных участках коронарной системы, в то время как остальные сосуды нормальные или почти нормальные. В 60-х гг. XX в. началась разработка хирургического вмешательства, называемого *коронарным шунтированием*. Один из видов этого вмешательства заключается в извлечении участка подкожной вены верхней или нижней конечности и формировании шунта от восходящего отдела аорты к периферической части коронарной артерии в обход места сужения. Обычно формируют от 1 до 5 таких шунтов, каждый снабжает кровью периферическую часть коронарных артерий ниже пораженного атеросклерозом места. После вмешательства у большинства пациентов болевые приступы прекращаются. Однако только те больные, у которых до операции не было тяжелого ишемического поражения сердца, могут надеяться на благоприятный исход. Если же патологические изменения миокарда имели тяжелую степень, то коронарное шунтирование к существенному улучшению состояния больного не приведет.

Коронарная ангиопластика. Начиная с 80-х гг. XX в. выполняют вмешательство по восстановлению просвета частично перекрытых коронарных сосудов, прежде чем они подвергнутся полной окклюзии. Операция получила название *коронарной ангиопластики*.

Операцию выполняют следующим образом: катетер с баллончиком на конце (диаметр баллончика 1 мм) под радиографическим контролем вводят в коронарную систему и продвигают по нужной артерии, пока баллончик не достигнет заблокированного участка. Затем баллончик раздувают под большим давлением, и он расширяет пораженную артерию. После операции кровоток по коронарной артерии увеличивается в 3–4 раза. Более чем у 75% больных симптомы коронарной ишемии отсутствуют по меньшей мере несколько лет, хотя многие больные и после этой процедуры нуждаются в операции коронарного шунтирования.

Чтобы поддержать открытым просвет коронарной артерии, расширенной методом ангиопластики, и предотвратить повторный стеноз, в артерию часто вводят маленькие стальные трубочки с сетчатой стенкой — *стеннты*. Как правило, через несколько недель после введения стента растущий эндотелий покрывает металлическую поверхность стента изнутри, обеспечивая нормальный ток крови по сосуду.

Однако у 25–40% пациентов уже через 6 мес после ангиопластики и стентирования наблюдается повторный стеноз. Это происходит за счет избыточного формирования рубцовой ткани под новым эндотелием. Для профилактики такого осложнения стенты покрывают специальным лекарственным средством, которое постепенно высвобождается в стенке сосуда и предотвращает разрастание соединительной ткани.

В настоящее время методы расширения коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, продолжают совершенствоваться. Напри-

мер, используют лазерный луч, который испускает катетер, введенный в коронарную артерию. Лазерный луч буквально растворяет атеросклеротические бляшки без повреждения стенки артерии.

Литература

- Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH. Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 128:1675, 2013.
- Beyer AM, Gutterman DD. Regulation of the human coronary microcirculation. *J Mol Cell Cardiol* 52:814, 2012.
- Calbet JA, Lundby C. Skeletal muscle vasodilatation during maximal exercise in health and disease. *J Physiol* 590:6285, 2012.
- Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol* 590:6321, 2012.
- Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 61:1, 2013.
- Deussen A, Ohanian V, Jannasch A, et al. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol* 52:794, 2012.
- Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 88:1009, 2008.
- Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 125:669, 2004.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol* 590:6297, 2012.
- Khand A, Fisher M, Jones J, et al. The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology. *Am Heart J* 166:941, 2013.
- Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 107:2507, 2003.
- Lieb W, Vasan RS. Genetics of coronary artery disease. *Circulation* 128:1131, 2013.
- Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al. The collateral circulation of the heart. *BMC Med* 11:143, 2013.
- Reynolds HR, Hochman J. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 117:686, 2008.
- Saltin B, Mortensen SP. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. *J Physiol* 590:6269, 2012.
- Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83:1113, 2003.



Сердечная недостаточность

Очень частым патологическим состоянием, с которым приходится сталкиваться врачу, является сердечная недостаточность. Любая причина, которая снижает способность сердца перекачивать объем крови, достаточный для удовлетворения метаболических потребностей организма, приводит к развитию сердечной недостаточности. Такой причиной обычно бывает нарушение коронарного кровотока. Кроме того, сердечная недостаточность может быть вызвана поражением клапанного аппарата сердца, увеличением давления сред, окружающих сердце, дефицитом витамина В, первичными миокардитами и другими причинами, снижающими эффективность сердечных сокращений.

В данной главе будет обсуждаться главным образом сердечная недостаточность, возникающая в результате ишемической болезни сердца, причиной которой является снижение коронарного кровотока. В главе 23 мы обсудим заболевания, связанные с патологией клапанов сердца, и врожденные пороки сердца.

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Если поражение сердца происходит внезапно, как, например, при инфаркте миокарда, насосная функция сердца резко снижается и наблюдаются следующие изменения: (1) уменьшается сердечный выброс; (2) увеличивается венозное давление, т.к. кровь накапливается в венах.

Изменения насосной функции сердца в динамике в разные сроки после острого инфаркта миокарда показаны в виде графиков на рис. 22–1. Красная кривая на рисунке представляет собой кривую сердечного выброса в норме. Точка А на этой кривой характеризует состояние гемоди-

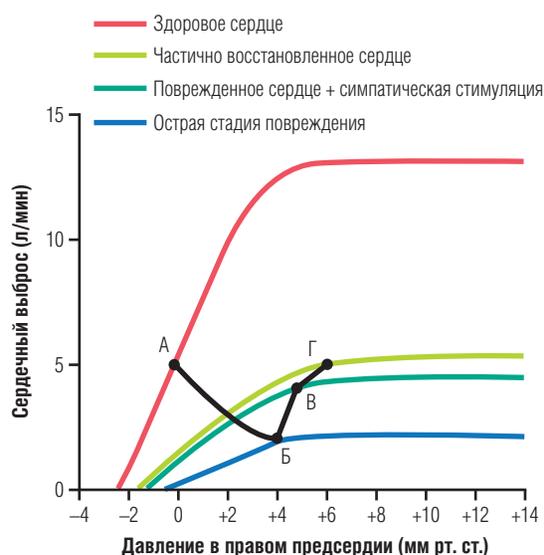


Рис. 22–1

Динамика изменений сердечного выброса после острого инфаркта миокарда. Сердечный выброс и давление в правом предсердии последовательно меняются от точки А до точки Г (черная кривая)

намики в покое: сердечный выброс составляет 5 л/мин, давление в правом предсердии равно 0 мм рт. ст.

Сразу после инфаркта миокарда сердечный выброс снижается, о чем свидетельствует самая нижняя кривая на рис. 22–1. Новое состояние гемодинамики, установившееся буквально через несколько секунд, характеризуется низким сердечным выбросом (2 л/мин) и повышенным давлением в правом предсердии (+4 мм рт. ст.), т.к. венозная кровь, возвращаясь к сердцу, накапливается в правом предсердии. Такой низкий сердечный выброс еще в состоянии поддерживать жизнь больного в течение нескольких ча-

сов, однако может привести к обмороку и потере сознания. К счастью, острая стадия продолжается недолго, всего несколько секунд, т.к. возникающие симпатические рефлекторные реакции компенсируют сердечную слабость.

Компенсация острой сердечной недостаточности симпатическими рефлекторными механизмами. Когда сердечный выброс падает предельно низко, активируются многочисленные рефлекторные механизмы системы кровообращения (см. главу 18). Наиболее изученным является *барорецепторный рефлекс*, который активируется при снижении артериального давления. Возможно появление *хеморецепторного рефлекса*, *реакции центральной нервной системы на ишемию* и *рефлексов, возникающих при повреждении сердца*. Все эти рефлексы также способствуют стимуляции симпатических центров. Другими словами, в течение нескольких секунд происходит мощная активация симпатических нервов и в то же время снижается влияние парасимпатических нервов на деятельность сердца.

Симпатическая стимуляция воздействует на сердце и периферические сосуды. Если миокард желудочков диффузно поражен, но еще функционирует, симпатическая стимуляция увеличивает силу сердечного сокращения. Если один участок миокарда не функционирует, а другой функционирует нормально, симпатическая стимуляция здорового миокарда частично компенсирует выпадение функций поврежденного миокарда. Другими словами, тем или иным образом *насосная функция сердца усиливается*. Этот эффект также показан на **рис. 22–1**, где в условиях симпатической стимуляции сердечный выброс пораженного сердца увеличивается вдвое.

Симпатическая стимуляция увеличивает также и венозный возврат крови к сердцу, т.к. происходит увеличение тонуса кровеносных сосудов, особенно вен, и *среднее системное давление наполнения (ССДН) повышается* до 12–14 мм рт. ст., что на 100% выше нормы. Повышение ССДН существенно увеличивает ток крови к сердцу по венозным сосудам (см. главу 20). В результате патологически измененное сердце наполняется гораздо большим, чем обычно, объемом крови. При этом давление в правом предсердии продолжает нарастать, и сердце перекачивает больший, чем обычно, объем крови. На **рис. 22–1** новое состояние гемодинамики характеризуется точкой В, которой соответствуют сердечный выброс 4,2 л/мин и давление в правом предсердии +5 мм рт. ст.

Симпатические реакции достигают максимальной эффективности в течение 30 сек, поэтому больной, у которого внезапно развился сердечный приступ средней тяжести, может не ощутить ничего, кроме боли в области сердца и

секундного полуобморочного состояния. Сразу после этого благодаря симпатическим компенсаторным рефлексам сердечный выброс возвращается к уровню, достаточному для поддержания адекватного кровотока в условиях покоя, хотя болевой синдром может продолжаться.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

После первых нескольких минут острой сердечной недостаточности начинается подострая стадия, для которой характерны по меньшей мере два процесса: (1) задержка жидкости почками; (2) восстановление функций сердца в течение нескольких недель или месяцев. Данные тенденции, отраженные кривой светло-зеленого цвета на **рис. 22–1**, также обсуждались в **главе 21**.

Задержка жидкости почками и увеличение объема крови

Снижение сердечного выброса оказывает глубокое влияние на функции почек, нередко вызывая анурию (если сердечный выброс снижается в 2–3 раза по сравнению с нормой). Почечный диурез остается на низком уровне все время, пока сердечный выброс и артериальное давление снижены. Обычно после острой сердечной недостаточности диурез к норме не возвращается до тех пор, пока сердечный выброс и артериальное давление не вернутся к нормальному (или почти нормальному) уровню.

Умеренная задержка жидкости почками может дать положительный гемодинамический эффект. Многие кардиологи ранее считали, что задержка жидкости в организме при сердечной недостаточности всегда нежелательна. Однако умеренное увеличение объема жидкости и объема крови является важным фактором, компенсирующим снижение насосной функции сердца, т.к. приводит к увеличению венозного возврата. Увеличение объема крови приводит к увеличению венозного возврата по двум причинам. Во-первых, происходит увеличение ССДН и *увеличение градиента давления, который способствует току венозной крови к сердцу*. Во-вторых, дополнительный объем крови растягивает вены и *уменьшает сопротивление венозных сосудов*, что также облегчает венозный возврат крови к сердцу.

Если ишемическое повреждение сердца не тяжелое, увеличение венозного возврата может полностью компенсировать снижение сократительной способности миокарда. Например, при снижении сократительной способности сердца на 40–50% увеличение венозного возврата нередко возвращает величину сердечного выброса к норме, пока человек находится в состоянии покоя.

Если насосная функция сердца остается сниженной, почечный кровоток становится слишком низким для адекватной экскреции соли и воды. Происходит задержка жидкости почками, которая продолжается все время, пока не будут предприняты терапевтические меры для ее прекращения. Поскольку сердце сокращается уже на пределе своих возможностей, дальнейшая задержка жидкости в организме не дает положительного гемодинамического эффекта, а наоборот, создает дополнительную нагрузку на патологически измененное сердце, и во всех органах и тканях развивается отек, что может привести к летальному исходу.

Задержка жидкости в организме при тяжелой сердечной недостаточности принимает угрожающий характер. В отличие от положительного влияния, которое оказывает на гемодинамику задержка жидкости при умеренной сердечной недостаточности, избыток жидкости при тяжелой степени может привести к опасным последствиям, а именно: (1) увеличению нагрузки на патологически измененное сердце; (2) перерастяжению сердца, что ослабляет его сократительную функцию еще больше; (3) фильтрации жидкости в альвеолы легких, что ведет к отеку легких и гипоксии; (4) развитию тяжелого отека всех органов и тканей организма. Все эти осложнения будут обсуждены далее.

Восстановление функций сердца после инфаркта миокарда

Сразу после развития инфаркта миокарда начинается восстановление функций сердца за счет естественных репаративных процессов. Например, на периферии очага инфаркта миокарда появляется коллатеральный кровоток, и часть поврежденного миокарда вновь начинает функционировать. Участки здорового миокарда гипертрофируются, компенсируя таким образом утраченные функции поврежденных клеток.

Восстановление функций зависит от степени поражения миокарда: в некоторых случаях восстановления не происходит, а в других случаях сердечная мышца восстанавливается практически полностью. Репаративные процессы особенно быстро происходят в первые несколько дней или недель и через 5–7 нед в целом завершаются, хотя окончательное выздоровление после острого инфаркта миокарда может продолжаться в течение многих месяцев.

Сердечный выброс после частичного восстановления функций сердца. На рис. 22–1 представлены функции сердца, частично восстановленные за неделю после инфаркта. К этому времени объем жидкости в организме заметно увеличился, что привело к повышению венозного возврата крови к сердцу. При этом давление в правом пред-

сердии увеличилось еще больше. В результате гемодинамические показатели сместились от точки В к точке Г и характеризуются нормальной величиной сердечного выброса (5 л/мин) на фоне повышенного давления в правом предсердии (+6 мм рт. ст.). Поскольку сердечный выброс стал нормальным, почечный диурез также вернулся к норме, и дальнейшая задержка жидкости в организме прекратилась. Однако избыток жидкости, который уже сформировался ранее, сохраняется. Таким образом, все показатели гемодинамики, за исключением высокого давления в правом предсердии, соответствующего точке Г, поддерживаются на нормальном уровне, пока пациент находится в состоянии покоя.

Итак, благодаря частичному восстановлению функций миокарда и умеренному увеличению объема жидкости в организме сердечный выброс вернулся к нормальному исходному уровню. В этих условиях симпатическая стимуляция становится излишней; интенсивность симпатических рефлекторных реакций постепенно снижается до обычного уровня. Такие симптомы, как тахикардия, бледность, снижение температуры кожных покровов, вызванные возбуждением симпатических центров в начальном периоде острой сердечной недостаточности, постепенно исчезают.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Обсудив динамику циркуляторных изменений, сопровождающих острую сердечную недостаточность, можно выделить следующие стадии: (1) стадию первичных изменений, вызванных повреждением миокарда; (2) стадию компенсаторных изменений, обусловленных активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы в первые 30–60 сек; (3) стадию долгосрочных компенсаторных изменений, связанных с частичным восстановлением функций миокарда и почечными механизмами задержки жидкости в организме. Все эти изменения показаны на рис. 22–1 черной кривой: нормальное состояние гемодинамики (точка А); состояние через несколько секунд после начала сердечного приступа до активации симпатических рефлексов (точка Б); увеличение сердечного выброса на фоне симпатической стимуляции (точка В); возвращение сердечного выброса к нормальному уровню через несколько дней или недель за счет частичного восстановления миокарда и задержки жидкости почками (точка Г).

Заключительную стадию называют *компенсированной сердечной недостаточностью*.

Компенсированная сердечная недостаточность. Обратите особое внимание, что на рис. 22–1 максим-

мальная сократительная активность частично восстановленного сердца, как показывает уровень плато на кривой светло-зеленого цвета, все еще низкая и составляет не более 1/2 нормального уровня. Это значит, что увеличение давления в правом предсердии может поддерживать нормальную величину сердечного выброса, несмотря на низкую сократительную способность миокарда. По этой причине у многих людей, особенно пожилых и старых, сердечный выброс имеет нормальную величину на фоне повышенного давления в правом предсердии, что указывает на состояние компенсированной сердечной недостаточности разной степени. Эти люди даже не знают, что их сердечная мышца патологически изменена, поскольку сердечный приступ продолжался недолго, а компенсаторные процессы развивались параллельно развитию патологического состояния.

Однако когда пациент с компенсированной сердечной недостаточностью выполняет тяжелую физическую нагрузку, немедленно появляются симптомы острой сердечной недостаточности, т.к. сердце не способно увеличить сократительную активность, нужную для физической нагрузки.

Таким образом, *резерв сердца* с компенсированной сердечной недостаточностью полностью исчерпан. Представления о резервных возможностях сердца подробно изложены в этой главе далее.

ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При тяжелом повреждении сердечной мышцы ни симпатические рефлекторные механизмы, ни почечные механизмы задержки жидкости в организме не способны компенсировать резкое снижение сердечного выброса, поскольку насосная функция сердца слишком слаба. Вследствие этого сердечный выброс становится слишком низким и не обеспечивает нормальный почечный диурез. Начинаются задержка жидкости в организме и развитие отеков все в большей степени. Такое развитие патологического процесса неизбежно приводит к смерти. Это так называемая *декомпенсированная сердечная недостаточность*. Главной причиной декомпенсации является неспособность сердца перекачивать достаточное количество крови, чтобы обеспечивать необходимую ежедневную экскрецию жидкости почками.

Графический анализ декомпенсированной сердечной недостаточности. На рис. 22–2 показан резко сниженный сердечный выброс в разные моменты времени (от точки А до точки Е) после ослабления сердечной деятельности. Точка А характеризует

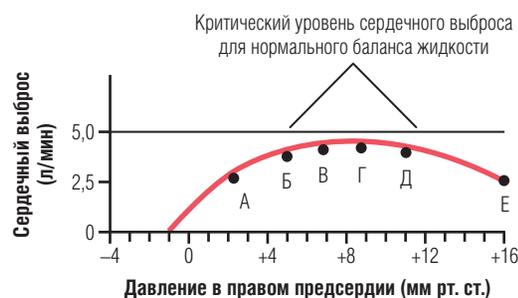


Рис. 22–2

Резкое уменьшение сердечного выброса при декомпенсированной сердечной недостаточности. Прогрессирующая задержка жидкости в течение нескольких дней приводит к увеличению давления в правом предсердии. Сердечный выброс снижается от точки А до точки Е, что приводит к летальному исходу

состояние гемодинамики до начала компенсаторных процессов, точка Б — состояние гемодинамики через несколько минут, когда симпатическая стимуляция компенсировала сердечную слабость, как только могла, но задержка жидкости в организме уже началась. В это время сердечный выброс увеличился до 4 л/мин, а давление в правом предсердии повысилось до +5 мм рт. ст. Больной находится в удовлетворительном состоянии, но оно не стабильное, т.к. сердечный выброс остается недостаточным для адекватной экскреторной функции почек. Жидкость продолжает накапливаться в организме, и результатом станет летальный исход. Неблагоприятное развитие событий можно объяснить следующим образом.

На рис. 22–2 прямая линия соответствует нормальному сердечному выбросу 5 л/мин. Это так называемый *критический уровень*, который необходим, чтобы у здорового взрослого человека почки обеспечивали нормальный баланс жидкости. Снижение сердечного выброса по сравнению с критическим уровнем приводит к активации всех механизмов, описанных в предыдущем разделе, и объем жидкости в организме прогрессивно нарастает. Это, в свою очередь, ведет к увеличению ССДН, и возврат крови к сердцу из периферических вен также увеличивается; увеличивается и давление в правом предсердии.

Примерно через день состояние гемодинамики меняется от точки Б до точки В (см. рис. 22–2), в которой давление в правом предсердии достигает +7 мм рт. ст., а сердечный выброс — 4,2 л/мин, что по-прежнему ниже критической величины. Следовательно, задержка жидкости в организме продолжается.

Еще через день давление в правом предсердии увеличивается до +9 мм рт. ст. (точка Г). Сердечный выброс остается ниже критической величины. Еще через несколько дней из-за задержки жидкости давление в правом предсердии

увеличивается еще больше, но сердечная деятельность начинает снижаться. Происходят перерастяжение сердца и отек сердечной мышцы. Действуют и другие факторы, снижающие насосную функцию сердца. Другими словами, дальнейшая задержка жидкости ведет не к улучшению гемодинамики, а наоборот — к жизненно опасному ухудшению. Сердечный выброс остается недостаточным для обеспечения нормальной функции почек; задержка жидкости ускоряется, т.к. сердечный выброс снижается, снижается и артериальное давление.

Через несколько дней состояние гемодинамики смещается к точке E (см. **рис. 22–2**): сердечный выброс падает до 2,5 л/мин, а давление в правом предсердии увеличивается до +16 мм рт. ст. Это состояние несовместимо с жизнью, и больной может умереть, если не прервать *цепь развивающихся осложнений*.

Как показывает проведенный анализ, для повышения сердечного выброса (и артериального давления) до критического уровня, обеспечивающего нормальную функцию почек при сердечной недостаточности, необходима (1) задержка все большего объема жидкости, что ведет (2) к неуклонному повышению ССДН и (3) дальнейшему увеличению давления в правом предсердии. В итоге сердце становится настолько перерастянутым и отечным, что не может перекачивать даже небольшое количество крови, функции сердца полностью нарушаются.

Состояние декомпенсации клинически проявляется нарастающим *отеком*, особенно отеком легких, что ведет к появлению *влажных хрипов, одышки и кислородного голодания*. Без медицинской помощи больные в таком состоянии быстро умирают.

Лечение декомпенсации. Развитие декомпенсации можно прервать следующими мерами: (1) *увеличивая силу сердечных сокращений*, в частности применением кардиотонических средств, таких как *дигиталис*. Когда сердце начинает перекачивать больший объем крови, почечные функции могут нормализоваться; (2) назначая *мочегонные препараты, увеличивающие почечный диурез*, и ограничивая *потребление соли и воды*, добиваясь баланса между диурезом и потреблением воды при низком сердечном выбросе.

И те и другие методы останавливают развитие декомпенсации путем установления баланса между объемом поступающей в организм жидкости и объемом жидкости, покидающей организм.

Механизм действия кардиотонических препаратов. Кардиотонические препараты, в частности *дигиталис*, у здорового человека вызывают незначительное увеличение силы сердечных сокращений. У пациентов с хронической сердечной недоста-

точностью данные препараты увеличивают силу патологически измененного миокарда на 50 или даже на 100%, поэтому являются основными лекарственными средствами в лечении хронической сердечной недостаточности.

Полагают, что *дигиталис* и другие сердечные гликозиды увеличивают силу сердечных сокращений за счет увеличения в мышечных волокнах ионов кальция (Ca^{2+}). Этот эффект, вероятно, обусловлен угнетением Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах кардиомиоцитов. Это увеличивает внутриклеточную концентрацию ионов натрия (Na^+), что замедляет действие $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, который выводит ионы кальция из клетки в обмен на ионы натрия. Поскольку для работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника нужен высокий градиент концентрации ионов натрия снаружи и внутри клетки, накопление ионов натрия внутри клетки снижает эффективность обмена. В патологически измененных сердечных волокнах саркоплазматический ретикулум не способен накапливать нужное количество кальция, поэтому в саркоплазму выделяется недостаточно кальция и сильное мышечное сокращение становится невозможным. Правильно подобранные дозы *дигиталиса*, угнетая деятельность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, умеренно повышают концентрацию ионов кальция внутри клеток, что благотворно влияет на сократительную функцию миокарда.

ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

До сих пор мы обсуждали сердечную недостаточность в целом. Однако у большого количества больных, особенно с острой сердечной недостаточностью, недостаточность левых отделов сердца преобладает над недостаточностью правых отделов. В отдельных случаях недостаточность правых отделов сердца наблюдается без заметной недостаточности левых отделов. Следовательно, можно говорить об односторонней сердечной недостаточности — *левожелудочковой* или *правожелудочковой*.

При левожелудочковой недостаточности правый желудочек продолжает перекачивать кровь к легким, как и прежде, в то время как левый желудочек не способен перекачивать соответствующий объем крови от легких в большой круг кровообращения. В результате *среднее системное давление наполнения малого круга кровообращения* увеличивается, т.к. значительный объем крови из большого круга кровообращения перемещается в сосудистую систему легких.

Увеличение объема крови в легочных капиллярах приводит к повышению давления в них. Когда это давление превысит коллоидно-осмотическое давление плазмы крови (28 мм рт. ст.),

жидкость начнет усиленно фильтроваться через стенку капилляра в интерстиций и альвеолы легких, т.е. начнется отек легких, поэтому главными проблемами левожелудочковой недостаточности являются *застой крови в малом круге кровообращения и отек легких*. При острой левожелудочковой недостаточности отек легких может развиваться так быстро, что смерть больного от удушья наступит через 20–30 мин.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С НИЗКИМ СЕРДЕЧНЫМ ВЫБРОСОМ

Во многих случаях после острой сердечной недостаточности или продолжительного периода медленно прогрессирующего нарушения сердечной деятельности сердце становится не способным перекачивать даже минимальный объем крови, необходимый организму для выживания. Вследствие этого ткани страдают от недостатка кровоснабжения и даже разрушаются, что приводит к смерти в сроки от нескольких часов до нескольких дней. Развивается картина циркуляторного шока (см. главу 24). Даже сама сердечно-сосудистая система страдает от недостаточного кровоснабжения и начинает разрушаться, приближая летальный исход. Циркуляторный шок, вызванный ослаблением насосной функции сердца, называют *кардиогенным шоком*. При развитии кардиогенного шока выживает менее 30% больных даже при оказании соответствующей медицинской помощи.

Порочный круг в развитии кардиогенного шока. В главе 24 подчеркивается, что повреждение миокарда прогрессирует по мере того, как снижается коронарный кровоток при развитии кардиогенного шока. Снижение артериального давления, вызванное шоком, уменьшает коронарный кровоток еще больше. При этом сердце становится слабее, что приводит к дальнейшему снижению артериального давления, и проявления шока становятся еще тяжелее. Так формируется порочный круг.

Развитие кардиогенного шока, обусловленного инфарктом миокарда, усугубляется тем, что уже есть окклюзия коронарной артерии и нарушение коронарного кровотока. Например, в здоровом сердце артериальное давление может упасть до 45 мм рт. ст., прежде чем произойдет повреждение миокарда. Однако если кровоток в крупной коронарной артерии уже нарушен, повреждение миокарда возникает при снижении коронарного давления до 80–90 мм рт. ст. Другими словами, даже незначительное снижение артериального давления может запустить механизм порочного круга и вызвать тяжелое повреждение сердечной мышцы, поэтому во время лечения инфаркта миокарда особенно важно не

допускать развития гипотензии даже на короткое время.

Физиологические основы лечения. Очень часто больные умирают от кардиогенного шока, прежде чем компенсаторные процессы смогут вернуть сердечный выброс (и артериальное давление) до уровня, совместимого с жизнью, поэтому лечение таких состояний является одной из важнейших задач организации медицинской помощи при острой сердечной недостаточности.

Неотложное введение дигиталиса часто используют для усиления сердечной деятельности, если возникают признаки повреждения миокарда желудочков. Для повышения артериального давления проводят переливание цельной крови, плазмы или вводят гипертензивные препараты. Если удастся достаточно высоко поднять артериальное давление, коронарный кровоток также увеличивается, что предотвращает повреждение миокарда по механизму порочного круга. Это дает возможность компенсаторным механизмам улучшить состояние гемодинамики и справиться с шоком.

Спасти больного при кардиогенном шоке помогают: (1) хирургическое удаление тромба из коронарной артерии, часто с одновременным наложением коронарного шунта; (2) катетеризация коронарной артерии и введение *стрептокиназы* или *тканевого активатора плазминогена* (ферментов, растворяющих тромб). Результат может оказаться поразительным, если один из этих методов применить в течение первого часа после развития кардиогенного шока. Если проходит более 3 час, результат незначительный или отсутствует.

ОТЕКИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ОТЕКИ ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

При острой сердечной недостаточности периферические отеки быстро не образуются. Острая левожелудочковая недостаточность может привести к быстрому и тяжелому застою крови в легочных капиллярах с последующим развитием *отека легких*. Смерть может наступить через несколько минут или часов.

При острой левожелудочковой или правожелудочковой недостаточности *периферические отеки* образуются крайне медленно. Чтобы понять это, обратимся к рис. 22–3. Когда в прежде здоровом сердце развивается острая сердечная недостаточность, давление в аорте падает, а давление в правом предсердии увеличивается. К моменту, когда сердечный выброс снизится до нуля, оба давления оказываются равными при-

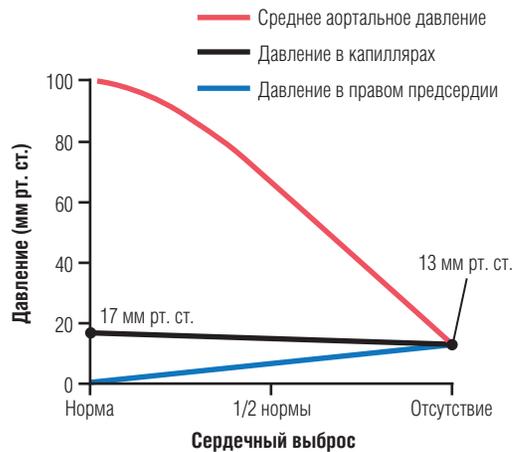


Рис. 22–3

Динамика изменений среднего аортального давления, давления в капиллярах периферических органов и в правом предсердии при уменьшении сердечного выброса до нуля

мерно 13 мм рт. ст. Давление в капиллярах тоже снижается от нормального значения 17 мм рт. ст. до нового равновесного уровня 13 мм рт. ст.

Таким образом, *тяжелая острая сердечная недостаточность чаще приводит к падению, а не к повышению давления в капиллярах*. Экспериментальные исследования на животных и клинические наблюдения больных показывают, что острая сердечная недостаточность практически никогда не приводит к быстрому развитию периферических отеков.

При продолжающейся сердечной недостаточности основная причина периферических отеков — задержка жидкости почками. Через 1 сут после снижения сократительной способности обоих желудочков или только правого желудочка начинают формироваться периферические отеки, т.к. происходит *задержка жидкости почками*. Задержка жидкости приводит к увеличению ССДН, что повышает венозный возврат крови к сердцу. При этом давление в правом предсердии увеличивается еще больше, а величина артериального давления возвращается к норме. *Давление в капиллярах заметно растет*, увеличивается фильтрация жидкости из капилляров в ткани, и формируются тяжелые отеки.

Известно несколько причин уменьшения почечного диуреза во время сердечной недостаточности, каждая из которых имеет особое значение.

1. *Снижение скорости клубочковой фильтрации.* Снижение сердечного выброса способствует уменьшению давления в клубочковых капиллярах, т.к. *снижается артериальное давление и сужаются приносящие артериолы почечных клубочков* за счет симпатической стимуляции. В результате скорость клубочковой фильтра-

ции становится ниже нормы. После изучения функций почек станет ясно, что *даже незначительное снижение клубочковой фильтрации приводит к заметному уменьшению диуреза* (см. главы 27–30). Когда сердечный выброс снижается на 50%, наблюдается почти полная анурия.

2. *Активация ренин-ангиотензиновой системы и увеличение реабсорбции соли и воды в почечных канальцах.* Уменьшение почечного кровотока вызывает *секрецию ренина* почками, что, в свою очередь, приводит к *образованию ангиотензина II* (см. главу 19). Ангиотензин II оказывает прямое суживающее влияние на артериолы почки, что еще больше снижает почечный кровоток. При этом снижается давление в перитубулярных капиллярах, и происходит усиленная реабсорбция воды и соли из почечных канальцев. Ангиотензин II оказывает прямое влияние также на почечные канальцы, стимулируя реабсорбцию соли и воды эпителиальными клетками. Таким образом, потери соли и воды с мочой снижаются, большое количество соли и воды накапливается в крови и тканевой жидкости во всех органах и тканях организма.
3. *Увеличение секреции альдостерона.* При хронической сердечной недостаточности кора надпочечников секретирует большое количество альдостерона (главным образом под влиянием ангиотензина II). Однако секреция альдостерона также повышается в случае увеличения концентрации калия в плазме. Снижение почечных функций при сердечной недостаточности приводит к повышению концентрации калия в плазме. Избыток калия — один из самых эффективных факторов, стимулирующих секрецию альдостерона. Повышение уровня альдостерона в крови усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, при этом реабсорбция воды усиливается по двум причинам. Во-первых, реабсорбция натрия ведет к понижению осмотического давления в канальцах и повышению осмотического давления в интерстициальной жидкости. В соответствии с осмотическим градиентом вода поступает из канальцев в капилляры. Во-вторых, реабсорбция натрия и анионов, которые следуют за натрием — в основном ионы хлора (Cl^-), — увеличивает осмотическое давление интерстициальной жидкости. Это стимулирует секрецию *антидиуретического гормона* гипоталамо-нейрогипофизарной системой (см. главы 29, 30). Антидиуретический гормон, в свою очередь, обеспечивает реабсорбцию воды в дистальных отделах нефронов.
4. *Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы.* Сердечная недо-

статочность активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, что усиливает задержку соли и воды почками следующим образом: (а) вызывает сужение приносящих артериол почечных клубочков и тем самым уменьшает скорость клубочковой фильтрации; (б) стимулирует канальцевую реабсорбцию соли и воды путем активации α -адренорецепторов эпителиальных клеток; (в) стимулирует выделение ренина и образование ангиотензина II, который усиливает канальцевую реабсорбцию соли и воды; (г) стимулирует секрецию антидиуретического гормона задней долей гипофиза, что увеличивает реабсорбцию воды в почечных канальцах. Эти симпатические влияния обсуждаются в главах 27, 28.

Предсердный натрийуретический пептид противодействует декомпенсации. Предсердный натрийуретический пептид (ПНУП) — это гормон, который выделяется стенкой предсердий в ответ на растяжение. Поскольку сердечная недостаточность всегда ведет к увеличению давления как в правом, так и в левом предсердии и растяжению их стенок, при тяжелой сердечной недостаточности уровень ПНУП в циркулирующей крови увеличивается в 5–10 раз. ПНУП оказывает прямое влияние на почки, существенно повышая экскрецию соли и воды (см. главы 28, 30). Итак, ПНУП играет важную физиологическую роль, предупреждая застой крови в системе кровообращения при сердечной недостаточности.

ОТЕКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Частой причиной смерти при сердечной недостаточности является *острый отек легких*, который развивается у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью в течение длительного времени. Причиной этого может быть временная перегрузка сердца или во время физической нагрузки, или при эмоциональном напряжении, или при переохлаждении. Полагают, что в этих случаях отек легких является результатом формирования еще одного *порочного круга*.

1. Увеличение нагрузки на ослабленный левый желудочек запускает механизм порочного круга. Поскольку насосная функция левого желудочка снижена, кровь начинает накапливаться в легочных капиллярах.
2. Увеличение объема крови приводит к повышению давления в легочных капиллярах. Начинается трансудация жидкости из капилляров в легочную ткань и альвеолы.
3. Скопление жидкости в легких уменьшает степень оксигенации крови.

4. Уменьшение содержания кислорода в крови ведет к дальнейшему ослаблению сердечной мышцы, а также к снижению сократительной способности гладкомышечной стенки артериол. Происходит расширение периферических сосудов.

5. Расширение периферических сосудов увеличивает венозный возврат крови к сердцу.

6. Увеличение венозного возврата способствует еще большему накоплению крови в легочных капиллярах, усиливая трансудацию жидкости, снижая насыщение артериальной крови кислородом, увеличивая венозный возврат.

Итак, порочный круг сформировался. Однажды сформировавшись и преодолев критическую точку, механизм порочного круга продолжает действовать до смерти больного, если только в считанные минуты ему не будет оказана необходимая помощь. Неотложными мерами, которые могут разорвать порочный круг и спасти жизнь больного, являются следующие.

1. Наложение жгутов на четыре конечности для остановки притока крови из вен и снижения нагрузки на левые отделы сердца.
2. Введение быстродействующих мочегонных препаратов, например фуросемида, для быстрого выведения жидкости из организма.
3. Дыхание чистым кислородом для насыщения артериальной крови кислородом, снабжения кислородом миокарда, предотвращения расширения периферических сосудов.
4. Введение таких быстродействующих кардиотонических препаратов, как дигиталис, усиливающих сердечные сокращения.

Порочный круг, лежащий в основе острого отека легких, формируется настолько быстро, что летальный исход может наступить в течение 20–60 мин. Следовательно, все лечебные мероприятия необходимо проводить немедленно.

РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СЕРДЦА

Максимальное превышение нормального сердечного выброса называют *резервом сердца*. У молодых здоровых людей резерв сердца составляет от 300 до 400%, а у тренированных атлетов достигает 500–600% и более. Чтобы показать значение нормального резерва сердца, приведем такой пример. У здорового молодого человека при выполнении тяжелой физической нагрузки сердечный выброс увеличился примерно в 5 раз по сравнению с уровнем покоя, т.е. превышение составляет 400%, следовательно, *резерв сердца равен 400%*. Однако при сердечной недостаточности резерв сердца полностью исчерпан.

К снижению резерва сердца приводят любые факторы, которые снижают насосную функцию сердца. Такими факторами могут быть ишеми-

ческая болезнь сердца, первичный миокардит, дефицит витаминов, повреждения миокарда, болезни клапанов сердца и др. Некоторые факторы представлены на **рис. 22–4**.

Нагрузочный тест для диагностики низкого резерва сердца. Пока человек с низким резервом сердца находится в состоянии покоя, симптомы болезни сердца отсутствуют. Для определения резерва сердца проводят функциональные тесты с нагрузкой, такие как бег или ходьба в тредбане либо степ-тест (подъем на ступеньку определенной высоты в заданном темпе), когда необходимо значительное увеличение сердечного выброса. Увеличение нагрузки на сердце приводит к быстрому истощению его резервных возможностей, а сердечный выброс не может обеспечить высокий уровень физической активности, поэтому появляются следующие симптомы.

1. Одышка (диспноэ) — в результате недостаточного снабжения кровью периферических органов и тканей, что ведет к развитию ишемии и ощущению удушья.
2. Тяжелое мышечное утомление — в результате ишемии скелетных мышц, в итоге испытываемый не может продолжать упражнение.
3. Резкое рефлекторное повышение частоты сердечных сокращений для обеспечения достаточного сердечного выброса.

Функциональные тесты являются обязательной составной частью кардиологического обследования. Они заменяют методы измерения сердечного выброса, которые не могут быть использованы в обычных клинических условиях.

ГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

До сих пор в данной главе мы пытались понять основные механизмы развития сердечной недостаточности путем логических рассуждений, но оценить значение различных факторов в этом



Рис. 22–4

Резерв сердца в различных условиях (в двух случаях он меньше нуля)

процессе можно только с помощью количественных методов исследования. Одним из таких методов является метод графического анализа регуляции сердечного выброса (см. главу 20).

В данной главе мы подвергнем графическому анализу различные аспекты развития сердечной недостаточности.

Графический анализ острой сердечной недостаточности и долгосрочных компенсаторных процессов

На **рис. 22–5** представлены кривые *сердечного выброса* и *венозного возврата*, которые характеризуют состояние сердца и периферического кровообращения. Две красные кривые представляют собой *кривую нормального сердечного выброса* и *кривую нормального венозного возврата*. Для этих кривых есть только одна общая точка, характеризующая нормальное состояние сердечно-сосудистой системы (см. главу 20), — точка А, в которой кривые пересекаются. Данной точке соответствуют нормальный сердечный выброс и венозный возврат (5 л/мин), а также давление в правом предсердии (0 мм рт. ст.).

При острой сердечной недостаточности кривая сердечного выброса снижается. В течение первых нескольких секунд от начала сердечного приступа средней тяжести кривая сердечного выброса смещается до *самого низкого уровня*. В это время кривая венозного возврата еще не изменилась, т.к. периферическое кровообращение пока функционирует нормально. Новое состояние гемодинамики характеризуется точкой В, в которой кривая сердечного выброса пересекает кривую венозного возврата в норме. Видно, что давление в правом предсердии немедленно повышается до +4 мм рт. ст., в то время как сердечный выброс упал до 2 л/мин.



Рис. 22–5

Изменение сердечного выброса и давления в правом предсердии на разных стадиях развития сердечной недостаточности

Симпатические рефлексы повышают кривые сердечного выброса и венозного возврата. В течение следующих 30 сек активируются симпатические рефлексы. Они оказывают влияние и на сердечный выброс, и на венозный возврат, повышая их величину. Симпатическая стимуляция вызывает смещение максимального уровня сердечного выброса на 30–100%, а также увеличивает ССДН от нормального уровня 7 мм рт. ст. до 10 мм рт. ст. (на графике соответствует точке нулевого венозного возврата). Увеличение ССДН вызывает смещение кривой венозного возврата вправо и вверх. Новому состоянию гемодинамики теперь соответствует точка В, в которой давление в правом предсердии составляет +5 мм рт. ст., а сердечный выброс равен 4 л/мин.

Развитие компенсации в течение следующих нескольких дней: дальнейшее повышение кривых сердечного выброса и венозного возврата. В течение следующей недели кривые сердечного выброса и венозного возврата опять смещаются, поскольку (1) частично восстанавливается состояние миокарда и (2) происходит задержка соли и воды почками, вследствие чего ССДН увеличивается до +12 мм рт. ст. Обе кривые пересекаются теперь в новой равновесной точке Г. К этому времени сердечный выброс вернулся к нормальной величине, однако давление в правом предсердии увеличилось до +6 мм рт. ст. Поскольку сердечный выброс стал нормальным, нормализовался и почечный диурез, а также установился нормальный баланс жидкости.

Состояние гемодинамики стабилизировалось на фоне нормального сердечного выброса и повышенного давления в правом предсердии (точка Г). Это будет продолжаться до тех пор, пока какой-нибудь дополнительный внешний фактор не изменит либо величину сердечного выброса, либо величину венозного возврата.

Метод графического анализа выявляет особое значение задержки жидкости в организме для установления нового стабильного состояния гемодинамики в случае легкой или средней степени сердечной недостаточности, а также наглядно демонстрирует связь между ССДН и насосной функцией сердца при сердечной недостаточности разной степени тяжести.

Обратите внимание, что изменения гемодинамики на **рис. 22–5** те же, что и на **рис. 22–1**, но с дополнительными количественными характеристиками.

Графический анализ декомпенсированной сердечной недостаточности

Кривая сердечного выброса (черного цвета) на **рис. 22–6** аналогична такой же кривой на **рис. 22–2**. Кривая находится на очень низком уровне, хотя сердцу удалось улучшить свои показатели

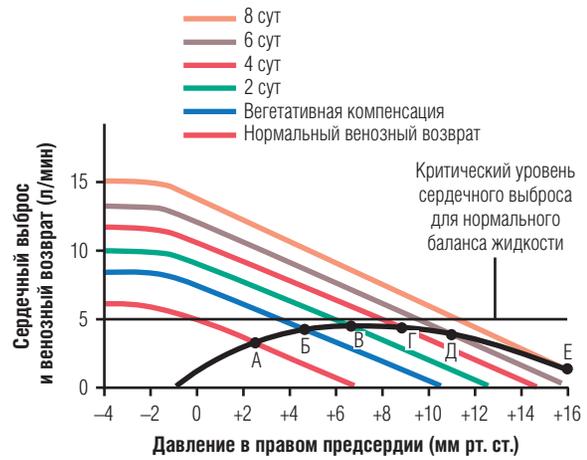


Рис. 22–6

Графический анализ декомпенсированной сердечной недостаточности. Последовательный сдвиг кривой венозного возврата вправо за счет задержки жидкости почками

в максимально возможной степени. На рисунке также видим кривую венозного возврата, которая смещалась день за днем после резкого снижения сердечного выброса. В начальный момент точке А на кривой нормального венозного возврата соответствует сердечный выброс 3 л/мин. Однако стимуляция симпатического отдела вегетативной нервной системы, вызванная падением сердечного выброса, приводит к повышению ССДН с 7 до 10,5 мм рт. ст. за 30 сек. Происходит сдвиг кривой венозного возврата вверх и вправо (новый уровень кривой на рисунке обозначен словами «вегетативная компенсация»). Точке Б на этой кривой соответствует сердечный выброс, равный 4 л/мин. Этот показатель улучшился за счет повышения давления в правом предсердии до +5 мм рт. ст.

Однако сердечный выброс, равный 4 л/мин, остается слишком низким, чтобы обеспечивать нормальную функцию почек, поэтому продолжается задержка жидкости в организме, и ССДН увеличивается от 10,5 до 13 мм рт. ст. Кривая венозного возврата (обозначенная «2 сут») пересекает кривую сердечного выброса в точке В, где сердечный выброс равен 4,2 л/мин, а давление в правом предсердии составляет +7 мм рт. ст.

В последующие дни сердечный выброс так и не смог повыситься до уровня, достаточного для обеспечения нормальных почечных функций. Продолжается задержка жидкости, увеличивается ССДН, а кривая венозного возврата сдвигается все дальше вправо. Равновесная точка в месте пересечения кривой венозного возврата и кривой сердечного выброса также последовательно смещается от точки Г до точки Е. Равновесные точки теперь оказываются на нисходящей части кривой сердечного выброса. Это означает, что дальнейшая задержка жидкости только усиливает сердечные отеки и самым неблагоприятным

образом влияет на сердечный выброс. Состояние продолжает ухудшаться и приводит к смерти.

Таким образом, декомпенсация является результатом того, что сердечный выброс так и не смог увеличиться до нормы в 5 л/мин, чтобы обеспечить нормальную экскреторную функцию почек, необходимую для установления баланса между количеством жидкости, поступающей в организм и выделяющейся из него.

Лечение декомпенсированной сердечной недостаточности с помощью дигиталиса. Предположим, что стадия декомпенсации достигла точки Д на рис. 22–6, что соответствует точке Д на рис. 22–7. Если в этот момент больному назначить дигиталис, который усилит сердечные сокращения, то сердечный выброс возрастет, как показано на рис. 22–7, но немедленных изменений венозного возврата не будет. Теперь сердечный выброс соответствует венозному возврату (5,7 л/мин, точка Ж), что даже превышает критический уровень (5 л/мин), необходимый для нормального почечного диуреза. Почки выводят значительно больше жидкости, чем в норме (*повышение диуреза* является хорошо известным терапевтическим действием дигиталиса).

Усиленное выведение жидкости в течение нескольких дней ведет к снижению ССДН примерно до 11,5 мм рт. ст., венозный возврат крови к сердцу снижается (новый уровень кривой венозного возврата обозначен на рисунке словами «через несколько суток»). Теперь кривая венозного возврата пересекает кривую сердечного выброса на фоне дигиталиса в точке З, которой соответствуют выброс 5 л/мин и давление в правом предсердии 4,6 мм рт. ст. Такая величина сердечного выброса как раз необходима для поддержания баланса жидкости. Это значит, что теперь не будет ни дополнительных потерь, ни

задержки жидкости в организме, т.е. гемодинамика больного стабилизировалась. Иными словами, декомпенсированная сердечная недостаточность стала компенсированной. Стабильное состояние гемодинамики характеризуется точкой пересечения трех линий: кривой сердечного выброса, кривой венозного возврата и линией критического уровня сердечного выброса для нормального баланса жидкости. Компенсаторные механизмы автоматически стабилизируют гемодинамику, приводя все три показателя к одной величине, соответствующей точке пересечения З на рис. 22–7.

Графический анализ сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом

На рис. 22–8 представлен анализ двух типов сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Один из них связан с формированием *артериовенозного анастомоза* (прямого сообщения между крупной артерией и крупной веной). В этом случае резко увеличивается венозный возврат и развивается перегрузка сердца, несмотря на то что его сократительная функция нормальная. Другой тип сердечной недостаточности возникает при болезни *бери-бери*. В этом случае венозный возврат резко увеличивается в результате снижения системного сосудистого сопротивления, в то время как сократительная функция сердца угнетена.

Артериовенозный анастомоз. На рис. 22–8 представлены кривые сердечного выброса и венозного возврата в норме, которые пересекаются в точке А, что соответствует 5 л/мин на фоне нормального давления в правом предсердии, равного 0 мм рт. ст. Предположим, что системное сосудистое сопротивление (или *общее перифери-*

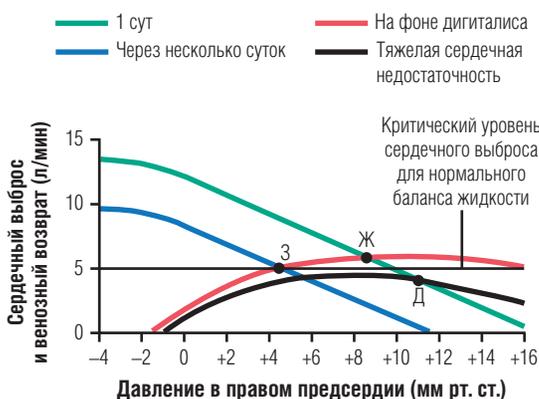


Рис. 22–7

Декомпенсированная сердечная недостаточность. Показано влияние дигиталиса на повышение сердечного выброса, что приводит к увеличению диуреза и сдвигу кривой венозного возврата влево

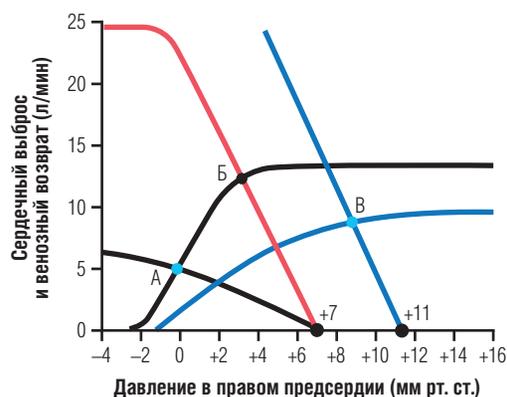


Рис. 22–8

Графический анализ сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом при артериовенозном анастомозе (красная кривая) и болезни бери-бери (синие кривые). Черные кривые соответствуют нормальному венозному возврату и сердечному выбросу

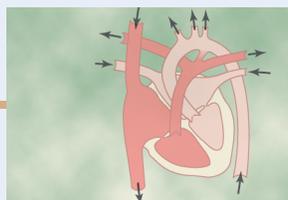
ческое сосудистое сопротивление) резко уменьшилось, т.к. сформировался артериовенозный анастомоз. Кривая венозного возврата сместилась вверх и вправо. Теперь кривая венозного возврата пересекается с кривой сердечного выброса в точке В, что соответствует сердечному выбросу 12,5 л/мин и давлению в правом предсердии +3 мм рт. ст. Таким образом, сердечный выброс существенно увеличился, а давление в правом предсердии немного возросло, что свидетельствует об умеренном застое крови в периферических сосудах. Приступая к выполнению физической нагрузки, такой человек уже имеет меньший, чем обычно, резерв сердца, т.к. оно уже почти полностью использует свои резервные возможности, чтобы перекачивать дополнительный объем крови, поступающий по артериовенозному анастомозу. Такое состояние напоминает сердечную недостаточность, поэтому его называют *сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом*, хотя в действительности перегрузка сердца связана с высоким венозным возвратом.

Болезнь бери-бери. На рис. 22–8 показаны изменения сердечного выброса и венозного возврата при болезни бери-бери. Снижение кривой сердечного выброса вызвано ослаблением сердечной функции, обусловленным авитаминозом (в основном дефицитом тиамина) и развитием болезни бери-бери. Сердечная слабость приводит к уменьшению почечного кровотока. Почка задерживает в организме избыток жидкости, что, в свою очередь, повышает ССДН от нормы 7 мм рт. ст. до 11 мм рт. ст. (представлены на рисунке точками, в которых кривые венозного возврата пересекают ось абсцисс), в результате кривая венозного возврата смещается вправо. Кроме того, кривая венозного возврата также смещается вверх, т.к. авитаминоз вызывает расширение периферических сосудов (см. главу 17). Две синие линии (сердечного выброса и венозного возврата) пересекаются в точке В, что соответствует гемодинамическому состоянию при бо-

лезни бери-бери: давление в правом предсердии составляет +9 мм рт. ст., а сердечный выброс примерно на 65% выше нормы. Несмотря на слабость сердечной мышцы, формируется высокий сердечный выброс, что иллюстрируется смещением плато кривой сердечного выброса вниз.

Литература

- Andrew P. Diastolic heart failure demystified. *Chest* 124:744, 2003.
- Bayeva M, Gheorghade M, Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 61:599, 2013.
- Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. *Physiology (Bethesda)* 21:380, 2006.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 358:2148, 2008.
- Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation* 128:388, 2013.
- Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H. Genetic cardiomyopathies causing heart failure. *Circ Res* 113:660, 2013.
- Despa S, Bers DM. Na⁺ transport in the normal and failing heart — remember the balance. *J Mol Cell Cardiol* 61:2, 2013.
- Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res* 113:709, 2013.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circ Res* 113:765, 2013.
- Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca²⁺ handling in heart failure. *Circ Res* 113:690, 2013.
- Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 113:739, 2013.
- McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 123:19, 2013.
- Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest* 115:518, 2005.
- Nickel A, Löffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol* 108:358, 2013.
- Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 117:686, 2008.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 113:646, 2013.
- Spinale FG, Zile MR. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res* 113:725, 2013.
- Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 349:684, 2003.
- Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction — Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 368:455, 2013.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105:1387, 2002.



Клапаны сердца и тоны сердца, нарушения функции клапанов и врожденные пороки сердца

Функция клапанов сердца описана в [главе 9](#), где подчеркивается, что звуки, слышимые при *аускультации* (выслушивание с помощью стетоскопа звуков в организме), появляются при *закрытии клапанов* (когда клапаны открываются, звуки не слышны).

В данной главе прежде всего обсудим причины возникновения звуков во время работы сердца в нормальных и патологических условиях. Затем дадим объяснение тем гемодинамическим изменениям, которые происходят вследствие нарушения функции клапанов, а также при врожденных пороках сердца.

ТОНЫ СЕРДЦА

НОРМАЛЬНЫЕ ТОНЫ СЕРДЦА

При аускультации здорового сердца обычно слышны звуки, которые можно описать как «бу, туп, бу, туп». Сочетание звуков «бу» характеризует звук, возникающий в самом начале систолы желудочков при закрытии *атриовентрикулярных (АВ) клапанов*. Этот звук называют *первым тоном сердца*. Сочетание звуков «туп» характеризует звук, возникающий в конце систолы (в начале диастолы) желудочков *при закрытии полулунных клапанов аорты и легочной артерии*. Этот звук называют *вторым тоном сердца*.

Самое простое объяснение возникновения тонов сердца — «захлопывание» створок клапанов. Однако этот эффект незначительный, т.к. кровь, находящаяся между створками клапанов в момент их «захлопывания», сглаживает их механическое взаимодействие и предотвращает образование громкого звука. Главной причиной появления звука является *вибрация плотно натянутых створок клапанов сразу после их закрытия*, а также *вибрация участков стенки сердца и крупных сосудов, расположенных вблизи сердца*.

Первый тон сердца обусловлен закрытием атриовентрикулярных клапанов. Процесс образования первого тона сердца можно описать следующим образом: сокращение желудочков сначала вызывает обратный ток крови в предсердия к месту расположения АВ-клапанов (митрального и трехстворчатого). Клапаны закрываются, а их створки выгибаются в сторону предсердий, пока натяжение сухожильных хорд не остановит это движение. Эластическое напряжение сухожильных хорд и створок клапанов отражает поток крови и направляет его опять в сторону желудочков. При этом создается вибрация стенки желудочков, плотно закрытых клапанов, а также вибрация и турбулентные завихрения потока крови. Вибрация распространяется по прилежащим тканям к грудной стенке, где с помощью стетоскопа эти колебания можно услышать как первый тон сердца.

Второй тон сердца обусловлен закрытием аортального клапана и клапана легочной артерии в конце систолы желудочков. Под напором крови полулунные клапаны прогибаются в сторону желудочков и натягиваются, а затем в силу эластической отдачи резко смещаются обратно в сторону артерий.

Это вызывает кратковременное турбулентное движение крови между стенкой артерии и полулунными клапанами, а также между клапанами и стенкой желудочка. Затем возникшая вибрация распространяется вдоль артериального сосуда по окружающим тканям вплоть до грудной стенки, где можно выслушать второй тон сердца.

Высота и продолжительность первого и второго тонов сердца. Продолжительность каждого из тонов сердца едва превышает 0,10 сек: продолжительность первого составляет 0,14 сек, а второго — 0,11 сек. Продолжительность второго тона короче, т.к. полулунные клапаны имеют большее

упругое натяжение, чем АВ-клапаны, и вибрация продолжается в течение короткого периода времени.

Частотные характеристики (или высота) тонов сердца показаны на **рис. 23–1**. Спектр звуковых колебаний включает самые низкочастотные звуки, едва превышающие предел слышимости, — примерно 40 колебаний в секунду (40 Гц), а также звуки частотой до 500 Гц. Регистрация тонов сердца с помощью специальной электронной аппаратуры показала, что большая часть звуковых колебаний имеет частоту, лежащую ниже порога слышимости: от 3–4 до 20 Гц, как показано на **рис. 23–1** в виде области, закрашенной светло-розовым цветом. По этой причине большая часть звуковых колебаний, составляющих тоны сердца, не слышны в стетоскоп, а могут быть зарегистрированы только в виде фонокардиограммы.

Второй тон сердца в норме состоит из звуковых колебаний большей частоты, чем первый тон. Причинами этого являются: (1) большее упругое натяжение полулунных клапанов по сравнению с АВ-клапанами; (2) более высокий коэффициент упругости у стенок артериальных сосудов, формирующих звуковые колебания второго тона, чем у стенок желудочков, формирующих звуковые колебания первого тона сердца. Эти особенности используют клиницисты для различения первого и второго тонов сердца при выслушивании.

Третий тон сердца возникает в начале средней трети диастолы. Иногда в начале *средней трети диастолы* желудочков выслушивается слабый и низкий третий тон. В норме третий тон может выслушиваться у детей, подростков и молодых людей, в то время как у пожилых людей он выслушивается главным образом при сердечной недо-

статочности. Логическим, однако недоказанным объяснением появления третьего тона служит беспорядочное движение крови в полости желудочков, возникающее при быстром поступлении крови из предсердий. Этот процесс можно сравнить с заполнением бумажного пакета быстро текущей водой из водопроводного крана: вода, вливаясь, ударяет по стенкам пакета, вызывая их вибрацию. Причина возникновения третьего тона заключается в том, что в начале диастолы наполнение желудочков кровью недостаточно для создания хотя бы небольшого эластического напряжения стенок, необходимого для вибрации. Третий тон имеет настолько низкую частоту звуков, что обычно не слышен при аускультации, однако может быть зарегистрирован на фонокардиограмме.

Четвертый тон сердца. На фонокардиограмме иногда регистрируется четвертый (или *предсердный*) тон сердца, который, как правило, при аускультации также не слышен. Он состоит из слабых колебаний низкой частоты — примерно 20 Гц и ниже. Четвертый тон сердца появляется, когда происходит сокращение предсердий, и, вероятно, обусловлен поступлением крови в желудочки, как и третий тон сердца. Четвертый тон выслушивается в тех случаях, когда возрастает роль предсердий в наполнении желудочков. Как правило, это связано со снижением податливости стенки желудочка и увеличением сопротивления притоку крови в желудочек. Например, четвертый тон сердца часто выслушивается у пожилых людей с гипертрофией левого желудочка.

Точки выслушивания тонов сердца на грудной клетке. На **рис. 23–2** показаны участки грудной стенки, в которых наилучшим образом выслушиваются те или иные клапаны сердца. Хотя звуки, создаваемые клапанами сердца, выслушиваются в любой точке грудной клетки, кардиологи способны выделить и оценить звуки каждого клапана в отдельности. Для этого врач перемещает стетоскоп из одной точки в другую, отмечая громкость тонов в разных участках грудной стенки и выделяя звуковые компоненты, создаваемые каждым клапаном.

Точки выслушивания не совпадают с проекцией клапана на поверхность грудной клетки. Точка выслушивания аортального клапана находится выше по ходу аорты, поскольку звук распространяется вверх по аорте так же, как звук от клапана легочной артерии распространяется вверх по ходу этой артерии. Точка выслушивания трехстворчатого клапана находится над поверхностью правого желудочка; митральный клапан выслушивают в области верхушки сердца — там, где сердце ближе всего прилегает к грудной стенке.

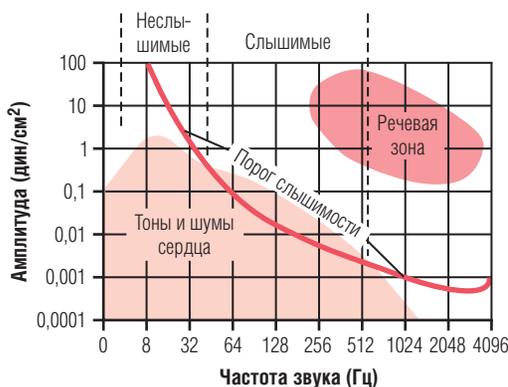


Рис. 23–1

Амплитуда звуковых колебаний различной частоты в составе тонов и шумов сердца относительно порога слышимости. Диапазон частоты слышимых звуков составляет от 40 до 520 Гц [Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ. Cardiac Auscultation, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1960]

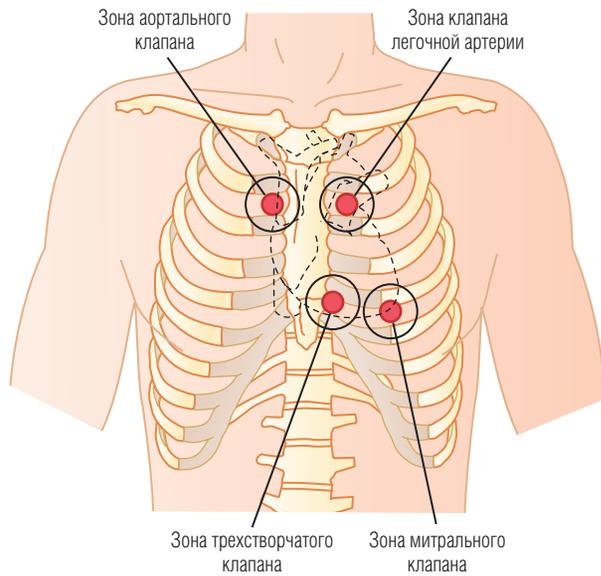


Рис. 23–2

Участки грудной клетки, где звуки, создаваемые клапаном, выслушиваются лучше всего

Фонокардиограмма. Если микрофон, специально приспособленный для восприятия звуков низкой частоты, поместить на грудную клетку, тоны сердца можно усилить и записать с помощью регистрирующего устройства. Запись тонов сердца называют *фонокардиограммой*. Каждый тон сердца выглядит как группа волн, что схематически показано на **рис. 23–3**. Кривая А представляет собой нормальную фонокардиограмму. На ней видны звуковые колебания соответственно

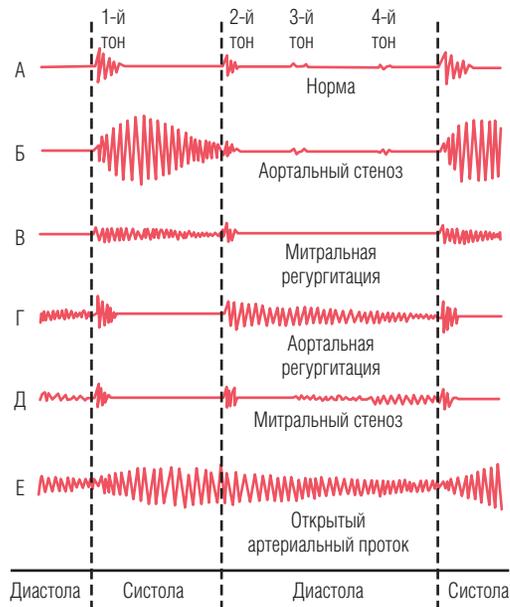


Рис. 23–3

Фонокардиограммы здорового сердца и патологически измененного сердца

первого, второго, третьего тонов и очень слабые четвертого тона. Обратите внимание, что третий и четвертый тоны имеют очень низкую частоту колебаний. Третий тон сердца удается записать только у 30% обследуемых, а четвертый тон — примерно у 25% обследуемых людей.

ПАТОЛОГИЯ КЛАПАНОВ

Ревматические поражения клапанов

В большинстве случаев патологические изменения клапанов происходят в результате *развития ревматизма*. Ревматизм — это аутоиммунное заболевание, при котором высока вероятность повреждения или разрушения клапанов сердца. Причиной заболевания является чаще всего инфекция, вызванная гемолитическим стрептококком типа А. Стрептококк приводит к развитию ангины, скарлатины или воспалению среднего уха. Стрептококк выделяет ряд белков, к которым организм больного начинает вырабатывать *антитела*. Антитела реагируют не только с антигенами стрептококков, но и с тканевыми белками больного, вызывая тяжелые иммунные повреждения. Эти реакции продолжают все время, пока антитела находятся в крови, — около года и больше.

Ревматизм вызывает повреждения в определенных, особо чувствительных областях, какими являются, в частности, клапаны сердца. Степень повреждения клапанов сердца зависит от концентрации и продолжительности пребывания антител в крови. Закономерности развития иммунных реакций подобного рода представлены в **главе 35**, а также в **главе 32**, где обсуждается острый гломерулярный нефрит, имеющий такую же иммунологическую основу.

При ревматическом поражении большие геморрагические, фибринозные узелковые очаги разрастаются вдоль воспаленных краев сердечных клапанов. Поскольку митральные клапаны в большей степени травмируются при выполнении своих функций, чем другие клапаны, они чаще всего подвергаются тяжелому ревматическому процессу. Аортальный клапан стоит на втором месте по частоте и тяжести поражения. Трехстворчатый клапан и клапан легочной артерии повреждаются реже, возможно потому, что низкое давление в правых отделах сердца не создает значительной нагрузки на эти клапаны.

Рубцовая деформация клапанов сердца. Воспалительные изменения при ревматизме часто развиваются на соседних створках клапанов, что приводит к срастанию краев створок. В дальнейшем, по прошествии многих недель, месяцев или лет, створки клапанов утолщаются и замещаются рубцовой тканью, захватывая участки соседних створок. В результате створки клапанов превра-

щаются в плотную бесформенную рубцовую массу. Срастание створок клапанов может быть таким выраженным, что кровь с трудом проходит через него. Такую деформацию называют *стенозом*. И наоборот, если края клапана разрушаются и не могут закрываться во время систолы желудочков, происходит обратный ток крови через не полностью закрытое отверстие АВ-клапана. Стеноз обычно сопровождается *регургитацией* (обратным током крови).

Другие причины повреждения клапанов. Стеноз или отсутствие одной или двух створок клапана может быть *врожденным дефектом*. Полное отсутствие створок наблюдается крайне редко, *врожденный стеноз* встречается чаще.

Шумы сердца, вызванные повреждением клапанов

Как показано на фонокардиограммах **рис. 23–3**, звуки, которые появляются во время сердечной деятельности и которые называют *шумами сердца*, связаны с патологическими изменениями клапанов.

Систолический шум при аортальном стенозе. При аортальном стенозе кровь, поступающая в аорту во время систолы левого желудочка, может пройти только через маленькое отверстие в фиброзированном аортальном клапане. Поскольку сопротивление выбросу резко возрастает, давление в левом желудочке увеличивается до 300 мм рт. ст., в то время как в аорте давление остается нормальным. Таким образом, *во время систолы* создается эффект «сопла», поскольку струя крови с огромной скоростью вырывается из узкого отверстия в аорту. Образуются *турбулентные завихрения* потока крови в восходящем отделе аорты, что приводит к интенсивной вибрации стенки аорты. На фонокардиограмме Б (см. **рис. 23–3**) регистрируется громкий шум, возникающий во время систолы и распространяющийся по аорте и ее ветвям к артериям шеи. При тяжелом стенозе этот грубый и очень громкий шум слышен даже на некотором расстоянии от больного. Кроме того, звуковые колебания можно ощутить ладонью в верхней части грудной клетки или нижней части шеи. Это дрожание известно как «кошачье мурлыканье».

Диастолический шум при аортальной регургитации. При аортальной регургитации патологический шум выслушивается не во время систолы, а *во время диастолы*. В это время кровь течет в обратном направлении — из аорты, где давление высокое, в левый желудочек. При этом возникает свистящий «дующий» звук относительно высокой частоты, который хорошо выслушивается над поверхностью левого желудочка (фонокардиограмма Г на **рис. 23–3**). Этот шум возникает за

счет *турбулентных завихрений* потока крови, бьющей струей из аорты в левый желудочек, где в это время очень низкое диастолическое давление.

Систолический шум при митральной регургитации. При митральной регургитации кровь течет в обратном направлении из желудочка в предсердие *во время систолы*. Возникает свистящий «дующий» звук высокой частоты (фонокардиограмма В на **рис. 23–3**), похожий на звук при аортальной регургитации, только с той разницей, что возникает он во время систолы, а не во время диастолы. Звуковые колебания оказываются наиболее сильными в левом предсердии. Однако левое предсердие расположено в грудной полости на большой глубине, поэтому выслушать этот шум непосредственно над левым предсердием трудно. В связи с этим систолический шум при митральной регургитации лучше всего выслушивается над левым желудочком в области верхушки сердца.

Диастолический шум при митральном стенозе. При митральном стенозе кровь с трудом проходит через стенозированный митральный клапан из левого предсердия в левый желудочек. Давление в левом предсердии редко превышает +30 мм рт. ст., поэтому большого градиента давления для поступления крови в левый желудочек не бывает. Вследствие этого шум при митральном стенозе (фонокардиограмма Д на **рис. 23–3**) обычно слабый, низкочастотный, и основной частотный спектр этих звуков лежит ниже порога слышимости человеческого уха.

В начале диастолы левый желудочек со стенозированным митральным клапаном содержит так мало крови и его стенка так расслаблена, что кровь не образует сильных турбулентных завихрений потока крови при наполнении желудочка. По этой причине даже при тяжелом митральном стенозе шум в первой трети диастолы может быть не слышен. Затем, когда желудочек частично наполняется и крови в нем оказывается достаточно для интенсивного беспорядочного движения, слышен низкочастотный шум.

Шумы на фонокардиограмме. Фонокардиограммы Б, В, Г и Д на **рис. 23–3** получены у пациентов с аортальным стенозом, митральной и аортальной регургитацией, а также с митральным стенозом. На рисунке видно, что самый громкий шум возникает при аортальном стенозе, а самый слабый — при митральном стенозе. Фонокардиограмма показывает также, как меняется интенсивность шума на протяжении систолы или диастолы, в какой момент шум возникает и исчезает. Обратите внимание, что шум при аортальном стенозе и митральной регургитации возникает только во время систолы, а шум при

аортальной регургитации и митральном стенозе — только во время диастолы.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ И АОРТАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ

При *аортальном стенозе* сокращения левого желудочка оказываются недостаточно сильными, чтобы перекачивать необходимый объем крови в аорту. При *аортальной регургитации* происходит обратный ток крови из аорты в желудочек сразу после систолического выброса. Следовательно, и в том и в другом случае *эффективный ударный объем* сердца уменьшается.

Улучшению гемодинамики способствует целый ряд компенсаторных механизмов при дефекте аортального клапана.

Гипертрофия левого желудочка. При аортальном стенозе и аортальной регургитации миокард левого желудочка гипертрофируется, т.к. нагрузка на левый желудочек постоянно увеличена. Кроме того, при аортальной регургитации полость левого желудочка увеличивается для вмещения дополнительного объема крови, которая возвращается из аорты. Иногда масса левого желудочка увеличивается в 4–5 раз, вызывая смещение границы сердца влево.

При тяжелом аортальном стенозе гипертрофия миокарда позволяет во время систолы развивать в левом желудочке давление до 400 мм рт. ст. При тяжелой аортальной регургитации гипертрофия миокарда позволяет увеличивать систолический объем до 250 мл, хотя примерно 75% этого объема крови возвращается в желудочек во время диастолы и только 25% поступает в аорту и снабжает периферические органы.

Увеличение объема крови. Другим механизмом, способным компенсировать снижение насосной функции сердца, является увеличение объема крови. Это происходит за счет: (1) первоначального снижения артериального давления; (2) развития периферических сосудистых рефлексов, снижающих давление. При этом снижается почечный диурез, что ведет к увеличению объема крови и возвращению среднего артериального давления к нормальному уровню. Кроме того, для компенсации тканевой гипоксии, возникшей при нарушении гемодинамики, увеличивается количество эритроцитов.

Увеличение объема крови, в свою очередь, ведет к увеличению венозного возврата крови к сердцу. При этом увеличивается сила сокращения левого желудочка, компенсируя таким образом недостаток его насосной функции.

Повреждение аортального клапана может привести к нарушению коронарного кровотока. У пациента с аортальным стенозом миокард левого желудочка должен развивать высокое напряжение, чтобы создать высокое внутрижелудочковое давление, необходимое для проталкивания крови через стенозированный клапан. При этом растут нагрузка на желудочек и потребление кислорода миокардом желудочка, что требует увеличения коронарного кровотока. Однако высокое напряжение стенки желудочка приводит к значительному снижению коронарного кровотока во время систолы, особенно в субэндокардиальных сосудах. Внутрижелудочковое диастолическое давление при аортальном стенозе также увеличено, поэтому компрессия внутренних слоев миокарда продолжается, что приводит к снижению коронарного кровотока и во время диастолы. Именно поэтому тяжелая степень аортального стеноза часто сочетается с ишемией сердечной мышцы. У пациента с аортальной регургитацией внутрижелудочковое диастолическое давление также увеличено, что ведет к компрессии внутренних слоев миокарда и снижению коронарного кровотока. Из-за регургитации снижаются аортальное давление во время диастолы и коронарный кровоток, что также приводит к ишемии сердечной мышцы.

Левожелудочковая недостаточность и отек легких. На ранних стадиях аортального стеноза или аортальной регургитации способность левого желудочка адаптироваться к возросшей нагрузке предотвращает развитие гемодинамических нарушений у больных в состоянии покоя, поэтому патологический процесс может достигнуть значительной степени, прежде чем больной узнает, что страдает тяжелым сердечным заболеванием (при аортальном стенозе систолическое давление в левом желудочке в покое может достигать 200 мм рт. ст., при аортальной регургитации систолический объем левого желудочка может увеличиться в 2 раза).

В дальнейшем, вступив в критическую стадию развития процесса, левый желудочек оказывается не в состоянии обеспечивать потребности организма. Вследствие этого левый желудочек расширяется, сердечный выброс начинает падать. Левожелудочковая недостаточность ведет к застою крови в левом предсердии и в легочных капиллярах. Давление в левом предсердии нарастает, и если оно превысит 25–40 мм рт. ст., развивается отек легких (см. главу 39).

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ МИТРАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ И МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ

При митральном стенозе движение крови из левого предсердия в левый желудочек затруднено,

а при митральной регургитации часть крови, которая заполняет левый желудочек во время диастолы, возвращается во время систолы назад в левое предсердие, вместо того чтобы поступать в аорту. Следовательно, и в том и в другом случае эффективное движение крови из левого предсердия в левый желудочек снижается.

Отек легких при поражениях митрального клапана. Переполнение кровью левого предсердия сопровождается повышением внутрисердечного давления, что в результате приводит к тяжелому отеку легких. Обычно смертельный отек легких не возникает до тех пор, пока давление в левом предсердии не превысит 25–40 мм рт. ст., потому что лимфатическая система легких компенсаторно увеличивается в несколько раз и чрезвычайно быстро отводит жидкость от легочной ткани.

Расширение левого предсердия и развитие фибрилляции предсердий. Высокое давление в левом предсердии при пороках митрального клапана ведет к прогрессирующему увеличению полости предсердия и растяжению его стенки. При этом значительно увеличивается путь прохождения возбуждающего импульса по миокарду предсердия. Этот путь становится настолько длинным, что возникает циркуляция сердечного импульса в стенке предсердия согласно механизму, изложенному в главе 13. Таким образом, на поздних стадиях порока митрального клапана (особенно при митральном стенозе), как правило, развивается фибрилляция предсердий. Это еще больше снижает эффективность насосной функции сердца и ускоряет развитие сердечной недостаточности.

Компенсаторные механизмы на ранних стадиях дисфункции митрального клапана. Так же, как в случае приобретенных нарушений функции аортального клапана или врожденных пороков сердца, при нарушении функции митрального клапана происходит увеличение объема крови в организме. Причиной этого является уменьшение экскреции соли и воды почками. Увеличение объема крови ведет к повышению венозного возврата крови к сердцу, что способствует компенсации сниженной насосной функции сердца. Благодаря компенсаторным процессам сердечный выброс долгое время сохраняется на достаточном уровне и падает только на поздних стадиях развития заболевания, несмотря на повышение давления в левом предсердии.

Поскольку давление в левом предсердии растет, кровоток в сосудистой системе легких замедляется, начинается застой крови в легочных капиллярах. Кроме того, начинающийся отек легких вызывает сужение легочных артериол. Оба эти фактора ведут к увеличению систолического

давления в легочной артерии и в правом желудочке сердца иногда до 60 мм рт. ст., что в 2 раза выше нормы. Развивается гипертрофия правого желудочка, что частично компенсирует растущую нагрузку на правые отделы сердца.

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

При физической нагрузке большое количество венозной крови поступает к сердцу из периферических сосудов. Следовательно, все патологические сдвиги гемодинамики, характерные для разных поражений клапанов, усиливаются многократно. Даже нетяжелые пороки, которые не проявляются в состоянии покоя, при физической нагрузке приводят к выраженной симптоматике. Например, у пациентов с поражением аортального клапана физическая нагрузка может вызвать *острую левожелудочковую недостаточность* с последующим отеком легких. У пациентов с пороком митрального клапана физическая нагрузка может вызвать тяжелый застой крови в легочных капиллярах, в результате в течение 10 мин может развиваться фатальный отек легких.

Даже умеренная степень той или иной дисфункции клапана приводит к *уменьшению резерва сердца* пропорционально тяжести дисфункции. Это значит, что сердечный выброс не может увеличиваться в той мере, в какой нужно для выполнения физической нагрузки. Утомление развивается слишком быстро, поскольку скелетные мышцы страдают от недостаточного кровоснабжения.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

В процессе внутриутробного развития может нарушиться правильное формирование сердца и связанных с ним сосудов. Подобные дефекты называют *врожденными пороками сердца*.

Частота врожденных пороков сердца составляет 8 новорожденных на 1000 рожденных живыми. Самой распространенной причиной врожденного порока сердца является вирусная инфекция у беременной женщины в I триместре беременности, когда формируется сердце плода. Особенно высока вероятность развития пороков сердца, если в этот период будущая мать заболела краснухой (в этом случае акушеры часто советуют прервать беременность). Некоторые врожденные дефекты сердца обусловлены наследственными факторами. Дети, рожденные матерями, перенесшими операцию по поводу

врожденного порока сердца, имеют в 10 раз больший риск развития врожденных пороков сердца, чем другие дети. Очень часто врожденные пороки сердца сочетаются с другими врожденными патологиями.

Существует три основных типа врожденных пороков сердца и крупных сосудов: (1) стеноз тех или иных путей кровотока в сердце или в крупных сосудах; (2) аномалии, при которых происходит ток крови из левых отделов сердца или аорты в правые отделы сердца или легочную артерию, что приводит к недостаточности системного кровообращения (*сброс крови слева направо*); (3) аномалии, при которых происходит ток крови из правых отделов сердца в левые отделы сердца, что приводит к недостаточности легочного кровообращения (*сброс крови справа налево*).

Изменения гемодинамики, возникшие в результате стеноза той или иной локализации, понять довольно легко. Например, *врожденный аортальный стеноз* приводит к тем же изменениям, что и приобретенный стеноз, а именно к гипертрофии сердца, ишемии миокарда, уменьшению сердечного выброса и риску развития отека легких.

Другим примером врожденного стеноза является *коарктация аорты*, которая часто локализуется на уровне диафрагмы. При этом артериальное давление в верхней части туловища (выше уровня коарктации) становится гораздо выше, чем давление в нижней части туловища. Причиной этого является высокое сопротивление кровотоку в области коарктации; кроме того, часть крови должна протекать по мелким коллатеральным сосудам, минуя место сужения (см. главу 19).

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК — СБРОС КРОВИ СЛЕВА НАПРАВО

В процессе внутриутробного развития легкие находятся в спавшемся состоянии. Эластическая сила легких, которая вызывает коллапс (спадение) альвеол, приводит и к коллапсу кровеносных сосудов легких, поэтому сопротивление сосудистой системы легких току крови настолько велико, что давление в легочной артерии плода тоже очень высокое. Вместе с тем давление в аорте у плода гораздо ниже нормального уровня, т.к. кровь из аорты поступает не только к периферическим органам, но и в широкую сосудистую сеть плаценты. Таким образом, давление в аорте оказывается ниже, чем давление в легочной артерии, поэтому почти вся кровь из легочной артерии, минуя легкие, течет по особому сосуду, который соединяет легочную артерию с аортой (рис. 23–4). Этот сосуд называют *артериальным протоком* (*ductus arteriosus*) или *ботал-*

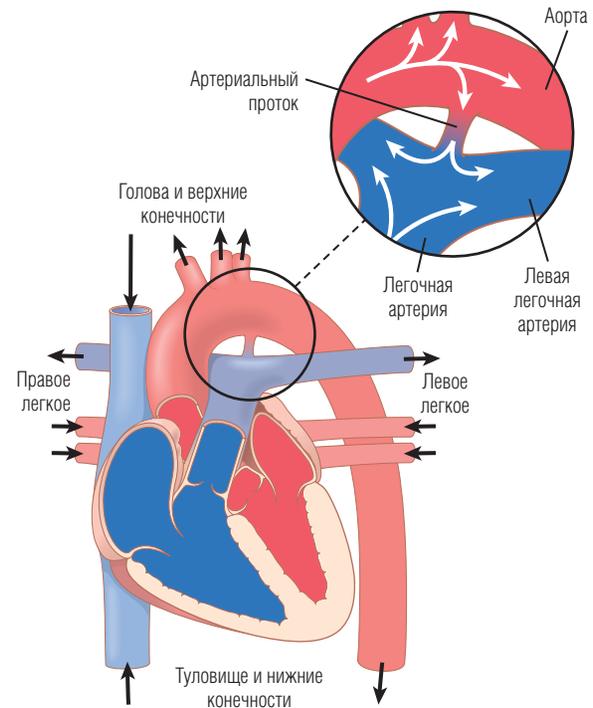


Рис. 23–4

Из-за открытого артериального протока венозная кровь (синий цвет) становится оксигенированной в необычном для организма участке гемодинамики. Вверху справа показан обратный ток крови из аорты в легочную артерию и затем в легкие, куда оксигенированная кровь поступает повторно

ловым протоком. При этом почти вся кровь циркулирует в большом круге кровообращения, где оксигенируется, протекая по сосудам плаценты.

Закрытие артериального протока у новорожденного. Как только ребенок рождается и начинает дышать, легкие наполняются воздухом. При этом сопротивление легочной сосудистой системы многократно снижается, и давление в легочной артерии падает. В то же время аортальное давление повышается в результате внезапного прекращения плацентарного кровотока. Итак, давление в легочной артерии падает, а в аорте растет, поэтому сразу после рождения направление кровотока через артериальный проток меняется на противоположное: кровь начинает течь из аорты в легочную артерию. Обратный ток крови через артериальный проток у большинства новорожденных приводит к полному его закрытию в срок от нескольких часов до нескольких дней. Полагают, что артериальный проток закрывается, поскольку у новорожденного из аорты течет кровь с большей концентрацией кислорода, чем у плода, когда по протоку текла кровь из легочной артерии. Кислород вызывает сокращение гладкомышечной стенки протока (см. главу 84).

К сожалению, в 1 случае на 5500 новорожденных артериальный проток не закрывается. Это

состояние известно как *открытый артериальный проток* (см. **рис. 23–4**).

Изменения гемодинамики

В первые месяцы жизни грудного ребенка открытый артериальный проток обычно не приводит к тяжелым нарушениям кровообращения. Однако по мере роста ребенка разница между высоким давлением в аорте и низким давлением в легочной артерии увеличивается; усиливается и обратный ток крови из аорты в легочную артерию. Более того, высокое аортальное давление со временем приводит к увеличению диаметра открытого артериального протока, вызывая более серьезные нарушения гемодинамики.

Гемодинамика в легких. У детей старшего возраста от 50 до 70% объема аортальной крови поступает через открытый артериальный проток в легочную артерию, затем в легкие и, наконец, в левый желудочек и аорту. При этом артериальная кровь лучше насыщена кислородом, т.к. проходит через легкие по меньшей мере в 2 раза чаще, чем по большому кругу кровообращения. У людей с открытым артериальным протоком *цианоза не бывает до тех пор, пока не разовьется сердечная недостаточность или застой крови в легочных капиллярах.*

Уменьшение резерва сердца и дыхательного резерва.

Основным изменением у пациентов с открытым артериальным протоком является уменьшение резервных возможностей сердца и дыхательной системы. Левый желудочек в покое перекачивает по меньшей мере в 2 раза больший объем крови по сравнению с нормой, а при гипертрофии сердца — даже в 4–7 раз. Следовательно, при выполнении физической нагрузки эффективный кровоток в большом круге кровообращения не может увеличиться до уровня, необходимого для тяжелой мышечной работы. Даже умеренная нагрузка вызывает утомление и слабость мышц и может привести к обмороку из-за преходящей сердечной недостаточности. Высокое давление в легочных сосудах, связанное с избыточным кровотоком в легких, часто является причиной застоя крови и отека легких. В результате постоянной перегрузки сердца, особенно из-за нарастающего с возрастом застоя крови в легочных капиллярах, большинство пациентов с открытым артериальным протоком умирают от сердечной недостаточности в возрасте 20–40 лет.

Тоны сердца при открытом артериальном протоке

У новорожденных с открытым артериальным протоком патологические шумы сердца обычно не выслушиваются, потому что кровоток в артериальном протоке чаще всего недостаточный,

чтобы вызывать дополнительный звук. Однако у детей в возрасте 1–3 лет начинает выслушиваться грубый «дующий» шум в области легочной артерии (фонокардиограмма E на **рис. 23–3**). Шум усиливается во время систолы, когда давление в аорте растет, и становится гораздо слабее во время диастолы, когда аортальное давление понижается. Такой шум называют *машинным шумом*, поскольку он, нарастая и убывая, напоминает шум поезда в тоннеле.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение открытого артериального протока технически провести достаточно просто: нужно подготовить лигатуры, рассечь проток и перевязать оба его конца. Это одна из первых успешных операций, проведенных на сердце.

ТЕТРАДА ФАЛЛО — СБРОС КРОВИ СПРАВА НАЛЕВО

Тетрада Фалло представлена на **рис. 23–5**. Это самый распространенный тип «синего» порока сердца. Большая часть крови течет, минуя легкие, поэтому в аорту поступает в основном венозная кровь с низким содержанием кислорода. Это состояние характеризуется четырьмя признаками.

1. Аорта берет начало чаще от правого желудочка, чем от левого, или располагается над

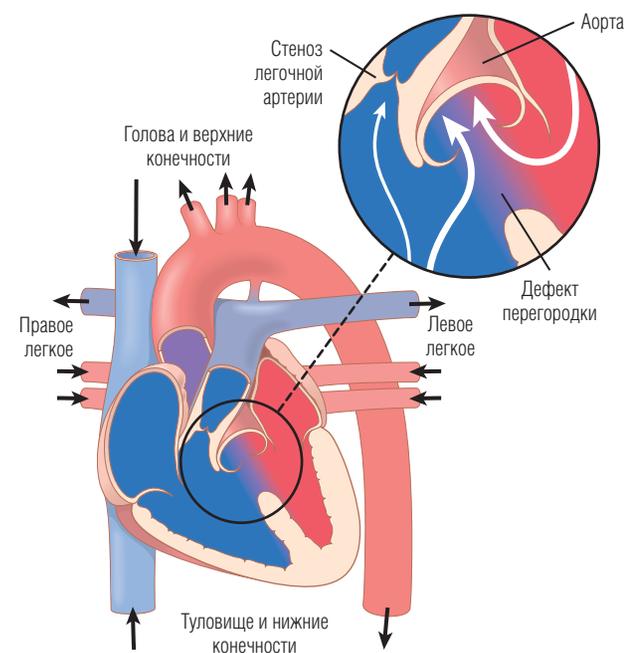


Рис. 23–5

Тетрада Фалло. Синим цветом показано, что большая часть венозной крови поступает из правого желудочка в аорту, минуя легкие

- отверстием в межжелудочковой перегородке, как показано на **рис. 23–5**, и получает кровь из обоих желудочков.
2. Наблюдается стеноз легочной артерии, поэтому в легкие из правого желудочка поступает очень мало крови. Большая часть крови направляется прямо в аорту, минуя легкие.
 3. Кровь из левого желудочка через отверстие в межжелудочковой перегородке направляется в правый желудочек, а затем в аорту (или прямо в аорту, если она расположена над отверстием).
 4. Поскольку правый желудочек должен перекачивать большой объем крови в аорту, где давление высокое, его стенка гипертрофирована, а сам желудочек увеличен.

Изменения гемодинамики

Серьезные нарушения гемодинамики при тетраде Фалло создает сброс венозной крови в аорту, минуя легкие. Около 75% венозной крови с низким содержанием кислорода поступает в аорту прямо из правого желудочка.

Диагноз «тетрада Фалло» ребенку ставят на основании следующих признаков: (1) выраженный *цианоз* кожных покровов; (2) высокое систолическое давление в правом желудочке при катетеризации сердца; (3) характерные изменения контуров сердца при радиологическом исследовании, связанные с увеличением правого желудочка; (4) выявляемый на ангиограмме патологический кровоток через отверстие в межжелудочковой перегородке и далее в аорту, расположенную над этим отверстием (и слабый ток крови в стенозированную легочную артерию).

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение тетрады Фалло обычно бывает успешным. Во время операции производят расширение легочной артерии, ушивание дефекта в межжелудочковой перегородке и реконструкцию аорты. Если операция проведена успешно, средняя продолжительность жизни больного вместо 3–4 лет увеличивается до 50 и более лет.

АППАРАТ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Практически невозможно устранить внутрисердечный дефект хирургическим путем, если сердце продолжает сокращаться, поэтому во время операций применяют различные *системы «сердце–легкие»*, которые временно заменяют сердце и легкие больного.

Такие системы называют *аппаратами искусственного кровообращения*. Аппарат состоит из насоса и устройства для оксигенации крови. Мо-

жет быть использован любой насос, не вызывающий гемолиз.

Для оксигенации крови используют следующие методы: (1) насыщение крови пузырьками с кислородом и удаление их перед вливанием крови больному; (2) насыщение капель крови, падающих в атмосфере кислорода на поверхность пластиковых полос; (3) пропускание крови над поверхностью вращающихся дисков; (4) пропускание крови между тонкими мембранами или по тонким трубочкам, пронизаемым для кислорода и двуокиси углерода.

У всех этих методов есть масса недостатков: вызывают гемолиз, образование мелких кровяных сгустков, пузырьков кислорода и других эмболов, не обеспечивают достаточного насыщения кислородом, требуют большого количества крови и введения гепарина. Гепарин предотвращает свертывание крови в экстракорпоральной системе, но в то же время препятствует нормальному гемостазу во время хирургических процедур. Однако, несмотря на все эти недостатки, аппарат искусственного кровообращения помогает больным выжить, пока проводят хирургическое вмешательство на остановленном сердце.

ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ПРИ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Гипертрофия миокарда является наиболее важным механизмом адаптации сердца к повышенным нагрузкам. Нагрузкой может быть и повышенное давление в сосудах, куда сердце перекачивает кровь, и увеличенный сердечный выброс, который требует усиленной насосной функции миокарда. Одни кардиологи полагают, что гипертрофию вызывает увеличение силы сокращения сердечной мышцы; другие считают, что причиной гипертрофии является увеличение интенсивности метаболизма в кардиомиоцитах.

Независимо от того, кто из них прав, можно приблизительно рассчитать степень гипертрофии каждой камеры сердца, умножив выброс желудочка на давление, против которого желудочек перекачивает кровь. Гипертрофия миокарда при врожденных и приобретенных пороках сердца иногда приводит к увеличению массы сердца до 800 г вместо нормальной массы 300 г.

Неблагоприятное влияние поздних стадий гипертрофии сердца. Основной причиной гипертрофии сердца является гипертензия, однако к увеличению массы сердца могут приводить почти все виды сердечной патологии, включая врожденные и приобретенные болезни клапанов.

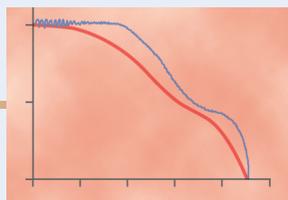
Физиологическая гипертрофия сердца развивается главным образом как компенсаторный ответ на увеличение нагрузки, что необходимо

для поддержания сердечного выброса в условиях патологически сниженной насосной функции миокарда. Однако чрезмерная гипертрофия может привести к сердечной недостаточности по нескольким причинам. Во-первых, рост коронарных сосудов не происходит в той же степени, в какой увеличивается масса миокарда. Во-вторых, в сердечной мышце часто развивается фиброз, особенно в субэндокардиальных слоях, где уровень коронарного кровотока низкий и где фиброзная ткань замещает дегенерирующие мышечные волокна.

Таким образом, диспропорция между мышечной массой и коронарным кровотоком ведет к относительной недостаточности кровотока и развитию ишемии гипертрофированного миокарда. Вот почему гипертрофия сердечной мышцы, связанная с болезнями клапанов сердца, часто сопровождается приступами острой боли в области сердца. Кроме того, расширение сердца увеличивает риск развития аритмий, которые в свою очередь ведут к дальнейшему нарушению функций сердца и внезапной смерти от фибрилляции желудочков.

Литература

- Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation* 128:388, 2013.
- Carabello BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 52:319, 2008.
- Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res* 112(4):707, 2013.
- Gould ST, Sriganapalan S, Simmons CA, Anseth KS. Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circ Res* 113:186, 2013.
- Kari FA, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F. Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: background, principles, and outcomes. *Circulation* 128:854, 2013.
- Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res* 113:223, 2013.
- Manning WJ. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. *JAMA* 310:1490, 2013.
- Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 379:953, 2012.
- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 381:242, 2013.
- McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 4:240, 2004.
- Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. *Circulation* 117:1228, 2008.
- Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Semin Perinatol* 36:146, 2012.
- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions. *Circulation* 117:1090, 2008.
- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease. *Circulation* 117:1340, 2008.
- Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res* 113:198, 2013.
- Yuan S, Zaidi S, Brueckner M. Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. *Curr Opin Genet Dev* 23:352, 2013.
- Zaid RR, Barker CM, Little SH, Nagueh SF. Pre- and post-operative diastolic dysfunction in patients with valvular heart disease: diagnosis and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 62:1922, 2013.



Циркуляторный шок и физиологические основы протившоковой терапии

Циркуляторный шок проявляется недостаточным снабжением кровью органов и тканей, что ведет к нарушениям функций и структур клеток, связанным с дефицитом кислорода и питательных веществ. Поскольку сердечно-сосудистая система (сердечная мышца, стенки кровеносных сосудов, сосудодвигательный центр и др.) сама страдает от недостаточного кровоснабжения, циркуляторный шок, однажды начавшись, стремительно развивается и становится опасным для жизни.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ЦИРКУЛЯТОРНОГО ШОКА

ЦИРКУЛЯТОРНЫЙ ШОК, ВЫЗВАННЫЙ УМЕНЬШЕНИЕМ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Чаще всего шок развивается в результате уменьшения сердечного выброса. Следовательно, все факторы, которые вызывают резкое снижение сердечного выброса, могут привести к развитию циркуляторного шока. Особую опасность представляют две группы факторов.

1. *Болезни сердца, снижающие способность сердца перекачивать кровь.* Это в первую очередь *инфаркт миокарда*, а также *токсическое поражение миокарда*, *тяжелые пороки клапанов сердца*, *аритмии* и др. Циркуляторный шок, который развивается в результате уменьшения сердечного выброса, называют *кардиогенным шоком*. Он подробно описан в [главе 22](#), где также подчеркивается, что примерно 70% больных, у которых развился кардиогенный шок, не выживают.
2. *Факторы, уменьшающие венозный возврат крови к сердцу*, также снижают сердечный выброс, поскольку сердце не может перекачивать кровь, которая к нему не возвращается. Самая распространенная причина уменьше-

ния венозного возврата — это уменьшение объема циркулирующей крови. Венозный возврат уменьшается и при *снижении сосудистого тонуса*, особенно венозного отдела сосудистого русла, а также при *обструкции сосудов*, особенно крупных вен, обеспечивающих венозный возврат.

ЦИРКУЛЯТОРНЫЙ ШОК, НЕ СВЯЗАННЫЙ С УМЕНЬШЕНИЕМ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Иногда циркуляторный шок может развиваться у человека с нормальным и даже повышенным сердечным выбросом. Это может произойти в результате: (1) *высокой интенсивности метаболизма*, когда *нормальный сердечный выброс оказывается недостаточным*; (2) *нарушений местного кровотока в тканях*, когда *большая часть сердечного выброса проходит по шунтирующим сосудам*, не участвующим в снабжении тканей кислородом и питательными веществами.

Специфические причины шока обсуждаются в этой главе далее. Здесь же подчеркнем, что все они приводят к *нарушению адекватного снабжения жизненно важных органов и тканей кислородом и питательными веществами*, а также к *накоплению в этих тканях продуктов клеточного метаболизма*.

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПРИ РАЗВИТИИ ЦИРКУЛЯТОРНОГО ШОКА

По мнению многих врачей, уровень артериального давления является показателем адекватного состояния гемодинамики. Однако артериальное давление может ввести врача в заблуждение. Например, больной может находиться в состоя-

нии тяжелого шока, в то время как его артериальное давление все еще удерживается на нормальном уровне благодаря мощным нервным рефлексам, которые предотвращают падение давления. И наоборот, артериальное давление может снизиться в 2 раза по сравнению с нормой, а кровоснабжение органов и тканей еще остается нормальным, и шок не развивается.

В большинстве случаев развития шока, особенно при тяжелой кровопотере, артериальное давление уменьшается вместе со снижением сердечного выброса, хотя и не так сильно.

НАРУШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ — ПОСЛЕДСТВИЯ ЦИРКУЛЯТОРНОГО ШОКА

Когда развитие циркуляторного шока достигает критической стадии, то сам шок, независимо от причины, его вызвавшей, приводит к *еще более выраженным расстройствам*.

Так, недостаточное кровоснабжение вызывает нарушения функционального состояния тканей, в т.ч. тканей сердца и сосудистой системы. Это приводит к еще большему снижению сердечного выброса, увеличению тяжести циркуляторного шока, снижению кровотока в тканях — и так далее до летального исхода. На этой стадии циркуляторного шока мы специально остановимся в дальнейшем, т.к. предотвратить смерть может правильное, физиологически обоснованное лечение.

СТАДИИ ЦИРКУЛЯТОРНОГО ШОКА

Поскольку проявления циркуляторного шока меняются в зависимости от тяжести процесса, в развитии шока можно выделить три основные стадии.

1. *Непрогрессирующая стадия* (иногда ее называют *компенсированной стадией*), во время которой компенсаторные механизмы системы кровообращения могут привести к полному восстановлению нормальной гемодинамики без лечебной помощи.
2. *Прогрессирующая стадия*, во время которой в отсутствие медицинской помощи циркуляторный шок становится все более тяжелым и приводит к смерти.
3. *Необратимая (терминальная) стадия*, во время которой циркуляторный шок настолько выражен, что никакие из известных методов лечения не могут спасти жизнь больного.

Далее обсудим стадии циркуляторного шока, вызванного уменьшением объема крови в организме, и разберем основные механизмы развития циркуляторного шока. Затем обратим внимание на специфические проявления циркуляторного шока, вызванного другими причинами.

ГИПОВОЛЕМИЧЕСКИЙ ШОК

Гиповолемиа — это уменьшение объема крови. Причиной гиповолемического шока чаще всего бывает кровопотеря, которая приводит к *уменьшению среднего системного давления наполнения* в системе кровообращения. В результате уменьшается венозный возврат, снижается сердечный выброс, и развитие гиповолемического шока становится неминуемым.

ЗАВИСИМОСТЬ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОТ ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ

На **рис. 24–1** показано изменение сердечного выброса и артериального давления, которое произошло через 30 мин после кровопотери. Потеря 10% объема крови практически не оказывает влияния на сердечный выброс и артериальное давление. Однако потеря большего количества крови уменьшает в первую очередь сердечный выброс, затем несколько позже — артериальное давление. Потеря 40–45% общего объема крови снижает оба показателя до нуля.

Роль симпатических рефлексов в поддержании артериального давления во время шока. Уменьшение артериального давления в результате кровопотери, как и уменьшение давления в легочной артерии и венах грудной полости, вызывает развитие мощных симпатических рефлексов. Рефлексы возникают в основном при изменении стимуляции барорецепторов и других сосудистых рецепторов растяжения (см. главу 18). Падение давления вызывает стимуляцию суживающих симпатических нервов, в результате формируются три важнейшие ответные реакции: (1) сужение артериол и увеличение общего периферического сосудистого сопротивления; (2) суже-

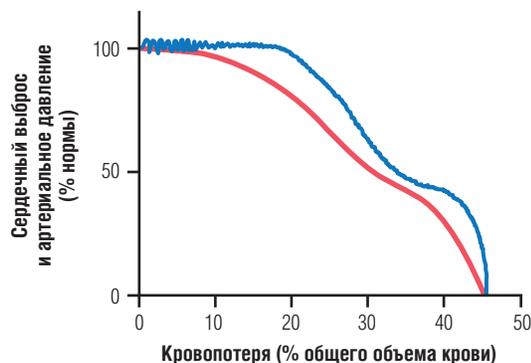


Рис. 24–1

Влияние кровопотери на сердечный выброс (красная кривая) и артериальное давление (синяя кривая)

ние вен и венозных депо крови и обеспечение нормального венозного возврата, несмотря на уменьшение объема крови; (3) резкая активация сердечной деятельности. Так, частота сердечных сокращений может увеличиваться от нормального уровня 72 уд/мин до 160–180 уд/мин.

Значение симпатических рефлекторных механизмов. При отсутствии симпатических рефлексов потеря всего лишь 15–20% объема крови в течение 30 мин приводит к смерти человека. Если симпатические рефлексы включаются в компенсацию последствий кровопотери, то человек может перенести потерю и 30–40% объема крови. Другими словами, симпатические рефлексы обеспечивают выживание человека при кровопотере в 2 раза большей, чем при отсутствии этих рефлексов.

Значение симпатических рефлексов в поддержании артериального давления намного больше, чем в поддержании сердечного выброса. Обратившись еще раз к рис. 24–1, отметим, что у человека в результате кровопотери артериальное давление удерживается на нормальном уровне дольше, чем сердечный выброс. Причина этого заключается в том, что симпатические рефлексы имеют большее значение для поддержания артериального давления, чем для поддержания сердечного выброса. Рефлексы повышают артериальное давление главным образом за счет увеличения общего периферического сосудистого сопротивления, практически не влияющего на сердечный выброс. Однако сужение вен под действием симпатических нервов предотвращает слишком быстрое снижение сердечного выброса и венозного возврата, что играет определенную роль и в поддержании артериального давления.

Особый интерес представляет второе плато на кривой артериального давления на уровне примерно 50 мм рт. ст. (см. рис. 24–1). Оно является результатом активации ответа центральной нервной системы (ЦНС) на ишемию — механизма, который приводит к максимальной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, когда головной мозг начинает страдать от дефицита кислорода или от избытка двуокси углерода (см. главу 18). Ответ ЦНС на ишемию можно назвать последней «линией обороны», на которой симпатические рефлексы пытаются удержать артериальное давление от дальнейшего падения.

Поддержание коронарного кровотока и мозгового кровотока с помощью рефлексов. Поддержание нормального уровня артериального давления при снижении сердечного выброса имеет важное значение для сохранения кровотока через коронарную и мозговую сосудистые системы. Симпатическая стимуляция не вызывает значительного сужения ни мозговых, ни сердечных сосу-

дов. Дело в том, что ауторегуляция местного кровотока в сосудистых системах мозга и сердца выражена в наибольшей степени, что и предотвращает резкое снижение кровотока этих органов в условиях падения артериального давления. Следовательно, кровоток мозга и сердца поддерживается на нормальном уровне до тех пор, пока среднее артериальное давление не окажется ниже 70 мм рт. ст., в то время как в других органах кровоток уменьшается в 3 и даже в 4 раза по сравнению с нормой за счет выраженного сужения сосудов.

НЕПРОГРЕССИРУЮЩАЯ И ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ СТАДИИ ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ШОКА

На рис. 24–2 представлены результаты экспериментов, показывающие влияние острой кровопотери разной степени тяжести на дальнейшее изменение артериального давления. Животным проводили кровопускание до тех пор, пока давление не снижалось до определенного уровня. Все животные, у которых давление резко падало до уровня не ниже 45 мм рт. ст. (группы I, II и III), в дальнейшем выживали. Выздоровление было быстрым, если давление снижалось незначительно (группа I), и развивалось гораздо медленнее, если давление снижалось почти до 45 мм рт. ст. (группа III). Если же артериальное давление падало ниже 45 мм рт. ст. (группы IV, V и VI), все животные погибали, хотя многие из них находились между жизнью и смертью в течение нескольких часов.

Результаты эксперимента показывают, что нормальная гемодинамика может восстановиться, если кровопотеря не превышает некоторого критического объема крови. Если же кровопотеря хотя бы на несколько миллилитров превышает этот критический объем, она становится несовместимой с жизнью. Таким образом, потеря крови в объеме, превышающем критический, вызывает прогрессирующий шок. Это зна-

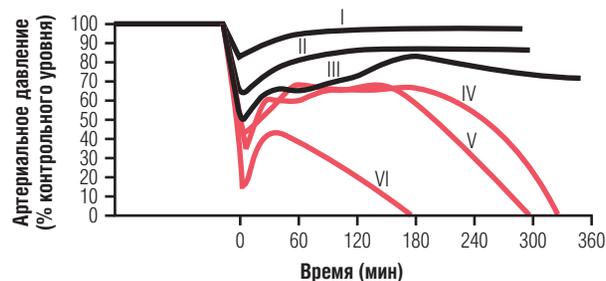


Рис. 24–2

Изменение артериального давления у животных после острой кровопотери разной степени тяжести. Кривая каждой группы (I, II, III, IV, V, VI) обобщает данные, полученные у 6 животных

чит, что сам шок приводит к еще более тяжелому шоку — и формируется порочный круг, который неминуемо ведет к смерти.

Непрогрессирующая стадия

Если шок недостаточно глубок, чтобы приобрести прогрессирующий характер, гемодинамика восстанавливается, и человек выживает. В этом случае шок называют *непрогрессирующим* (*компенсированным*). Это значит, что симпатические рефлексы и другие компенсаторные факторы оказываются достаточными, чтобы предотвратить дальнейшие нарушения кровообращения.

Факторы, способствующие выживанию человека в условиях умеренного шока, являются по сути механизмами отрицательной обратной связи, действие которых направлено на возвращение сердечного выброса и артериального давления к нормальному уровню.

1. *Барорецепторный рефлекс* способствует симпатической стимуляции системы кровообращения.
2. *Ответ ЦНС на ишемию* приводит к еще большей симпатической стимуляции всех отделов сердечно-сосудистой системы, но он активируется только тогда, когда артериальное давление падает ниже 50 мм рт. ст.
3. *Обратная релаксация напряжения* вызывает сокращение кровеносных сосудов при уменьшении в них объема крови, что нормализует степень наполнения сосудов кровью.
4. *Увеличение секреции ренина почками с образованием ангиотензина II* приводит к сужению периферических мелких артерий и артериол, а также к задержке соли и воды почками, таким образом препятствуя прогрессированию шока.
5. *Увеличение секреции задней долей гипофиза вазопрессина* приводит к сужению периферических артериол и вен, а также к значительной задержке воды почками.
6. *Увеличение секреции надпочечниками адралина и норадралина* приводит к сужению периферических артериол и вен, а также увеличивает частоту сердечных сокращений.
7. *Компенсаторные механизмы возвращают объем крови к нормальному уровню*. К компенсаторным механизмам относятся абсорбция большого количества жидкости в желудочно-кишечном тракте, абсорбция жидкости в кровеносные капилляры из интерстициальных пространств организма, задержка соли и воды почками, формирование чувства жажды и увеличение потребности в соли, что заставляет человека пить воду и потреблять соленую пищу.

Симпатические рефлексы и секреция катехоламинов надпочечниками вызывают быстрые изменения сердечно-сосудистой системы, на-

правленные на выживание организма, поскольку достигают максимального эффекта уже через 30 сек (или несколько минут) от начала кровотечения.

Ангиотензин и вазопрессин, как и механизм обратной релаксации напряжения, которые вызывают сужение кровеносных сосудов и выброс крови из венозных депо, требуют от 10 мин до 1 час для полного развития ответной реакции. Однако их вклад в повышение артериального давления и среднего системного давления незначителен, а следовательно, в увеличение венозного возврата чрезвычайно велик.

И наконец, восстановление объема крови путем абсорбции жидкости из интерстициального пространства, дополнительного количества воды и соли из желудочно-кишечного тракта, на что затрачивается от 1 до 48 час, также способствует выживанию, т.к. препятствует развитию тяжелой, прогрессирующей стадии шока.

Прогрессирующая стадия

На **рис. 24–3** показаны механизмы положительной обратной связи, которые неуклонно снижают сердечный выброс, что приводит к развитию прогрессирующего шока. Наиболее важные механизмы положительной обратной связи следующие.

Угнетение сердечной деятельности. При падении артериального давления *коронарный кровоток становится ниже уровня, необходимого для адекватного снабжения миокарда*. Развивается слабость сердечной мышцы, что ведет к снижению сердечного выброса. Таким образом формируется положительная обратная связь, при которой шок становится все тяжелее.

На **рис. 24–4** представлены кривые сердечного выброса, полученные в экспериментах на животных и экстраполированные на сердце человека. Кривые демонстрируют прогрессирующее поражение сердца через определенные промежутки времени от начала развития шока. Кровопотеря у анестезированных животных продолжалась до тех пор, пока артериальное давление не снизилось до 30 мм рт. ст. В дальнейшем этот уровень давления поддерживали кровопусканием либо переливанием крови. Обратите внимание на вторую кривую, которая показывает, что поражение сердца в первые 2 час было незначительным. Однако через 4 час сердечный выброс уменьшился уже на 40%, затем быстро, в течение последнего часа эксперимента (после 4-часового снижения коронарного кровотока), сердечная мышца пришла в состояние полного угнетения.

Итак, главным в патогенезе прогрессирующего гиповолемического шока или шока любого другого происхождения является развивающееся-

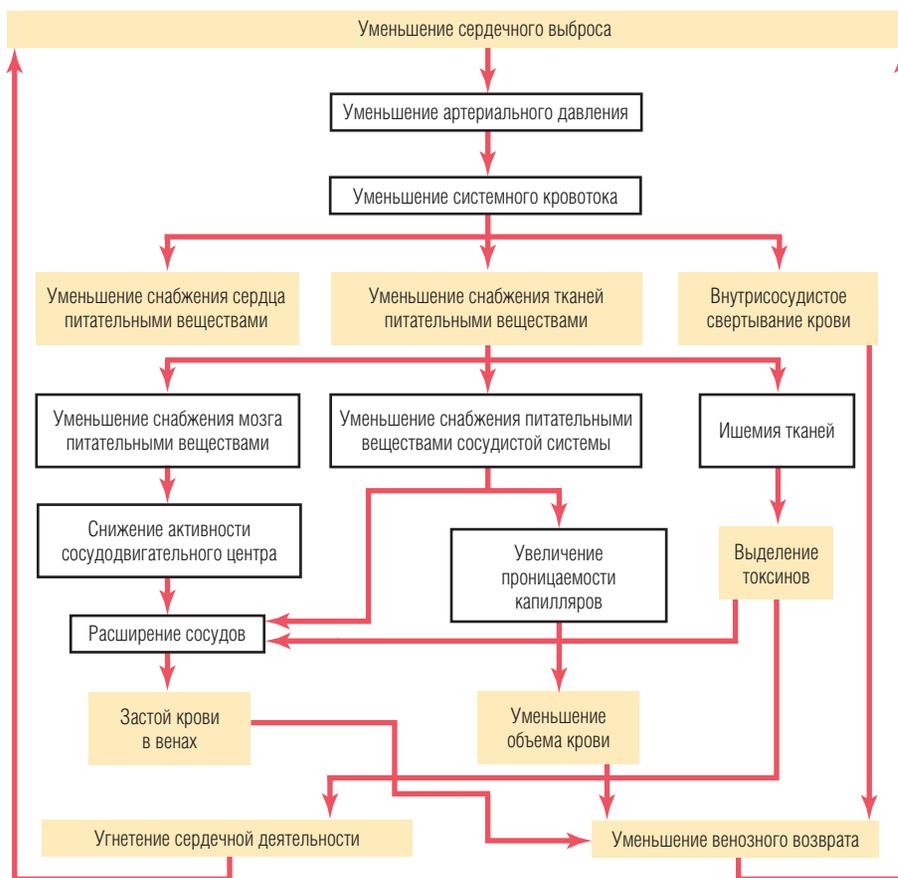


Рис. 24–3

Механизмы положительной обратной связи, которые приводят к прогрессирующему шоку

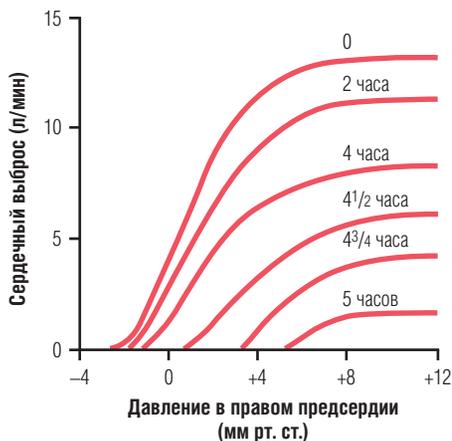


Рис. 24–4

Кривые сердечного выброса, характеризующие деятельность сердца через определенные промежутки времени от начала гиповолемического шока (кривые получены путем экстраполяции на сердце человека результатов экспериментов, проведенных J.W. Crowell на животных)

сы угнетение сердца. На ранних стадиях шока это незначительно влияет на состояние больного, т.к. в первые часы шока поражение сердца не является тяжелым. Кроме того, у сердца есть

значительные резервные возможности, благодаря которым здоровое сердце способно перекачивать на 300–400% больше крови, чем нужно для адекватного снабжения органов и тканей. Однако на поздних стадиях шока поражение сердца становится наиболее важным фактором, приводящим к тяжелому, прогрессирующему шоку и смерти.

Сосудистая недостаточность. На ранних стадиях шока проявляются различные сердечные и сосудистые рефлексы, связанные с повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Как уже упоминалось, они предотвращают раннее снижение сердечного выброса, а особенно — падение артериального давления. Однако наступает момент, когда снижение кровоснабжения сосудодвигательного центра приводит к полному угнетению активности головного мозга. Например, *полная остановка мозгового кровообращения в течение первых 4–8 мин* приводит к максимальной активности всех симпатических нервных центров, но через 10–15 мин сосудодвигательный центр приходит в состояние полного угнетения и симпатическая стимуляция резко снижается. К счастью, сосу-

додвигательный центр на ранних стадиях шока продолжает нормально функционировать, пока артериальное давление остается выше 30 мм рт. ст.

Блокада мелких кровеносных сосудов. Со временем развивается блокада многочисленных мельчайших кровеносных сосудов системы кровообращения, что также способствует прогрессированию шока. Начальным проявлением такой блокады является резкое замедление кровотока в микрососудах. Поскольку тканевой метаболизм продолжается, несмотря на низкий уровень кровотока, большое количество угольной кислоты и молочной кислоты продолжает поступать из клеток в местные кровеносные сосуды, что вызывает развитие местного ацидоза.

Кислоты и другие вещества, поступающие в кровь из ишемизированных тканей, вызывают агглютинацию клеток крови и образование мелких кровяных сгустков, что приводит к окклюзии мелких сосудов. Даже если этого не происходит, способность клеток склеиваться друг с другом затрудняет движение крови в микроциркуляторном русле, что называют *сгущением крови*, т.е. *нарушением реологических свойств крови*.

Увеличение проницаемости капилляров. После нарушения капиллярного кровотока, длящегося несколько часов, снижение содержания кислорода и питательных веществ в капиллярах приводит к увеличению проницаемости стенки микрососудов, и значительное количество жидкости начинает поступать из капилляров в ткани. Это приводит к еще большему снижению объема крови и сердечного выброса, что утяжеляет состояние шока. Капиллярная гипоксия вызывает увеличение проницаемости капилляров только на поздних стадиях продолжающегося шока.

Выделение токсических веществ ишемизированными тканями. Полагают, что ткани, страдающие от ишемии, выделяют такие токсические вещества, как гистамин, серотонин и ферменты, ускоряющие деструктивные изменения сердечно-сосудистой системы. Экспериментальные исследования показали, что для развития некоторых видов шока имеет значение по крайней мере одно токсическое вещество — *эндотоксин*.

Угнетение сердечной деятельности, вызванное эндотоксином. Эндотоксин выделяется из погибших грамположительных бактерий в тонком кишечнике. Снижение кровотока в кишечнике часто приводит к резкому усилению образования этого токсина и всасывания его из просвета кишечника в кровь. Циркулирующий в крови эндотоксин усиливает клеточный метаболизм, в то время как кровоснабжение клеток снижено. Его специфическое воздействие на сердечную мышцу вызывает *угнетение сердечной деятельности*.

Эндотоксин играет главную роль в развитии некоторых видов шока, особенно септического, который описан далее в этой главе.

Генерализованное поражение клеток. Поскольку тяжесть шока усугубляется, в организме появляется множество признаков генерализованного поражения клеток. Один орган — *печень* — подвергается особенно сильному неблагоприятному воздействию шока (**рис. 24–5**). В основном это связано с дефицитом кислорода и питательных веществ, необходимых для поддержания нормальной интенсивности метаболизма в клетках печени, а частично вызвано высокой чувствительностью гепатоцитов к действию сосудистых токсинов и метаболических факторов, которые появляются в результате шока.

В большинстве тканей организма обнаруживают следующие типичные нарушения.

1. Резко снижается эффективность активного транспорта ионов натрия (Na^+) и ионов калия (K^+) через клеточные мембраны. В результате ионы натрия и хлора (Cl^-) накапливаются в клетках, а ионы калия их покидают. Кроме того, начинается клеточное набухание.
2. Происходит резкое угнетение активности митохондриальных процессов в клетках печени, а также в клетках многих других тканей организма.
3. В клетках многих тканей начинается распад лизосом и выход в цитоплазму лизосомальных ферментов *гидролаз*, которые вызывают разрушение клеточных структур.

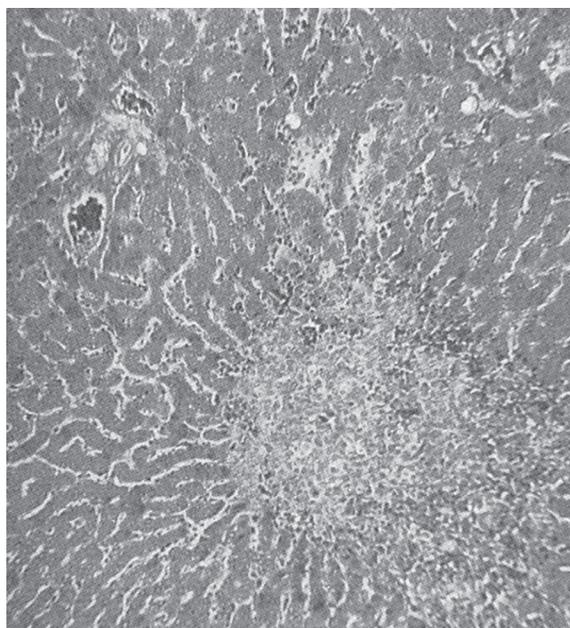


Рис. 24–5

Участок некроза в центральной части печеночной дольки при тяжелом циркуляторном шоке (предоставлено J.W. Crowell)

4. На поздних стадиях шока в клетках происходит резкое снижение метаболизма таких питательных веществ, как глюкоза. Угнетается и действие многих гормонов, в частности практически полностью ингибируется действие инсулина.

Перечисленные нарушения внутриклеточных процессов приводят к тяжелому повреждению многих органов и тканей организма, особенно: (1) *печени*, с угнетением основных метаболических и дезинтоксикационных функций; (2) *легких*, с развитием отека легких и уменьшением оксигенации крови; (3) *сердца*, с резким снижением сократительной функции миокарда.

Некроз тканей при тяжелом шоке. Не все клетки организма одинаково страдают от шока, т.к. одни ткани лучше снабжаются питательными веществами, чем другие. Например, клетки, расположенные вблизи артериальной части капилляра, находятся в лучших условиях, чем клетки, расположенные вблизи венозной части капилляра. Следовательно, наибольший дефицит питательных веществ ожидается в зоне, окружающей венозную часть капилляра. На **рис. 24–5** можно увидеть зону некроза в центральной части печеночной дольки, т.е. в той части дольки, которая последней получает кровь, протекающую по печеночному синусоиду.

Подобные точечные повреждения можно обнаружить и в сердечной мышце, хотя она не имеет такой строго повторяющейся структуры, как ткань печени. Тем не менее повреждения миокарда играют важную роль в развитии необратимой стадии шока. Структурные повреждения обнаруживаются также в почках, особенно в эпителии почечных канальцев, что приводит к развитию почечной недостаточности и смерти от уремии. Ишемические повреждения легочной ткани приводят к развитию *респираторного дистресс-синдрома* и смерти.

Ацидоз при шоке. Метаболические расстройства, которые происходят в тканях во время шока, вызывают развитие ацидоза. Он развивается в результате дефицита кислорода в тканях и снижения эффективности окислительного метаболизма питательных веществ. Клетки начинают использовать энергию, которая высвобождается благодаря анаэробному гликолизу, вследствие этого в крови накапливается *избыток молочной кислоты*. Кроме того, при снижении кровотока в тканях нарушается нормальный процесс удаления двуокиси углерода. Двуокись углерода в клетках взаимодействует с водой, образуя большое количество угольной кислоты, которая вступает в реакцию с другими внутриклеточными веществами, что приводит к накоплению различных кислых продуктов. Итак, еще одним повреждающим действием шока является мест-

ный и генерализованный ацидоз, способствующий дальнейшему прогрессированию шока.

Повреждение тканей при шоке по механизму положительной обратной связи. Все факторы, которые способствуют прогрессированию шока, представляют собой *механизмы положительной обратной связи*. Это значит, что каждый раз, когда степень шока усиливается, это приводит к еще большему усилению шока. Однако положительная обратная связь не всегда приводит к формированию *порочного круга*. Его формирование зависит от интенсивности положительной обратной связи. При умеренном шоке механизмы отрицательной обратной связи (симпатические рефлексы, механизм обратной релаксации напряжения, абсорбция жидкости из интерстициального пространства в кровь и др.) легко преодолевают действие положительной обратной связи и таким образом способствуют выздоровлению. Однако при тяжелой степени шока разрушительные механизмы положительной обратной связи становятся все сильнее, вызывая такое стремительное и глубокое повреждение сердечно-сосудистой системы, что нормальный контроль гемодинамики с участием отрицательной обратной связи не в состоянии вернуть сердечный выброс к нормальному уровню.

Возвращаясь к механизмам положительной обратной связи и порочного круга, изложенным в **главе 1**, необходимо понять, почему существует *критический уровень* сердечного выброса: человек выживает, если во время шока сердечный выброс остается выше критического уровня, и неминуемо гибнет в противоположной ситуации, т.к. сердечный выброс ниже критического уровня способствует формированию порочного круга.

НЕОБРАТИМАЯ СТАДИЯ ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ШОКА

На определенной стадии прогрессирующего шока переливание крови и другие методы лечения уже не могут спасти жизнь человека. Можно сказать, что человек находится на *необратимой стадии шока*. На этой стадии интенсивная терапия иногда может поднять артериальное давление и сердечный выброс до нормальных уровней, но только на короткий срок: разрушительные процессы в системе кровообращения продолжают и неминуемо приводят к смерти в срок от нескольких минут до нескольких часов.

На **рис. 24–6** показано, что переливание крови на необратимой стадии шока вызывает увеличение сердечного выброса (а также артериального давления) до почти нормального уровня. Однако сердечный выброс вновь начинает падать, и последующие переливания крови дают все мень-

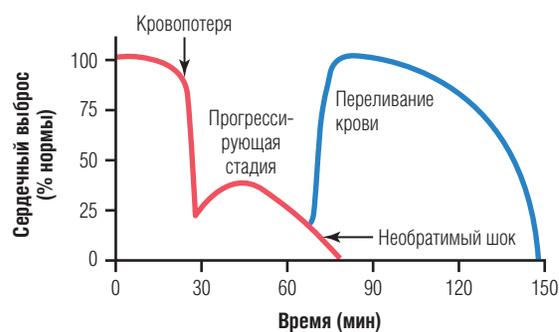


Рис. 24–6

Переливание крови на необратимой стадии шока

ший и меньший эффект. Многочисленные дегенеративные изменения, которые к этому времени уже произошли в клетках сердечной мышцы, делают ее неспособной немедленно увеличить силу сокращения и восстановить насосную функцию. Кроме того, слишком много органов и тканей оказались поврежденными, слишком много разрушающих ферментов выделилось в межклеточную жидкость, развился сильный ацидоз. Эти и другие деструктивные процессы в организме продолжают нарастать, поэтому даже кратковременная нормализация сердечного выброса не способна остановить патологический процесс и сделать его обратимым. Таким образом, на необратимой стадии шока больной умирает, несмотря на то что интенсивная терапия может на некоторое время вернуть сердечный выброс к норме.

Истощение запасов макроэргических фосфатов на необратимой стадии шока. Запас макроэргических фосфатов в тканях организма, особенно в печени и сердце, при тяжелом шоке существенно снижается. В первую очередь полностью используется весь запас *фосфокреатина*; почти весь запас *аденозинтрифосфата* расщепляется до *аденозиндифосфата*, *аденозинмонофосфата* и, наконец, до *аденозина*. Большая часть аденозина диффундирует из клеток в циркулирующую кровь и превращается в мочевую кислоту — вещество, которое клетки не могут использовать для восстановления аденозинфосфатной системы. Новый аденозин должен синтезироваться со скоростью, равной всего 2% нормальной внутриклеточной концентрации в час, однако при истощении запасов макроэргических фосфатов восстановить их очень трудно.

Таким образом, наиболее опустошительным и, возможно, наиболее важным в развитии заключительной, летальной стадии шока является истощение внутриклеточного запаса макроэргических фосфатов.

ГИПОВОЛЕМИЧЕСКИЙ ШОК, СВЯЗАННЫЙ С УМЕНЬШЕНИЕМ ОБЪЕМА ПЛАЗМЫ

Потеря плазмы (даже без потери эритроцитов) может привести к уменьшению общего объема крови и развитию гиповолемического шока — такого же, как и при тяжелой кровопотере.

Уменьшение объема плазмы может быть вызвано следующими причинами.

1. *Кишечная непроходимость* часто приводит к значительному уменьшению объема плазмы. Растяжение кишечника вследствие непроходимости частично блокирует венозный кровоток в кишечной стенке, что ведет к увеличению давления в местных капиллярах. Это, в свою очередь, способствует фильтрации жидкости из капилляров в просвет кишечника. Поскольку фильтрат содержит большое количество белков, в результате уменьшаются и концентрация белков плазмы крови, и объем плазмы.
2. *Тяжелые ожоги* и другие обширные повреждения кожи вызывают настолько большую потерю плазмы, что ее объем в сосудистом русле заметно уменьшается.

Гиповолемический шок, вызванный потерей плазмы, имеет те же особенности, что и шок, вызванный потерей крови, за исключением одного дополнительного неблагоприятного фактора: увеличение концентрации эритроцитов в оставшейся крови ведет к значительному увеличению вязкости и, следовательно, к сгущению крови и замедлению ее тока.

Потерю жидкости из всех жидкостных сред организма называют *дегидратацией*. Дегидратация так же приводит к уменьшению объема крови и вызывает развитие гиповолемического шока, как и кровопотеря. Причинами такой разновидности шока могут быть: (1) усиленное потоотделение; (2) потеря жидкости при диарее или рвоте; (3) избыточная потеря жидкости при заболеваниях почек; (4) недостаточное потребление воды и соли; (5) нарушение функции коры надпочечников, связанное с уменьшением секреции альдостерона, что приводит к снижению реабсорбции натрия, хлора и воды в почечных канальцах.

ГИПОВОЛЕМИЧЕСКИЙ ШОК, ВЫЗВАННЫЙ ТРАВМОЙ

Одной из наиболее распространенных причин циркуляторного шока является травма. Очень часто шок развивается в результате кровопотери, вызванной травмой, однако он может возникнуть и без кровопотери. Обширные ушибы вызывают повреждение капилляров и усиленное перемещение плазмы из капилляров в тка-

ни. Это приводит к уменьшению объема плазмы в сосудистом русле и развитию гиповолемического шока.

Были предприняты многочисленные попытки выявить роль токсических веществ, выделяющихся из поврежденных тканей, в развитии посттравматического шока, но в опытах с перекрестным кровообращением у животных значенение такого токсического воздействия не подтвердилось.

В заключение можно сказать, что травматический шок является главным образом результатом гиповолемии, хотя определенную роль в его развитии играет сопутствующий нейрогенный шок, связанный со снижением сосудистого тонуса.

НЕЙРОГЕННЫЙ ШОК, СВЯЗАННЫЙ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ЕМКОСТИ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Иногда шок развивается и в отсутствие кровопотери. Если *емкость сосудистой системы* увеличивается многократно, даже нормальный объем крови оказывается недостаточным для адекватного наполнения.

Главная причина — *внезапное снижение сосудистого тонуса*, особенно повсеместное расширение вен. Состояние, которое развивается вследствие этого, называют *нейрогенным шоком*. Роль емкости сосудистой системы в регуляции гемодинамики подробно изложена в [главе 15](#), где подчеркивается, что и увеличение емкости сосудистой системы, и уменьшение объема крови приводит к *снижению среднего системного давления наполнения* и, следовательно, к уменьшению венозного возврата крови к сердцу. Снижение венозного возврата, обусловленное расширением сосудов, называют *венозным застоём* крови.

Причины нейрогенного шока. К основным нейрогенным факторам, которые приводят к снижению сосудистого тонуса, относят следующие.

1. *Глубокая общая анестезия*, которая вызывает угнетение сосудодвигательного центра, приводящее к паралитическому расширению сосудов и развитию нейрогенного шока.
2. *Спинномозговая анестезия* (особенно охватывающая весь спинной мозг), которая вызывает блокаду симпатических нервов, идущих в составе передних корешков, что может привести к развитию нейрогенного шока.
3. *Травмы головного мозга*, которые часто приводят к паралитическому расширению сосудов. У многих пациентов с сотрясением головного мозга или ушибом его базальных отделов развивается глубокий нейрогенный шок. Причиной шока также может стать ишемия головного мозга. В первые несколько минут

ишемия головного мозга вызывает мощную стимуляцию сосудодвигательного центра, сужение сосудов и повышение кровяного давления, однако длительная ишемия (продолжительностью более 5–10 мин) приводит к противоположному эффекту: к полной инактивации сосудодвигательного центра ствола мозга с последующим падением артериального давления и развитием тяжелого нейрогенного шока.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК И ГИСТАМИНОВЫЙ ШОК

Анафилаксия — аллергическое состояние, при котором часто происходит значительное падение сердечного выброса и артериального давления ([см. главу 35](#)). Оно развивается в результате реакций антиген–антитело, которые возникают немедленно вслед за попаданием в кровь антигена, к которому чувствителен человек. В основе анафилактического шока лежит выделение *гистамина* или *гистаминаподобных веществ* базофилами крови и *тучными клетками* перикапиллярных тканей.

Гистамин вызывает: (1) увеличение емкости сосудистой системы за счет расширения вен, что ведет к уменьшению венозного возврата крови к сердцу; (2) расширение артериол, что ведет к падению артериального давления; (3) резкое увеличение проницаемости капилляров, что ведет к быстрому переходу белков и жидкости из капилляров в ткани.

В результате происходит значительное снижение венозного возврата и развивается шок, иногда настолько тяжелый, что человек может умереть буквально через несколько минут.

Внутривенное введение больших доз гистамина вызывает развитие *гистаминового шока*, который характеризуется теми же симптомами, что и анафилактический шок.

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Патологическое состояние, которое издавна известно как *заражение крови*, в настоящее время называют *септическим шоком*. Шок развивается из-за диссеминации бактериальной инфекции, когда инфекционный агент переносится кровью из одной ткани в другую, вызывая воспаление различных органов и интоксикацию.

Существуют различные виды септического шока, обусловленные специфическим действием разных бактерий. В большинстве случаев септический шок ассоциируется с инфицированием грамположительными бактериями и эндотоксинпродуцирующими грамотрицательными бактериями.

Понимание механизмов развития септического шока имеет важное клиническое значение, т.к. он наряду с кардиогенным шоком является наиболее частой причиной смерти больных.

Самыми распространенными причинами септического шока являются:

1. Перитонит, вызванный инфекционным процессом в матке и маточных трубах, в т.ч. после инструментального аборта, выполненного в нестерильных условиях.
2. Перитонит, вызванный повреждением стенки желудочно-кишечного тракта, в т.ч. на фоне кишечного заболевания или в результате ранения.
3. Сепсис, возникший вследствие инфекционного поражения кожи стрептококковой или стафилококковой микрофлорой.
4. Распространенный гангренозный процесс, вызванный специфическим анаэробным возбудителем сначала в периферических тканях, а затем во внутренних органах, особенно в печени.
5. Сепсис, ассоциированный с инфекционным поражением почек и мочевыводящих путей, вызванным чаще всего кишечной палочкой.

Проявления септического шока. Типичные проявления септического шока:

1. Выраженная лихорадка.
2. Повсеместное расширение кровеносных сосудов, особенно в инфицированных тканях.
3. Увеличение сердечного выброса более чем у половины больных, вызванное расширением артериол, которое происходит в связи с общей вазодилатацией, а также в связи с увеличением интенсивности метаболизма под действием бактериальных токсинов и высокой температуры.
4. Изменение реологических свойств крови (т.е. сгущение), вызванное склеиванием эритроцитов в ответ на дегенерацию тканей.
5. Формирование микротромбов в сосудистом русле — состояние, которое называют *диссеминированным внутрисосудистым свертыванием* (ДВС-синдромом). Поскольку в этом процессе принимают участие факторы свертывания, в оставшейся циркулирующей крови отмечается их дефицит. В связи с этим во многих тканях наблюдаются кровотечения, особенно в желудочно-кишечном тракте.

На ранних стадиях септического шока на фоне бактериальной инфекции симптомы циркуляторного коллапса не проявляются. Если инфекционный процесс прогрессирует, происходит вовлечение системы кровообращения за счет как прямого действия инфекционного начала, так и вторичного действия, а именно интоксикации, приводящей к повреждению стенок капилляров и выходу плазмы из капилляров

в ткани. Затем наступает момент, с которого нарушения гемодинамики развиваются таким же образом, как и во время других разновидностей шока. Заключительная стадия септического шока существенно не отличается от заключительной стадии гиповолемического шока, хотя причины этих двух состояний совершенно разные.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОТИВОШОКОВОЙ ТЕРАПИИ

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Переливание крови и плазмы. Если у больного развился шок в результате кровопотери, лучшим методом лечения является переливание цельной крови. Если шок развился в результате уменьшения объема плазмы в организме, например при дегидратации, противошоковым мероприятием может быть введение соответствующих солевых растворов.

Цельная кровь не всегда доступна, особенно в военно-полевых условиях. В таких ситуациях цельную кровь может заменить переливание плазмы, т.к. это приводит к увеличению объема крови и восстановлению гемодинамики. Плазма не может восстановить нормальный гематокрит, однако при адекватном сердечном выбросе организм человека выдерживает уменьшение гематокрита примерно в 2 раза, прежде чем появятся неблагоприятные осложнения.

Таким образом, в условиях неотложной помощи целесообразно вместо цельной крови использовать плазму в терапии гиповолемического шока, а также шока любого другого происхождения.

Иногда плазма также недоступна. В этих случаях применяют различные *заменители плазмы*, которые выполняют такие же гемодинамические функции, что и плазма. Одним из них является раствор декстрана.

Раствор декстрана в качестве заменителя плазмы. Основное требование к раствору, который заменяет плазму, заключается в том, чтобы раствор оставался в кровеносном русле, а не фильтровался в интерстициальное пространство через капиллярные поры. Кроме того, раствор не должен быть токсичным, должен содержать необходимые электролиты, чтобы не нарушать электролитный состав внеклеточной жидкости в организме. Раствор, заменяющий плазму, должен содержать высокомолекулярные вещества, которые создают коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление. Только тогда раствор будет задерживаться в кровеносном русле долго.

Одним из веществ, отвечающих этим требованиям, является *декстран* (специально разработанный полисахарид, состоящий из молекул

глюкозы). Декстран синтезируется особыми бактериями. В промышленном производстве используют метод выращивания бактериальной культуры, причем для синтеза декстрана определенной молекулярной массы нужно создать специальные условия для роста бактерий. Такие молекулы декстрана не проходят через поры в капилляре, следовательно, могут заменить белки плазмы крови, создающие коллоидно-осмотическое давление. Очищенный декстран является настолько малотоксичным веществом, что считается надежным заменителем плазмы.

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОГЕННОГО И АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА СИМПАТОМИМЕТИКАМИ

Симпатомиметиками называют лекарственные препараты, которые воспроизводят эффект симпатической стимуляции. К ним относят *норадреналин*, *адреналин*, а также большое количество препаратов пролонгированного действия.

Симпатомиметические средства особенно необходимы в двух случаях.

1. При *нейрогенном шоке*, когда симпатический отдел вегетативной нервной системы глубоко угнетен. Введение симпатомиметиков компенсирует снижение активности симпатических нервных центров и может полностью восстановить функции системы кровообращения.
2. Для лечения *анафилактического шока*, в развитии которого ведущую роль играет избыток гистамина. Симпатомиметики оказывают сосудосуживающий эффект в противоположность сосудорасширяющему действию гистамина.

Таким образом, адреналин, норадреналин и другие симпатомиметики нередко спасают жизнь шоковым больным.

Применение симпатомиметических препаратов при *гиповолемическом шоке* чаще всего не дает положительного эффекта, поскольку такой шок сопровождается максимальной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также циркуляцией большого количества адреналина и норадреналина в крови.

ДРУГИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ

Терапевтический эффект положения тела «голова ниже ног». Если во время шока давление резко падает, особенно при гиповолемическом или нейрогенном шоке, необходимо изменить положение тела больного таким образом, чтобы голова оказалась ниже ног по меньшей мере на 30 см. Такое положение значительно увеличивает венозный возврат крови к сердцу и, следовательно, сердечный выброс. Положение «голова ниже ног» яв-

ляется самым первым и необходимым этапом лечения многих видов шока.

Оксигенотерапия. Поскольку главным повреждающим фактором во время шока является слишком низкий уровень снабжения тканей кислородом, во многих случаях благоприятное воздействие на больных оказывает дыхание чистым кислородом. Однако очень часто положительный эффект оксигенотерапии оказывается гораздо меньше ожидаемого, т.к. в большинстве случаев шока проблемой является не нарушение оксигенации крови в легочных капиллярах, а нарушение транспорта кислорода кровью уже после оксигенации.

Применение глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды (гормоны коры надпочечников, контролирующей обмен глюкозы) часто назначают больным с тяжелым шоком по следующим причинам: (1) эмпирически показано, что глюкокортикоиды часто увеличивают силу сокращения сердца на поздних стадиях развития шока; (2) глюкокортикоиды стабилизируют состояние лизосом в клетках тканей и таким образом предотвращают выход лизосомальных ферментов в цитоплазму и последующее разрушение ими клеточных структур; (3) глюкокортикоиды поддерживают метаболизм глюкозы в сильно поврежденных клетках тканей.

ОСТАНОВКА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Состоянием, которое напоминает циркуляторный шок, является остановка кровообращения. Это происходит, например, в результате *остановки сердца* или *фибрилляции желудочков*.

Прервать фибрилляцию желудочков обычно удается с помощью электрического воздействия на область сердца (см. главу 13).

В случае остановки сердца восстановить нормальный ритм сердечных сокращений иногда удается путем немедленной сердечно-легочной реанимации при адекватной вентиляции легких для снабжения организма кислородом.

ВЛИЯНИЕ ОСТАНОВКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ

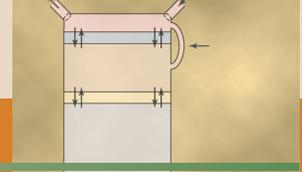
Важнейшей проблемой, связанной с остановкой кровообращения, является предотвращение необратимых изменений клеток головного мозга в условиях прекращения кровотока. Известно, что остановка кровообращения на время более 5–8 мин приводит к тяжелым повреждениям головного мозга у более 50% больных, а остановка кровообращения, длящаяся 10–15 мин, практически всегда ведет к необратимому нарушению психических функций человека.

В течение многих лет считали, что причиной повреждения клеток головного мозга является острая гипоксия, вызванная остановкой кровообращения. Однако экспериментальные исследования показали, что, если предупредить тромбообразование, происходящее в сосудах головного мозга, можно предотвратить большинство разрушающих процессов, происходящих в нем во время остановки кровообращения.

Например, у животного сразу после остановки кровообращения была извлечена из сосудистой системы вся кровь, а затем перелита вновь при восстановлении кровообращения. Следовательно, внутрисосудистые тромбы образоваться не могли. В этих экспериментах головной мозг находился в условиях отсутствия кровотока до 30 мин без последующих стойких нарушений функций ЦНС. Кроме того, введение гепарина или стрептокиназы (препятствующих свертыванию крови) непосредственно перед остановкой кровообращения увеличивало сроки выживания головного мозга в 2–4 раза по сравнению с контрольными животными.

Литература

- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:840, 2013.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862, 2002.
- Burry LD, Wax RS. Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother* 38:464, 2004.
- Crowell JW, Smith EE. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 206:313, 1964.
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445, 2008.
- Goodnough LT, Shander A. Evolution in alternatives to blood transfusion. *Hematol J* 4:87, 2003.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Huet O, Chin-Dusting JP. Septic shock: desperately seeking treatment. *Clin Sci (Lond)* 126:31, 2014.
- Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation* 125:1809, 2012.
- Kobayashi L, Costantini TW, Coimbra R. Hypovolemic shock resuscitation. *Surg Clin North Am* 92:1403, 2012.
- Lam SW, Bauer SR, Guzman JA. Septic shock: the initial moments and beyond. *Cleve Clin J Med* 80:175, 2013.
- Lieberman PL. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *Am J Med* 127(1 Suppl):S6, 2014.
- McNeer RR, Varon AJ. Pitfalls of hemodynamic monitoring in patients with trauma. *Anesthesiol Clin* 31:179, 2013.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 369:1243, 2013.
- Neligan PJ, Baranov D. Trauma and aggressive homeostasis management. *Anesthesiol Clin* 31:21, 2013.
- Reynolds HR, Hochman J. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 117:686, 2008.
- Rushing GD, Britt LD. Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review. *Ann Surg* 247:929, 2008.
- Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ* 327:974, 2003.
- Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med* 24:413, 2003.

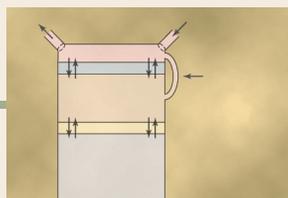


V

ЧАСТЬ

Жидкие среды организма и выделение

- | | |
|-----------|---|
| 25 | Жидкие среды организма: внеклеточная и внутриклеточная жидкости и отеки |
| 26 | Выделительная система: функциональная анатомия и образование мочи в почках |
| 27 | Клубочковая фильтрация, почечный кровоток и регуляция этих процессов |
| 28 | Реабсорбция и секреция в почечных канальцах |
| 29 | Концентрирование и разведение мочи, регуляция осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия |
| 30 | Почечные механизмы регуляции концентрации калия, кальция, магния, фосфатов, объемов крови и внеклеточной жидкости |
| 31 | Регуляция кислотно-щелочного равновесия |
| 32 | Мочегонные средства и заболевания почек |



Жидкие среды организма: внеклеточная и внутриклеточная жидкости и отеки

Поддержание относительного постоянства объема и состава жидких сред организма крайне важно для гомеостаза. Одной из важных проблем клинической медицины являются нарушения, возникающие в системах, обеспечивающих относительное постоянство жидких сред. В этой и следующих главах, посвященных выделению, обсуждаются регуляция объема и состава жидких сред организма, кислотно-щелочное равновесие, регуляция обмена внеклеточной и внутриклеточной жидкостей.

БАЛАНС ПОСТУПЛЕНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЯ ЖИДКОСТИ ОРГАНИЗМОМ В НОРМЕ

Сохранение относительного постоянства объема и состава жидких сред организма, несмотря на постоянный обмен жидкости и растворенных в ней веществ между организмом и внешней средой, а также внутри организма, является поразительным фактом. Значительные изменения поступления жидкости в точности соответствуют ее выделению, предотвращая таким образом изменение объемов жидких сред организма.

СУТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ

Вода оказывается в организме следующим образом: (1) поступает извне по желудочно-кишечному тракту с жидкой пищей или выпитой жидкостью (приблизительно 2100 мл/сут); (2) образуется в организме в результате окисления углеводов (200 мл/сут). Таким образом, общее количество воды в сумме составляет приблизительно 2300 мл/сут (табл. 25–1). Этот показатель может значительно различаться у разных лиц и даже у одного человека в зависимости от климата, образа жизни, уровня физической активности.

Табл. 25–1

Поступление и выделение жидкости (мл/сут)

	Норма	Продолжительная тяжелая физическая нагрузка
Поступление жидкости		
с пищей	2100	?
в результате обменных процессов	200	200
Общее поступление	2300	?
Выделение жидкости		
незаметная потеря через кожу	350	350
незаметная потеря при дыхании	350	650
с потом	100	5000
с фекалиями	100	100
с мочой	1400	500
Общее выделение	2300	6600

СУТОЧНОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ

Незаметная потеря воды. Потеря воды происходит постоянно. Точная регуляция выделения воды в некоторых процессах невозможна. Например, общее количество влаги, испарившейся через дыхательные пути и в результате диффузии через кожу, в норме составляет 700 мл/сут. Вследствие невозможности осознанного контроля данного процесса он получил название *незаметная потеря воды*.

Незаметная потеря воды через кожу не зависит от потоотделения и происходит даже у людей с врожденным отсутствием потовых желез, составляя 300–400 мл/сут. Благодаря наличию барьера из ороговевшего слоя эпидермиса, насыщенного холестерином, величина потерь воды путем диффузии сведена к минимуму. Утрата этого кожного слоя, например при обширных ожогах, приводит к увеличению испарения в 10 раз и составляет уже 3–5 л/сут. По

этой причине для компенсации потерь воды ожоговым больным необходимо вводить, как правило внутривенно, большие объемы жидкости.

Незаметная потеря воды при дыхании составляет в среднем 300–400 мл/сут. Поскольку воздух, попадая в дыхательные пути, увлажняется, давление паров воды в нем перед выдохом составляет 47 мм рт. ст. Вода постоянно покидает организм через легкие при дыхании, т.к. парциальное давление паров воды во вдыхаемом воздухе обычно меньше 47 мм рт. ст. В холодную погоду давление паров воды в атмосферном воздухе равно примерно нулю, что приводит к еще большим потерям. Это объясняет ощущение сухости, которое возникает в дыхательных путях на холоде.

Потеря жидкости с потоотделением. Количество воды, теряемой в результате потоотделения, подвержено значительным изменениям и зависит от физической активности человека и температуры окружающей среды. Количество пота в норме составляет 100 мл/сут, однако в очень жаркую погоду и при высокой физической нагрузке оно порой возрастает до 1–2 л/час. Если поступление воды в организм не возрастет благодаря действию механизма жажды (см. главу 29), такое потоотделение быстро приведет к истощению запасов жидкости.

Выделение жидкости с фекалиями. С калом теряется незначительное количество воды — примерно 100 мл/сут. У больных при тяжелой диарее потеря воды может возрастать до нескольких литров, поэтому при отсутствии лечения продолжительная диарея в течение нескольких дней приводит к угрожающему жизни состоянию.

Выведение жидкости почками. Оставшаяся часть теряемой жидкости приходится на мочу, выделяемую почками. Регуляция процесса выведения осуществляется посредством множества механизмов. Скорость, с которой почки выводят воду и большинство электролитов, действительно является важнейшим показателем водно-солевого баланса. Например, объем мочи у человека в состоянии обезвоживания может составлять менее 0,5 л/сут, при избыточном потреблении жидкости — более 20 л/сут.

Для большинства таких электролитов, как хлорид натрия и хлорид калия, характерно относительное непостоянство поступления. В некоторых случаях поступление натрия в организм может быть менее 20 мэкв/сут, тогда как в других случаях оно может составлять 300–500 мэкв/сут. Почки регулируют выведение воды и электролитов в строгом соответствии с их поступлением, а также компенсируют чрезмерные потери, возникающие при патологических состояниях.

Механизмы, благодаря которым почки выполняют эти особые задачи, обсуждаются в главах 26–31.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИДКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА

Всю жидкость в организме подразделяют на *внеклеточную* и *внутриклеточную* (рис. 25–1), а внеклеточную — на *межклеточную* (называемую также *интерстициальной*, или *тканевой*) жидкостью и *плазму крови*. К внеклеточной жидкости обычно относят и *трансцеллюлярную жидкость* (в некоторых случаях она существенно отличается по составу от межклеточной жидкости и плазмы крови). Общее количество трансцеллюлярной жидкости в организме составляет 1–2 л, она представлена синовиальной, перитонеальной, перикардиальной, внутриглазной и спинномозговой жидкостями.

У взрослого человека массой 70 кг жидкость составляет в среднем 60% массы тела, т.е. около 42 л. У новорожденных и недоношенных детей этот показатель составляет 70–75%. В зависимости от возраста, пола и степени ожирения процентное соотношение может меняться. С возрастом и увеличением жировой ткани количество жидкости в организме постепенно снижается. Поскольку женский организм в норме

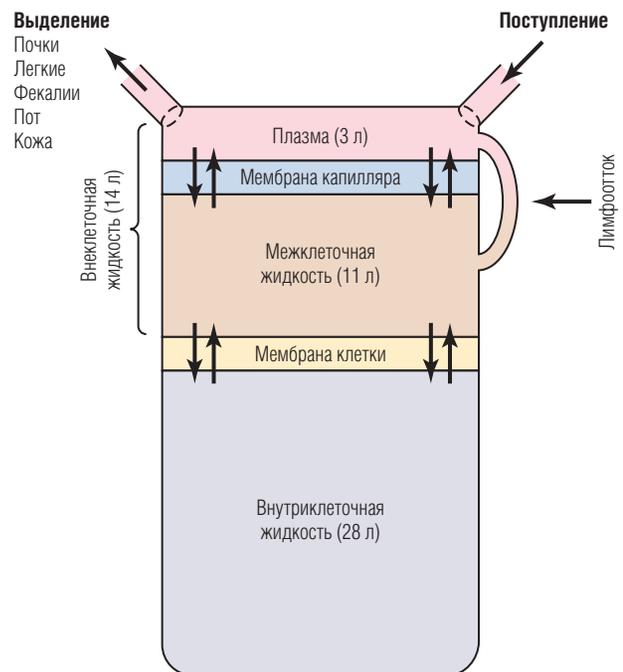


Рис. 25–1

Схема основных составных частей жидких сред организма и разделяющих их мембран. Значения приведены для взрослого человека массой 70 кг

содержит больше жировой ткани, чем мужской, то общее количество жидкости у женщин составляет около 50% массы тела. Таким образом, средние показатели содержания жидкости в различных средах организма имеют множество вариантов, зависящих от возраста, пола и относительного содержания жировой ткани.

За последние 30 лет во многих странах у населения отмечается резкое увеличение массы тела и содержания жировой ткани. В США средняя масса тела мужчин старше 20 лет составляет приблизительно 86,4 кг, а женщин — 74,1 кг. В этой и других главах книги все данные приведены из расчета на среднюю массу тела, равную 70 кг, что следует учитывать при оценке показателей жидких сред организма.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ

Около 28 л жидкости из 42 л (приблизительно 40% массы тела) находится внутри 100 триллионов (100×10^{12}) клеток организма. Эту жидкость называют *внутриклеточной*. Она представляет собой особую смесь различных компонентов, но ее содержание во всех клетках одинаково. Более того, состав внутриклеточной жидкости у различных живых существ сходен, начиная от самых примитивных микроорганизмов и заканчивая человеком. По этой причине внутриклеточную жидкость рассматривают как отдельную жидкую среду.

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ

Всю жидкость, которая находится вне клеток, называют *внеклеточной жидкостью*. В совокупности она составляет приблизительно 20% массы тела (у человека массой 70 кг это около 14 л). Более 75% объема внеклеточной жидкости представлено *межклеточной жидкостью* (11 л), и почти 25% объема (около 3 л) — *плазмой крови*.

Плазма — это жидкая часть крови, лишенная форменных элементов крови. Плазма участвует в постоянном обмене веществ с межклеточной жидкостью через поры капилляров. Поры высокопроницаемы практически для всех растворенных веществ, за исключением белков. Более того, плазма и межклеточная жидкость постоянно перемешиваются, поэтому их состав практически одинаков. Главное отличие состоит в содержании белка, наибольшая концентрация которого отмечается в плазме.

ОБЪЕМ КРОВИ

Поскольку кровь находится в собственном резервуаре — сосудистой системе, ее рассматривают как отдельную среду организма, в состав которой входят *внеклеточная жидкость* (плазма

крови) и *внутриклеточная жидкость* (жидкость внутри эритроцитов). Объем крови особенно важен для регуляции гемодинамических показателей. Общий объем крови в организме составляет в среднем около 5 л (7% массы тела взрослых). Приблизительно 60% объема крови представлено плазмой, 40% составляют эритроциты, хотя у разных лиц в зависимости от пола, массы тела и других факторов эти значения немного отличаются.

Гематокрит. *Гематокритом* называют отношение объема форменных элементов крови к объему крови. Гематокрит определяют методом центрифугирования крови в градуированном стеклянном капилляре, в результате образуется плотный осадок эритроцитов (так называемые *упакованные эритроциты*). Истинное значение гематокрита составляет только 96% измеренного, поскольку центрифугирование отделяет эритроциты не полностью: между клетками остается около 3–4% плазмы.

У мужчин гематокрит составляет 40%, у женщин — 36%. При *тяжелой анемии* гематокрит может снижаться до уровня, едва совместимого с жизнью, — до 1%. Напротив, при состояниях, связанных с избыточным образованием эритроцитов (*полицитемии*), гематокрит увеличивается до 65%.

СОСТАВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЕЙ

Сравнение состава внутриклеточной жидкости и внеклеточной, состоящей из плазмы и межклеточной жидкости, приведено на **рис. 25–2, 25–3** и в **табл. 25–2**.

ИОННЫЙ СОСТАВ ПЛАЗМЫ И МЕЖКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Поскольку плазма и межклеточная жидкость разделены высокопроницаемой мембраной капилляров, ионный состав этих жидкостей почти одинаков. Наиболее важное различие между этими жидкими средами заключается в более высокой концентрации белка в плазме. Вследствие низкой проницаемости капилляров в межклеточное пространство большинства тканей проникает лишь небольшое количество белка.

Концентрация *положительно заряженных ионов (катионов)* в плазме немного выше (примерно на 2%) по сравнению с их концентрацией в межклеточной жидкости, что обусловлено *эффектом Доннана*. Белки плазмы в сумме заряжены отрицательно, следовательно, они способствуют присоединению катионов, таких как ионы натрия (Na^+) и ионы калия (K^+), удерживая их в плазме в несколько большем количе-

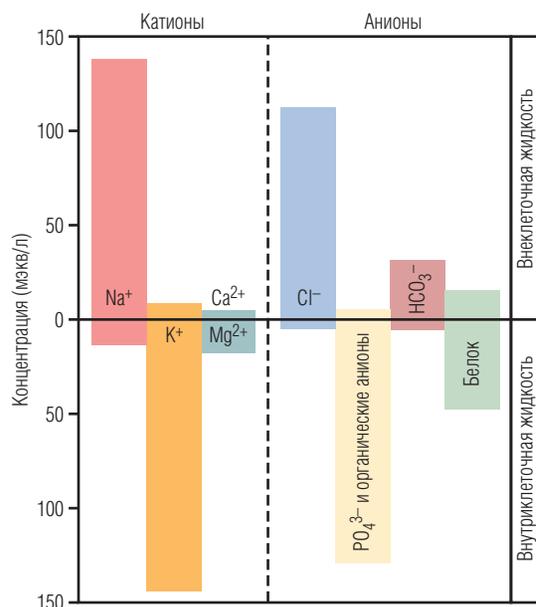


Рис. 25–2

Основные катионы и анионы внутриклеточной и внеклеточной жидкостей. Концентрации ионов кальция и магния на схеме представлены в виде суммы. На рисунке приведено общее содержание свободных и связанных ионов

Табл. 25–2

Осмолярность веществ внеклеточной и внутриклеточной жидкостей

Вещества	Внеклеточная жидкость (мосм/л воды)		Внутриклеточная жидкость (мосм/л воды)
	Плазма крови	Межклеточная жидкость	
Ионы Na ⁺	142	139	14
Ионы K ⁺	4,2	4,0	140
Ионы Ca ²⁺	1,3	1,2	0
Ионы Mg ²⁺	0,8	0,7	20
Ионы Cl ⁻	106	108	4
Ионы HCO ₃ ⁻	24,0	28,3	10,0
Ионы HPO ₄ ²⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2	11
Ионы SO ₄ ²⁻	0,5	0,5	1,0
Фосфокреатин			45
Карнозин			14
Аминокислоты	2	2	8
Креатин	0,2	0,2	9,0
Лактат	1,2	1,2	1,5
Аденозинтрифосфат			5
Гексозомонофосфат			3,7
Глюкоза	5,6	5,6	
Белок	1,2	0,2	4,0
Мочевина	4	4	4
Прочие	4,8	3,9	10,0
Суммарная осмолярность (мосм/л)	299,8	300,8	301,2
Скорректированное значение осмолярности (мосм/л)	282	281	281
Суммарное осмотическое давление при 37°C (мм рт. ст.)	5441	5423	5423

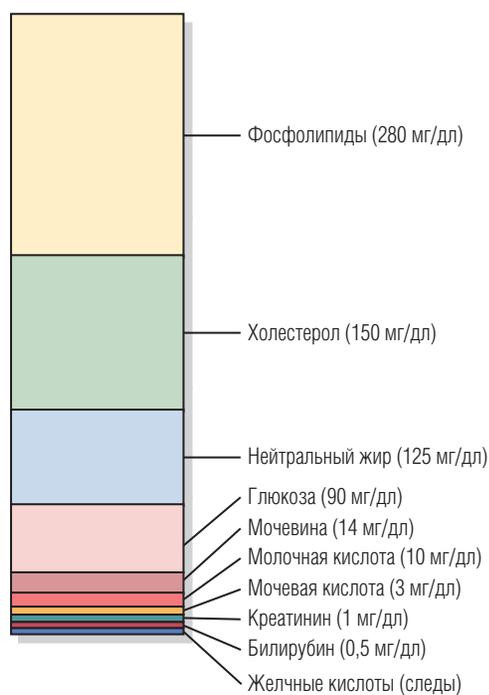


Рис. 25–3

Неэлектролиты плазмы

стве. Напротив, в межклеточной жидкости отрицательно заряженные ионы (анионы) присутствуют в слегка повышенной по сравнению с плазмой концентрации, т.к. отрицательный заряд белков плазмы отталкивает анионы. На практике, однако, принято считать, что концентрации ионов в межклеточной жидкости и плазме одинаковы.

На рис. 25–2 видно, что внеклеточная жидкость содержит большое количество ионов натрия и ионов хлора (Cl^-) и достаточно большое количество ионов гидрокарбоната (HCO_3^-); содержание же ионов калия, ионов кальция (Ca^{2+}), ионов магния (Mg^{2+}), фосфатов и органических кислот в ней незначительно.

Состав внеклеточной жидкости тщательно регулируется с помощью различных механизмов, особенно почечных (см. далее). Благодаря этим механизмам клетки постоянно находятся в среде, насыщенной электролитами и питательными веществами, необходимыми для жизнедеятельности.

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Внутриклеточная жидкость отделена от внеклеточной цитоплазматической мембраной, высокопроницаемой для воды и практически непроницаемой для большинства электролитов.

Внутриклеточная жидкость в отличие от внеклеточной содержит очень большое количество ионов калия, умеренное количество ионов магния и сульфатов и лишь небольшое количество ионов натрия и хлора. Ионы кальция в ней практически отсутствуют. Концентрация всех перечисленных веществ вне клетки низка. Кроме того, в клетках содержится большое количество белка, в 4 раза превышающее его содержание в плазме.

ИЗМЕРЕНИЕ ОБЪЕМА ЖИДКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА МЕТОДОМ РАЗВЕДЕНИЯ ИНДИКАТОРА

Объем жидкой среды можно рассчитать, введя в нее специальное вещество — *индикатор*. Позволив индикатору равномерно распределиться во всем объеме жидкости, определяют его концентрацию в жидкости (рис. 25–4). Измерение с помощью метода разведения индикатора основано на законе сохранения массы. Согласно ему, общее количество вещества после перемешивания в жидкой среде будет равно количеству вещества, введенного в данный объем.

На рис. 25–4 показано, как в емкость, содержащую неизвестный объем жидкости, с помощью шприца добавляют определенное количество ин-



Рис. 25–4

Метод разведения индикатора для измерения объема жидкости

дикатора. Веществу дают возможность равномерно распределиться в жидкости, пока в любой точке объема его концентрация не станет одинаковой. Затем в образце отобранной жидкости измеряют концентрацию индикатора с помощью химического, фотоэлектроколориметрического или иного метода. Если утечки индикатора из данного объема не происходит, то его общее количество (Объем Б × Концентрация Б) будет равно количеству введенного индикатора (Объем А × Концентрация А). Простое преобразование этого уравнения позволяет рассчитать неизвестный объем Б по формуле:

$$\text{Объем Б} = \frac{\text{Объем А} \times \text{Концентрация А}}{\text{Концентрация Б}}$$

Таким образом, для расчета необходимо знать два параметра: (1) общее количество индикатора в конкретном объеме жидкости (в числителе); (2) концентрацию индикатора в жидкости после перемешивания (в знаменателе). Например, если 1 мл индикатора в концентрации 10 мг/мл ввели в объем Б и после разведения индикатора концентрация его в каждом миллилитре раствора составит 0,01 мг/мл, то неизвестный объем Б будет равен:

$$\text{Объем Б} = \frac{1 \text{ мл} \times 10 \text{ мг/мл}}{0,01 \text{ мг/мл}} = 1000 \text{ мл.}$$

Данный метод можно применять для измерения объема практически любой жидкой среды

организма, если при этом соблюдаются следующие условия: (1) индикатор распределяется во всем объеме жидкости; (2) индикатор находится только в той среде, где измеряют его концентрацию; (3) индикатор не метаболизируется и не выводится из организма. Если индикатор подвергается усвоению или выделению, то следует вносить поправку на потери (см. далее).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ЖИДКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА

Измерение общего содержания воды в организме. Для определения общего содержания воды в организме можно использовать молекулы, меченные тритием ($^3\text{H}_2\text{O}$), или тяжелую воду, в состав которой входит дейтерий ($^2\text{H}_2\text{O}$). Молекулы воды, содержащие эти изотопы, в течение нескольких часов после введения в кровь равномерно распределяются в жидких средах, поэтому для измерения общего содержания воды в организме можно применить метод разведения индикатора (табл. 25–3).

Для измерения общего содержания воды в организме можно использовать антипирин, который обладает высокой растворимостью в жирах, поэтому способен быстро проникать через клеточные мембраны и равномерно распределяться между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями.

Измерение объема внеклеточной жидкости. Оценить объем внеклеточной жидкости можно с помощью любого вещества, которое распределяется в плазме и межклеточной жидкости и не способно легко проникать через клеточную мембрану.

Табл. 25–3

Измерение объемов жидких сред организма

Объемы	Индикаторы
Общее содержание воды в организме	$^3\text{H}_2\text{O}$, $^2\text{H}_2\text{O}$, антипирин
Внеклеточная жидкость	^{22}Na , ^{125}I -иоталамат, тиосульфат, инулин
Внутриклеточная жидкость	Рассчитывают по формуле: Общее содержание воды в организме – Объем внеклеточной жидкости
Объем плазмы	^{125}I -альбумин, метиленовый синий
Объем крови	Меченные ^{51}Cr эритроциты, или рассчитывают по формуле: Общий объем крови = Объем плазмы / (1 – Гематокрит)
Межклеточная жидкость	Рассчитывают по формуле: Объем внеклеточной жидкости – Объем плазмы

К таким веществам относят радиоактивный натрий, радиоактивный иоталамат, тиосульфат и инулин. Любое из них в течение 30–60 мин после введения в кровь практически равномерно распределяется в объеме внеклеточной жидкости. Однако некоторые вещества, например радиоактивный натрий, способны в небольшом количестве диффундировать в клетку, поэтому часто говорят об измерении *натриевого* (или *инулинового*) пространства организма вместо истинного объема внеклеточной жидкости.

Расчет объема внутриклеточной жидкости. Напрямую измерить этот объем невозможно, однако его можно рассчитать по формуле:

$$\begin{aligned} \text{Объем внутриклеточной жидкости} = \\ = \text{Общее содержание воды в организме} - \\ - \text{Объем внеклеточной жидкости.} \end{aligned}$$

Измерение объема плазмы. Для измерения объема плазмы необходимо использовать вещество, которое, находясь в просвете кровеносных сосудов, не способно легко проникать через мембрану капилляра. Одним из часто используемых веществ для измерения объема плазмы служит альбумин плазмы, меченный радиоактивным йодом (^{125}I -альбумин). Для измерения объема плазмы крови также используют вещество, активно связывающееся с белками плазмы, — метиленовый синий, или синьку Эванса (Т-1824).

Расчет объема межклеточной жидкости. Объем межклеточной жидкости напрямую определить невозможно, но можно рассчитать по формуле:

$$\text{Объем межклеточной жидкости} = \text{Объем внеклеточной жидкости} - \text{Объем плазмы.}$$

Измерение объема крови. Если объем плазмы измерен одним из методов, изложенных ранее, можно определить объем крови, если известно значение гематокрита (части объема крови, представленной эритроцитами). Для расчета используют формулу:

$$\text{Общий объем крови} = \frac{\text{Объем плазмы}}{1 - \text{Гематокрит}}.$$

Например, если объем плазмы равен 3 л, гематокрит — 40% (т.е. 0,4), общий объем крови будет равен:

$$\frac{3 \text{ л}}{1 - 0,4} = 5 \text{ л.}$$

Другой способ измерения объема крови состоит во введении в кровотоки эритроцитов, меченных изотопами. После перемешивания определяют радиоактивность забранного образца и общий объем крови, основываясь на методе разведения индикатора.

Часто используемой для этих целей радиоактивной меткой служит изотоп хрома (^{51}Cr), т.к. он прочно связывается с эритроцитами.

ОБМЕН ЖИДКОСТИ И ОСМОТИЧЕСКОЕ РАВНОВЕСИЕ МЕЖДУ ВНУТРИ- И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЯМИ

Поддержание адекватного объема одной или обеих жидких сред организма (внутриклеточной и внеклеточной) является частой проблемой при лечении тяжелобольных. Распределение внеклеточной жидкости между плазмой и межклеточной жидкостью зависит в основном от уравновешивания гидростатического давления и коллоидно-осмотического давления, действующих на мембрану капилляров (см. главу 16).

Распределение жидкости во внутриклеточной и внеклеточной средах в основном определяется осмотическими силами растворенных веществ, преимущественно ионов натрия, хлора и других электролитов, действующих по разные стороны мембраны. Причина этого распределения обусловлена свойствами мембран, проницаемость которых для воды высока, а для ионов даже очень небольшого диаметра, таких как ионы натрия и хлора, практически равна нулю. Следовательно, вода быстро проникает через мембрану, а внутриклеточная жидкость тем не менее остается изотоничной по отношению к внеклеточной. В следующем разделе мы рассмотрим взаимосвязь между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями и причины осмотического характера, способные влиять на перемещение жидкости между этими средами.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОСМОСА И ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ

Основы осмоса и осмотического давления изложены в главе 4. В этом разделе мы рассмотрим только наиболее важные теоретические положения, касающиеся регуляции объемов жидкости.

Поскольку проницаемость клеточной мембраны избирательна (относительно низка для большинства растворенных веществ, но высока для воды), при повышении концентрации вещества с одной стороны мембраны вода перемещается в эту область путем диффузии. Если растворенное вещество, такое как NaCl, добавить во внеклеточную жидкость, вода будет быстро выходить из клетки до тех пор, пока концентрации молекул воды по обе стороны мембраны не уравниваются. Напротив, если концентрация NaCl во внеклеточной жидкости снизится, вода из внеклеточной жидкости устремится внутрь клетки. Интенсивность, с которой вода диффундирует в клетку, называют *осмотической силой*.

Осмоляльность и осмолярность. *Осмоляльностью* называют концентрацию вещества в растворе, которая выражается в количестве *осмолей на 1 кг растворителя*. Когда речь идет о *количестве осмолей в 1 л раствора*, то концентрацию называют *осмолярностью*. Для сильно разведенных растворов, которыми являются жидкие среды организма, справедливо использовать оба термина, т.к. разница значений невелика. Во многих случаях сведения о жидких средах организма легче выражать в литрах, чем в килограммах, поэтому в большинстве расчетов, используемых в клинике и в следующих главах, за основу принята осмолярность.

Расчет осмолярности и осмотического давления раствора. Предполагая, что мембрана непроницаема для растворенного вещества, можно рассчитать возможное осмотическое давление раствора, используя правило Вант-Гоффа. Например, осмотическое давление 0,9% раствора NaCl рассчитывают следующим образом: 0,9% означает, что 100 мл раствора содержит 0,9 г NaCl, или 9 г/л. Поскольку молекулярная масса NaCl составляет 58,5 г/моль, молярность раствора будет равна: $9 \text{ г/л} : 58,5 \text{ г/моль} = 0,154 \text{ моль/л}$. Каждая молекула NaCl эквивалентна 2 осмолям, следовательно, осмолярность раствора составит: $0,154 \times 2 = 0,308 \text{ осм/л}$, или 308 мосм/л, а осмотическое давление раствора: $308 \text{ мосм/л} \times 19,3 \text{ мм рт. ст.} = 5944 \text{ мм рт. ст.}$

Данный расчет является приблизительным, т.к. в растворе вследствие наличия сил межионного взаимодействия между ионами натрия и хлора нет полной независимости. Теоретически рассчитанное с помощью правила Вант-Гоффа значение следует скорректировать с учетом поправки, носящей название *осмотического коэффициента*. Для NaCl он равен 0,93. Следовательно, реальное значение осмолярности 0,9% раствора NaCl составит: $308 \times 0,93 = 286 \text{ мосм/л}$. На практике при определении осмолярности и осмотического давления растворов, используемых для инфузий, поправкой на осмотический коэффициент иногда пренебрегают.

Осмолярность жидких сред организма. Возвращаясь к табл. 25–2, обратим внимание на приблизительные значения осмолярности различных веществ, растворенных в плазме, межклеточной и внутриклеточной жидкостях. Отметим, что около 80% всей осмолярности межклеточной жидкости обусловлено ионами натрия и хлора, тогда как во внутриклеточной жидкости почти половина осмолярности создается ионами калия, а оставшаяся часть распределена между ионами других веществ внутри клетки.

Как видно из табл. 25–2, суммарная осмолярность каждой из трех основных жидкостей организма составляет около 300 мосм/л. По срав-

нению с осмолярностями межклеточной и внутриклеточной жидкостей осмолярность плазмы на 1 мосм/л выше. Такое небольшое различие обусловлено белками, которые поддерживают в просвете капилляров более высокое давление (выше на 20 мм рт. ст.), чем в окружающей межклеточной жидкости (см. главу 16).

Скорректированные значения осмолярности жидких сред организма. В табл. 25–2 приведены скорректированные значения осмолярности плазмы, межклеточной жидкости и внутриклеточной жидкости. Причиной введения поправок являются силы притяжения и отталкивания между растворенными катионами и анионами, которые вызывают небольшое увеличение или снижение осмотической активности растворенного вещества.

ПОДДЕРЖАНИЕ ОСМОТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ МЕЖДУ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЯМИ

Высокое осмотическое давление по обе стороны клеточной мембраны может возникать при относительно небольших изменениях концентрации растворенных веществ во внеклеточной жидкости.

На каждый миллиосмоль разности концентраций *непроникающего вещества* (т.е. для которого мембрана клетки непроницаема) приходится, как изложено ранее, осмотическое давление 19,3 мм рт. ст. Если клеточная мембрана покрыта водой и осмолярность внутри клетки составляет 280 мосм/л, то осмотическое давление может быть более 5400 мм рт. ст. Данный пример иллюстрирует величину сил, способных перемещать воду через мембрану, если между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями не установилось осмотическое равновесие. В результате действия этих сил относительно небольшое изменение концентрации непроникающих веществ способно существенно менять объем клеток.

Изотонический, гипотонический и гипертонический растворы. Влияние различной концентрации непроникающего вещества на объем клетки показано на рис. 25–5.

Если клетку поместить в раствор непроникающего вещества с осмолярностью 280 мосм/л, клетка не будет ни сморщиваться, ни набухать, т.к. количество воды по обе стороны мембраны одинаково, а растворенные вещества не способны входить или выходить из клетки.

Раствор, в котором объем клетки не изменяется, называют *изотоническим*. Примером такого раствора является 0,9% раствор NaCl. Вводить его можно без опасения нарушить равновесие между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями.

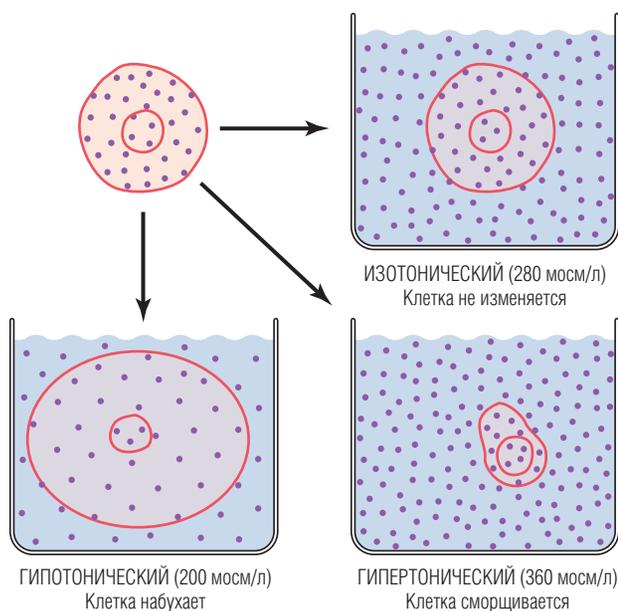


Рис. 25–5

Влияние различной концентрации непроникающего вещества на объем клетки (изотонический, гипертонический и гипотонический растворы)

Если клетку поместить в раствор непроникающего вещества, имеющего концентрацию менее 280 мосм/л, т.е. в *гипотонический* раствор, вода путем диффузии будет входить в клетку. В результате произойдет ее *набухание*. Движение воды будет происходить до тех пор, пока осмолярность по обе стороны клеточной мембраны не станет одинаковой. К гипотоническим растворам относят растворы NaCl с концентрацией ниже 0,9%.

Помещение клетки в раствор с высокой концентрацией непроникающего вещества (например, 360 мосм/л), т.е. в *гипертонический* раствор, приведет к движению воды из клетки наружу. В результате произойдет концентрирование внутриклеточной жидкости и разведение внеклеточной жидкости. В такой ситуации клетка будет *сморщиваться* до тех пор, пока концентрации не выровняются. Растворы NaCl с концентрацией выше 0,9% являются гипертоническими.

Изоосмолярный, гиперосмолярный и гипоосмолярный растворы. Термины *изотонический раствор*, *гипотонический раствор*, *гипертонический раствор* отражают то, что происходит с клетками при погружении их в такие растворы.

Тоничность растворов зависит от концентрации веществ, для которых мембрана непроницаема. Однако некоторые растворенные вещества способны проникать через мембрану.

Независимо от того, способно ли вещество проникать через клеточную мембрану, растворы с такой же осмолярностью, что и у цитоплаз-

мы клетки, называют *изоосмолярными*. Термины *гиперосмолярный раствор* и *гипоосмолярный раствор* относят к растворам, осмолярность которых без оценки проницаемости наружной мембраны клетки соответственно выше или ниже осмолярности обычной внеклеточной жидкости. К временному изменению равновесия между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями способны вещества с высокой проницаемостью, например мочевины. Однако с течением времени равновесие восстанавливается, практически не влияя на гомеостаз.

Быстрое достижение равновесия между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями. Перемещение жидкости через мембрану происходит настолько быстро, что различия в осмолярности между этими двумя средами исчезают в течение нескольких секунд или минут. Быстрое перемещение воды через мембрану не означает скорого наступления равновесия между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями в организме. Это можно объяснить тем, что обычным путем поступления жидкости в организм является всасывание в желудочно-кишечном тракте, откуда она должна быть перенесена кровью ко всем тканям перед установлением осмотического равновесия, которое наступает лишь примерно через 30 мин после приема жидкости.

ОБЪЕМ И ОСМОЛЯРНОСТЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Обильное питье, задержка жидкости почками, обезвоживание, внутривенные инфузии разных растворов, потеря большого количества жидкости через желудочно-кишечный тракт, а также чрезмерное потоотделение и мочеиспускание являются факторами, вызывающими значительные изменения объемов внутриклеточной жидкости и внеклеточной жидкости в организме.

Определить характер изменений и назначить соответствующее лечение можно с учетом следующих основных положений.

1. *Перемещение воды через мембрану происходит очень быстро*, поэтому осмолярность внутриклеточной и внеклеточной жидкостей остается практически одинаковой, за исключением нескольких минут, когда изменения происходили в одной из жидких сред организма.
2. *Клеточные мембраны почти непроницаемы для многих растворенных веществ*, например для ионов натрия и хлора, следовательно, абсолютное количество осмолей вещества в жидких средах в целом остается неизменным, за исключением случаев, когда из-за добавления или потери растворенных веществ меняется состав внеклеточной жидкости.

Механизм различных нарушений объемов и осмолярности жидких сред организма следует рассматривать с учетом этих основных положений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВВЕДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРОВ ХЛОРИДА НАТРИЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНУЮ ЖИДКОСТЬ

Добавление *изотонического* раствора NaCl к внеклеточной жидкости не меняет ее осмолярности, следовательно, осмоса через мембраны клеток не происходит. Единственным эффектом будет увеличение объема внеклеточной жидкости (**рис. 25–6А**). Ионы натрия и хлора остаются снаружи клетки, поскольку мембрана для них практически непроницаема.

Добавление *гипертонического* раствора NaCl к внеклеточной жидкости приводит к увеличению ее осмолярности и движению воды из клеток наружу (см. **рис. 25–6Б**). Весь добавленный NaCl опять остается снаружи клетки, а вода диффундирует из клеток во внеклеточное пространство до достижения осмотического равновесия. Суммарным результатом является увеличение объема внеклеточной жидкости (превышая введенный извне объем), уменьшение объема внутриклеточной жидкости и повышение осмолярности обеих жидких сред.

Добавление *гипотонического* раствора NaCl к внеклеточной жидкости приводит к снижению осмолярности и диффузии некоторого количества воды в клетку до выравнивания осмолярности внутри и снаружи клетки (см. **рис. 25–6В**). В результате произойдет увеличение объемов обеих жидких сред, причем внутриклеточной жидкости — в большей степени.

Оценка перераспределения объемов и изменения осмолярности после введения гипертонического раствора NaCl. Мы можем оценить результат введения различных растворов на объем жидких сред и их осмолярность.

Рассмотрим, что произойдет с объемом жидких сред и их осмолярностью в результате введения больному во внеклеточную жидкость гипертонического раствора NaCl после установления осмотического равновесия.

Масса тела больного — 70 кг, осмолярность плазмы до инфузии — 280 мосм/л, объем инфузии — 2 л 3% раствора NaCl.

На первом этапе следует оценить исходное состояние каждой жидкой среды, включая объем жидкости, концентрацию и общую осмолярность. Предположим, что объем внеклеточной жидкости составляет 20% массы тела, внутриклеточной жидкости — 40% массы тела. Теперь можно определить объем и концентрацию, а затем рассчитать общую осмолярность.

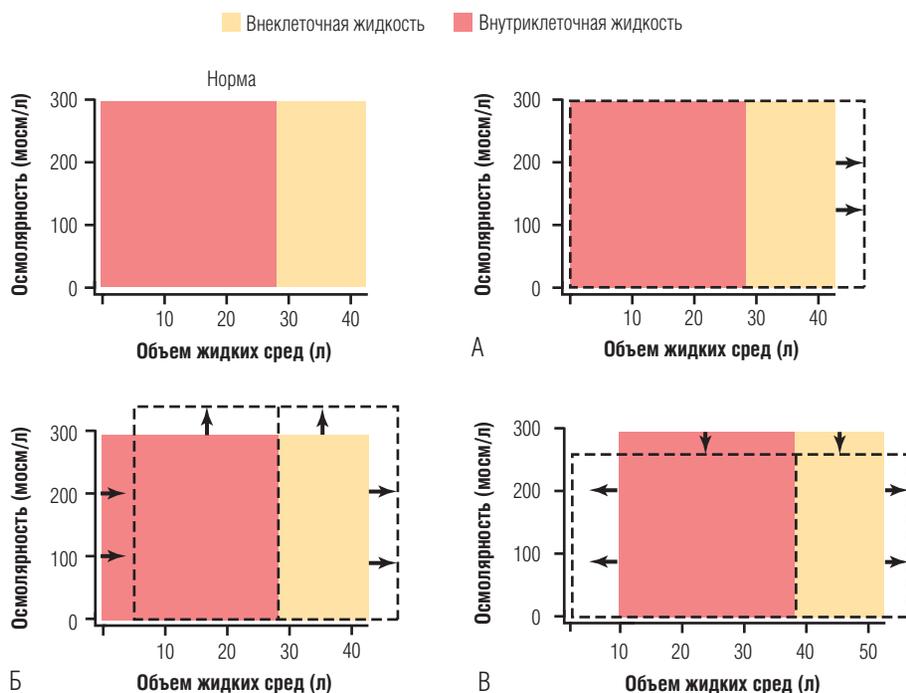


Рис. 25–6

Результат введения изотонического (А), гипертонического (Б) и гипотонического (В) растворов NaCl во внеклеточную жидкость после установления осмотического равновесия. Нормальное состояние обозначено цветными прямоугольниками, отклонения от нормы – прямоугольниками, ограниченными пунктирными линиями

Первый этап. Исходное состояние

	Объем (л)	Концентрация (мосм/л)	Общая осмолярность (мосм)
Внеклеточная жидкость	14	280	3920
Внутриклеточная жидкость	28	280	7840
Общее количество жидкости в организме	42	280	11 760

Подсчитаем, сколько миллиосмолей добавилось к внеклеточной жидкости при введении 2 л 3% раствора NaCl. Каждые 100 мл такого раствора содержат 3 г NaCl, соответственно, 1 л — 30 г NaCl. Поскольку молекулярная масса NaCl составляет 58,5 г/моль, 1 л 3% раствора будет содержать 0,5128 моль, а 2 л — 1,0256 моль NaCl. 1 моль NaCl равен примерно 2 осмолям (в состав молекулы входят 2 диссоциирующие частицы), поэтому общий результат введения 2 л этого раствора будет соответствовать поступлению во внеклеточную жидкость 2051 мосм NaCl.

На втором этапе оценим изменения, произошедшие сразу после введения во внеклеточную жидкость 2 л 3% раствора NaCl, содержащего 2051 мосм NaCl. К изменениям объема и концентрации *внутриклеточной жидкости* это не приведет, осмотическое равновесие не установится, однако во *внеклеточной жидкости* появится дополнительно 2051 мосм растворенного

вещества, поэтому общая осмолярность в результате будет равна 5971 мосм. Объем внеклеточной жидкости составит 16 л, а концентрацию можно вычислить, разделив общую осмолярность на объем: 5971 мосм : 16 л ≈ 373 мосм/л.

Второй этап. Состояние сразу после введения 2 л 3% раствора NaCl

	Объем (л)	Концентрация (мосм/л)	Общая осмолярность (мосм)
Внеклеточная жидкость	16	373	5971
Внутриклеточная жидкость	28	280	7840
Общее количество жидкости в организме	44	Отсутствие равновесия	13 811

На третьем этапе рассчитаем объем и концентрацию вещества через несколько минут после установления осмотического равновесия. В этом случае концентрации *внутриклеточной* и *внеклеточной жидкостей* станут равными.

Концентрацию можно рассчитать через отношение общей осмолярности (13 811 мосм) к суммарному объему жидкости (44 л). В результате получим 313,9 мосм/л. Следовательно, после установления равновесия концентрация всех жидких сред будет одинакова.

Предполагая, что ни вода, ни растворенные вещества не покидают организм, а NaCl не пере-

мещается через клеточную мембрану, рассчитаем объемы жидких сред.

Объем внутриклеточной жидкости рассчитывают как отношение общей осмолярности внутриклеточной жидкости (7840 мосм) к концентрации (313,9 мосм/л). В итоге получим 24,98 л.

Объем внеклеточной жидкости рассчитывают как отношение общей осмолярности внеклеточной жидкости (5971 мосм) к концентрации (313,9 мосм/л), что составит 19,02 л. Напомним, что введенный во внеклеточную жидкость NaCl внутрь клеток не перемещается.

Третий этап. Состояние после введения 2 л 3% раствора NaCl и установления осмотического равновесия

	Объем (л)	Концентрация (мосм/л)	Общая осмолярность (мосм)
Внеклеточная жидкость	19,02	313,9	5971
Внутриклеточная жидкость	24,98	313,9	7840
Общее количество жидкости в организме	44,00	313,9	13 811

Итак, после введения 2 л гипертонического раствора NaCl объем внеклеточной жидкости возрастет более чем на 5 л, а объем внутриклеточной жидкости уменьшится почти на 3 л.

Данный метод расчета изменений объема и осмолярности жидких сред можно использовать при решении практически любой клинической задачи, связанной с регуляцией объемов жидкостей организма.

Врачу важно уметь выполнять подобные расчеты для планирования коррекции нарушений баланса жидкости в организме.

РАСТВОРЫ ГЛЮКОЗЫ И ДРУГИХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Существует множество растворов для парентерального питания, которые вводят внутривенно, когда другими способами обеспечить питание организма невозможно.

Чаще всего используют растворы глюкозы, растворы аминокислот и гомогенизированных липидов применяют реже. Эти растворы — преимущественно изотонические, в ином случае во избежание нарушения осмотического равновесия их следует вводить медленно. Процесс усвоения глюкозы и других питательных веществ, особенно введенных в виде растворов, нередко сопровождается избытком жидкости, который, как правило, выводится почками в виде сильно разведенной мочи. В итоге происходит лишь поступление питательных веществ. В клинике

для лечения дегидратации часто используют 5% раствор глюкозы, который практически изоосмотичен плазме. В связи с этим данный раствор можно вводить внутривенно, не опасаясь набухания эритроцитов, как это происходит при инфузии воды. Поскольку глюкоза быстро переносится в клетки и усваивается, введение 5% раствора глюкозы снижает осмолярность внеклеточной жидкости, а следовательно, способствует коррекции осмолярности, вызванной дегидратацией.

НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА: ГИПОНАТРИЕМИЯ И ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Определение концентрации натрия в плазме крови является основной задачей при диагностике нарушений водного баланса в организме. Осмолярность плазмы, как правило, не исследуют, т.к. ионы натрия и связанные с ними ионы (обычно ионы хлора) составляют около 90% веществ, растворенных во внеклеточной жидкости. Именно поэтому натрий справедливо считают индикатором осмолярности при различных состояниях. Снижение его концентрации в плазме всего на несколько миллиэквивалентов (ниже 142 мэкв/л) свидетельствует о *гипонатриемии*, а превышение — о *гипернатриемии*.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Причины: избыток воды или дефицит натрия

Снижение концентрации натрия в плазме может происходить по двум причинам: из-за дефицита натрия во внеклеточной жидкости или избытка воды во внеклеточной жидкости (**табл. 25–4**). Потеря натрия обычно приводит к *гипонатриемии с дегидратацией* (обезвоживанию) и снижению объема внеклеточной жидкости, что наблюдается при *диарее* и *рвоте*.

Злоупотребление диуретиками, которые снижают натрийсберегающую способность почек, а также *болезнь Аддисона*, при которой из-за снижения выработки гормона альдостерона нарушается способность почек реабсорбировать натрий, также могут приводить к умеренной гипонатриемии.

Гипонатриемия может быть связана с избыточной задержкой жидкости в организме, что приводит к разведению внеклеточной жидкости и снижению концентрации натрия. Такое состояние называют *гипонатриемией с гипергидратацией*. Например, к гипергидратации и гипонатриемии приводит *избыточная продукция антидиуретического гормона (АДГ)*, способствующая реабсорбции большего количества воды в собирательных трубочках почки.

Табл. 25–4

Нарушения регуляции обмена жидкости

Нарушение	Причина	Концентрация ионов Na ⁺ в плазме	Объем внеклеточной жидкости	Объем внутриклеточной жидкости
Гипонатриемия с дегидратацией	Недостаточность надпочечников, злоупотребление диуретиками, диарея, рвота	↓	↓	↑
Гипонатриемия с гипергидратацией	Избыток антидиуретического гормона (синдром гиперсекреции антидиуретического гормона), бронхогенные опухоли	↓	↑	↑
Гипернатриемия с дегидратацией	Несахарный диабет, избыточное потоотделение	↑	↓	↓
Гипернатриемия с гипергидратацией	Болезнь Кушинга, первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона)	↑	↑	↓

Последствия: набухание клеток

Быстрые изменения объема клеток в результате гипонатриемии способны оказывать сильное воздействие на ткани и функции органов, особенно головного мозга. Например, быстрое снижение концентрации натрия в плазме может вызвать набухание клеток головного мозга и различные неврологические симптомы, включая головную боль, тошноту, сонливость и дезориентацию. Если концентрация натрия в плазме резко падает ниже 120–115 ммоль/л, возможны судороги, кома, необратимое повреждение головного мозга и летальный исход. Неподвижность костей черепа не позволяет головному мозгу увеличиться в объеме более чем на 10% без вклинения ствола в затылочное отверстие (вклинение может привести к травме головного мозга и летальному исходу).

Когда гипонатриемия развивается медленно (в течение нескольких дней), мозговая и другие ткани реагируют на это нарушение, перенося из клеток во внеклеточное пространство ионы натрия, хлора, калия, а также растворенные органические вещества, в частности глутамат. Это уменьшает осмотический ток жидкости в клетки и отек тканей (рис. 25–7). Однако перенос растворенных веществ из клеток в случае медленно развивающейся гипонатриемии способен сделать ткань мозга более уязвимой, если гипонатриемию купировать слишком быстро. При быстрой инфузии гипертонического раствора с целью коррекции гипонатриемии поступление веществ может опережать способность клеток головного мозга захватывать вводимые растворенные вещества, что приводит к осмотическому повреждению нейронов и демиелинизации нервов (утрате миелиновой оболочки). Избежать осмотически опосредованной демиелинизации при хронической гипонатриемии можно, вводя гипертонический раствор со скоростью не более 10–12 ммоль/л в сутки и не более 18 ммоль/л за

2 суток. Такая медленная скорость введения позволяет ткани мозга возместить потерю осмотически активных веществ, произошедшую в результате адаптации к хронической гипонатриемии.

В клинической практике гипонатриемия является наиболее распространенным электролитным нарушением (15–25%).

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Причины: дефицит воды или избыток натрия

Увеличение концентрации натрия в плазме может происходить либо в результате потери воды во внеклеточной жидкости, либо при избытке в ней ионов натрия (см. табл. 25–4).

При первичной потере воды из внеклеточной жидкости развивается *гипернатриемия с дегидратацией*. Такое состояние наблюдается при невозможности организма секретировать АДГ, который нужен почкам для реабсорбции воды.

Снижение продукции АДГ способствует выделению большого количества разведенной мочи, т.е. развитию *центрального несахарного диабета*, что, в свою очередь, приводит к дегидратации и увеличению концентрации NaCl во внеклеточной жидкости. При некоторых заболеваниях почки становятся невосприимчивыми к АДГ, что приводит к развитию *нефрогенного несахарного диабета*.

Более частой причиной дегидратации, связанной с уменьшением объема внеклеточной жидкости и приводящей к гипернатриемии, являются состояния, когда потери воды превышают ее поступление. Примером подобного состояния может служить значительное *потоотделение* при тяжелых физических нагрузках.

Гипернатриемия также может возникнуть при увеличении поступления NaCl во внеклеточную жидкость. Это часто приводит к *гипернатриемии*.

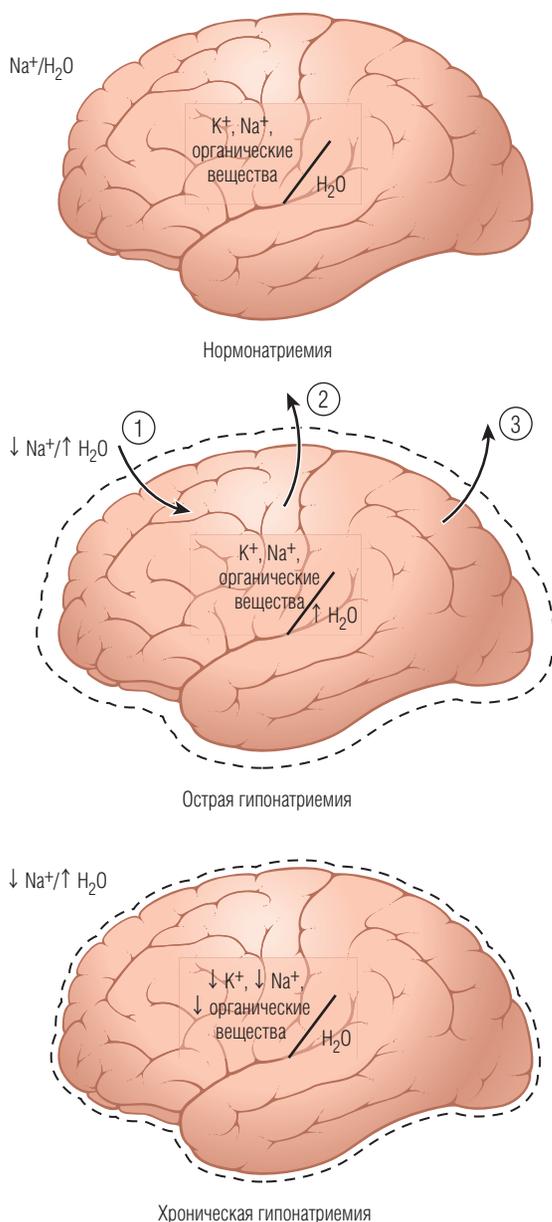


Рис. 25–7

Регуляция объема клеток головного мозга при гипонатриемии. При острой гипонатриемии, вызванной потерей ионов натрия или избытком воды, происходит диффузия воды в клетки (1) и развивается отек (пунктирные линии). Этот процесс стимулирует перенос ионов натрия, калия и растворенных органических веществ из клеток (2), который способствует диффузии воды из клеток (3). При хронической гипонатриемии отек головного мозга уменьшается благодаря переносу растворенных веществ из клеток

мии с гипергидратацией, т.к. избыточное количество NaCl во внеклеточной жидкости обычно приводит к небольшой задержке воды почками. Например, гиперсекреция гормона альдостерона, вызывающего задержку натрия, может привести к умеренной гипернатриемии с гипергидратацией. Умеренность гипернатриемии объясняется тем, что задержка ионов натрия, обусловленная увеличением продукции альдостерона, так-

же стимулирует секрецию АДГ, что приводит к усиленной реабсорбции воды в почках.

Таким образом, при анализе содержания натрия в плазме крови и выборе правильного лечения в первую очередь следует установить причину: вызваны данные нарушения потерей (избытком) натрия или потерей (избытком) воды в организме?

Последствия: уменьшение размеров клеток

Гипернатриемия наблюдается гораздо реже гипонатриемии. Тяжелые симптомы обычно связаны лишь с быстрым увеличением концентрации натрия в плазме свыше 158–160 ммоль/л. Гипернатриемия наблюдается нечасто, поскольку при ней возникает сильная жажда и стимулируется секреция АДГ, что предохраняет организм от значительного увеличения содержания натрия в плазме и внеклеточной жидкости (см. главу 29). Тем не менее тяжелая гипернатриемия может развиваться у пациентов с поражением гипоталамуса и нарушенным чувством жажды, у детей раннего возраста, которые не получают достаточного количества воды, у пожилых больных с изменениями психики и у пациентов с несхарным диабетом.

Скорректировать состояние гипернатриемии возможно путем введения гипоосмолярного раствора NaCl или глюкозы. Хроническую гипернатриемию следует корректировать медленно, т.к. это состояние также активирует защитные механизмы, которые предохраняют клетки от изменений объема. Данные механизмы противоположны механизмам при гипонатриемии и направлены на повышение концентрации натрия и других растворенных веществ внутри клеток.

ОТЕКИ

Отеки обусловлены накоплением избыточного количества жидкости в тканях. В большинстве случаев развитие отеков связано с внеклеточной жидкостью, однако в данный процесс может вовлекаться и внутриклеточная жидкость.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОТЕК

Причинами внутриклеточного отека являются: (1) гипонатриемия; (2) угнетение обменных процессов в тканях; (3) ухудшение питания клеток.

Например, при уменьшении кровоснабжения тканей доставка кислорода и питательных веществ к тканям снижается. Если кровоток станет настолько мал для поддержания обменных процессов на должном уровне, произойдет угнетение ионных насосов клеточной мембраны. Утеч-

ка ионов натрия из внешней среды внутрь клеток, компенсируемая до этого момента ионными насосами, приводит к повышению концентрации ионов натрия и движению воды в клетку. Иногда осмос приводит к увеличению объема тканей. Например, в ишемизированной нижней конечности объем тканей возрастает в 2–3 раза, что обычно является предвестником гибели клеток.

Внутриклеточный отек возможен и в воспаленных тканях. Воспаление обычно вызывает увеличение проницаемости клеточной мембраны для ионов натрия и других ионов, а затем и воды, проникающей в клетку вследствие осмоса.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ ОТЕК

Накопление жидкости во внеклеточном пространстве приводит к внеклеточному отеку. Существуют две основные причины его развития (полный список причин см. далее): (1) избыточная утечка жидкости из плазмы в межклеточное пространство, окружающее капилляры; (2) неспособность лимфатических сосудов обеспечить возврат жидкости и белка из межклеточного пространства в кровь (развитие *лимфедемы*).

Наиболее частой причиной накопления жидкости в межклеточном пространстве является избыточная фильтрация в капиллярах.

Факторы, способные приводить к усилению фильтрации

Чтобы понять причины усиления фильтрации в капиллярах, полезно вернуться к [главе 16](#), где разъясняются основы фильтрации.

Фильтрацию в капилляре можно рассчитать по формуле:

$$\text{Фильтрация} = K_{\text{ф}} \times (P_{\text{к}} - P_{\text{иЖ}} - \pi_{\text{п}} + \pi_{\text{иЖ}}),$$

где $K_{\text{ф}}$ — коэффициент фильтрации (зависит от проницаемости и площади поверхности капилляров); $P_{\text{к}}$ — гидростатическое давление крови в капилляре; $P_{\text{иЖ}}$ — гидростатическое давление интерстициальной жидкости; $\pi_{\text{п}}$ — коллоидно-осмотическое давление плазмы крови; $\pi_{\text{иЖ}}$ — коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости.

Из формулы следует, что *фильтрация может возрасти из-за:*

- увеличения коэффициента фильтрации;
- увеличения гидростатического давления крови в капилляре;
- снижения коллоидно-осмотического давления плазмы крови.

Лимфедема

Лимфедема — это внеклеточный отек, возникающий в результате неспособности лимфатиче-

ских сосудов обеспечивать возврат жидкости и белка в кровяной ток. При блокаде лимфооттока или уменьшении количества лимфатических сосудов отек может быть значительным, поскольку белки плазмы, попадающие в межклеточную жидкость, не могут ее покинуть. Увеличение концентрации белка приводит к возрастанию коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости, что приводит к еще большему выходу жидкости из капилляров.

Нарушения лимфооттока могут быть очень выраженными в случае паразитарного поражения лимфоузлов — *филяриозе*. Паразит *Wuchereria bancrofti* является нитевидным червем, который возможно обнаружить только с помощью микроскопа. Взрослые формы филярии обитают в лимфатической системе человека и переносятся другому человеку через укусы комаров. Больные филяриозом могут страдать выраженной лимфедемой в виде *слоновости*, у мужчин возможно развитие водянки мошонки (*гидроцеле*). Филяриоз распространен в тропиках и субтропиках Азии, Африки, западной части Тихого океана, а также в странах Карибского бассейна и Южной Америки. Филяриозом болеют свыше 120 млн человек в 80 странах.

Блокада лимфатических сосудов наблюдается при определенных злокачественных новообразованиях, окклюзии лимфатических сосудов или их удалении. Например, во время радикальной операции по поводу злокачественной опухоли молочной железы удаляют большое количество лимфатической ткани. Нарушение оттока жидкости от грудной клетки и верхней конечности приводит к отеку и увеличению межклеточного пространства данной области. Обычно это носит временный характер, т.к. лимфатические сосуды в небольшом количестве образуются вновь.

Причины, вызывающие внеклеточный отек

Увеличение объема жидкости в межклеточном пространстве возможно при различных состояниях. Отеки возникают по причине избыточной фильтрации в капиллярах или в результате нарушения лимфооттока, который способствует возврату жидкости из межклеточного пространства в кровь. Далее представлен далеко не полный список причин внеклеточного отека, развитие которого обусловлено этими двумя механизмами.

I. Возрастание давления в капиллярах

Увеличение задержки натрия и воды почками

- Острая или хроническая почечная недостаточность
- Избыточная секреция минералокортикоидов

Высокое венозное давление и сужение венозных сосудов

- Сердечная недостаточность
- Нарушение проходимости вен
- Нарушение работы венозного насоса
 - паралич мышц
 - иммобилизация частей тела
 - недостаточность клапанов вен

Снижение сосудистого сопротивления

- Перегревание организма
- Снижение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы
- Использование сосудорасширяющих препаратов

II. Снижение содержания белков в плазме

Потери белка с мочой (нефротический синдром)

Потери белка через участки поврежденной кожи

- Ожоги
- Раны

Нарушение синтеза белка

- Болезни печени (например, цирроз)
- Выраженное нарушение питания или дефицит белка в пище

III. Повышение проницаемости капилляров

Иммунные реакции, сопровождающиеся выделением гистамина или медиаторов иммунной системы

Токсины

Бактериальные инфекции

Авитаминоз, в особенности дефицит витамина С

Длительная ишемия

Ожоги

IV. Нарушение оттока лимфы

Онкологические заболевания

Паразитарная инфекция (например, филяриоз)

Хирургические вмешательства

Атрезия или врожденная патология лимфатических сосудов

Отеки, вызванные сердечной недостаточностью. Одной из наиболее частых и опасных причин отеков является сердечная недостаточность, при которой сердце не в состоянии нормально перекачивать кровь, поступающую из вен в артерии. Венозное давление возрастает, при этом увеличивается фильтрация в капиллярах. Кроме того, отмечается тенденция к снижению артериального давления, что приводит к уменьшению выделения соли и воды почками, способствуя усилению отека.

У лиц с сердечной недостаточностью снижается почечный кровоток и увеличивается секреция ренина, что приводит к образованию ангиотензина II и стимуляции секреции альдостерона. Оба этих фактора вызывают дополнительную

задержку воды и соли почками. Таким образом, если не принять мер по лечению сердечной недостаточности, совокупность всех перечисленных факторов приведет к развитию генерализованного внеклеточного отека.

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью без значимых поражений правых отделов сердца приток крови к легким не нарушен, однако отток по легочным венам затруднен из-за выраженной слабости левых отделов сердца. Вследствие этого давление в различных сосудах легких, включая капилляры, значительно выше нормы, и развивается угрожающее жизни состояние — отек легких, который способен быстро прогрессировать и при отсутствии лечения привести к накоплению жидкости в легких и смерти в течение нескольких часов.

Отеки, вызванные уменьшением выделения воды и соли почками. Большая часть NaCl, попавшего в сосудистое русло, остается во внеклеточной жидкости, лишь небольшое его количество проникает в клетку, поэтому при почечной патологии, когда выделение соли и воды нарушено, они в большом количестве добавляются к внеклеточной жидкости. Большая часть воды и соли поступает в межклеточную жидкость, в крови остается небольшое количество. Главные результаты изменений: (1) генерализованное повышение объема внеклеточной жидкости (*внеклеточный отек*); (2) повышение давления вследствие увеличения объема крови (*см. главу 19*).

Например, у детей с острым гломерулонефритом, когда почки вследствие воспалительного процесса в почечных клубочках не в состоянии фильтровать необходимое количество жидкости, обычно отмечаются значительные внеклеточные отеки во всех областях тела и сопутствующая тяжелая гипертензия.

Отеки, вызванные снижением концентрации белка в плазме крови. Нарушение синтеза белка и его утечка из плазмы приводят к уменьшению коллоидно-осмотического давления плазмы крови, что усиливает фильтрацию жидкости в капиллярах, в результате развивается внеклеточный отек.

Одной из наиболее важных причин снижения белка в плазме является потеря белка с мочой на фоне некоторых болезней почек. Это состояние называют *нефротическим синдромом*. При различных заболеваниях почек почечные клубочки повреждаются, а их мембраны становятся проницаемыми для белков плазмы, что часто приводит к появлению большого количества белка в моче. Когда потери начинают превышать количество синтезированного организмом белка, его концентрация в плазме снижается. Значительные генерализованные отеки наблюдаются при концентрации белка в плазме ниже 2,5 г/дл.

Цирроз печени — другое состояние, которое также вызывает снижение концентрации белка в плазме крови. Термин *цирроз* означает разрастание фиброзной ткани в паренхиме печени. В результате снижается способность гепатоцитов синтезировать достаточное количество белков, что ведет к снижению коллоидно-осмотического давления плазмы крови и развитию генерализованных отеков.

Другим механизмом образования отеков на фоне цирроза является механическое сужение просвета сосудов портальной системы, осуществляющих дренаж крови через ткань печени и сброс в системный кровоток. Препятствие венозному оттоку повышает гидростатическое давление крови в капиллярах брюшной полости, приводя к еще большей фильтрации плазмы в капиллярах.

Комплексный эффект снижения концентрации белка в плазме крови и высокого давления в капиллярах портальной системы приводит к трансудации больших объемов жидкости и белка в брюшную полость — *асциты*.

МЕХАНИЗМЫ, В НОРМЕ ПРЕДОТВРАЩАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОТЕКОВ

Хотя отеки могут возникать при различных заболеваниях, их развитию, как правило, должна предшествовать тяжелая патология, т.к. в норме избыточное накопление жидкости в межклеточном пространстве предотвращают три механизма: (1) ограниченная податливость межклеточного пространства при отрицательном давлении межклеточной жидкости; (2) способность лимфооттока возрастать в 10–50 раз; (3) снижение концентрации белка в интерстициальной жидкости за счет ее разведения, что снижает коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости при повышении фильтрации в капиллярах.

Низкая податливость тканей при отрицательном давлении межклеточной жидкости

В *главе 16* мы отмечали, что гидростатическое давление в большинстве участков, представленных рыхлой соединительной тканью, немного (в среднем на 3 мм рт. ст.) ниже атмосферного. Эта небольшая присасывающая сила способствует прикреплению тканей друг к другу.

На *рис. 25–8* показаны соотношения между различным давлением межклеточной жидкости и ее объемом (данные экспериментов на животных в применении к человеку). Пока давление межклеточной жидкости ниже атмосферного, небольшие изменения ее объема сопровождаются выраженными изменениями гидростати-

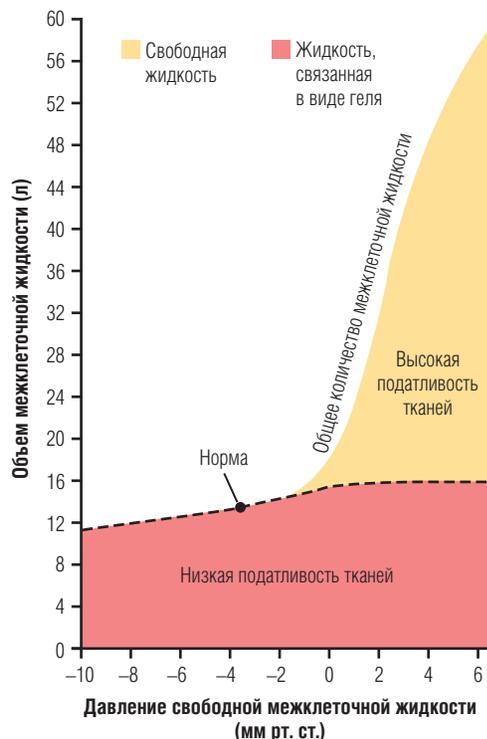


Рис. 25–8

Соотношения между гидростатическим давлением межклеточной жидкости и ее объемом, включая общий объем, свободную жидкость и связанную в виде геля жидкость. Данные представлены для относительно рыхлых тканей (например, подкожной клетчатки). Отметим, что накопление свободной жидкости происходит в случае, когда давление в тканях становится выше атмосферного [Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:527, 1971]

ческого давления. Следовательно, *податливость* межклеточного пространства, которая отражает изменение объема на каждый миллиметр ртутного столба, при отрицательном давлении межклеточной жидкости является низкой.

Каким образом низкая податливость тканей в случае отрицательного давления межклеточной жидкости противостоит образованию отека? Для ответа на данный вопрос нужно вспомнить о факторах, определяющих фильтрацию. Повышение давления межклеточной жидкости способствует увеличению силы, противостоящей фильтрации. Таким образом, пока давление в межклеточной жидкости ниже атмосферного, незначительный прирост ее объема приводит к относительно большому увеличению гидростатического давления, что препятствует дальнейшей фильтрации жидкости.

Поскольку давление в межклеточном пространстве в норме на 3 мм рт. ст. ниже атмосферного, условием для избыточного накопления жидкости в тканях станет повышение гидростатического давления как минимум на 3 мм рт. ст., т.е. разница давлений в 3 мм рт. ст. предотвращает развитие отеков.

Как только давление межклеточной жидкости станет выше атмосферного, податливость тканей значительно возрастет, что позволит большому объему жидкости накапливаться в межклеточном пространстве без значительного увеличения гидростатического давления. Следовательно, положительное давление межклеточной жидкости предотвращает развитие отека из-за возрастания податливости тканей.

Предотвращение накопления жидкости в межклеточном пространстве и роль межклеточного геля. Анализируя рис. 25–8, отметим, что в норме в тканях при отрицательном давлении в межклеточном пространстве практически вся жидкость входит в состав межклеточного геля, т.е. жидкость связана сетью протеогликанов. Таким образом, свободная жидкость может скапливаться в участках, диаметр которых не более нескольких 1/1000 мкм.

Значение межклеточного геля заключается в противодействии за счет сопротивления более чем 10^{12} филаментов протеогликанов беспрепятственной утечке жидкости через ткани.

Кроме того, при выраженном снижении давления межклеточной жидкости объем геля благодаря эластическому сопротивлению сети протеогликана изменяется незначительно. Если давление в тканях ниже атмосферного, то независимо от его величины объем межклеточной жидкости изменяется незначительно. Другими словами, податливость тканей при различных величинах отрицательного давления невелика.

Напротив, при достижении положительного давления межклеточной жидкости свободная жидкость скапливается в тканях в большом количестве. При давлении выше атмосферного ткани податливы: при относительно небольшом приросте гидростатического давления в них происходит накопление большого объема жидкости. Большая часть жидкости накапливается между филаментами протеогликанов в основном в свободном виде и разрыхляет их. Избыток жидкости способен свободно перемещаться в межклеточном пространстве, т.к. не связан с гелем. Надавлив на отечную ткань пациента пальцем, можно сместить жидкость в стороны, и на отечной ткани останутся углубления — *ямки*. Ямки остаются в течение нескольких секунд, пока жидкость из окружающих тканей не возвратится назад. Этим данные отеки отличаются от других, которые *не оставляют ямок*. Такие отеки наблюдаются в случае набухания клеток или образования фибринового сгустка вне сосуда, когда жидкость не способна свободно перемещаться в межклеточном пространстве.

Участие филаментов протеогликанов в создании жидкостного буфера между клетками и предотвращении быстрого перемещения жидкости в ткани. Филаменты протеогликанов вместе со значительно боль-

шими по размеру коллагеновыми волокнами межклеточного вещества выполняют функцию разграничения с образованием между клетками жидкостного буфера. Поскольку питательные вещества и ионы проникают через мембраны клеток не так быстро, быстрый обмен данных веществ, электролитов и продуктов клеточного метаболизма между капиллярами и далеко отстоящими от них клетками невозможен без наличия в жидкости соответствующих запасов.

Филаменты протеогликанов препятствуют свободному перемещению жидкости в межклеточном пространстве. В отсутствие филаментов протеогликанов пребывание человека в обычном для него вертикальном положении приведет к перемещению большого объема жидкости в нижнюю половину тела.

При скоплении жидкости в межклеточном пространстве, что обычно происходит при отеках, образуются широкие каналы, по которым жидкость легко перемещается. Таким образом, уменьшить объем жидкости в нижних конечностях при тяжелых отеках можно, просто приподняв ножной конец кровати.

Несмотря на то что *перемещение* жидкости между тканями затруднено из-за плотной «упаковки» филаментов протеогликанов в межклеточном пространстве, способность различных веществ *диффундировать* через ткани составляет как минимум 95% нормы. Таким образом, филаменты протеогликанов не являются помехой для обычной диффузии питательных веществ и удаления метаболитов из клеток.

Увеличение лимфооттока

Основная функция лимфатической системы — возвращение в кровь жидкости и белков, которые оказались в межклеточном пространстве в результате фильтрации в капиллярах. В случае отсутствия постоянного возврата профильтрованного белка и жидкости объем крови быстро уменьшается, в результате развивается межклеточный отек.

Лимфоотток является фактором, предотвращающим развитие отеков: как только жидкость начинает накапливаться в тканях, лимфоотток увеличивается в 10–50 раз. Это позволяет лимфатической системе перемещать значительные объемы жидкости и белка в ответ на увеличение фильтрации в капилляре, препятствуя росту давления межклеточной жидкости до значений выше атмосферного. Увеличение лимфооттока обеспечивает снижение давления на величину около 7 мм рт. ст.

Вымывание белков из межклеточной жидкости

Увеличение фильтрации жидкости в межклеточное пространство приводит к росту давления

и возрастанию лимфооттока. В большинстве тканей при усилении лимфооттока количество белка в межклеточной жидкости падает, т.к. его фильтруется меньше, чем реабсорбируется. Причиной служит относительная непроницаемость капилляров тканей для белков по сравнению с лимфатическими сосудами. Таким образом, при увеличении лимфооттока белки как бы вымываются из межклеточной жидкости.

Поскольку коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости способствует фильтрации, снижение количества белка уменьшает *эффективность фильтрации*, что препятствует дальнейшему накоплению жидкости в тканях. Противоотечный эффект данного фактора составляет 7 мм рт. ст.

Противоотечные факторы

Перечислим все факторы, препятствующие развитию отеков.

1. Низкая податливость тканей при отрицательном давлении межклеточной жидкости (примерно 3 мм рт. ст.).
2. Увеличенный лимфоотток (около 7 мм рт. ст.).
3. Вымывание белков из межклеточной жидкости (около 7 мм рт. ст.).

Таким образом, суммарный противоотечный эффект составляет около 17 мм рт. ст. Это означает, что перед появлением выраженных отеков давление в тканевых капиллярах теоретически может возрастать на 17 мм рт. ст. или быть приблизительно в 2 раза выше нормы.

ЖИДКОСТЬ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОЛОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Потенциальными полостями организма являются плевральная полость и перикардиальная полость, а также брюшная полость и синовиальные пространства, включая суставные полости и синовиальные сумки. Стенки почти всех перечисленных полостей соприкасаются. Между ними есть тонкий слой вязкой и богатой белком жидкости, смачивающей поверхности и уменьшающей трение между структурами.

Между капиллярами и потенциальными полостями происходит обмен жидкостью. Выстилка потенциальных полостей обычно не оказывает значимого сопротивления обмену жидкости, электролитов и белков, перемещающихся в обоих направлениях между межклеточным пространством окружающих тканей и потенциальной полостью.

Таким образом, каждая такая полость является большим тканевым пространством. В результате жидкость из капилляров, окружающих потенциальную полость, проникает путем диффузии не только в межклеточную жидкость, но и внутрь потенциальной полости.

Лимфатический дренаж от потенциальных полостей. Белки накапливаются как внутри потенциальных полостей вследствие утечки из капилляров, так и в межклеточной жидкости всего тела. Белки должны удаляться с помощью лимфатической системы или другими способами, возвращаясь в кровь. Каждая из потенциальных полостей напрямую или опосредованно связана с лимфатическими сосудами. Иногда лимфатические сосуды большого диаметра, например в плевральной или брюшной полости, берут начало из самих полостей.

Скопление отечной жидкости в потенциальных полостях.

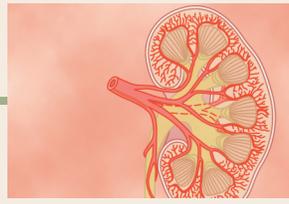
При локализации отеков под кожей вблизи потенциальных полостей жидкость, как правило, скапливается внутри них. Эту жидкость называют *выпотом*. Нарушение лимфооттока и множество других причин, которые приводят к избыточной фильтрации в капиллярах, способны вызвать образование выпота с помощью механизма, сходного с образованием межклеточного отека. Брюшная полость особенно предрасположена к накоплению жидкости; выпот в данной области называют *асцитом*. В тяжелых случаях может накапливаться 20 л и более асцитической жидкости. Другие полости, в частности перикардиальная, плевральная и полости суставов, при генерализованных отеках могут значительно увеличиваться в размерах. Повреждение или местный инфекционный процесс в любой из них часто нарушает отток лимфы, вызывая изолированное скопление жидкости.

Динамика обмена жидкости в плевральной полости подробно рассмотрена в **главе 39**, что в общих чертах характеризует процессы во всех потенциальных полостях. Особый интерес вызывает факт, что в норме давление в рыхлой подкожной клетчатке *отрицательное* (ниже атмосферного). Например, нормальное гидростатическое давление жидкости в грудной полости равно $-7-8$ мм рт. ст., в полости суставов — $-3-5$ мм рт. ст., в полости перикарда — $-5-6$ мм рт. ст.

Литература

- Adroge HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol 23:1140, 2012.
- Aukland K. Why don't our feet swell in the upright position? News Physiol Sci 9:214, 1994.
- Berl T. An elderly patient with chronic hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 8:469, 2013.
- Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol 22:2166, 2011.
- Centers for Disease Control and Prevention. Parasites: lymphatic filariasis. Available at www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/index.html.
- Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.
- Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

- Jovanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int* 83:563, 2013.
- Jussila L, Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiol Rev* 82:673, 2002.
- Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care* 28:216.e11, 2013.
- Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med* 125:134, 2012.
- Oliver G, Srinivasan RS. Lymphatic vasculature development: current concepts. *Ann N Y Acad Sci* 1131:75, 2008.
- Parker JC. Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
- Planas-Paz L, Lammert E. Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease. *Cell Mol Life Sci* 70:4341, 2013.
- Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. *Am J Nephrol* 36:97, 2012.
- Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol* 9:37, 2013.
- Sterns RH, Hix JK, Silver SM. Management of hyponatremia in the ICU. *Chest* 144:672, 2013.
- Trayes KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS. Edema: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 88:102, 2013.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126(10 Suppl 1):S1, 2013.



Выделительная система: функциональная анатомия и образование мочи в почках

РАЗНООБРАЗНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Большинство из нас знают лишь об одной важной функции почек — выделительной, позволяющей организму избавляться от ненужных веществ, которые поступают с пищей, или продуктов обмена.

Второй не менее важной функцией почек является регуляция объема и электролитного состава жидких сред организма. Баланс воды и практически всех электролитов, включая поступление (в результате пищеварительных или обменных процессов) и выведение (путем выделения или метаболической переработки), в основном поддерживается почками.

Для осуществления клетками своей деятельности необходимо постоянство окружающей их среды. Оно поддерживается с помощью регуляторной функции почек.

Выполнение почками наиболее важных функций происходит за счет фильтрации плазмы и удаления из нее веществ со скоростью, необходимой для потребностей организма. В результате почки очищают фильтрат (а следовательно, и кровь) от нежелательных веществ, выделяя их с мочой; в то же время необходимые организму соединения вновь возвращаются в кровь.

Помимо регуляции выделительных процессов, почки выполняют следующие гомеостатические функции:

- выделение продуктов обмена и чужеродных веществ;
- регуляция водно-электролитного баланса;
- регуляция осмолярности жидких сред и концентрации электролитов;
- регуляция артериального давления;
- регуляция кислотно-щелочного равновесия;
- регуляция эритропоэза;
- секреция, переработка и выделение гормонов;
- глюконеогенез.

Выделение продуктов обмена, чужеродных веществ, лекарственных препаратов и продуктов переработки гормонов. Почки играют ведущую роль в выведении продуктов обмена, в которых организм более не нуждается. Такими продуктами являются: *мочевина* (обмен аминокислот), *креатинин* (источник — креатин мышечной ткани), *мочевая кислота* (источник — нуклеиновые кислоты), *конечные продукты расщепления гемоглобина* (например, билирубин) и *различные продукты метаболизма гормонов*. Эти вещества необходимо вывести из организма сразу после их образования. Почки также выводят большинство токсинов и других чужеродных веществ, которые либо образуются в организме, либо попадают в него через желудочно-кишечный тракт (например, пестициды, лекарственные препараты, пищевые добавки).

Регуляция водно-электролитного баланса. Для поддержания гомеостаза выделение воды и электролитов должно точно соответствовать их поступлению. Если поступление превышает выделение, количество данного вещества в организме будет возрастать. Если же вещества поступает меньше, чем выводится, то его количество уменьшится. При различных физиологических и патофизиологических состояниях возможны временные или периодические изменения потребления либо выделения жидкости, однако поддержание жизни возможно лишь при восстановлении водно-электролитного баланса.

Поступление воды и многих электролитов определяется главным образом индивидуальными особенностями питьевого и пищевого поведения субъекта. Почки приводят в соответствие скорость выведения различных веществ скорости их поступления в организм. На **рис. 26–1** показана реакция почек на резкое десятикратное возрастание поступления натрия: от низкого

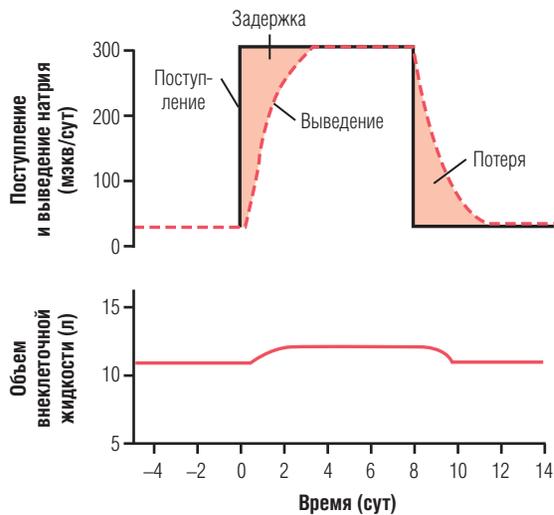


Рис. 26–1

Влияние десятикратного (с 30 до 300 мэкв/сут) увеличения поступления натрия в организм на выделение натрия с мочой и объем внеклеточной жидкости. Закрашенные области обозначают суммарную задержку или потерю натрия, определяемую разницей между поступившим и выведенным натрием

уровня 30 мэкв/сут до высокого 300 мэкв/сут. В течение 2–3 сут после повышения потребления натрия выделение его почками также возрастает до 300 мэкв/сут. Таким образом, между поступлением и выведением натрия быстро устанавливается равновесие. Однако во время 2–3-дневной адаптации к высокому потреблению натрия наблюдается его незначительное накопление, которое приводит к небольшому увеличению объема внеклеточной жидкости, активизирует гормональные реакции и другие компенсаторные ответы, оповещая почки о необходимости вывести натрий.

Способность почек менять выделение натрия велика. В эксперименте показано, что у многих людей поступление натрия может быть увеличено до 1500 мэкв/сут (в 10 раз выше нормы) или уменьшено до 10 мэкв/сут (менее 10% нормы). При этом объем внеклеточной жидкости или концентрация натрия в плазме изменяется незначительно. Это также справедливо для воды и большинства таких электролитов, как ионы хлора (Cl^-), калия (K^+), кальция (Ca^{2+}), водорода (H^+), магния (Mg^{2+}) и фосфата. В следующих главах мы рассмотрим особые механизмы, которые позволяют почкам проявлять поистине удивительные способности поддерживать гомеостаз.

Регуляция артериального давления. Почкам принадлежит ведущая роль в долговременной регуляции артериального давления, осуществляемая с помощью изменения выделения натрия и воды (см. главу 19). Почки также вносят вклад в систему быстрой регуляции артериального давле-

ния путем секреции гормонов либо веществ, влияющих на сосуды, например *ренина*, приводящего к образованию ангиотензина II.

Регуляция кислотно-щелочного равновесия. Путем выделенных кислых продуктов и регуляции буферной емкости жидких сред почки вместе с дыхательной системой принимают участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Почки являются единственным органом, выделяющим определенные виды кислот (например, серную и фосфорную), образовавшихся в результате обмена белков.

Регуляция образования эритроцитов. Почки вырабатывают *эритропоэтин*, который стимулирует образование эритроцитов в костном мозге (см. главу 33). Один из главных стимулов выработки эритропоэтина — *гипоксия*. Практически весь выделяемый в кровоток эритропоэтин приходится на долю почек, поэтому у лиц с тяжелыми урологическими заболеваниями либо без почек и находящихся на диализе развивается тяжелая анемия в результате недостатка эритропоэтина.

Участие в преобразовании витамина D₃. Почками синтезируется активная форма витамина D — 1,25-дигидроксихолекальциферол (или *кальцитриол*). Он образуется вследствие гидроксилирования молекулы витамина D в первом положении и необходим для процесса депонирования кальция в костях и его реабсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также играет важную роль в регуляции содержания кальция и фосфатов (см. главу 80).

Синтез глюкозы. При продолжительном воздержании от пищи почки вырабатывают глюкозу из аминокислот и других веществ. Данный процесс относится к *глюконеогенезу*. При длительном голодании способность почек вырабатывать глюкозу соперничает с такой способностью печени. При хронической почечной патологии данные гомеостатические функции нарушаются, и быстро возникают тяжелые нарушения объема и состава жидких сред организма. В терминальной стадии хронической почечной недостаточности калий, кислоты, жидкость и другие вещества в большом количестве накапливаются в организме в течение нескольких дней, пока с помощью диализа хотя бы частично не будет восстановлен баланс жидкости и электролитов.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПОЧЕК

СТРОЕНИЕ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Почки — парный орган, лежащий в области задней стенки брюшной полости в забрюшин-

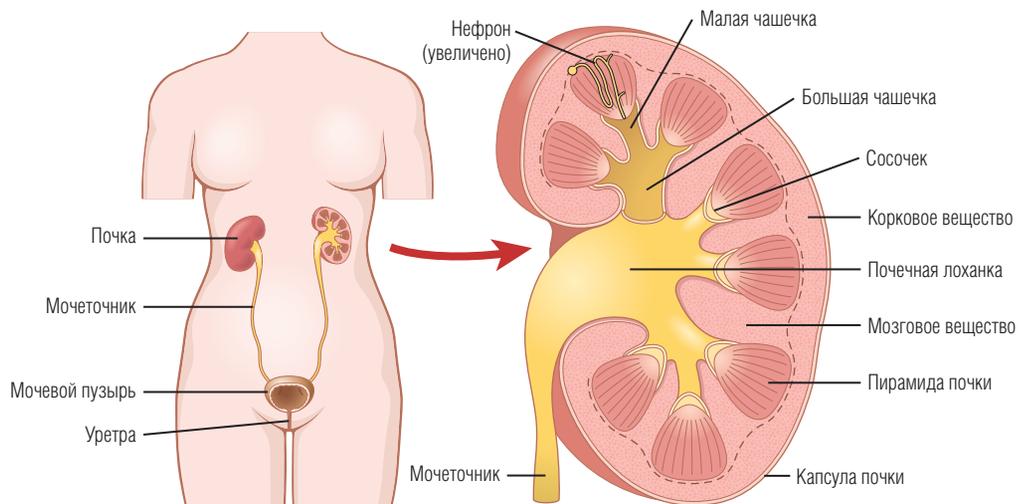


Рис. 26–2

Строение выделительной системы

ном пространстве (рис. 26–2). Каждая почка взрослого человека имеет массу около 150 г, а ее размер примерно соответствует сжатому кулаку.

Медиальные области каждой почки имеют вдавления, называемые *воротами почки*. Здесь проходят почечные артерия и вена, лимфатические сосуды, нервы и мочеточник, который выводит вторичную мочу из почки в мочевой пузырь, где моча находится до его опорожнения. Снаружи почки окружены плотной *фиброзной капсулой*, которая защищает нежные внутренние структуры.

На продольном срезе почки можно видеть два слоя: наружный — *корковое вещество* и внутренний — *мозговое вещество*. Ткань мозгового вещества состоит из 8–10 конусовидных образований, называемых *пирамидами почки*. Основания каждой пирамиды расположены на границе с корковым веществом, а на вершине пирамиды есть *сосочки*, выдающиеся в *почечную лоханку* — образование в виде воронки, продолжающейся в мочеточник. Наружная граница лоханки имеет несколько «карманов», называемых *большими чашечками*. В них впадают *малые чашечки*, которые собирают мочу из отверстий на каждом *сосочке*. Стенки чашечек, лоханок и мочеточника содержат сократительные элементы, продвигающие мочу в сторону *мочевого пузыря*, где она накапливается до момента опорожнения путем *мочеиспускания*, о чем будет рассказано в этой главе далее.

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ПОЧЕК

Кровоснабжение почек в норме составляет 22% сердечного выброса, или 1100 мл/мин. Почечная артерия проникает в глубь почки в области ворот, постепенно ветвится и формирует *междоль-*

вые, огибающие, междольковые (также называемые *радиальными*) *артерии*, а также *приносящие артериолы*. Приносящие артериолы продолжают в *клубочковые капилляры*, где происходит фильтрация больших объемов жидкости и многих веществ, за исключением белков, и начинается образование мочи (рис. 26–3). Дистальные концы клубочковых капилляров сливаются, формируя *выносящую артериолу*, которая служит началом вторичной капиллярной сети — *перитубулярных* (окружающих почечные канальцы) *капилляров*.

Кровоснабжение почек уникально вследствие двукратного деления сосудов на сети клубочковых и перитубулярных капилляров, расположенных последовательно и отделенных друг от друга выносящими артериолами, что позволяет регулировать гидростатическое давление в обеих капиллярных сетях. Высокое (около 60 мм рт. ст.) гидростатическое давление в клубочковых капиллярах способствует быстрой фильтрации жидкости, тогда как более низкое (около 13 мм рт. ст.) давление в перитубулярных капиллярах позволяет жидкости быстро реабсорбироваться. Изменяя сопротивление в приносящей и выносящей артериолах, почки способны регулировать гидростатическое давление в обеих капиллярных сетях (клубочковой и перитубулярной), меняя таким образом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) либо скорость канальцевой реабсорбции или оба параметра сразу в ответ на гомеостатические запросы организма.

Перитубулярные капилляры несут кровь в вены, которые идут параллельно артериям и постепенно собираются в *междольковые вены*, *огибающие вены*, *междольковые вены* и *почечные вены*, покидая почку рядом с почечной артерией и мочеточником.

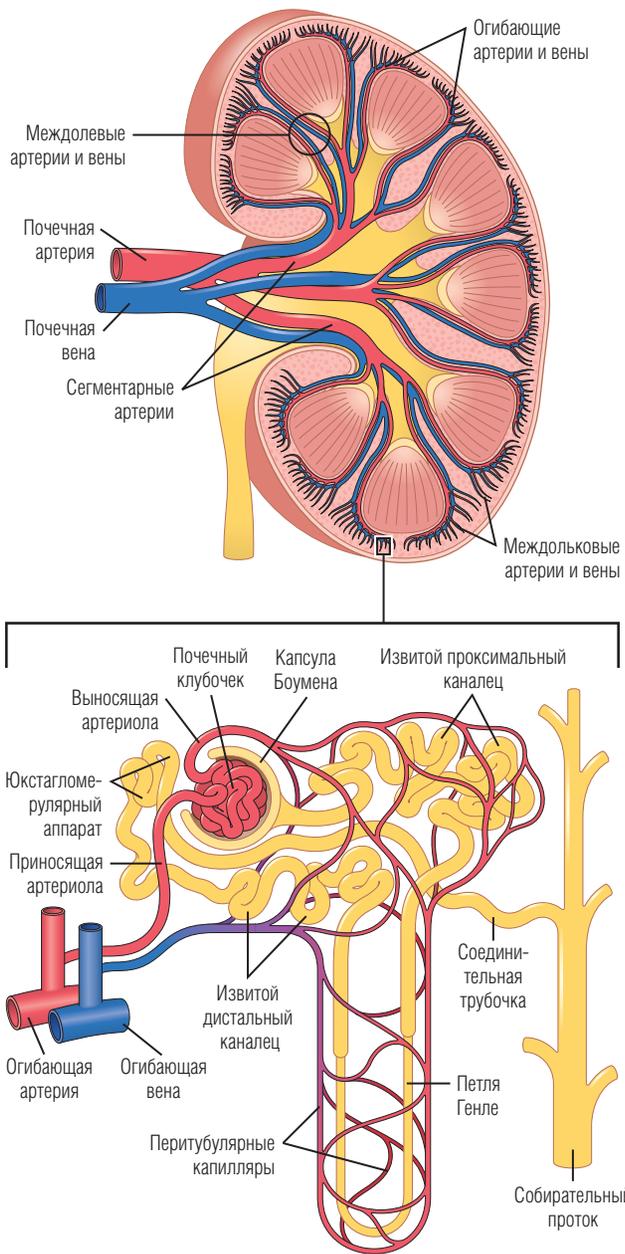


Рис. 26–3

Срез почки человека. Показаны основные кровеносные сосуды, снабжающие орган, а также схема микроциркуляции в каждом нефроне

НЕФРОН КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЕДИНИЦА ПОЧКИ

Почка человека содержит от 800 000 до 1 млн нефронов, каждый из которых способен вырабатывать мочу. Регенерация нефронов в почке не происходит, поэтому при повреждении, заболеваниях почек и в норме при старении отмечается постоянное снижение числа нефронов. У лиц старше 40 лет число нефронов обычно снижается на 10% каждые 10 лет, следовательно, количество нефронов у многих людей в 80-летнем возрасте уменьшится на 40% по сравнению с

40-летними. Такая потеря не является угрозой для жизни, т.к. приспособительные изменения в оставшихся нефронах позволяют им выделять необходимое количество воды, электролитов и метаболитов (см. главу 32).

Каждый нефрон содержит: (1) пучок клубочковых капилляров, называемых *клубочком*, с помощью которого из крови фильтруется большое количество жидкости; (2) протяженную *систему трубочек и канальцев*, посредством которых профильтровавшаяся жидкость по пути в почечную лоханку превращается во вторичную мочу (см. рис. 26–3).

Клубочек содержит сеть ветвлений и анастомозов, где по сравнению с другими капиллярами гидростатическое давление очень высокое (около 60 мм рт. ст.). Клубочек полностью встроен в *капсулу Боумена*, поскольку клубочковые капилляры покрыты эпителиальными клетками.

Жидкость, профильтровавшаяся из капилляров в капсулу, попадает в *извитой проксимальный каналец*, который лежит в корковом веществе почки (рис. 26–4).

Из проксимального канальца жидкость идет в *петлю Генле*, которая погружена в глубину (внутреннюю зону) мозгового вещества. Каждая петля состоит из *нисходящего* и *восходящего отделов*. Стенки нисходящего и нижней части восходящего отделов петли очень тонкие, поэтому их называют *тонкими сегментами петли Генле*. По направлению к корковому веществу стенки восходящего отдела утолщаются. Данная часть носит название *толстого сегмента восходящего отдела петли Генле*.

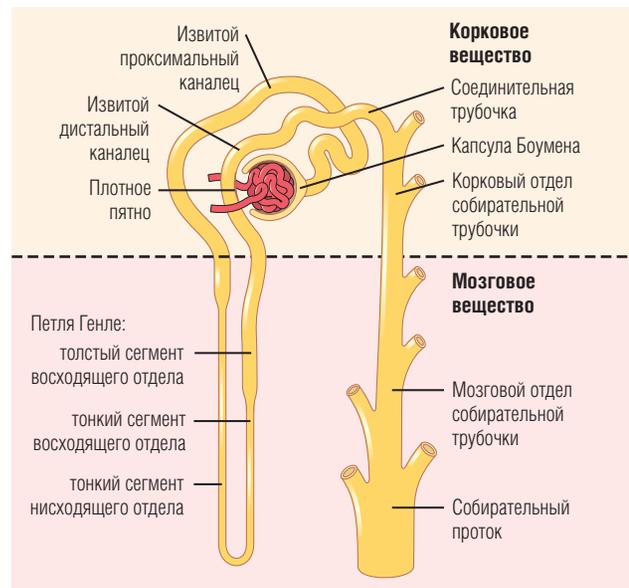


Рис. 26–4

Основные сегменты канальцевой системы нефрона (размеры приведены без учета реальных пропорций)

Окончание толстого сегмента восходящего отдела петли Генле имеет короткий отрезок, в стенке которого есть бляшка, называемая *плотным пятном*. Как увидим далее, плотное пятно играет важную роль в регуляции функций нефрона.

После прохождения через область плотного пятна жидкость входит в *извитой дистальный каналец*, который, как и извитой проксимальный каналец, находится в корковом веществе.

Извитой дистальный каналец продолжается в *соединительную трубочку*, а затем в *корковый и мозговой отделы собирательной трубочки*.

Несколько (от 8 до 10) собирательных трубочек соединяются в мозговом веществе и становятся *собирательным протоком* (или *сосочковым протоком*). Постепенно сливаясь, собирательные протоки формируют проток большого диаметра (*проток Беллини*), который в итоге открывается на верхушке *сосочка почки*. В каждой почке есть около 250 протоков большого диаметра, каждый из которых собирает мочу примерно от 4000 нефронов.

Регионарные особенности структуры нефронов, корковые и юкстамедуллярные нефроны. Несмотря на то что каждый нефрон имеет в своем составе все

упомянутые ранее отделы, в их структуре есть некоторые различия, определяемые глубиной залегания нефрона в почечной ткани. Нефроны, клубочки которых находятся в наружной части коркового вещества, называют *корковыми*. Эти нефроны имеют короткую петлю Генле, проникающую только в поверхностные структуры мозгового вещества (**рис. 26–5**). Нефроны, клубочки которых залегают в глубоких слоях коркового вещества на границе с мозговым веществом, называют *юкстамедуллярными* (20–30%). Данные нефроны имеют длинную петлю Генле, проникающую глубоко в мозговое вещество и в некоторых случаях захватывающую его целиком вплоть до верхушек сосочков.

Кровоснабжение юкстамедуллярных нефронов также отличается от корковых. Вся система трубочек этих нефронов окружена хорошо развитой сетью перитубулярных капилляров. Длинные выносящие артериолы продолжают, распространяясь от клубочков вниз в наружную зону мозгового вещества. Там они разделяются на особые перитубулярные капилляры, называемые *прямыми сосудами*, которые продолжают с

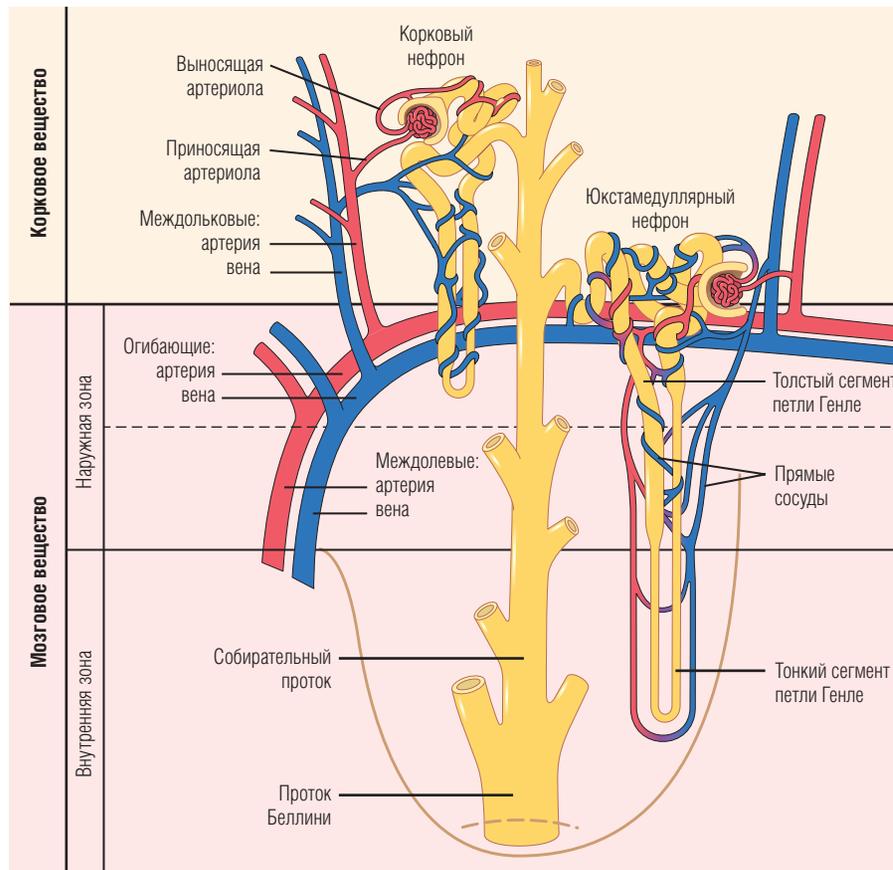


Рис. 26–5

Соотношения между системой почечных канальцев и кровеносными сосудами, а также различия между корковым и юкстамедуллярным нефронами

петлей Генле. Как и петля Генле, прямые сосуды возвращаются обратно в корковое вещество, собираясь в корковые вены. Эта особая капиллярная сеть мозгового вещества играет ведущую роль в образовании концентрированной мочи (см. главу 29).

МОЧЕИСПУСКАНИЕ

Мочеиспускание — процесс, в результате которого опорожняется наполненный мочевой пузырь. Процесс состоит из двух этапов. Первый этап — постепенное наполнение мочевого пузыря до тех пор, пока напряжение его стенок не достигнет предельного уровня. Это приводит ко второму этапу, на котором благодаря *рефлексу мочеиспускания* происходит самопроизвольное опорожнение мочевого пузыря или возникает осознанный позыв к мочеиспусканию. Несмотря на то что рефлекс мочеиспускания регулируется вегетативной нервной системой с центрами в спинном мозге, он может быть заторможен или активирован под влиянием структур коры или ствола мозга.

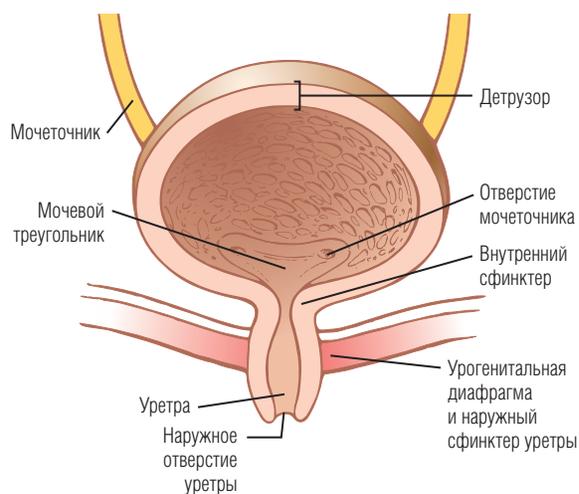
ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Мочевой пузырь (рис. 26–6) представляет собой камеру из гладких мышц и состоит из двух ос-

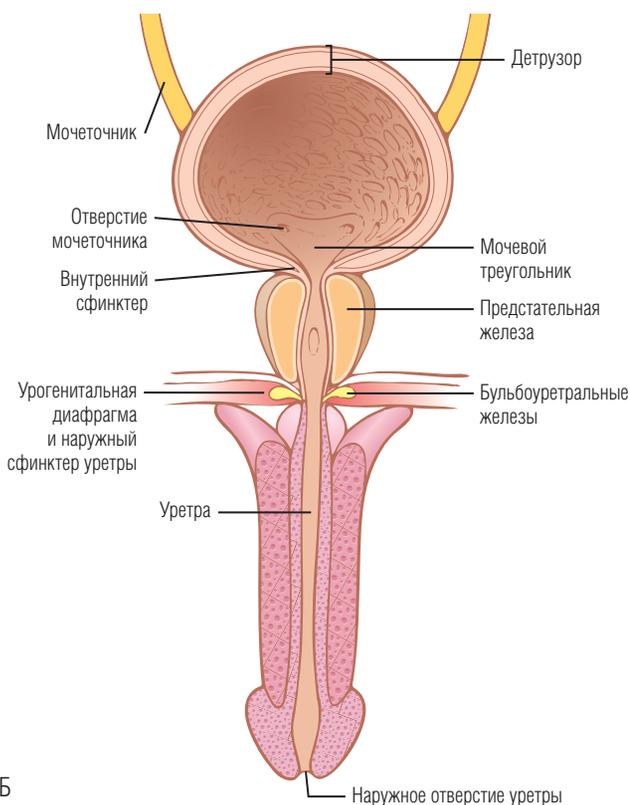
новных частей: (1) *тела*, в котором собирается моча; (2) *шейки* — воронкообразного продолжения тела, идущего вниз и кпереди в область урогенитального треугольника, соединяющегося с уретрой. Нижнюю часть шейки пузыря называют *задней уретрой* из-за связи с уретрой.

Гладкую мышцу пузыря называют *детрузором*. Его мышечные волокна распространяются во всех направлениях. При сокращении мышцы давление в мочевом пузыре возрастает от 40 до 60 мм рт. ст. Следовательно, *сокращение детрузора является главным моментом опорожнения пузыря*. Гладкие мышцы детрузора, соединяясь в единое целое, создают между собой электрические контакты с низким сопротивлением. Следовательно, потенциал действия способен распространяться по детрузору от клетки к клетке, вызывая одновременное сокращение всего органа целиком.

На задней стенке пузыря, сразу выше шейки, находится небольшая треугольная область, называемая *мочевым треугольником*. Самый нижний угол треугольника обращен к *задней уретре*. Два мочеточника впадают в мочевой пузырь в области верхних углов треугольника. Опознать область треугольника можно по следующему признаку: *слизистая оболочка*, которая выстилает пузырь изнутри, в области треугольника гладкая в отличие от других частей, где образует *складки*. Каждый мочеточник перед впадением в мочевой пузырь направляется к нему под ко-



А



Б

Рис. 26–6

Анатомия мочевого пузыря и уретры у женщин (А) и мужчин (Б)

сым углом, проходя в толще детрузора под слизистой оболочкой на протяжении 1–2 см.

Длина шейки мочевого пузыря составляет 2–3 см. Ее стенка состоит из мышечных волокон детрузора, переплетенных с большим количеством эластических волокон. Мышечную ткань данной области называют *внутренним сфинктером*. Его тонические сокращения в норме не позволяют моче находиться в шейке и задней уретре, предотвращая таким образом опорожнение мочевого пузыря до тех пор, пока давление в нем не достигнет критической величины.

Задняя уретра, продолжаясь, прободает *урогенитальную диафрагму*, содержащую мышечный слой, называемый *наружным сфинктером* мочевого пузыря. Эта мышца поперечнополосатая, ее сокращения произвольные в отличие от сокращений мышц тела и шейки мочевого пузыря, которые являются гладкими мышцами. Мышцы наружного сфинктера находятся под контролем нервной системы. Осознанный контроль способен подавить непроизвольную попытку опорожнить мочевой пузырь.

Иннервация мочевого пузыря. Основная иннервация мочевого пузыря осуществляется *тазовыми нервами*, являющимися частью *крестцового сплетения* спинного мозга, главным образом на уровне сегментов S2 и S3 (**рис. 26–7**). В состав тазовых нервов входят *чувствительные* и *двигательные* волокна. Информация о степени растяжения стенки мочевого пузыря распространяется по чувствительным волокнам. Сигналы о растяжении задней уретры особенно интенсивны, именно они ответственны за активацию рефлексов, направленных на опорожнение мочевого пузыря.

Двигательные волокна тазовых нервов являются *парасимпатическими*. Они заканчиваются

в ганглиях стенки пузыря, откуда берут начало короткие постганглионарные волокна, иннервирующие детрузор.

Помимо тазовых нервов, участвующих в парасимпатической иннервации, в нервной регуляции мочевого пузыря задействованы еще два вида волокон. Наиболее важными являются *соматические двигательные волокна*, иннервирующие с помощью *срамного нерва* мышцы наружного сфинктера мочевого пузыря. Мочевой пузырь также получает *симпатическую иннервацию* от *подчревного нерва*, содержащего волокна, идущие преимущественно от сегмента L2 спинного мозга. Эти симпатические нервные волокна иннервируют в основном сосуды и мало влияют на сокращения стенки. В составе симпатических нервов есть также чувствительные волокна, способные играть важную роль в формировании ощущений переполнения пузыря и в некоторых случаях — боли.

ДВИЖЕНИЕ МОЧИ ПО МОЧЕТОЧНИКУ ИЗ ПОЧКИ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

Выделяемая из мочевого пузыря моча имеет по существу тот же состав, что и жидкость, покидающая собирательные протоки: состав мочи практически не меняется на всем пути продвижения от лоханок по мочеточникам в мочевой пузырь. Моча, вытекающая из собирательных протоков в чашечки, растягивает их, увеличивая естественную частоту сокращений, что, в свою очередь, приводит к активации перистальтических сокращений, которые распространяются по направлению к лоханке, затем вниз по мочеточнику, изгоняя мочу по направлению к мочевому пузырю.

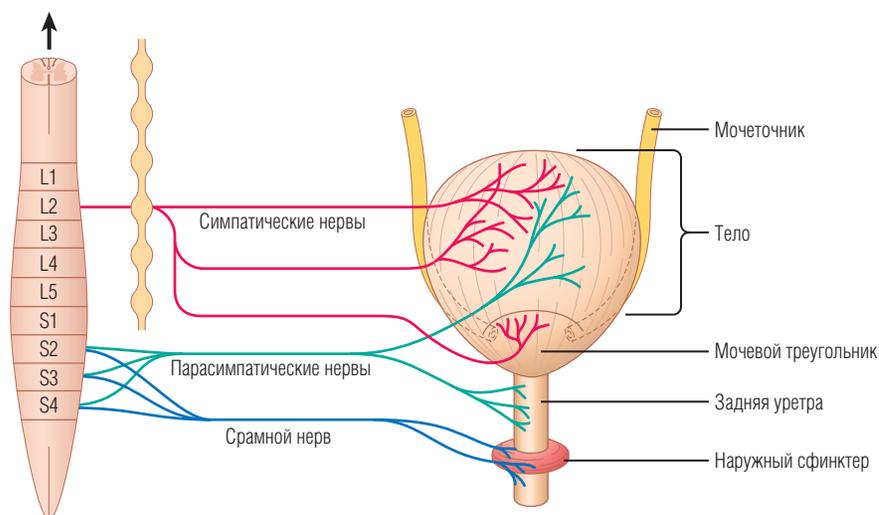


Рис. 26–7

Мочевой пузырь и его иннервация

У взрослых длина мочеточников составляет в норме 25–35 см. Стенки мочеточников содержат гладкие мышцы, иннервируемые как симпатическими, так и парасимпатическими нервами, а также интрамуральными нервными сплетениями, распространяющимися по всей длине мочеточников. Как и у других структур, имеющих унитарные гладкие мышцы, *стимуляция парасимпатических нервов усиливает, а симпатических — тормозит перистальтику мочеточников.*

Мочеточники впадают в мочевой пузырь, пробода *детрузор* в области мочевого треугольника (см. **рис. 26–6**). В норме эта часть мочеточника проходит в толще стенки пузыря в косом направлении на протяжении нескольких сантиметров. Обычно детрузор, находясь в тоническом сокращении, закрывает вход в мочеточник, предотвращая заброс мочи (*рефлюкс*) по направлению к почке во время мочеиспускания или при сдавлении мочевого пузыря. Каждая перистальтическая волна, проходящая по мочеточнику, повышает давление в данной области настолько, что раздвигает стенки мочеточника, пережатые детрузором, позволяя моче поступать в мочевой пузырь.

У некоторых людей часть мочеточника, впадающая в пузырь, короче, чем обычно, поэтому сокращения детрузора во время мочеиспускания не всегда полностью перекрывают просвет мочеточника. В результате небольшое количество мочи из пузыря забрасывается назад, что называют *пузырно-мочеточниковым рефлюксом*. Все это может приводить к расширению мочеточника, а в тяжелых случаях — к повышению давления в лоханках и структурах мозгового вещества, вызывая их повреждение.

Ощущение боли в мочеточниках и мочеточнико-почечный рефлекс. Мочеточники обильно снабжены нервными волокнами, проводящими болевую чувствительность. В случае обструкции мочеточника (например, почечным камнем) возникает выраженный спазм стенки, сопровождаемый сильной болью. Болевые импульсы способствуют также рефлекторной активации симпатических нервных волокон, иннервирующих почку. В результате происходит сужение артериол почки и снижение выделения мочи. Данный эффект носит название *мочеточнико-почечного рефлекса*. Он препятствует чрезмерному поступлению жидкости в лоханку при непроходимости мочеточника.

Наполнение и тонус мочевого пузыря, цистометрия

На **рис. 26–8** приведены ориентировочные изменения давления внутри мочевого пузыря при его заполнении мочой. В пустом мочевом пузыре давление около нуля, при поступлении в него 30–50 мл мочи давление возрастает до 5–10 см

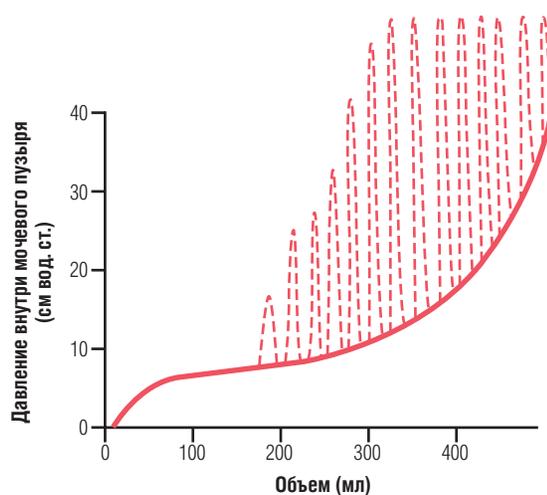


Рис. 26–8

Нормальная цистометрограмма, на которой пунктирными линиями показаны быстрые колебания давления, приводящие к мочеиспускательным сокращениям, вызванным рефлексом мочеиспускания. Сплошная кривая — базальный уровень давления

вод. ст. Дальнейшее наполнение пузыря до 200–300 мл сопровождается небольшим повышением давления. Постоянный уровень давления обусловлен собственным тонусом стенки мочевого пузыря. Когда его объем становится более 300–400 мл, возникает быстрый подъем давления.

Быстрые подъемы давления при наполнении мочевого пузыря возникают периодически, их продолжительность составляет несколько секунд, иногда — более 1 мин. Давление в пузыре меняется от нескольких сантиметров водного столба до более 100 см вод. ст. Колебания давления, вызванные рефлексом мочеиспускания и зарегистрированные на цистометрограмме, называют *мочеиспускательными волнами*.

РЕФЛЕКС МОЧЕИСПУСКАНИЯ

На **рис. 26–8** показано, что на относительно постоянном фоне давления внутри мочевого пузыря по мере его наполнения происходит множество быстрых колебаний давления (изображены на рисунке пунктирными линиями), которые приводят к *мочеиспускательным сокращениям*. Эти сокращения возникают рефлекторно. Стимулом для рефлекса мочеиспускания является активация *рецепторов растяжения* стенки мочевого пузыря, особенно отдела задней уретры, который начинает заполняться при высоком давлении внутри пузыря. Чувствительные импульсы от рецепторов растяжения распространяются в крестцовые сегменты спинного мозга по *тазовым нервам*, возвращаясь оттуда к мочевому пузырю по *парасимпатическим нервным волокнам* тех же нервов.

Мочеиспускательные сокращения при частичном заполнении мочевого пузыря в течение нескольких секунд обычно приводят к расслаблению детрузора, и давление возвращается к исходному уровню. Поскольку наполнение мочевого пузыря продолжается, рефлекс мочеиспускания возникает все чаще, а сила сокращений детрузора увеличивается.

Возникнув однажды, рефлекс мочеиспускания становится самоподдерживаемым, т.е. первичное сокращение пузыря активирует рецепторы растяжения, и поток чувствительной импульсации от мочевого пузыря и задней уретры нарастает, усиливая рефлекторное сокращение стенки. Цикл повторяется вновь, пока мочевой пузырь не достигнет высокой степени сокращения. Затем через несколько секунд (иногда проходит более 1 мин) саморегулируемый рефлекс мочеиспускания угасает, позволяя пузырю расслабиться.

Итак, рефлекс мочеиспускания является завершенным циклом, состоящим из следующих периодов: (1) постепенное и быстрое возрастание давления в мочевом пузыре; (2) стойкое поддержание этого давления; (3) возврат давления к базальному уровню. Рефлекс мочеиспускания, возникнув и не завершившись изгнанием мочи, затормаживается, пребывая в таком состоянии от нескольких минут до 1 час и более, вплоть до наступления следующего цикла. Поскольку мочевой пузырь наполняется все сильнее, частота и выраженность рефлекса мочеиспускания все больше увеличиваются.

Став достаточно сильным, рефлекс мочеиспускания запускает другую рефлекторную реакцию, которая реализуется с помощью тормозного влияния *срамных нервов* на *наружный сфинктер уретры*. Когда торможение будет преобладать над произвольными сигналами центральной нервной системы, увеличивающими тонус наружного сфинктера, произойдет мочеиспускание. В противном случае мочевой пузырь будет наполняться до тех пор, пока рефлекс мочеиспускания не станет более выраженным.

Способность головного мозга оказывать содействие или подавлять мочеиспускание. Рефлекс мочеиспускания относится к вегетативным рефлексам спинного мозга, однако его можно подавить или усилить с помощью высших отделов головного мозга, к которым относятся: (1) центры ствола мозга, расположенные в основном в мосте и вызывающие стойкое возбуждение и торможение; (2) несколько центров, расположенных в коре и выполняющих в основном тормозную функцию, иногда способных оказывать и возбуждающее действие.

Рефлекс мочеиспускания является основой одноименного процесса, окончательная роль в

его регуляции, однако, принадлежит высшим отделам центральной нервной системы.

1. Центры, расположенные в головном мозге, способствуют постоянному слабому торможению рефлекса мочеиспускания. Торможение прекращается только в случае осознанного желания помочиться.
2. Высшие центры способны прекратить мочеиспускание даже при начавшемся опорожнении мочевого пузыря посредством тонического сокращения наружного сфинктера, которое сохраняется до подходящего момента, когда мочеиспускание может быть продолжено.
3. Корковые влияния могут содействовать активации центра мочеиспускания, расположенного в крестцовом отделе, и одновременно тормозить сокращения наружного сфинктера уретры, что может привести к мочеиспусканию наполненного пузыря.

Произвольное мочеиспускание обычно происходит следующим образом. После произвольного сокращения мышц брюшной стенки повышается давление внутри мочевого пузыря, в результате моча попадает в область шейки и задней уретры и растягивает их стенки. Это приводит к возбуждению механорецепторов и активации рефлекса мочеиспускания и одновременно тормозит наружный сфинктер уретры. При мочеиспускании, как правило, пузырь опорожняется целиком, за редким исключением в нем остается более 5–10 мл мочи.

Нарушения мочеиспускания

Атония пузыря и недержание мочи, вызванные повреждением чувствительных нервных волокон. При повреждении чувствительных нервных волокон, идущих от мочевого пузыря к спинному мозгу, рефлекторные сокращения мочевого пузыря не возникают вследствие блокады передачи информации о растяжении стенок. Хотя двигательные нервные волокна, иннервирующие мочевой пузырь, и нервные связи между элементами высших центров сохранены, человек теряет возможность контролировать процесс мочеиспускания. Вместо периодического опорожнения происходит выраженное переполнение мочевого пузыря, и моча по каплям выделяется из уретры. Такое состояние носит название *недержания мочи вследствие переполнения пузыря*.

Обычно причиной атонии мочевого пузыря служит тяжелая травма крестцового отдела спинного мозга. Атония также встречается при определенных заболеваниях, которые сопровождаются повреждением задних корешков спинного мозга. Например, на фоне сифилиса возможно развитие сдавливающего фиброза, разрушающего задние корешки. Такое состояние называют *спинной сухоткой*, а поражение мочевого пузыря при этом состоянии носит название *табетического пузыря*.

Непроизвольное мочеиспускание — состояние, возникающее вследствие повреждения спинного мозга с полным перерывом выше крестцового отдела. При травме спинного мозга с полным перерывом выше крестцового отдела (крестцовые сегменты при этом не повреждены) обычные рефлексы мочеиспускания могут сохраниться. Однако контроль их осуществления с помощью головного мозга становится невозможен. В период от первых дней до нескольких недель после травмы рефлексы мочеиспускания подавлены из-за спинального шока, вызванного потерей активирующих влияний от ствола мозга и переднего мозга. Однако если с помощью мочевого катетера периодически опорожнять мочевой пузырь с целью предотвращения его перерастяжения, рефлекс мочеиспускания постепенно усиливается, вплоть до полного восстановления. Затем начинаются периодические опорожнения мочевого пузыря, носящие непредсказуемый характер. Некоторые больные сохраняют способность регулировать мочеиспускание путем стимуляции кожи промежности (почесыванием или щекотанием), что иногда вызывает опорожнение пузыря.

Частое неконтролируемое мочеиспускание — состояние, вызванное недостатком тормозных сигналов от головного мозга. Другим нарушением мочеиспускания является так называемый *неингибированный нейрогенный мочевой пузырь*. Данное состояние возникает при повреждении путей, ответственных за проведение тормозных влияний, и встречается при частичном перерыве спинного мозга или повреждениях ствола мозга. Благодаря сохранным активирующим влияниям возбудимость нервных центров крестцового отдела остается повышенной, и даже небольшое скопление мочи в пузыре вызывает рефлекс мочеиспускания, способствуя его частому опорожнению.

ОБРАЗОВАНИЕ МОЧИ ПУТЕМ ФИЛЬТРАЦИИ В КЛУБОЧКАХ, РЕАБСОРБЦИИ И СЕКРЕЦИИ В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ

Скорость, с которой различные вещества выделяются в мочу, определяется суммой скоростей трех процессов (рис. 26–9): (1) фильтрации веществ в клубочках; (2) реабсорбции веществ из канальцев в кровь; (3) секреции веществ из крови в канальцы. Формула расчета скорости выделения выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{Скорость выделения} &= \\ &= \text{Скорость фильтрации} - \text{Скорость} \\ &\quad \text{реабсорбции} + \text{Скорость секреции.} \end{aligned}$$

Процесс выделения начинается с фильтрации клубочковыми капиллярами в капсулу Боумена большого количества жидкости, лишенной белка. Большая часть веществ плазмы крови, за исключением белков, фильтруется свободно, поэтому концентрации веществ в фильтрате и плаз-

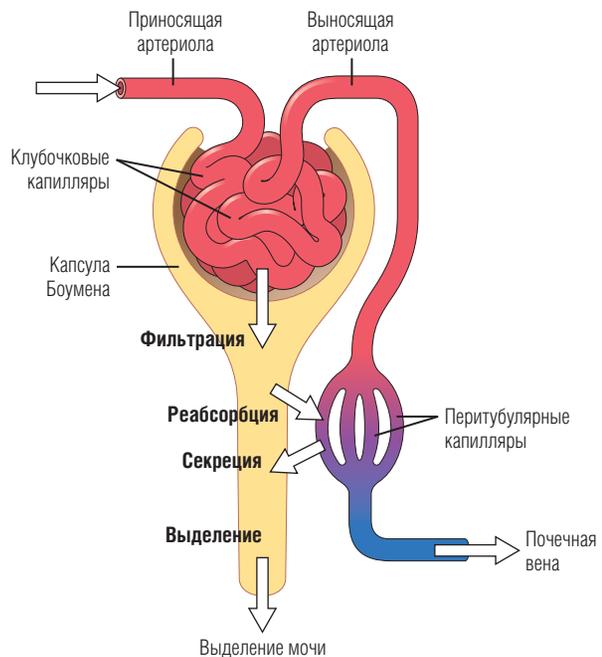


Рис. 26–9

Основные процессы в почке, определяющие состав мочи. Стрелки указывают направление перемещения веществ

ме почти равны. Вследствие реабсорбции воды и некоторых растворенных веществ обратно в кровь или благодаря секреции из перитубулярных капилляров в канальцы состав жидкости, покидающей капсулу Боумена, по мере прохождения по канальцам нефрона существенно меняется.

На рис. 26–10 приведены варианты функциональной активности почек в отношении четырех гипотетических веществ. На рис. 26–10А вещество А свободно фильтруется, однако не реабсорбируется и не секретируется, поэтому интенсивность его выделения равна интенсивности фильтрации, что справедливо для таких продуктов метаболизма, как креатинин.

На рис. 26–10Б вещество Б свободно фильтруется, однако частично реабсорбируется из канальцев в кровь. Следовательно, скорость выделения вещества меньше скорости фильтрации. В данном случае формула выделения будет выглядеть так:

$$\text{Скорость выделения} = \text{Скорость фильтрации} - \text{Скорость реабсорбции.}$$

Эта ситуация обычна для таких электролитов, как натрий и хлор.

На рис. 26–10В показано, что вещество свободно фильтруется, но не выделяется с мочой, поскольку, профильтровавшись, реабсорбируется из канальцев обратно в кровь. Таким способом в жидких средах организма сохраняются некоторые питательные вещества, например глюкоза и аминокислоты.

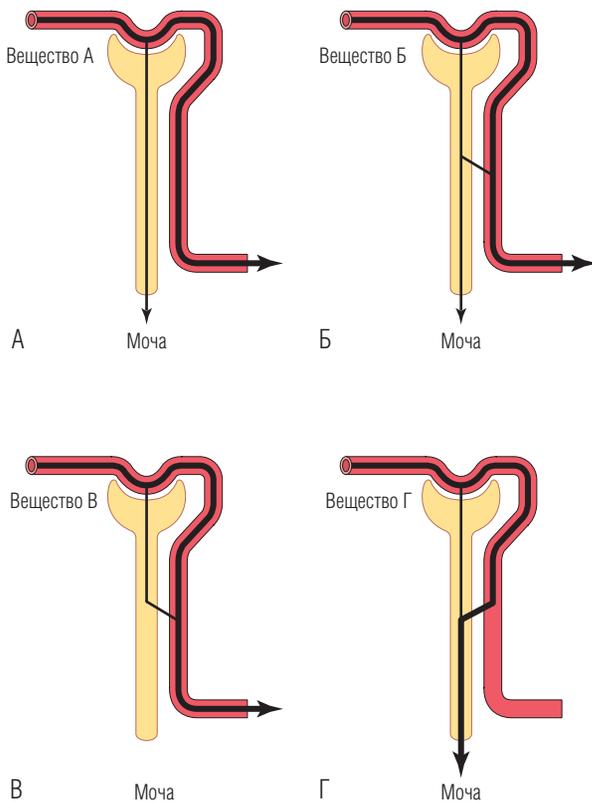


Рис. 26–10

Варианты функциональной активности почек по отношению к четырем гипотетическим веществам. (А) Вещество свободно фильтруется, но не реабсорбируется. (Б) Вещество свободно фильтруется и частично реабсорбируется обратно в кровь. (В) Вещество свободно фильтруется, но с мочой не выделяется, поскольку полностью реабсорбируется из канальцев в кровь. (Г) Вещество свободно фильтруется и не реабсорбируется, но секретируется в просвет канальцев в мочу из перитубулярных капилляров

На рис. 26–10Г вещество свободно фильтруется и не реабсорбируется, однако секретируется в просвет канальца из крови перитубулярных капилляров. Этот вариант характерен для органических кислот и оснований, которые выделяются в большом количестве с мочой, и кровь быстро очищается. Скорость выделения в данном случае рассчитывают по формуле:

$$\text{Скорость выделения} = \text{Скорость фильтрации} + \text{Скорость канальцевой секреции.}$$

Для каждого вещества в плазме существует свое особое сочетание фильтрации, реабсорбции и канальцевой секреции. Скорость выделения вещества зависит от соотношения этих трех основных процессов в почке.

ФИЛЬТРАЦИЯ, РЕАБСОРБЦИЯ И СЕКРЕЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

В целом для образования мочи канальцевая реабсорбция в количественном отношении важнее

секреции, однако канальцевая секреция играет значительную роль в поддержании концентрации ионов калия, водорода и некоторых других ионов, выделяемых с мочой. Большинство веществ, от которых необходимо очистить кровь (это особенно касается таких продуктов обмена, как мочевины, креатинин, мочевая кислота и ураты), реабсорбируются плохо, поэтому выделяются в мочу в большом количестве.

Некоторые чужеродные вещества и лекарственные препараты также плохо реабсорбируются, дополнительно секретируясь в просвет канальцев из перитубулярных капилляров, поэтому темпы выведения их из организма высоки. Электролиты (натрий, хлор и гидрокарбонат), напротив, хорошо реабсорбируются, поэтому в моче присутствуют лишь в небольшом количестве. Несмотря на значительное содержание в клубочковом фильтрате некоторых питательных веществ, таких как аминокислоты и глюкоза, с мочой они не выделяются, поскольку полностью реабсорбируются в канальцах.

Каждый такой процесс (клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция) регулируется в зависимости от потребностей организма. Например, при избытке натрия скорость, с которой он фильтруется, обычно возрастает, при этом реабсорбируется лишь его небольшая часть, поэтому возрастает и его выделение.

Для большинства веществ скорости фильтрации и реабсорбции намного превышают скорость выделения, поэтому минимальные сдвиги фильтрации или реабсорбции могут приводить к значительному изменению количества выделенного почками вещества. Например, увеличение СКФ всего на 10% (со 180 до 198 л/сут) при неизменной реабсорбции увеличило бы объем мочи в 13 раз: с 1,5 до 19,5 л/сут. В действительности же для поддержания выделительных процессов на необходимом уровне все изменения фильтрации в клубочках обычно соответствуют реабсорбции.

Почему почки фильтруют и реабсорбируют столь значительное количество жидкости?

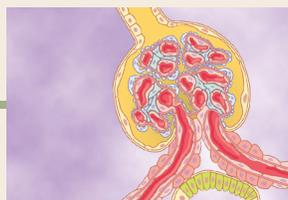
Можно задать вопрос иначе: в чем смысл фильтрации и реабсорбции почками огромного объема жидкости и растворенных в ней веществ? Одним из преимуществ высокой СКФ является выделение продуктов обмена, которые удаляются из организма главным образом за счет фильтрации в клубочках. Большинство продуктов жизнедеятельности плохо реабсорбируются в канальцах, поэтому метаболиты эффективно выводятся из организма за счет высокой СКФ.

Второе преимущество заключается в том, что благодаря такой высокой СКФ в почках жидкие

среды организма за сутки обновляются многократно. Поскольку объем плазмы составляет около 3 л, а СКФ — 180 л/сут, вся плазма целиком может фильтроваться и подвергаться обработке почками около 60 раз в сутки. Высокий уровень СКФ позволяет почкам точно и четко контролировать объем и состав жидких сред организма.

Литература

- Beeuwkes R III. The vascular organization of the kidney. *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.
- Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol* 33:158, 2013.
- Brown D, Bouley R, Paunescu TG, et al. New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 302:C1421, 2012.
- DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 9:453, 2008.
- Griffiths DJ, Fowler CJ. The micturition switch and its forebrain influences. *Acta Physiol (Oxf)* 207:93, 2013.
- Hall JE, Granger JP, Hall ME. Physiology and pathophysiology of hypertension. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M (eds): *Seldin and Giebisch's The Kidney*, 5th ed: Physiology & Pathophysiology. London: Elsevier, 2013.
- Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O. Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. *J Urol* 190:843, 2013.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Sato Y, Yanagita M. Renal anemia: from incurable to curable. *Am J Physiol Renal Physiol* 305(9):F1239, 2013.
- Schnermann J, Briggs JP. Tubular control of renin synthesis and secretion. *Pflugers Arch* 465:39, 2013.
- Schnermann J, Levine DZ. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.
- Vella M, Robinson D, Staskin D. A reappraisal of storage and voiding dysfunction. *Curr Urol Rep* 13:482, 2012.



Клубочковая фильтрация, почечный кровоток и регуляция этих процессов

КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ — ПЕРВЫЙ ЭТАП ОБРАЗОВАНИЯ МОЧИ

Фильтрация значительного количества жидкости (почти 180 л в сутки) из клубочковых капилляров в капсулы Боумена является первым этапом образования мочи. Большая часть этого фильтрата реабсорбируется, доводя объем мочи примерно до 1 л в сутки. Однако в зависимости от потребления жидкости выделение ее в составе мочи почками может сильно варьировать. Высокая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) возможна благодаря усиленному кровоснабжению почек и особым свойствам мембран клубочковых капилляров.

В этой главе рассмотрены физические силы, определяющие СКФ, а также физиологические механизмы, которые регулируют СКФ и почечный кровоток.

СОСТАВ КЛУБОЧКОВОГО ФИЛЬТРАТА

Как и другие капилляры, сосуды клубочка относительно непроницаемы для белков, поэтому профильтрованная жидкость, называемая *первичной мочой*, практически не содержит белка, она также свободна от всех клеточных элементов, включая эритроциты.

Концентрации других составляющих первичной мочи, в т.ч. большинство солей и органических молекул, схожи с содержанием этих веществ в плазме. Исключениями из правил являются несколько низкомолекулярных веществ, таких как кальций и жирные кислоты, не способных к свободной фильтрации вследствие частичной связи с белками плазмы. Например, почти 50% кальция в плазме и большая часть жирных кислот связаны с белками, поэтому не проходят через почечный фильтр.

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

СКФ определяется: (1) соотношением между гидростатическим давлением и коллоидно-осмотическим давлением, действующими через стенку клубочкового капилляра; (2) коэффициентом фильтрации, который зависит от проницаемости мембраны и площади поверхности клубочкового капилляра. Клубочковые капилляры отличаются значительно большим по сравнению с другими капиллярами объемом фильтрации из-за высокого гидростатического давления и значительного коэффициента фильтрации. В среднем СКФ у взрослого человека составляет 125 мл/мин, или 180 л/сут. Часть плазмы, которая подвергается фильтрации в почках, т.е. *фракция фильтрации*, составляет 0,2. Это означает, что 20% плазмы, проходящей через почки, фильтруется в клубочках (**рис. 27–1**). Фракцию фильтрации рассчитывают по формуле:

$$\begin{aligned} \text{Фракция фильтрации} &= \\ &= \text{СКФ} / \text{Почечный плазмоток} \end{aligned}$$

МЕМБРАНА КЛУБОЧКОВЫХ КАПИЛЛЯРОВ

Мембрана клубочковых капилляров имеет три слоя (у других капилляров — два слоя): (1) слой *эндотелиальных клеток*; (2) *базальный слой (базальная мембрана)*; (3) слой *эпителиальных клеток (подоцитов)*, окружающих наружную поверхность базальной мембраны клубочковых капилляров (**рис. 27–2**).

Эти три слоя создают фильтрационный барьер, который способен пропускать в сотни раз больше воды и растворенных веществ, чем в капиллярах других периферических тканей. Даже при высоких темпах фильтрации мембрана клубочковых капилляров непроницаема для белков.

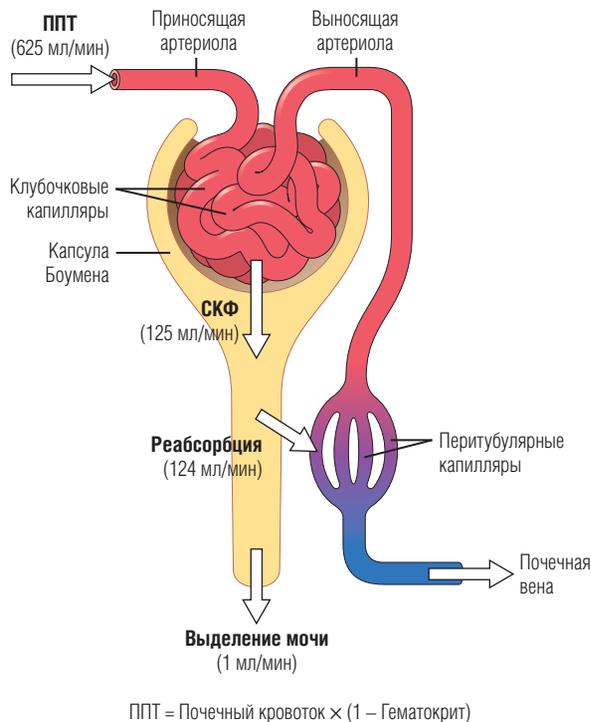


Рис. 27–1

Средние значения почечного плазматика (ППТ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой реабсорбции и скорости образования мочи. Обратите внимание, что СКФ составляет в среднем около 20% ППТ, в то время как скорость образования мочи — менее 1% СКФ. Таким образом, в норме реабсорбируется более 99% первичной мочи. Фракция фильтрации в почке равна отношению СКФ к ППТ

Высокие параметры фильтрации в мембране клубочковых капилляров отчасти обусловлены ее особенностями. Эндотелий капилляров содержит тысячи небольших отверстий, называемых *фенестрами*, которые по строению похожи на фенестры капилляров печени, но имеют меньшие размеры. Белки эндотелия капилляров имеют отрицательный заряд, который препятствует проникновению отрицательно заряженных белков плазмы, несмотря на относительно большой размер фенестр. Окруженная эндотелием *базальная мембрана* содержит сеть фибрилл коллагена и протеогликанов. Между волокнами этой сети есть большие промежутки, через которые могут проникать вода и небольшие молекулы растворенных веществ. Базальная мембрана успешно препятствует фильтрации белков плазмы — отчасти за счет высокого отрицательного заряда, обусловленного протеогликанами.

Завершающая часть мембраны клубочковых капилляров представлена слоем эпителиальных клеток, которые образуют прерывистую наружную выстилку клубочка. Эти клетки формируют отростки в виде ножек, оплетающих наружную поверхность капилляров (см. рис. 27–2).

Между ножками расположены промежутки, называемые *продольными порами*, через которые перемещается первичная моча. Эпителиальные клетки, также заряженные отрицательно, дополнительно ограничивают фильтрацию белков.

Таким образом, проникновение белков в первичную мочу предотвращается с помощью всех слоев мембраны клубочковых капилляров.

Фильтрационная способность клубочка обратно пропорциональна размеру частиц растворенного вещества. Мембрана клубочкового капилляра толще мембраны капилляров других периферических тканей, но имеет большую проницаемость, поэтому фильтрация жидкости происходит интенсивнее.

Несмотря на высокую СКФ, проницаемость фильтра клубочков избирательна и определяется такими свойствами молекул растворенного вещества, как размер и электрический заряд.

В табл. 27–1 приведены данные по фильтрации веществ с различной молекулярной массой. Фильтрационная способность, равная 1, означает, что вещество фильтруется так же, как и вода. Значение 0,75 показывает, что вещество фильтруется с интенсивностью 75%. Отметим, что электролиты, например натрий, и небольшие органические молекулы, например глюкоза, фильтруются свободно. Если молекулярная масса вещества приближается к таковой альбумина, то фильтрационная способность резко снижается, становясь равной нулю.

Крупные, но имеющие отрицательный заряд молекулы фильтруются хуже, чем положительно заряженные молекулы такого же размера. Диаметр молекулы альбу-

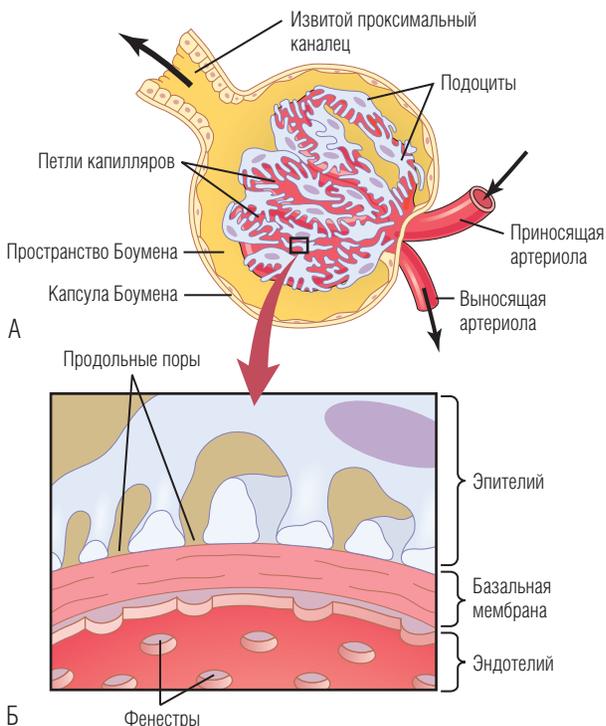


Рис. 27–2

(А) Ультраструктура клубочкового капилляра. (Б) Слои мембраны клубочкового капилляра

Табл. 27–1

Фильтрационная способность клубочковых капилляров в зависимости от молекулярной массы вещества

Вещество	Молекулярная масса	Фильтрационная способность
Вода	18	1
Натрий	23	1
Глюкоза	180	1
Инулин	5500	1
Миоглобин	17 000	0,75
Альбумин	69 000	0,005

мина плазмы — около 6 нм, а предполагаемый размер пор почечного фильтра — около 8 нм (80 ангстрем). Фильтрация альбумина ограничена, поскольку его молекулы имеют отрицательный заряд и отталкиваются от отрицательно заряженных протеогликанов, входящих в состав почечного фильтра.

На рис. 27–3 показано, как наличие электрического заряда влияет на фильтрацию декстранов с различной молекулярной массой. Декстраны представляют собой полисахариды, которые могут быть нейтральными либо иметь положительный или отрицательный заряд. Отметим, что для всех молекул, независимо от их

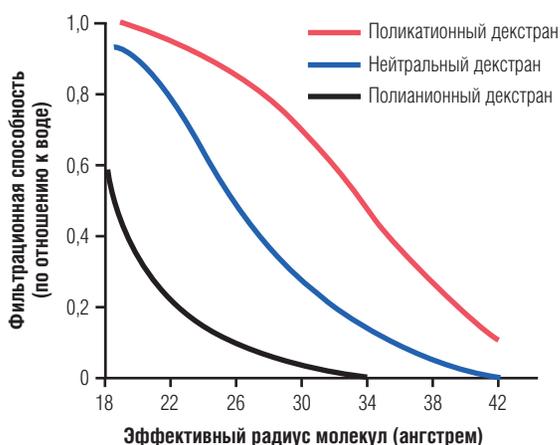


Рис. 27–3

Влияние размера и заряда молекул декстрана на способность проникать через почечный фильтр. Фильтрационная способность, равная 1, означает, что вещество фильтруется так же свободно, как вода, тогда как значение, равное 0, определяет, что вещество не фильтруется. Декстраны представляют собой полисахариды с различной молекулярной массой, которые могут быть либо нейтральными молекулами, либо положительно или отрицательно заряженными

диаметра, положительно заряженные частицы фильтруются гораздо легче частиц, несущих отрицательный заряд. Нейтральные декстраны фильтруются интенсивнее, чем полисахариды с той же молекулярной массой, но заряженные отрицательно. Причиной различий в фильтрации является отрицательный заряд базальной мембраны и подоцитов, в значительной степени благодаря которому фильтрация крупных, отрицательно заряженных молекул, включая белки плазмы крови, ограничивается.

При некоторых заболеваниях почек базальная мембрана теряет свой отрицательный заряд. Потеря происходит даже до выявления значительной патологии на гистологическом уровне и относится к *болезни минимальных изменений* (или *липидному нефрозу*). Причина потери отрицательного заряда до конца не установлена. Полагают, что она связана с иммунным ответом, в ходе которого Т-клетки продуцируют избыток цитокинов, снижающих количество анионов в почечном клубочке или в белках подоцитов. В результате утраты базальной мембраной отрицательного заряда в мочу попадают белки с небольшой молекулярной массой, главным образом альбумин. Такое состояние носит название *протеинурии* (или *альбуминурии*). Болезнь минимальных изменений чаще наблюдается у детей, но может поражать и взрослых, особенно страдающих аутоиммунными заболеваниями.

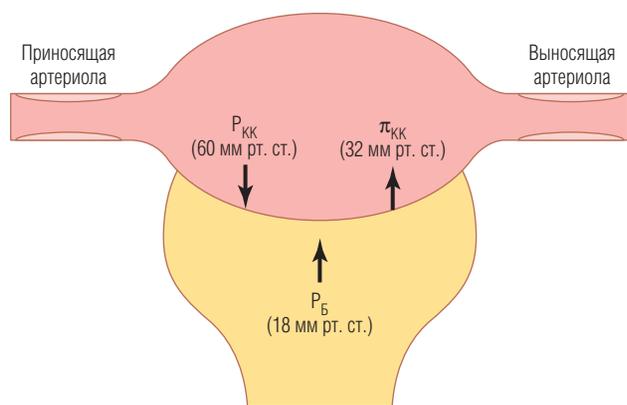
ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

СКФ определяется *результатирующим* фильтрационным давлением (P_{Φ}) и коэффициентом фильтрации (K_{Φ}).

Формула выглядит следующим образом:

$$СКФ = K_{\Phi} \times P_{\Phi}$$

Результатирующее фильтрационное давление представляет собой сумму всех сил, как способствующих, так и препятствующих фильтрации, и определяется уровнями гидростатического давления и коллоидно-осмотического давления по обе стороны мембраны (рис. 27–4). Эти силы включают: (1) способствующее фильтрации гидростатическое давление в клубочковых капиллярах ($P_{\text{КК}}$); (2) препятствующее фильтрации гидростатическое давление в капсуле Боумена ($P_{\text{Б}}$); (3) препятствующее фильтрации коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах ($\pi_{\text{КК}}$); (4) способствующее фильтрации коллоидно-осмотическое давление в капсуле Боумена ($\pi_{\text{Б}}$); в норме концентрация белка в первичной моче настолько мала, что этим давлением пренебрегают.



$$P_{\Phi} = P_{KK} - P_B - \pi_{KK} = 60 - 18 - 32 = 10 \text{ (мм рт. ст.)}$$

Рис. 27–4

Силы (стрелки), участвующие в клубочковой фильтрации (значения соответствуют показателям здорового человека). π_{KK} — коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах; P_B — гидростатическое давление в капсуле Боумена; P_{KK} — гидростатическое давление в клубочковых капиллярах; P_{Φ} — результирующее фильтрационное давление

Следовательно, СКФ можно вычислить по следующей формуле:

$$СКФ = K_{\Phi} \times (P_{KK} - P_B - \pi_{KK} + \pi_B).$$

Нормальные значения величин, устанавливающие СКФ у человека, прямыми методами зарегистрированы не были. Несмотря на это, их можно определить косвенно — по значениям, полученным на лабораторных животных, таких как собака и крыса. Опираясь на экспериментальные данные, полагают, что факторы, способствующие и препятствующие фильтрации в почке человека, имеют следующие величины (см. рис. 27–4).

	мм рт. ст.
Силы, способствующие фильтрации	
Гидростатическое давление в клубочковых капиллярах	60
Коллоидно-осмотическое давление в капсуле Боумена	0
Силы, препятствующие фильтрации	
Гидростатическое давление в капсуле Боумена	18
Коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах	32
РЕЗУЛЬТИРУЮЩЕЕ ФИЛЬТРАЦИОННОЕ ДАВЛЕНИЕ = 60 – 18 – 32 = 10 мм рт. ст.	

В зависимости от физиологического состояния организма некоторые значения могут меняться существенно, тогда как другие, как изложено далее, изменяются лишь при патологии.

СВЯЗЬ КОЭФФИЦИЕНТА ФИЛЬТРАЦИИ И СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Коэффициент фильтрации — величина, учитывающая проницаемость и площадь фильтрационной поверхности клубочковых капилляров. Напрямую его измерить невозможно, из косвенных экспериментальных данных его рассчитывают как отношение СКФ к результирующему фильтрационному давлению (P_{Φ}):

$$K_{\Phi} = СКФ / P_{\Phi}.$$

Поскольку СКФ для обеих почек — около 125 мл/мин, а результирующее фильтрационное давление составляет 10 мм рт. ст., нормальная величина коэффициента фильтрации, рассчитанная по формуле, равна 12,5 мл/мин/мм рт. ст. Когда коэффициент фильтрации рассчитывают на 100 г массы почки, он составляет около 4,2 мл/мин/мм рт. ст., что выше подобных коэффициентов для других капилляров почти в 400 раз. В среднем коэффициент фильтрации во многих других тканях организма составляет лишь 0,01 мл/мин/мм рт. ст. на 100 г ткани. Такое высокое значение коэффициента фильтрации в почке определяется большой скоростью фильтрации жидкости.

Несмотря на то что высокий коэффициент фильтрации способствует увеличению СКФ, а низкий — снижению, изменение коэффициента фильтрации, по всей видимости, не основной определяющий момент в повседневной регуляции СКФ. Однако при некоторых заболеваниях наблюдается снижение коэффициента фильтрации либо за счет уменьшения количества функционирующих клубочковых капилляров (таким образом снижается площадь фильтрационной поверхности), либо в результате утолщения стенок капилляра и снижения проницаемости. Например, тяжелая артериальная гипертония и сахарный диабет сопровождаются постепенным снижением коэффициента фильтрации вследствие утолщения базальных мембран клубочковых капилляров, что в результате приводит к полной потере функций пораженных капилляров.

СВЯЗЬ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В КАПСУЛЕ БОУМЕНА И СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Прямое измерение с помощью микропипетки давления в капсуле Боумена и различных частях извитого проксимального канальца у лабораторных животных позволяет предположить, что примерное значение давления в капсуле Боумена у человека в норме составляет 18 мм рт. ст. Увеличение давления в капсуле Боумена приве-

дет к снижению СКФ, тогда как его уменьшение увеличивает СКФ. В норме изменения давления в капсуле Боумена не являются самостоятельным механизмом регуляции СКФ.

При некоторых патологических состояниях, сопровождаемых непроходимостью мочевыводящих путей, давление в капсуле Боумена может существенно возрасти, приводя к значительному снижению СКФ. Например, в результате осаждения солей кальция или мочевой кислоты могут образовываться камни, закупоривающие мочевыводящие пути (чаще всего мочеточники), что влечет за собой повышение давления в капсуле Боумена. Это снижает СКФ, и, если не восстановить проходимость мочевыводящих путей, разовьется *гидронефроз* (расширение чашечно-лоханочной системы) и произойдет разрушение почки.

СВЯЗЬ КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В КЛУБОЧКОВЫХ КАПИЛЛЯРАХ И СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Кровь из приносящих артериол проходит по клубочковым капиллярам, направляясь к выносящим артериолам, и концентрация белка возрастает примерно на 20% (рис. 27–5). Причиной повышения коллоидно-осмотического давления в клубочковых капиллярах является поступление около 20% объема жидкости из капилляров в капсулу Боумена. При этом белки в просвете клубочковых капилляров концентрируются, т.к. не попадают в первичную мочу. Предположим,

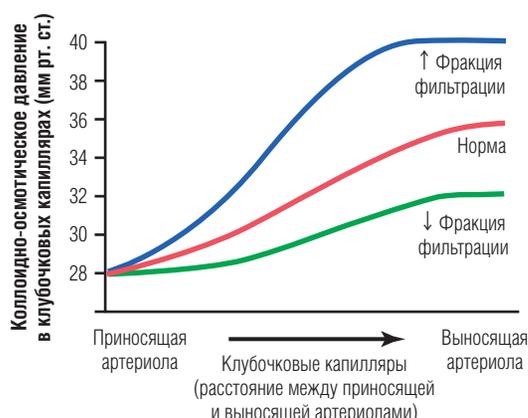


Рис. 27–5

Возрастание коллоидно-осмотического давления плазмы крови, протекающей по клубочковым капиллярам. В норме около 20% жидкости в клубочковых капиллярах, фильтруясь, попадает в капсулу Боумена. Белки не фильтруются, таким образом их концентрация в просвете капилляров увеличивается. Рост фракции фильтрации (СКФ/ППТ) повышает коллоидно-осмотическое давление плазмы крови по ходу сосуда, а снижение фракции фильтрации дает противоположный эффект

что коллоидно-осмотическое давление плазмы крови на входе в клубочковые капилляры в норме составляет 28 мм рт. ст., а на выходе — 36 мм рт. ст. Следовательно, коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах будет равно 32 мм рт. ст.

Итак, на коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах влияют два фактора: (1) коллоидно-осмотическое давление плазмы крови на входе в клубочковые капилляры; (2) объем плазмы, которая подвергается фильтрации в клубочковых капиллярах (фракция фильтрации). Увеличение коллоидно-осмотического давления в артериальной крови повышает коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах, что снижает СКФ.

Увеличение фракции фильтрации также ведет к концентрированию белков и увеличивает коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах (см. рис. 27–5). Поскольку фракция фильтрации определяется отношением СКФ к объему почечного плазматока, фракция фильтрации может быть увеличена за счет либо возрастания СКФ, либо снижения почечного плазматока. Снижение почечного плазматока без первичных изменений СКФ будет способствовать увеличению фракции фильтрации, росту коллоидно-осмотического давления и падению СКФ. По этой причине изменения почечного кровотока, независимо от колебаний гидростатического давления в клубочковых капиллярах, влияют на СКФ. При возрастании почечного кровотока в клубочках сначала фильтруется небольшое количество плазмы, приводя к медленному росту коллоидно-осмотического давления в клубочковых капиллярах и слабому снижению СКФ.

Таким образом, даже при постоянном уровне гидростатического давления в клубочковых капиллярах увеличение почечного кровотока ведет к росту СКФ, а уменьшение — к снижению СКФ.

СВЯЗЬ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В КЛУБОЧКОВЫХ КАПИЛЛЯРАХ И СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

В норме гидростатическое давление в клубочковых капиллярах равно приблизительно 60 мм рт. ст. Колебание давления в клубочках имеет первостепенное значение в регуляции СКФ. Повышение гидростатического давления увеличивает СКФ, а снижение — уменьшает.

Гидростатическое давление в клубочковых капиллярах определяют три переменные величины, каждая из которых находится под физиологическим контролем: (1) *артериальное давление*; (2) *сопротивление приносящих артериол*; (3) *сопротивление выносящих артериол*.

Повышение артериального давления способствует увеличению гидростатического давления в клубочковых капиллярах и СКФ. Как обсуждалось ранее, этот эффект компенсируется ауторегуляцией, направленной на поддержание давления в клубочке на относительно постоянном уровне, т.к. артериальное давление периодически меняется.

При увеличении сопротивления на фоне сужения приносящих артериол снижаются гидростатическое давление в клубочковых капиллярах и СКФ (рис. 27–6). Напротив, расширение приносящих артериол приводит к увеличению обоих параметров: гидростатического давления и СКФ.

Сужение выносящих артериол увеличивает сопротивление на выходе из клубочка, что приводит к возрастанию давления в клубочках, а поскольку увеличение сопротивления выносящих артериол незначительно уменьшает почечный кровоток, СКФ увеличивается незначительно (см. рис. 27–6). Однако сужение выносящих артериол также снижает почечный кровоток, и фракция фильтрации и коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах возрастают. Следовательно, при сильном сужении выносящих артериол (сопротивление увеличивается более чем в 3 раза) эффект от повышения коллоидно-осмотического давления превышает увеличение гидростатического давления в клубочковых капиллярах. При этом *результатирующее*

фильтрационное давление фактически снижается, приводя к уменьшению СКФ.

Таким образом, сужение приносящих артериол оказывает на СКФ двойной эффект (рис. 27–7). При умеренной вазоконстрикции наблюдается небольшое увеличение СКФ, однако при сильном спазме СКФ снижается. Первопричина снижения СКФ заключается в следующем. Поскольку приносящие артериолы все больше сужаются, а содержание белка в клубочковых капиллярах возрастает, происходит быстрое нелинейное увеличение коллоидно-осмотического давления, вызванное эффектом Доннана: чем выше концентрация белка, тем быстрее растет коллоидно-осмотическое давление, т.к. осмотическое действие белков усиливается в результате присоединения к белкам плазмы различных ионов (см. главу 16).

Итак, сужение приносящих артериол снижает СКФ, а эффект от сужения выносящих артериол зависит от степени вазоконстрикции: при небольшом сужении артериол СКФ растет, однако сильный спазм (при увеличении сопротивления более чем в 3 раза) способствует снижению СКФ.

В табл. 27–2 приведены итоговые сведения по факторам, способным снижать СКФ.

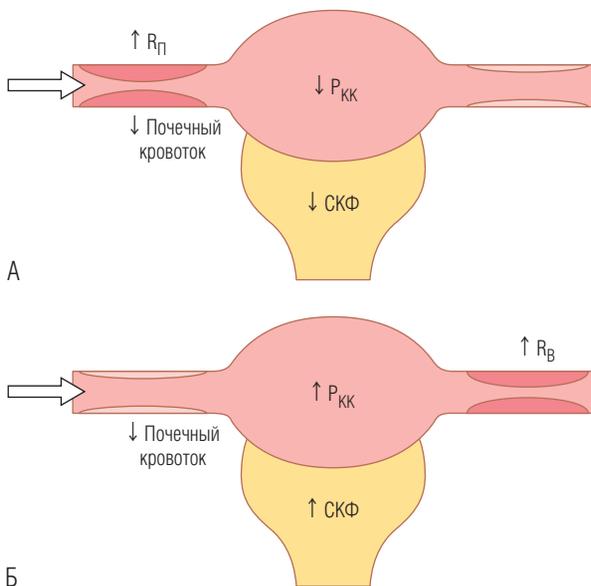


Рис. 27–6

Влияние увеличения сопротивления приносящей артериолы ($R_{\text{П}}$) (А) и выносящей артериолы ($R_{\text{В}}$) (Б) на почечный кровоток, гидростатическое давление в клубочковых капиллярах ($P_{\text{КК}}$) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

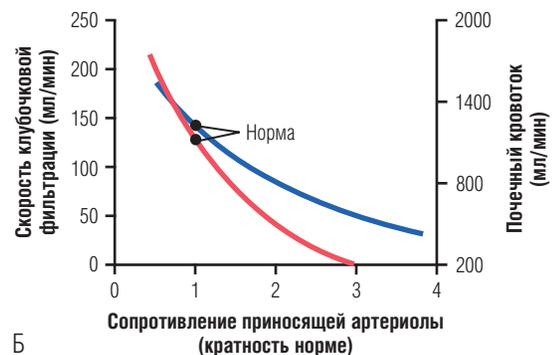


Рис. 27–7

Влияние изменения сопротивления выносящей артериолы (А) и приносящей артериолы (Б) на скорость клубочковой фильтрации (красная кривая) и почечный кровоток (синяя кривая)

Табл. 27–2

Факторы, способные снижать скорость клубочковой фильтрации

Факторы*	Физиологические/патологические причины
↓ Кф → ↓ СКФ	Заболевания почек, сахарный диабет, артериальная гипертония
↑ Р _Б → ↓ СКФ	Непроходимость мочевыводящих путей (например, почечный камень)
↑ π _{КК} → ↓ СКФ	↓ Почечный кровоток, ↑ содержание белка в плазме
↓ Р _{КК} → ↓ СКФ	
↓ АД → ↓ Р _{КК}	↓ Артериальное давление (эффект слабый вследствие механизма ауторегуляции)
↓ R _B → ↓ Р _{КК}	↓ Ангиотензин II (препараты, блокирующие образование ангиотензина II)
↑ R _П → ↓ Р _{КК}	↑ Тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, гормоны с сосудосуживающим действием (например, норадреналин, эндотелин)

* Противоположные влияния обычно повышают СКФ.

π_{КК} — коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах; R_B — сопротивление выносящей артериолы; R_П — сопротивление приносящей артериолы; АД — артериальное давление; Кф — коэффициент фильтрации; Р_Б — гидростатическое давление в капсуле Боумена; Р_{КК} — гидростатическое давление в клубочковых капиллярах; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ПОЧЕЧНЫЙ КРОВТОК

У мужчины массой тела 70 кг кровоток через обе почки равен в среднем 1100 мл/мин, т.е. около 22% сердечного выброса. Поскольку масса почек составляет примерно 0,4% массы тела, очевидно, что по сравнению с другими органами кровоснабжение почек крайне высокое.

Как и в других тканях, кровь снабжает почки питательными веществами и удаляет продукты жизнедеятельности. Однако такой высокий уровень кровоснабжения намного превышает потребности. Целью такого чрезмерного кровотока является снабжение клубочка большим количеством плазмы, благодаря фильтрации которой обеспечивается тонкая регуляция объема жидких сред и концентрации растворенных в ней веществ. Как можно ожидать, механизмы регуляции почечного кровотока тесно связаны с регуляцией СКФ и выделительными функциями почек.

ПОЧЕЧНЫЙ КРОВТОК И ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА

Ткань почек потребляет в 2 раза больше кислорода на 1 г массы ткани по сравнению с головным мозгом, а объем почечного кровотока поч-

ти в 7 раз выше, чем в головном мозге. Таким образом, доставка кислорода кровью к почкам намного выше их метаболических потребностей, о чем свидетельствует очень низкая по сравнению с другими тканями артериовенозная разница парциальных давлений кислорода.

Значительная часть кислорода используется почками в процессе интенсивной реабсорбции натрия почечными канальцами. Если кровоток и СКФ снижаются, то натрия фильтруется и реабсорбируется меньше, на что затрачивается меньшее количество кислорода. Следовательно, потребление кислорода почкой меняется пропорционально канальцевой реабсорбции, что, в свою очередь, тесно связано с СКФ и скоростью фильтрации натрия (рис. 27–8). При полном прекращении фильтрации прекращается и реабсорбция натрия, а потребление кислорода снижается до 25% нормы. Остаточное потребление кислорода отражает основные метаболические потребности почечных клеток.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПОЧЕЧНЫЙ КРОВТОК

Почечный кровоток определяется градиентом давления в почечных сосудах (различием между уровнями давления в почечной артерии и почечной вене), поделенным на общее сопротивление сосудов почек:

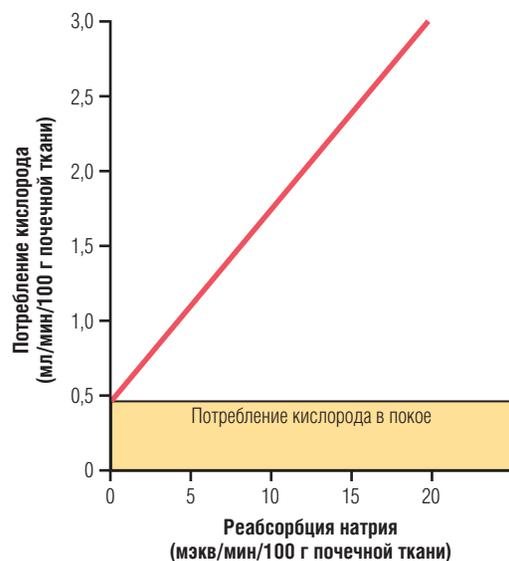


Рис. 27–8

Взаимосвязь между потреблением кислорода и реабсорбцией натрия в почках собаки [Kramer K, Deetjen P. Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271:782, 1960]

$$\frac{\text{Давление в почечной артерии} - \text{Давление в почечной вене}}{\text{Общее сопротивление сосудов почек}}$$

Давление в почечной артерии почти равно системному артериальному давлению, а давление в почечной вене в большинстве случаев составляет 3–4 мм рт. ст. Общее сопротивление сосудов почек определяется суммой сопротивлений каждого сосуда, включая артерии, артериолы, капилляры и вены (табл. 27–3).

Сопротивление сосудов почек определяется в основном сопротивлением междольковых артерий, а также приносящих и выносящих артериол. Сопротивление данных сосудов регулируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы, различными гормонами, а также местными внутрипочечными механизмами, о которых пойдет речь далее. Увеличение сопротивления в любом из указанных сегментов сосудистого русла почек способствует снижению почечного кровотока, тогда как уменьшение сопротивления приводит к усилению почечного кровотока, если при этом остаются постоянными уровни давления в почечной артерии и вене.

Изменение системного артериального давления влияет на кровоснабжение почек, но они имеют эффективные механизмы поддержания кровотока и СКФ на относительно постоянном уровне при колебаниях артериального давления в диапазоне от 80 до 170 мм рт. ст. Этот процесс называют *ауторегуляцией* (см. далее). Способ-

ность к ауторегуляции полностью определяется внутрипочечными механизмами, которые будут обсуждены далее.

КРОВОТОК В ПРЯМЫХ СОСУДАХ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ

Основная доля кровоснабжения в почках приходится на наружную часть — корковое вещество. Мозговое вещество потребляет около 1–2% общего объема кровотока. Кровоток в мозговом веществе обеспечивается за счет особых отделов перитубулярных капилляров, называемых *прямыми сосудами*. Эти сосуды проходят в глубь мозгового вещества, затем возвращаются назад в корковое вещество и идут параллельно петле Генле, где вливаются в венозную сеть. Прямые сосуды играют важную роль в концентрировании мочи почкой (см. главу 29).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА

Наиболее важные факторы, изменения которых способны влиять на СКФ, находятся под физиологическим контролем. К этим факторам относятся гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление в клубочковых капиллярах. Колебания значений данных факторов, в свою очередь, вызваны симпатической регуляцией, гормонами и вазоактивными веществами, выделяемыми почками и оказывающими местное действие, а также другими внутрипочечными механизмами обратной связи.

КОНТРОЛЬ СИМПАТИЧЕСКИМ ОТДЕЛОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Практически все кровеносные сосуды почек, в т.ч. приносящие и выносящие артериолы, обильно иннервированы симпатическими нервами. Выраженная активация этих нервов способна приводить к спазму почечных артериол, снижению кровоснабжения почек и СКФ. Умеренная и слабая стимуляция оказывает незначительное воздействие на почечный кровоток и СКФ. Например, вследствие небольшого снижения артериального давления происходит рефлекторная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы за счет стимуляции рецепторов каротидного синуса и сосудистых рефлексогенных зон, но такая активация практически не влияет на почечный кровоток или СКФ. Однако даже небольшое увеличение активности симпатических нервов, иннервирующих почки, способно снизить выделение натрия и воды путем усиления канальцевой реабсорбции (см. главу 28).

Табл. 27–3

Значения давления и сопротивления сосудов почек в норме

Сосуд	Давление (мм рт. ст.)		Процент общего сопротивления сосудов почек
	Начало	Конец	
Почечная артерия	100	100	≈ 0
Долевые, огибающие и междольковые артерии	≈ 100	85	≈ 16
Приносящие артериолы	85	60	≈ 26
Клубочковые капилляры	60	59	≈ 1
Выносящие артериолы	59	18	≈ 43
Перитубулярные капилляры	18	8	≈ 10
Долевые, огибающие и междольковые вены	8	4	≈ 4
Почечные вены	4	≈ 4	≈ 0

Симпатические нервы, иннервирующие почки, становятся важными факторами снижения СКФ при тяжелых острых нарушениях, продолжающихся минуты или часы. Нарушения могут быть спровоцированы ишемией головного мозга, тяжелой кровопотерей и другими причинами. Симпатический тонус не оказывает существенного влияния на почечный кровоток здорового человека в покое.

КОНТРОЛЬ ГОРМОНАМИ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Некоторые гормоны и биологически активные вещества способны влиять на СКФ (табл. 27–4) и почечный кровоток.

Норадреналин, адреналин и эндотелин сужают сосуды почки и снижают скорость клубочковой фильтрации. Гормоны, сужающие приносящие и выносящие артериолы, снижают СКФ и почечный кровоток. К этим гормонам относят *норадреналин* и *адреналин*, которые вырабатывает мозговое вещество надпочечников. В целом между уровнем этих гормонов в крови и активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдаются параллели. Норадреналин и адреналин, за исключением экстремальных состояний (например, тяжелой кровопотери), оказывают слабое влияние на гемодинамику почки.

Другое сосудосуживающее вещество — *эндотелин* — является пептидом. Эндотелин может выделяться клетками поврежденного эндотелия сосудов почки, а также других тканей. Физиологическая роль данного биологически активного вещества до конца не выяснена. Однако оно может участвовать в остановке кровотечения при обширной травме сосудистой стенки, когда поврежденный эндотелий высвобождает этот мощный вазоконстриктор. Уровень эндотелина

в плазме также увеличивается при определенной патологии, связанной с повреждением сосудов, например при позднем токсикозе беременных, острой почечной недостаточности и хронической уремии. При данных патологиях эндотелин способен вносить вклад в сужение почечных сосудов и снижать СКФ.

В большинстве случаев ангиотензин II сужает преимущественно выносящие артериолы. Сильный вазоконстриктор *ангиотензин II* можно считать гормоном и биологически активным веществом местного действия, т.к. ангиотензин II формируется как в сосудах почки, так и в системном кровотоке.

Рецепторы к ангиотензину II есть практически во всех сосудах почек. Однако при различных состояниях, например при бессолевой диете или уменьшении перфузионного давления в случае стеноза почечной артерии, в ходе которых происходит активация ренин-ангиотензиновой системы, сосуды, расположенные до клубочков, особенно приносящие артериолы, по всей вероятности, относительно защищены от сосудосуживающего эффекта ангиотензина II. Фактором, нейтрализующим этот эффект, является выделение вазодилататоров, в частности *оксида азота* и *простагландинов*.

Выносящие артериолы, напротив, обладают высокой чувствительностью к ангиотензину II. Поскольку ангиотензин II сужает в основном выносящие артериолы, увеличение его концентрации приводит к росту гидростатического давления в клубочковых капиллярах, а почечный кровоток снижается.

Следует запомнить, что увеличение образования ангиотензина II обычно происходит при падении артериального давления или уменьшении объема крови, что ведет к снижению СКФ. В данных условиях возросший уровень ангиотензина II *предотвращает* падение гидростатического давления в клубочковых капиллярах и снижение СКФ за счет сужения выносящих артериол. Тем не менее одновременно происходит снижение почечного кровотока, вызванное сужением выносящих артериол, что уменьшает ток крови по перитубулярным капиллярам, а это, в свою очередь, приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды (см. главу 28).

Итак, увеличение концентрации ангиотензина II, например при диете с низким содержанием соли или в результате кровопотери, помогает поддерживать в норме СКФ и процесс выделения таких метаболитов, как мочевина и креатинин, выведение которых зависит от фильтрации в клубочках. В то же время сужение выносящих артериол, вызванное ангиотензином II, увеличивает реабсорбцию натрия и воды в канальцах, что способствует восстановлению объема крови и артериального давления. Эффект ангиотензи-

Табл. 27–4

Гормоны и биологически активные вещества, влияющие на скорость клубочковой фильтрации

Гормон или биологически активное вещество	Влияние на скорость клубочковой фильтрации
Норадреналин	↓
Адреналин	↓
Эндотелин	↓
Ангиотензин II	↔ (препятствует ↓)
Оксид азота эндотелиального происхождения	↑
Простагландины	↑

↔ Ауторегуляция.

на II, способствующий ауторегуляции СКФ, обсуждается в этой главе далее.

Оксид азота эндотелиального происхождения снижает сопротивление сосудов почек и увеличивает скорость клубочковой фильтрации. Биологически активное вещество, уменьшающее сопротивление сосудов почек и выделяемое эндотелием повсеместно, называют *оксидом азота эндотелиального происхождения*. Уровень продукции оксида азота, по-видимому, важен для поддержания нормальной вазодилатации почек. Расширение сосудов позволяет почкам выделять нормальное количество натрия и воды. Таким образом, использование препаратов, снижающих образование оксида азота, увеличивает сопротивление сосудов почек, снижает СКФ и выделение натрия, приводя в итоге к увеличению артериального давления. У некоторых пациентов с повышенным артериальным давлением и/или атеросклерозом поражение эндотелия и нарушение продукции оксида азота могут стать причиной вазоконстрикции почек и дальнейшего увеличения артериального давления.

Простагландины и брадикинин уменьшают сопротивление сосудов почек, способствуя увеличению скорости клубочковой фильтрации. Гормоны и такие биологически активные вещества, как простагландины (PGE_2 и PGI_2) и брадикинин, вызывают расширение сосудов и увеличение кровотока и СКФ (подробнее о данных веществах см. главу 17). Данные вазодилататоры в норме не играют важной роли в регуляции почечного кровотока или СКФ, но могут быть своеобразным буфером, смягчающим сосудосуживающее действие симпатических нервов и ангиотензина II, особенно на приносящие артериолы.

Противодействуя сужению приносящих артериол, простагландины могут предотвращать снижение СКФ и уменьшение кровоснабжения почек. При стрессе, например после кровопотери или хирургического вмешательства, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (в частности, ацетилсалициловой кислоты, которая тормозит синтез простагландинов) может привести к значительному снижению СКФ.

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА

Внутрипочечные механизмы обратной связи в норме поддерживают относительное постоянство почечного кровотока и СКФ, несмотря на значительные колебания артериального давления. Эти механизмы функционируют и в препарате изолированной почки, независимой от других систем. Процесс, обеспечивающий отно-

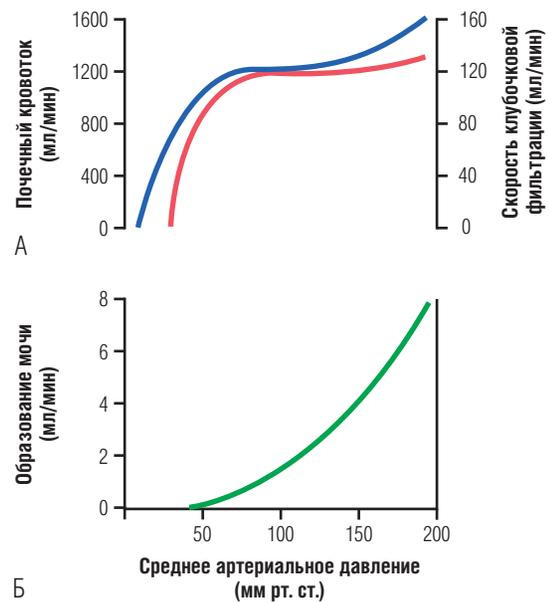


Рис. 27–9

(А) Ауторегуляция почечного кровотока (синяя кривая) и скорости клубочковой фильтрации (красная кривая). (Б) Недостаточность механизмов ауторегуляции образования мочи при изменении давления в почечной артерии

сительное постоянство СКФ и почечного кровотока, называют *ауторегуляцией* (рис. 27–9).

Функцией ауторегуляции в почках является поддержание относительного постоянства СКФ и обеспечение точного контроля почками выделения воды и растворенных веществ. СКФ остается относительно постоянным даже при значительных колебаниях артериального давления в связи с обычной деятельностью человека.

Например, снижение артериального давления до 70–75 мм рт. ст. или повышение до 160–180 мм рт. ст. изменяет СКФ менее чем на 10%. В целом почечный кровоток саморегулируется одновременно с СКФ, однако при некоторых состояниях ауторегуляция СКФ более эффективна. В почках обычный уровень кровоснабжения намного выше, чем необходимо для выполнения перечисленных функций.

Функцией ауторегуляции кровотока в большинстве других тканей является поддержание нормального уровня доставки кислорода и питательных веществ и удаление продуктов жизнедеятельности при колебаниях артериального давления.

ЗНАЧЕНИЕ АУТОРЕГУЛЯЦИИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КОЛЕБАНИЙ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Несмотря на то что механизмы ауторегуляции в почках несовершенны, они позволяют преду-

преждать значительные колебания выделения воды и растворенных веществ, обусловленные изменениями артериального давления. Понять важность ауторегуляции можно, выразив деятельность почек количественно, оценивая относительные колебания фильтрации, канальцевой реабсорбции и выделения мочи при отсутствии механизмов ауторегуляции.

В норме СКФ составляет около 180 л/сут, канальцевая реабсорбция — 178,5 л/сут, с мочой удаляется ежедневно 1,5 л жидкости. При отсутствии ауторегуляции и относительно небольшом увеличении артериального давления (со 100 до 125 мм рт. ст.) произойдет незначительное увеличение СКФ на 25% (со 180 до 225 л/сут). Если уровень реабсорбции останется прежним (178,5 л/сут), суточный объем выделяемой мочи возрастет до 46,5 л (разность между фильтрацией и реабсорбцией). При этом количество выделенной мочи возрастет более чем в 30 раз. Поскольку объем плазмы составляет лишь 3 л, подобное изменение быстро уменьшит объем крови.

Однако в действительности подобные изменения артериального давления окажут гораздо меньшее влияние на объем мочи по двум причинам: (1) ауторегуляция в почках предупреждает значительные изменения СКФ, которые обязательно произойдут в отсутствие ауторегуляции; (2) дополнительные адаптивные механизмы позволяют канальцам увеличивать реабсорбцию соответственно увеличению СКФ. Этот феномен называют *гломерулотубулярным равновесием* (см. главу 28).

Несмотря на особые механизмы регуляции, колебания артериального давления оказывают значительное влияние на выделение почками воды и натрия, называемое *прессорным диурезом* (или *прессорным натрийурезом*), что является важным фактором в регуляции объема жидких сред и артериального давления (см. главы 19, 30).

ГЛОМЕРУЛОТУБУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ И АУТОРЕГУЛЯЦИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Почки выполняют функцию ауторегуляции СКФ с помощью *гломерулотубулярного механизма обратной связи*, благодаря которому сопоставляются изменения концентрации NaCl в области плотного пятна и сопротивление почечных артериол. Обратная связь позволяет обеспечить относительно постоянную доставку NaCl к дистальному канальцу, предупреждая таким образом ошибки в процессе выделения. Во многих случаях гломерулотубулярный механизм обратной связи одновременно ауторегулирует почечный кровоток и СКФ, но особо нацелен на под-

держание стабильной доставки NaCl к дистальному канальцу. Однако иногда ауторегуляция СКФ происходит только за счет изменения почечного кровотока. В других случаях механизм обратной связи может привести к изменениям СКФ в ответ на первичные изменения реабсорбции соли в канальцах.

Гломерулотубулярный механизм обратной связи имеет два совместно действующих механизма контроля СКФ: в одном участвуют приносящие артериолы, в другом — выносящие артериолы. Обратная связь реализуется благодаря особенностям строения *юктагломерулярного комплекса* (рис. 27–10).

Юктагломерулярный комплекс состоит из *клеток плотного пятна*, расположенных в начальном отделе дистального канальца, и *юктагломерулярных клеток* стенок приносящих и выносящих артериол.

Клетки плотного пятна представляют собой особую группу эпителиоцитов дистального канальца, тесно прилегающего к приносящим и выносящим артериолам. Клетки плотного пятна содержат аппарат Гольджи, секреторные органеллы которого обращены к артериолам. Полагают, что данные клетки способны к выделению вещества, действующего на артериолы.

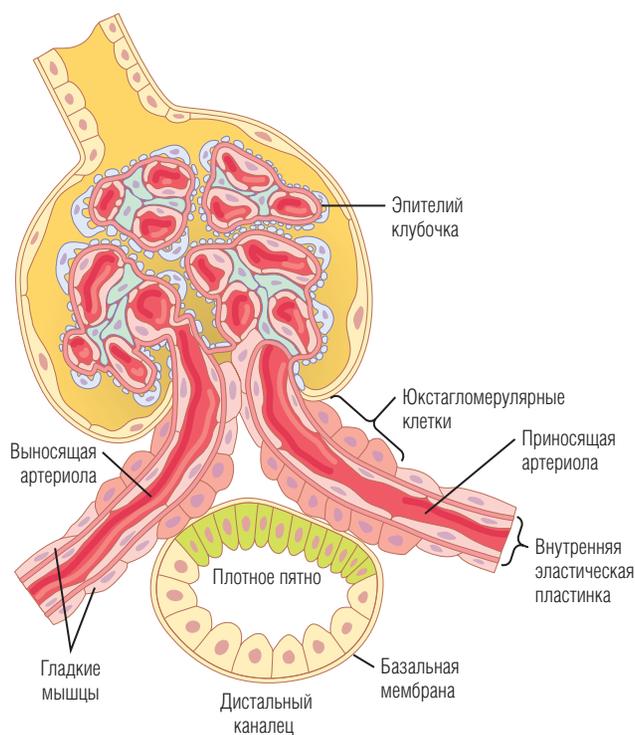


Рис. 27–10

Структура юктагломерулярного аппарата и демонстрация его возможной роли в регуляции функционирования нефрона с помощью механизмов обратной связи

Снижение концентрации NaCl в области плотного пятна приводит к расширению приносящих артериол и повышенному высвобождению ренина. Клетки плотного пятна воспринимают изменения объема жидкости, поступающей в дистальный каналец, с помощью сигналов, природа которых до конца не установлена. На основании экспериментальных данных предполагают, что снижение СКФ приводит к уменьшению объема жидкости, поступающей к петле Генле, и вызывает увеличение реабсорбции ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-) в ее восходящем отделе. В результате снижается концентрация этих ионов в области плотного пятна. Снижение содержания соли является для плотного пятна сигналом, запускающим два процесса (рис. 27–11): (1) снижение сопротивления приносящих артериол, что увеличивает гидростатическое давление в клубочковых капиллярах и возвращает СКФ к норме; (2) увеличение выделения ренина юкстагломерулярными клетками приносящих и выносящих артериол, где сосредоточены его большие запасы. Высвобождаемый этими клетками ренин используется в качестве фермента для образования ангиотензина I, который затем превращается в ангиотензин II. В итоге ангиотензин II сужает прино-

сящие артериолы, увеличивая таким образом гидростатическое давление в клубочковых капиллярах и способствуя восстановлению СКФ.

Оба компонента гломерулотубулярного механизма обратной связи действуют сообща посредством структуры, называемой *юкстагломерулярным аппаратом*. Они участвуют в передаче сигнала как к приносящим, так и к выносящим артериолам, обеспечивая эффективную ауторегуляцию СКФ при колебаниях артериального давления. СКФ в результате сочетания данных механизмов изменяется всего на несколько процентов, а артериальное давление варьирует в пределах от 75 до 160 мм рт. ст.

Прекращение образования ангиотензина II на фоне пониженного кровоснабжения почек приводит к дальнейшему снижению скорости клубочковой фильтрации.

Как было изложено ранее, сосудосуживающий эффект ангиотензина II, оказываемый преимущественно на выносящие артериолы, помогает избежать значительного снижения гидростатического давления в клубочковых капиллярах и СКФ при ухудшении кровоснабжения почек. Применение лекарственных препаратов, препятствующих образованию ангиотензина II (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) либо блокирующих влияние ангиотензина II (антагонистов рецепторов ангиотензина II) при падении давления в почечных артериях, еще больше снижает СКФ. Следовательно, одним из осложнений назначения таких лекарственных средств пациентам с артериальной гипертонией, возникшей на фоне стеноза (сужения просвета) почечной артерии, является значительное снижение СКФ, способное иногда приводить к острой почечной недостаточности. Тем не менее использование препаратов этих групп может быть полезно многим больным, страдающим гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, а также при других состояниях, если точно установлено, что данная терапия не сопровождается значительным снижением СКФ.

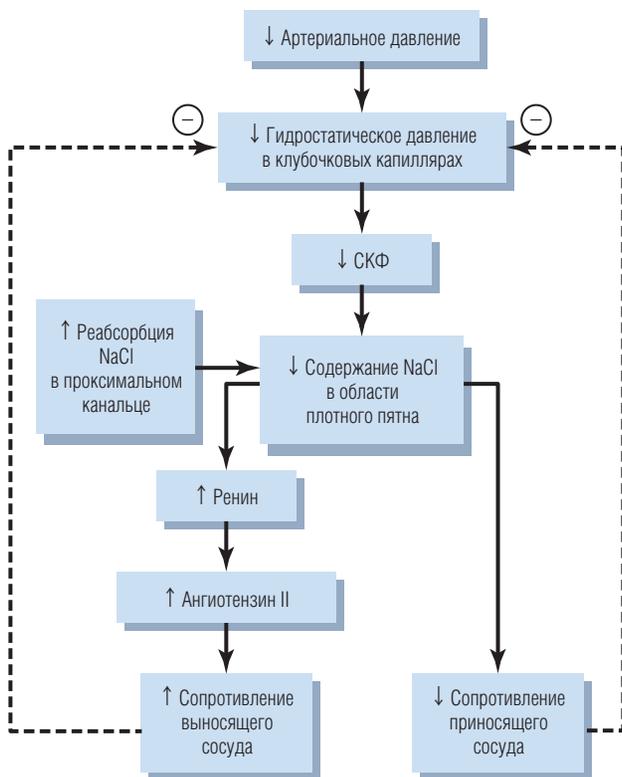


Рис. 27–11

Механизм обратной связи, реализуемый клетками плотного пятна, позволяющий саморегулировать гидростатическое давление в клубочковых капиллярах и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при снижении давления в почечной артерии

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА И СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ С ПОМОЩЬЮ МИОГЕННОГО МЕХАНИЗМА

В поддержание относительно постоянного уровня почечного кровотока и СКФ свой вклад вносит еще один механизм, который заключается в способности кровеносных сосудов активно сопротивляться растяжению при увеличении артериального давления. Его называют *миогенным* (или *собственным*) *механизмом* регуляции. Исследования отдельных кровеносных сосудов в организме (особенно мелких артериол) показали, что они реагируют на увеличение напряжения или растяжение стенок сокращением гладких мышц сосудов. Растяжение сосудистой стен-

ки позволяет ионам калия перемещаться из внеклеточной жидкости внутрь клеток, вызывая сокращение (см. главу 8). Сокращение предотвращает перерастяжение сосуда и одновременно препятствует чрезмерному увеличению кровотока и СКФ при подъеме артериального давления, повышая сосудистое сопротивление.

Несмотря на то что миогенный механизм, вероятно, срабатывает в большинстве артериол, его значение для ауторегуляции почечного кровотока и СКФ некоторые физиологи ставят под сомнение, поскольку эта прессорно-зависимая система не играет большой роли в непосредственном выявлении изменений кровоснабжения почек и СКФ. С другой стороны, миогенный механизм может иметь большее значение для защиты почек от повреждений, вызванных повышением артериального давления. В ответ на внезапное его повышение миогенный механизм в течение нескольких секунд осуществляет сужение приносящих артериол, чем снижает воздействие повышенного артериального давления на клубочковые капилляры.

Другие факторы, усиливающие почечный кровоток. Хотя почечный кровоток и СКФ во многом стабильны, при некоторых условиях происходят значительные изменения этих показателей. Например, известно, что поступление *большого количества белка* в организм сопровождается увеличением и почечного кровотока, и СКФ. Так, длительная диета с высоким содержанием белка, который преобладает в мясных продуктах, приводит к росту обоих параметров, что лишь частично можно отнести на счет увеличения размеров почек. (СКФ и почечный кровоток возрастают на 20–30% в течение 1–2 час после приема пищи, богатой белком.)

Феномену увеличения СКФ можно дать следующее объяснение: высокое содержание белка в пище приводит к увеличению концентрации аминокислот в крови, которые реабсорбируются в извитом проксимальном канальце. Аминокислоты переносятся вместе с натрием, поэтому усиление реабсорбции аминокислот стимулирует также и реабсорбцию натрия. В результате в области плотного пятна его содержание понижается (рис. 27–12), что приведет к активации гломерулотубулярного механизма обратной связи и снижению сопротивления приносящих артериол (см. ранее). Снижение сопротивления приносящих артериол способствует увеличению кровотока и СКФ в почке. Повышение СКФ позволяет поддерживать выделение натрия на нормальном уровне, в то же время происходит интенсивное увеличение выделения продуктов обмена белков, например мочевины.

Подобный механизм может лежать в основе значительного увеличения почечного кровотока и СКФ при выраженном увеличении уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом. Поскольку глюкоза, как и некоторые аминокислоты, реабсорбируется в проксимальных канальцах вместе

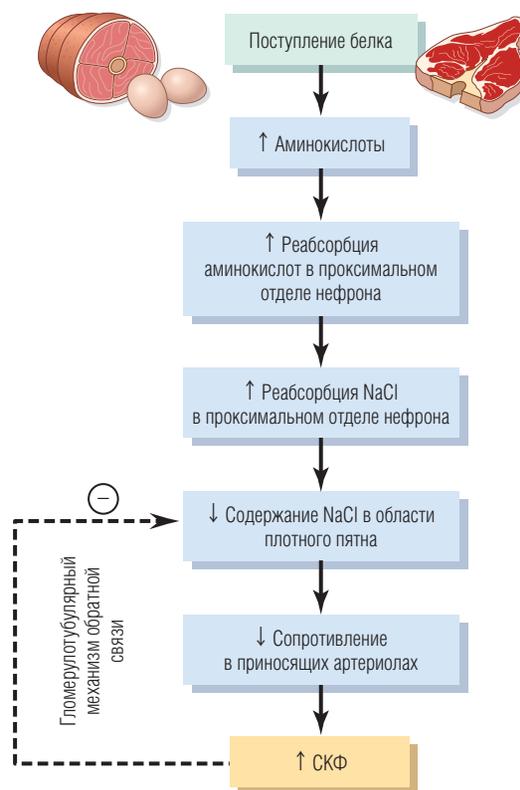


Рис. 27–12

Предполагаемая роль плотного пятна в увеличении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на фоне диеты, обогащенной белком

с натрием, усиление транспорта глюкозы приведет к реабсорбции большого количества ионов натрия. В свою очередь, доставка NaCl к области плотного пятна сократится, и произойдет опосредованное гломерулотубулярным механизмом обратной связи расширение приносящих артериол и последующее усиление кровотока и СКФ.

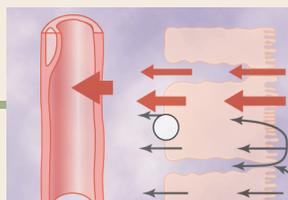
Данные примеры показывают, что почечный кровоток и СКФ сами не влияют на деятельность гломерулотубулярного механизма обратной связи. Главная цель данного механизма — обеспечить постоянную доставку NaCl к дистальному канальцу, где начинается процесс образования вторичной мочи. В связи с этим нарушения, которые ведут к усилению реабсорбции натрия в начальных отделах нефрона, способствуют увеличению почечного кровотока и СКФ, благодаря которым восстанавливается нормальная доставка натрия к дистальным канальцам, обеспечивая поддержание приемлемого уровня выделения натрия и воды (см. рис. 27–12).

При снижении реабсорбции в начальных отделах нефрона события развиваются по противоположному «сценарию». Так, при повреждении проксимальных канальцев, вызванном отравлением солями тяжелых металлов, например ртутью, или большими дозами препаратов, например антибиотиками тетрациклиновой группы, способность к реабсорбции натрия снижается. В результате к дистальному канальцу поступает

значительное количество соли, что без соответствующей коррекции приводит к потере большого объема жидкости. Сужение почечных сосудов, вызванное гломерулотубулярным механизмом обратной связи вследствие увеличения поступления натрия к области плотного пятна, в данном случае будет одним из важных механизмов компенсации. Эти примеры подчеркивают важность гломерулотубулярного механизма обратной связи, гарантирующего доставку NaCl и других растворенных веществ к дистальному канальцу, обеспечивая на должном уровне процесс их выделения.

Литература

- Beeuwkes R. III: The vascular organization of the kidney. *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.
- Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. *Annu Rev Physiol* 65:481, 2003.
- Blantz RC, Deng A, Lortie M, et al. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. *Kidney Int* 61:782, 2002.
- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 79:387, 1999.
- Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F579, 2001.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 41:621, 2003.
- Hall JE. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10 (Suppl 12):s258, 1999.
- Hall JE, Brands MW. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G. (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, p. 1009–1046.
- Haraldsson B, Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci* 19:7, 2004.
- Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G. (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 587–654.
- Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M. Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 5:135, 2003.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 82:131, 2002.
- Schnermann J, Levine DZ. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.
- Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 110 (Suppl 3A):33S, 2001.



Реабсорбция и секреция в почечных канальцах

Перед тем как стать вторичной мочой, профильтрованная в капсулу Боумена жидкость последовательно попадает в другие отделы нефрона: проксимальные канальцы, петлю Генле, дистальные канальцы, собирательные трубочки, в итоге оказываясь в собирательных протоках. На всем протяжении канальцев одни вещества избирательно реабсорбируются обратно в кровь, другие секретируются из крови в просвет канальцев. Образование вторичной мочи — результат клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции:

$$\text{Выделение} = \text{Клубочковая фильтрация} - \text{Канальцевая реабсорбция} + \text{Канальцевая секреция}.$$

Скорость выделения многих веществ из организма определяется в большей степени канальцевой реабсорбцией, а не канальцевой секрецией. Однако канальцевая секреция имеет большое значение для выделения ионов калия (K^+) и водорода (H^+), а также некоторых других веществ, входящих в состав мочи.

ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ВЕЛИЧИНА И ВЫСОКАЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ

В табл. 28–1 представлены данные об особенностях выделения почками разных веществ, которые свободно фильтруются и реабсорбируются с различной скоростью.

Скорость, с которой каждое вещество фильтруется, рассчитывают по формуле:

$$\text{Скорость фильтрации} = \text{СКФ} \times \text{Концентрация вещества в плазме},$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

В данном уравнении предполагается, что вещество свободно фильтруется и не связано с белками плазмы. Например, если концентрация глюкозы в плазме составляет 1 г/л, количество глюкозы, прошедшее через почечный фильтр, составит $180 \text{ л/сут} \times 1 \text{ г/л} = 180 \text{ г/сут}$.

Из табл. 28–1 становятся ясными два положения. Во-первых, клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция являются значительны-

Табл. 28–1

Фильтрация, реабсорбция и выделение почками различных веществ

Вещество	Фильтрация	Реабсорбция	Выделение	Процент реабсорбции
Глюкоза (г/сут)	180	180	0	100
Ионы HCO_3^- (мэкв/сут)	4320	4318	2	> 99,9
Ионы Na^+ (мэкв/сут)	25 560	25 410	150	99,4
Ионы Cl^- (мэкв/сут)	19 440	19 260	180	99,1
Ионы K^+ (мэкв/сут)	756	664	92,0	87,8
Мочевина (г/сут)	46,8	23,4	23,4	50,0
Креатинин (г/сут)	1,8	0	1,8	0

ми в количественном отношении процессами. Это означает, что потенциальный эффект от небольшого изменения фильтрации или реабсорбции может быть весьма значимым для процесса выделения. Например, снижение реабсорбции в почечных канальцах всего на 10% (со 178,5 до 160,7 л/сут) увеличит объем мочи с 1,5 до 19,3 л/сут (почти в 13 раз) при прежнем уровне фильтрации в клубочках. В действительности же фильтрация и реабсорбция тесно связаны, что позволяет избежать значительных колебаний выделительных процессов.

Во-вторых, в отличие от фильтрации, которая практически лишена селективности (фильтруются все вещества, за исключением белков плазмы и связанных с ними соединений), канальцевая реабсорбция отличается *высокой избирательностью*. Некоторые вещества, например глюкоза и аминокислоты, почти полностью реабсорбируются в почечных канальцах, поэтому скорость их выделения с мочой практически равна нулю. Реабсорбция многих ионов плазмы, в частности ионов натрия (Na^+), ионов хлора (Cl^-) и ионов гидрокарбоната (HCO_3^-), также высока, но скорости реабсорбции и выделения с мочой меняются в зависимости от потребностей организма.

Некоторые метаболиты, например мочевина и креатинин, напротив, реабсорбируются гораздо хуже и выделяются в довольно большом количестве.

Почки благодаря избирательной реабсорбции веществ регулируют их выделение независимо друг от друга, что является важной особенностью, посредством которой осуществляется точный контроль состава жидких сред организма. Рассмотрим механизмы, позволяющие почкам избирательно реабсорбировать или секретировать разнообразные вещества с различной скоростью.

АКТИВНЫЙ И ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ПРИ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ

Вещество, подлежащее канальцевой реабсорбции, должно (1) переместиться через эпителиальную выстилку почечного канальца в межклеточную жидкость, а затем (2) через мембраны перитубулярных капилляров вернуться обратно в кровь (**рис. 28–1**). Следовательно, реабсорбция воды и растворенных веществ — процесс многоэтапный. Перемещение веществ через эпителий почечных канальцев в межклеточную жидкость осуществляется с помощью активного и пассивного транспорта, основы которого изложены в **главе 4**. Например, вода и растворенные в ней вещества способны проникать в клетку либо

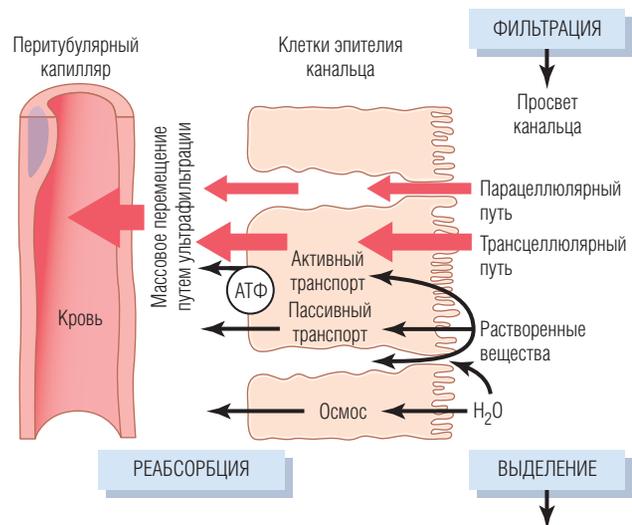


Рис. 28–1

Реабсорбция профильтрованных водных растворов веществ из просвета канальца через его эпителий в межклеточное пространство и обратно в кровь. Растворенные вещества переносятся путем диффузии непосредственно через клетку (трансцеллюлярно) за счет пассивного или активного транспорта либо через межклеточные промежутки (парацеллюлярно). Транспорт воды через клетки и между ними осуществляется путем осмоса. Транспорт воды и растворенных веществ из интерстициальной жидкости в перитубулярные капилляры обеспечивается путем ультрафильтрации. АТФ — аденозинтрифосфат

непосредственно через мембрану (*трансцеллюлярный путь*), либо через промежутки между клетками (*парацеллюлярный путь*). После попадания в межклеточную жидкость происходит массовое перемещение растворенных веществ путем *ультрафильтрации*, опосредованной гидростатическими и коллоидно-осмотическими силами. Под действием результирующего реабсорбционного давления воды и растворенных в ней веществ из межклеточной жидкости в кровь перитубулярные капилляры выполняют функцию, сходную с таковой венозной части большинства капилляров.

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

Используя энергию, выработанную в процессе обмена, активный транспорт способен перемещать растворенные вещества против электрохимического градиента.

Транспорт, который зависит от энергии, полученной, например, при гидролизе аденозинтрифосфата (АТФ), называют *первично активным транспортом*. В качестве примера такого транспорта приведем натрий-калиевую АТФазу, деятельность которой осуществляется во многих частях канальцевой системы.

Транспорт, *напрямую не зависящий* от источника энергии, например обусловленный гради-

ентом концентрации, называют *вторично активным транспортом*. Примером такого транспорта является реабсорбция глюкозы в проксимальном канальце. Вода всегда реабсорбируется пассивно с помощью механизма, называемого *осмосом*. Под осмосом подразумевают диффузию воды из области с низкой концентрацией вещества (высоким содержанием воды) в область с высокой концентрацией вещества (низким содержанием воды).

Растворенные вещества могут перемещаться через мембрану эпителиоцитов или через межклеточные промежутки. Клетки почечных канальцев, как и другие эпителиоциты, удерживаются друг с другом с помощью *плотных контактов*. По бокам контактирующих между собой клеток есть *межклеточные промежутки*. Растворенные вещества могут реабсорбироваться через клеточную мембрану (*трансцеллюлярный путь*) или проникать через плотные контакты и межклеточные промежутки (*парацеллюлярный путь*). Ионы натрия перемещаются как трансцеллюлярно, так и парацеллюлярно, но наибольшее количество перемещается по трансцеллюлярному пути. Парацеллюлярный путь задействован в некоторых сегментах нефрона, особенно в проксимальных канальцах, где реабсорбируются вода и ионы калия, магния (Mg^{2+}) и хлора.

Первично активный транспорт через мембрану связан с гидролизом АТФ. Особое значение первично активного транспорта в том, что с его помощью растворенные вещества могут перемещаться против электрохимического градиента.

Энергию, необходимую для данного вида транспорта, предоставляет АТФ. Гидролиз этой молекулы обеспечивается АТФазой, связанной с мембраной и являющейся составной частью транспортной системы, которая присоединяет растворенные вещества и перемещает их через мембрану. К системе первично активного транспорта почек относят АТФазы: *натрий-калиевую* (Na^+/K^+ -АТФазу), *водородную* (H^+ -АТФазу), *водородно-калиевую* (H^+/K^+ -АТФазу) и *кальциевую* (Ca^{2+} -АТФазу).

Ярким примером работы системы первично активного транспорта является процесс реабсорбции натрия через мембрану извитого проксимального канальца (рис. 28–2). Мембрана располагается на боковых поверхностях эпителиальных клеток ближе к базальной мембране и представляет собой мощный Na^+/K^+ -насос. Его АТФаза снабжает систему энергией, высвобождаемой при гидролизе АТФ и используемой для перемещения ионов натрия из клетки в межклеточное пространство. Одновременно калий из межклеточной жидкости переносится в клетку. Деятельность Na^+/K^+ -насоса направлена на поддержание в клетке высокой концентрации калия

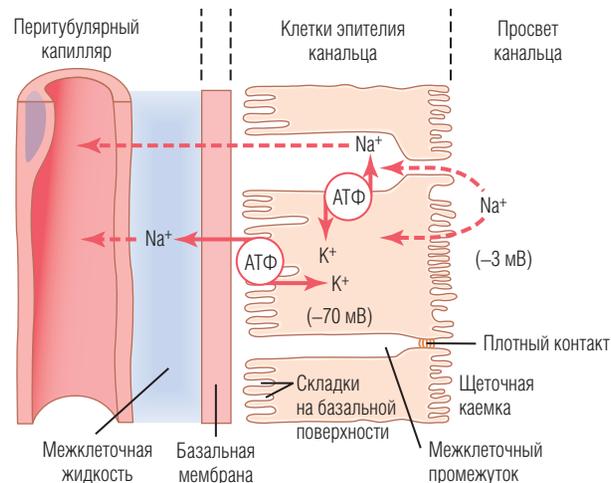


Рис. 28–2

Механизм активного транспорта натрия через эпителий канальцев. Na^+/K^+ -насос перемещает ионы Na^+ из внутриклеточного пространства через базолатеральную мембрану клетки, уменьшает их содержание внутри клетки и формирует отрицательный заряд на внутренней поверхности мембраны. Низкая концентрация ионов Na^+ внутри клетки и отрицательный заряд способствуют диффузии ионов Na^+ из просвета канальца в клетку через щеточную каемку на апикальной мембране клетки. АТФ — аденозинтрифосфат

и низкой — натрия. Кроме того, создается относительная разность потенциалов с зарядом внутри клетки около -70 мВ. Выведение натрия с помощью насоса, расположенного на базолатеральной мембране клетки, способствует диффузии ионов натрия обратно в клетку через область, обращенную в просвет почечного канальца, по следующим причинам: (1) наличие градиента концентрации для натрия, направленного из просвета канальца в клетку, т.к. концентрация натрия в клетке низка (12 экв/л), а в просвете — высока (140 экв/л); (2) отрицательный заряд внутри клетки (-70 мВ) притягивает положительно заряженные ионы натрия.

Активная реабсорбция ионов натрия с помощью Na^+/K^+ -АТФазы происходит во многих частях канальцевой системы нефрона. В определенных ее участках существуют дополнительные механизмы, обеспечивающие реабсорбцию большого количества натрия в клетку. В проксимальном канальце сторона клетки, обращенная в просвет канальца, представлена щеточной каемкой, увеличивающей площадь поверхности примерно в 20 раз. На щеточной каемке расположены белки-переносчики, которые присоединяют и перемещают натрий из просвета канальцев в клетку, обеспечивая тем самым *облегченную диффузию*. Белки-переносчики также играют важную роль во вторично активном транспорте других веществ, таких как глюкоза и аминокислоты (см. далее).

Таким образом, процесс реабсорбции ионов натрия из просвета почечных канальцев обратно в кровь состоит минимум из трех этапов.

1. Диффузия ионов натрия через мембрану клеток эпителия канальцев (называемую также *апикальной мембраной*) внутрь клеток по электрохимическому градиенту, поддерживаемому Na^+/K^+ -насосом, который расположен на базолатеральной мембране.
2. Перемещение ионов натрия через базолатеральную мембрану в межклеточную жидкость. Осуществляется против электрохимического градиента с помощью Na^+/K^+ -насоса, обладающего АТФазной активностью.
3. Реабсорбция натрия, воды и других веществ из межклеточной жидкости в перитубулярные капилляры путем ультрафильтрации — пассивного процесса, обеспечиваемого гидростатическим и коллоидно-осмотическим градиентами.

Роль вторично активного транспорта в реабсорбции через мембрану почечных канальцев. При вторично активном транспорте с мембранным белком-переносчиком взаимодействуют два вещества или более, которые затем перемещаются в клетку. Одно вещество (например, натрий) диффундирует по электрохимическому градиенту, другое вещество (например, глюкоза) перемещается в клетку против этого градиента. Таким образом, для вторично активного транспорта непосредственных затрат энергии АТФ или других высокоэнергетических соединений не требуется. В данном случае движущей силой, облегчающей перемещение веществ, является диффузия совместно реабсорбируемого вещества по электрохимическому градиенту.

На **рис. 28–3** показан вторично активный транспорт глюкозы и аминокислот в проксимальном канальце. В обоих случаях белки-переносчики щеточной каемки одновременно присоединяют ион натрия и аминокислоту или молекулу глюкозы. Эти механизмы настолько эффективны, что обеспечивают реабсорбцию практически всей глюкозы и аминокислот из просвета канальца в эпителиальную клетку. В результате в клетке создается высокая концентрация данных соединений, они покидают ее через базолатеральную мембрану с помощью облегченной диффузии.

На щеточной каемке проксимального канальца расположены *котранспортеры глюкозы и натрия* — SGLT2 и SGLT1. Они переносят глюкозу в клетку против градиента концентрации. Приблизительно 90% отфильтрованной глюкозы реабсорбируется с помощью транспортера SGLT2 в начальном отделе проксимального канальца, оставшиеся 10% переносятся SGLT1 в конечный отдел проксимального канальца. Через базолатеральную мембрану глюкоза диффундирует из

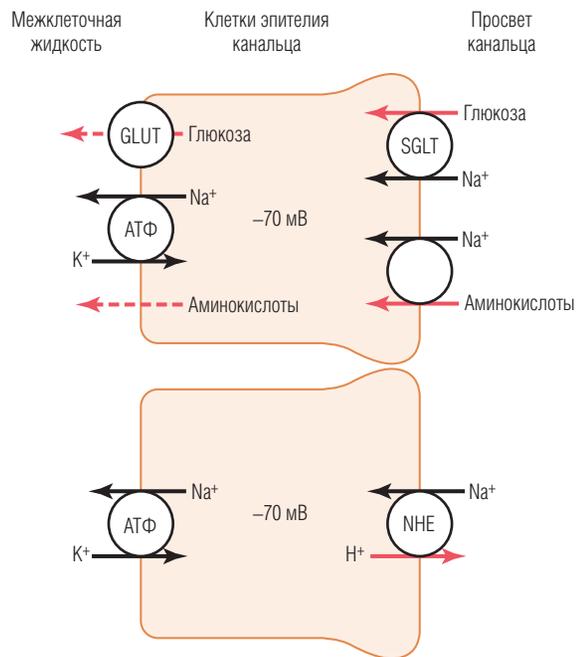


Рис. 28–3

Механизмы вторично активного транспорта. В верхней части рисунка справа показан котранспорт глюкозы и аминокислот через апикальную поверхность клеток канальцевого эпителия, где эти вещества реабсорбируются вместе с ионами Na^+ . Затем происходит облегченная диффузия через базолатеральную мембрану. В нижней части рисунка справа показан контртранспорт ионов H^+ , выделяющихся из клетки в просвет канальца, и движение ионов Na^+ в клетку по электрохимическому градиенту. Градиент обусловлен работой Na^+/K^+ -насоса, расположенного на базолатеральной мембране. Косвенным образом он обеспечивает энергией процесс перемещения ионов H^+ из клетки в просвет канальца. GLUT — транспортер глюкозы; NHE — натрий-водородный обменник; SGLT — котранспортер глюкозы и натрия; АТФ — аденозинтрифосфат

клетки в интерстициальное пространство с помощью *транспортеров глюкозы* — GLUT2 (в начальном отделе) и GLUT1 (в конечном отделе).

Транспорт глюкозы, направленный против электрохимического градиента, хоть и не требует непосредственных затрат АТФ, но косвенно зависит от АТФазной активности Na^+/K^+ -насоса на базолатеральной мембране. Энергия, затраченная этим насосом, поддерживает электрохимический градиент, благодаря которому натрий диффундирует из просвета почечных канальцев в клетку одновременно с глюкозой, транспортируемой против этого градиента. Реабсорбцию вследствие перемещения глюкозы в клетку против электрохимического градиента по отношению к первично активному транспорту натрия называют *вторично активным транспортом*.

Важно отметить, что если на одном из этапов реабсорбции используется первично или вторично активный транспорт, то, несмотря на пассивный транспорт на других этапах, транспорт все-таки считается активным. Так, вторич-

но активный транспорт при реабсорбции глюкозы действует на уровне щеточной каемки. Другие этапы перемещения относят к пассивному транспорту (например, облегченную диффузию через базолатеральную мембрану, массовое перемещение путем ультрафильтрации из межклеточной жидкости в перитубулярные капилляры).

Секреция с помощью вторично активного транспорта. Некоторые вещества попадают в просвет канальцев с помощью вторично активного транспорта. Нередко такой вариант основан на *контртранспорте* веществ и ионов натрия. При контртранспорте энергия, возникающая в результате пассивного перемещения одного из веществ (например, ионов натрия), способствует движению другого вещества в противоположном направлении.

Пример контртранспорта приведен на **рис. 28–3**: секреция ионов водорода связана с реабсорбцией натрия в щеточной каемке проксимального канальца. В данном случае входящий в клетку ион натрия обменивается на выходящий из клетки ион водорода, натрий поступает в клетку, а водород двигается в просвет почечного канальца. Процесс контролируется особым белком — *натрий-водородным обменником*. Основные принципы первично и вторично активного транспорта подробно изложены в **главе 4**.

Пиноцитоз — активная реабсорбция белка. Некоторые отделы канальцевой системы нефрона, особенно проксимальные, путем *пиноцитоза* (варианта *эндоцитоза*) реабсорбируют такие большие соединения, как молекулы белка. Белок прикрепляется к щеточной каемке, затем в этом месте мембрана инвагинируется в клетку до смыкания краев и формирования пузырька, содержащего молекулу белка. Оказавшись внутри пузырька, белок расщепляется до аминокислот, которые через базолатеральную мембрану попадают в межклеточную жидкость. Поскольку пиноцитоз требует затрат энергии, его относят к активному транспорту.

Максимальный транспорт для активно реабсорбируемых веществ. Для большинства веществ, которые активно реабсорбируются или секретируются, существует количественное ограничение — предел, называемый *максимальным транспортом*. Он объясняется полной загруженностью транспортных систем, вовлеченных в перемещение какого-либо вещества, когда его количество, попавшее в просвет канальца (называемое *канальцевой нагрузкой*), превышает возможности белков-переносчиков и особых ферментов, принимающих участие в перемещении.

Хорошим примером в данном случае является система транспорта глюкозы в извитом прок-

симальном канальце. В норме глюкоза в моче не определяется, т.к. практически вся реабсорбируется в проксимальном канальце. Однако когда содержание глюкозы в первичной моче превышает возможности реабсорбции, глюкоза начинает выделяться с мочой.

У взрослого человека максимальный транспорт глюкозы составляет в среднем 375 мг/мин, тогда как фильтруется около 125 мг/мин (СКФ × Содержание глюкозы в плазме = 125 мл/мин × 1 мг/мл). При значительном увеличении СКФ и/или увеличении концентрации глюкозы в крови, когда фильтрационная нагрузка составит более 375 мг/мин, избыток глюкозы появляется в моче.

На **рис. 28–4** приведены соотношения между концентрацией глюкозы в плазме, фильтрационной нагрузкой глюкозой, максимальным транспортом глюкозы и скоростью выделения глюкозы с мочой. Отметим, что при содержании глюкозы в плазме 100 мг/дл фильтрационная нагрузка составит 125 мг/мин, глюкоза в моче не появляется. Однако при увеличении концентрации глюкозы в плазме выше 200 мг/дл фильтрационная нагрузка составит около 250 мг/мин, и глюкоза в небольшом количестве начинает появляться в моче. Момент появления глюкозы в моче называют *почечным порогом* для глюкозы.

Отметим, что *почечный порог* наблюдается до достижения максимального транспорта (макси-

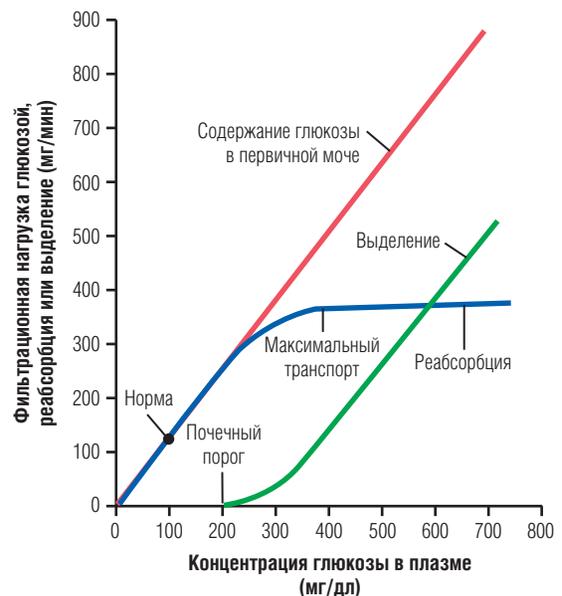


Рис. 28–4

Соотношение между концентрацией глюкозы в плазме, фильтрационной нагрузкой глюкозой, скоростью реабсорбции ее в канальцах и выделением с мочой. Максимальный транспорт — наибольшая скорость, с которой глюкоза реабсорбируется клетками эпителия канальца. Почечный порог определяется тем уровнем фильтрационной нагрузки, при котором глюкоза начинает появляться в выделяемой моче

мальной способности к реабсорбции). Одна из причин этого — разный максимальный транспорт у различных нефронов. Нефроны с малыми значениями максимального транспорта начинают выделять глюкозу ранее других.

В среднем максимальный транспорт глюкозы составляет около 375 мг/мин.

В норме уровень глюкозы в плазме, даже после еды, почти никогда не превышает величины, необходимой для появления ее в моче. Однако у пациента с сахарным диабетом, не получающего терапию, концентрация глюкозы в плазме достигает высоких значений. Это увеличивает фильтрационную нагрузку и приводит к выделению глюкозы с мочой.

Значения максимального транспорта для веществ, активно реабсорбируемых в почечных канальцах, следующие.

Вещество	Максимальный транспорт
Глюкоза	375 мг/мин
Фосфаты	0,1 ммоль/мин
Сульфаты	0,06 ммоль/мин
Аминокислоты	1,5 ммоль/мин
Ураты	15 мг/мин
Лактат	75 мг/мин
Белки плазмы	30 мг/мин

Максимальный транспорт для активно секретируемых веществ. Для активно секретируемых веществ также характерен максимальный транспорт.

Вещество	Максимальный транспорт
Креатинин	16 мг/мин
Парааминогиппуровая кислота	80 мг/мин

Максимальный транспорт для пассивно реабсорбируемых веществ нехарактерен. Частой причиной количественных ограничений в реабсорбции активно реабсорбируемых веществ является перенасыщение системы транспортеров в связи с увеличением канальцевой нагрузки. Для некоторых пассивно реабсорбируемых веществ максимальный транспорт нехарактерен, т.к. скорость их перемещения определяется другими факторами: (1) электрохимическим градиентом диффузии через мембрану; (2) проницаемостью мембраны для данного вещества; (3) временем нахождения растворенного вещества в просвете канальца.

Такой транспорт называют *градиент-время-зависимым*, т.к. его скорость определяется электрохимическим градиентом и временем, в течение которого вещество находится в канальце, что, в свою очередь, зависит от объема жидкости, протекающей по канальцу.

Примером градиент-времязависимого транспорта является реабсорбция натрия в проксимальном канальце. Насосная функция Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране намного

выше реальной скорости реабсорбции натрия. В результате значительное количество ионов, перенесенных этим насосом, просачивается через плотные контакты между клетками назад в каналец. Скорость утечки зависит от ряда факторов: (1) проницаемости плотных контактов; (2) естественных сил, определяющих скорость массового перемещения вещества путем ультрафильтрации из межклеточной жидкости в перитубулярные капилляры.

Таким образом, транспорт натрия в проксимальном канальце определяется, скорее, характеристиками градиент-времязависимого транспорта, чем характеристиками максимального транспорта. Это означает, что чем выше становится концентрация натрия в проксимальном канальце и чем меньше скорость жидкости в его просвете, тем быстрее он реабсорбируется. В более дистальных отделах нефрона плотные контакты между соседними эпителиоцитами становятся для ионов натрия все менее проницаемыми. В таких областях реабсорбция ионов натрия характеризуется максимальным транспортом, схожим с таковым других активно реабсорбируемых веществ. Кроме того, максимальный транспорт может увеличиться в ответ на влияние таких гормонов, как *альдостерон*.

ПАССИВНАЯ РЕАБСОРБЦИЯ ВОДЫ ПУТЕМ ОСМОСА

При реабсорбции растворенных веществ из канальца с помощью первично или вторично активного транспорта содержание их в просвете уменьшается, а в межклеточном пространстве возрастает. Это создает градиент концентрации, благодаря которому вода движется в том же направлении, что и вещества — из почечных канальцев в межклеточное пространство почки. Некоторые отделы канальцевой системы, особенно проксимальные, высокопроницаемы для воды. Ее реабсорбция происходит настолько быстро, что градиент концентрации для растворенных веществ по обе стороны мембраны становится небольшим.

В результате осмоса большая часть воды из проксимального канальца перемещается через плотные контакты между клетками, а также непосредственно через мембраны эпителиоцитов. Как уже обсуждалось ранее, плотность контактов между клетками относительна: плотные контакты позволяют молекулам воды и ионам небольшого размера в значительном количестве диффундировать в клетку. Особенно это касается проксимального канальца, который высокопроницаем для воды и в несколько меньшей (но все же в значительной) степени проницаем для большинства ионов — ионов натрия, хлора, кальция (Ca^{2+}) и магния.

Поскольку вода движется через плотные контакты с помощью осмоса, вместе с ней могут перемещаться и частицы некоторых растворенных веществ. Этот процесс называют *перетягиванием вещества*. Кроме того, изменения реабсорбции натрия влияют на транспорт воды и многих растворенных веществ, т.к. с ионами натрия сопряжена реабсорбция воды, органических молекул и других ионов.

В более дистальных отделах нефрона, начиная с петли Генле, плотные контакты становятся все менее проницаемыми для воды и растворенных веществ, а площадь поверхности мембран эпителиальных клеток значительно уменьшается, поэтому вода не может путем осмоса беспрепятственно перемещаться через плотные контакты. Проницаемость дистальных отделов нефрона для воды возрастает в результате действия антидиуретического гормона (АДГ).

Таким образом, осмос через эпителий почечного канальца может осуществляться лишь при условии, что мембрана проницаема для воды независимо от величины осмотического градиента. В проксимальном канальце проницаемость для воды всегда высока, поэтому здесь вода реабсорбируется так же быстро, как и растворенные вещества. В восходящем отделе петли Генле проницаемость для воды всегда низка, поэтому здесь вода почти не реабсорбируется, несмотря на значительный осмотический градиент. Проницаемость дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков может значительно изменяться в зависимости от наличия или отсутствия АДГ.

ПАССИВНАЯ РЕАБСОРБЦИЯ МОЧЕВИНЫ, ИОНОВ ХЛОРА И ДРУГИХ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПУТЕМ ДИФфуЗИИ

При реабсорбции натрия через мембрану эпителиоцитов вместе с натрием переносятся отрицательно заряженные ионы, например ионы хлора, благодаря электростатическим взаимодействиям. Транспорт положительно заряженных ионов натрия из почечных канальцев делает просвет канальца более электроотрицательным по сравнению с межклеточной жидкостью. Это приводит к пассивной диффузии ионов хлора по *парацеллюлярному пути*. Реабсорбция воды вследствие осмоса увеличивает содержание ионов хлора в просвете канальца, благодаря чему создаются условия для их дополнительной реабсорбции (рис. 28–5). Таким образом, активная реабсорбция ионов натрия тесно сопряжена с диффузией ионов хлора из-за электростатического взаимодействия и градиента концентрации.

Реабсорбция ионов хлора также может осуществляться вторично активным транспортом.



Рис. 28–5

Механизмы реабсорбции воды совместно с ионами Na^+ , Cl^- и мочевиной

Наиболее важным процессом является перемещение ионов хлора через мембрану канальцев вместе с натрием.

Реабсорбция мочевины также происходит пассивно, но в отличие от ионов хлора — не так быстро. Поскольку из канальцев реабсорбируется вода (осмос вызван реабсорбцией натрия), концентрация мочевины в просвете канальца увеличивается (см. рис. 28–5) и создается градиент концентрации, способствующий ее реабсорбции. Однако так же легко, как вода, мочевина не может проникать через стенку канальца. В некоторых отделах нефрона, особенно в глубине мозгового вещества, где расположены собирательные протоки, диффузия мочевины облегчается *особыми транспортерами мочевины*.

В канальцах реабсорбируется только около 50% мочевины, попавшей в первичную мочу. Оставшаяся часть мочевины переходит в конечную мочу, позволяя почкам выделять значительное количество этого метаболита. У млекопитающих более 90% продуктов азотистого обмена, формирующихся главным образом в печени в результате расщепления белков, выводится почками в виде мочевины.

Другой продукт жизнедеятельности — креатинин. Он имеет гораздо большую по сравнению с мочевиной молекулярную массу, и мембрана канальцев для него практически непроницаема. Таким образом, почти весь прошедший через почечный фильтр креатинин выделяется с мочой.

РЕАБСОРБЦИЯ И СЕКРЕЦИЯ В ДРУГИХ ОТДЕЛАХ НЕФРОНА

В предшествующих главах мы обсудили основные механизмы, благодаря которым вода и рас-

творенные в ней вещества перемещаются через мембрану канальцев. Используя эти сведения, теперь можно обсудить другие особенности различных сегментов канальцевой системы, позволяющие им выполнять специфические функции. При этом особое внимание уделим только тем из них, которые характеризуют реабсорбцию воды и ионов натрия и хлора количественно. Реабсорбцию и секрецию других веществ в различных отделах канальцевой системы нефрона рассмотрим в следующих главах.

РЕАБСОРБЦИЯ В ПРОКСИМАЛЬНОМ КАНАЛЬЦЕ

Перед тем как первичная моча достигнет петли Генле, проксимальный каналец реабсорбирует в норме около 65% прошедших через почечный фильтр воды и ионов натрия, а также в чуть меньшем количестве — ионов хлора. Данные показатели могут изменяться при различных физиологических условиях. Этот вопрос будет обсужден далее.

Проксимальный каналец обладает способностью к значительной активной и пассивной реабсорбции. Высокая способность проксимального канальца к реабсорбции обусловлена определенными структурными особенностями эпителиальных клеток (рис. 28–6). В эпителиоцитах — высокая интенсивность метаболизма, они содержат большое число митохондрий, необходимых для возможного осуществления активного транспорта. Кроме того, клетки проксимального канальца оснащены хорошо развитой щеточной каемкой на

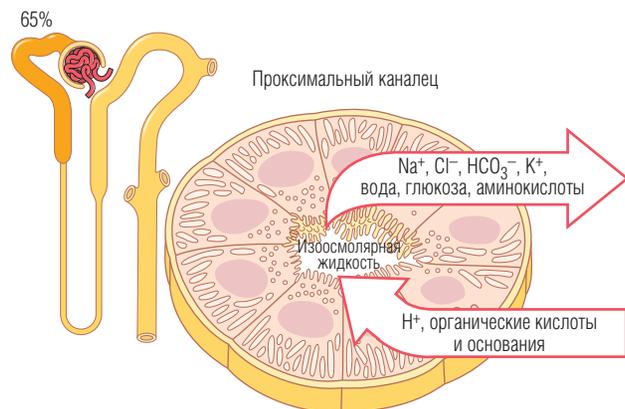


Рис. 28–6

Ультраструктура клетки и главные особенности транспорта в проксимальном канальце. Проксимальные канальцы реабсорбируют около 65% ионов Na^+ , Cl^- , HCO_3^- и K^+ , а также воду и почти всю глюкозу и аминокислоты, попавшие в первичную мочу. Здесь также происходит секреция в просвет канальцев органических кислот, оснований и ионов H^+

их апикальной мембране, а также широким лабиринтом межклеточных пространств и каналов на базальной поверхности клеток. Все это вместе увеличивает площадь поверхности на апикальной и базолатеральных мембранах клеток, что способствует быстрому транспорту ионов натрия и других веществ.

Большая площадь поверхности мембраны эпителия в области щеточной каемки изобилует множеством белков-переносчиков, на долю которых приходится транспорт из просвета канальца значительного количества ионов натрия и связанных с ними посредством *котранспорта* многочисленных органических питательных веществ, например аминокислот и глюкозы.

Дополнительное количество ионов натрия перемещается из канальца в клетку с помощью *контртранспорта* в обмен на другие ионы, в особенности ионы водорода. Канальцевая секреция ионов водорода является важным этапом удаления ионов гидрокарбоната из просвета канальца путем химического объединения иона водорода с ионом гидрокарбоната и образования H_2CO_3 , диссоциирующей затем на воду и двуокись углерода (см. главу 31).

Несмотря на то что основную движущую силу для реабсорбции воды, ионов натрия и хлора в проксимальном канальце создает Na^+/K^+ -АТФаза, механизмы транспорта для этих ионов в начальных и более удаленных от клубочка частей проксимального канальца несколько отличаются.

В начальном отделе канальца происходит реабсорбция натрия благодаря котранспорту с глюкозой, аминокислотами и другими растворенными веществами. Однако в удаленной от клубочка части остается лишь небольшое количество перечисленных соединений. Здесь натрий реабсорбируется главным образом с ионами хлора. Поскольку в начальном отделе реабсорбция натрия происходит преимущественно с глюкозой, ионами гидрокарбоната и органическими ионами, содержание хлора по мере продвижения жидкости по канальцу возрастает со 105 до 140 мэкв/л в его конечном отделе, поэтому в данном отделе происходит перемещение ионов хлора через межклеточные промежутки в межклеточную жидкость по градиенту концентрации. Небольшое количество ионов хлора также может поглощаться с помощью специальных хлорных каналов, расположенных в мембране клеток проксимального канальца.

Изменение концентрации различных веществ по ходу проксимального канальца. На рис. 28–7 приведена динамика изменений концентрации различных веществ по ходу извитого проксимального канальца. Хотя *общее количество* ионов натрия в первичной моче существенно снижается по ме-

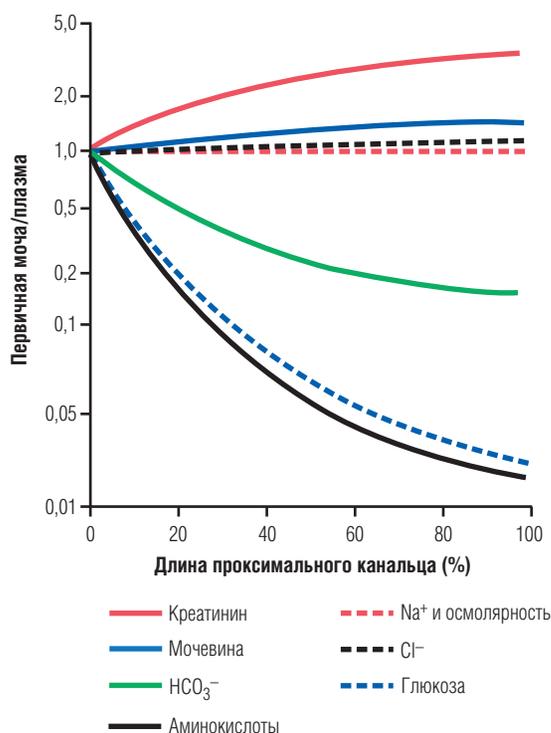


Рис. 28–7

Изменение концентраций различных веществ по ходу извитого проксимального канальца относительно содержания этих веществ в плазме и первичной моче. Коэффициент концентрации, равный 1, означает, что концентрация вещества в плазме и в первичной моче одинакова. Коэффициент концентрации ниже 1 означает, что вещество реабсорбируется активнее воды; коэффициент концентрации выше 1 указывает, что реабсорбция вещества идет менее активно, чем реабсорбция воды, или оно секретируется в просвет канальца

ре продвижения жидкости по канальцу, *концентрация* ионов натрия (и общая осмолярность) между тем остается на относительно стабильном уровне, поскольку проницаемость стенок канальцев для воды соразмерна скорости его реабсорбции. Растворы определенных органических веществ, например глюкозы, аминокислот и ионов гидрокарбоната, реабсорбируются активнее воды, поэтому для них заметны значительные изменения концентрации по ходу канальца. Для других органических веществ, например креатинина, для которых канальцы менее проницаемы и для которых отсутствуют механизмы активной реабсорбции, характерно увеличение концентрации по мере продвижения мочи по канальцу. Общая концентрация растворенных веществ, выражаемая осмолярностью, по существу остается прежней из-за высокой проницаемости этой части нефрона для воды.

Секреция органических кислот и оснований в проксимальном канальце. Проксимальный каналец является также важной областью, в которой происходит секреция органических кислот и основа-

ний, таких как *соли желчных кислот, оксалаты, ураты и катехоламины*. Многие из них являются конечными продуктами метаболизма и должны быть быстро удалены из организма. *Секреция* этих веществ в проксимальный каналец, а также *фильтрация* в клубочках при практически полном отсутствии реабсорбции в совокупности способствуют быстрому выделению их с мочой.

Помимо метаболитов почки выделяют многие лекарственные препараты и токсины непосредственно в просвет канальца, таким образом быстро очищая кровь. Такое интенсивное выведение препаратов, в частности пенициллина и салицилатов, создает трудности в поддержании в крови их терапевтически эффективной концентрации.

Другое соединение, быстро выделяемое проксимальным канальцем, — *парааминогиппуровая кислота* (ПАГ). Это вещество секретируется так быстро, что в среднем около 90% ПАГ, содержащейся в плазме и проходящей через почки, попадает в мочу, поэтому для оценки *почечного плазматика* (ППТ) можно использовать показатель очищения плазмы от ПАГ — клиренс ПАГ.

ТРАНСПОРТ ВОДЫ И РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПЕТЛЕ ГЕНЛЕ

Петля Генле состоит из трех отличающихся по функции сегментов: *тонкого сегмента нисходящего отдела, тонкого сегмента восходящего отдела и толстого сегмента восходящего отдела*. Клетки эпителия тонкого сегмента нисходящего отдела и тонкого сегмента восходящего отдела лишены щеточной каемки, бедны митохондриями и обладают минимальным уровнем метаболической активности (**рис. 28–8**).

Тонкий сегмент нисходящего отдела высокопроницаем для воды и умеренно проницаем для большинства растворенных веществ, включая мочевину и натрий. Это позволяет веществам путем простой диффузии проникать через стенки. Здесь также реабсорбируется около 20% воды. Оба сегмента восходящего отдела (тонкий и толстый) фактически непроницаемы для воды, что важно для процесса концентрирования мочи.

В составе стенок толстого сегмента, который начинается примерно с середины восходящего отдела, содержатся крупные эпителиоциты, обладающие высокой метаболической активностью и способностью к активной реабсорбции ионов натрия, хлора и калия (см. **рис. 28–8**). Около 25% их общего количества, поступившего в первичную мочу, реабсорбируется преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле. Здесь также происходит реабсорбция значительного количества других ионов, например ионов кальция, магния и гидрокарбо-

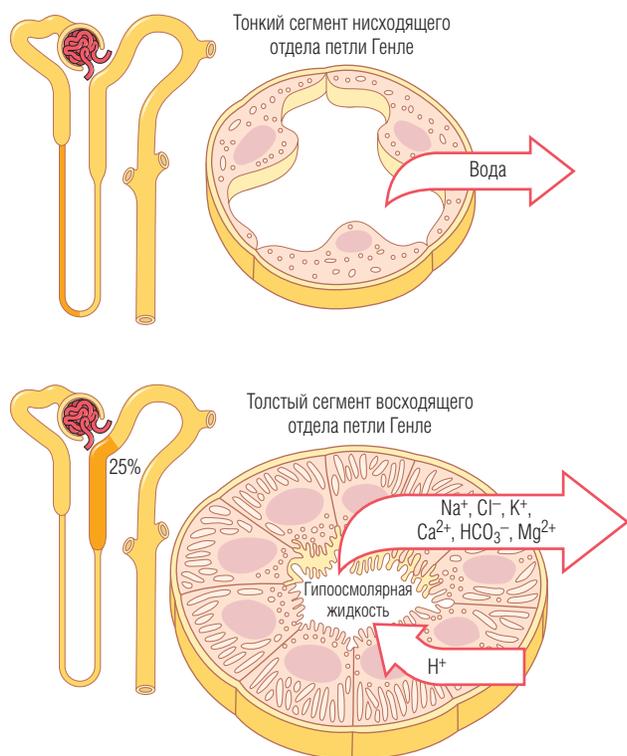


Рис. 28–8

Ультраструктура и особенности транспорта в тонком сегменте нисходящего отдела петли Генле и толстом сегменте восходящего отдела петли Генле. Тонкий сегмент нисходящего отдела высокопроницаем для воды и умеренно проницаем для большинства растворенных веществ, однако беден митохондриями, поэтому активная реабсорбция здесь очень слаба или вообще отсутствует. В толстом сегменте восходящего отдела петли Генле реабсорбируется около 25% попавших в первичную мочу ионов Na^+ , Cl^- и K^+ , а также большое количество ионов Ca^{2+} , HCO_3^- и Mg^{2+} . Для этого сегмента также характерна секреция ионов H^+ в просвет канальца

ната. Тонкие сегменты восходящего и нисходящего отделов имеют значительно более низкую резорбтивную способность, поэтому данные отделы не играют существенной роли в транспорте ни одного из перечисленных растворенных веществ.

Важным компонентом реабсорбции растворенных веществ в толстом сегменте восходящего отдела является Na^+/K^+ -АТФаза, расположенная на базолатеральной мембране. Как и в проксимальном канальце, реабсорбция здесь тесно связана со способностью Na^+/K^+ -насоса поддерживать низкую внутриклеточную концентрацию натрия, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для перемещения натрия из просвета канальца в клетку. В толстом сегменте восходящего отдела перемещение ионов натрия через апикальную мембрану определяется главным образом транспортером, переносящим 1 ион натрия, 2 иона хлора и 1 ион калия (рис. 28–9). В качестве движущей силы этот котранспортный

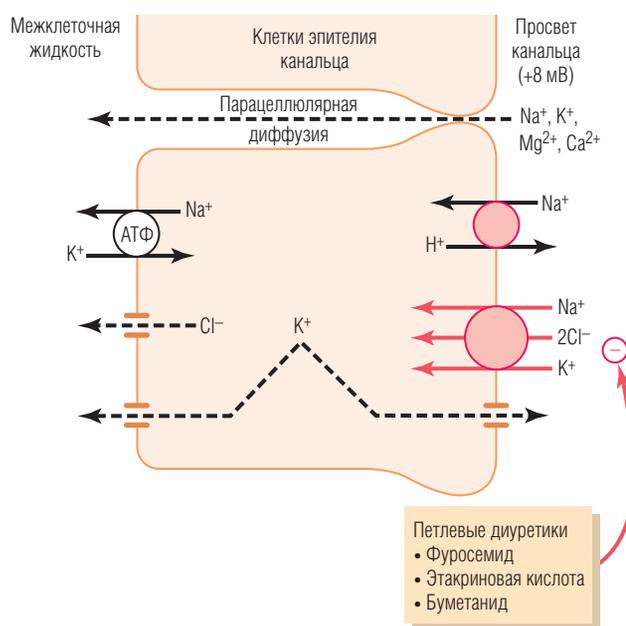


Рис. 28–9

Механизмы транспорта ионов Na^+ , Cl^- и K^+ в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле. Na^+/K^+ -АТФаза на базолатеральной мембране поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию ионов Na^+ и отрицательный электрический потенциал в клетке. Котранспортер, который перемещает 3 вида ионов (1 ион Na^+ , 2 иона Cl^- и 1 ион K^+) из канальцев в клетку, использует в качестве движущей силы энергию, которая выделяется при перемещении ионов Na^+ в клетку по электрохимическому градиенту. Ионы Na^+ также транспортируются в клетку канальца натрий-водородным обменником. Положительный (около 8 мВ) по отношению к межклеточной жидкости заряд в просвете канальца способствует диффузии катионов, например ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} , через межклеточный промежуток в межклеточную жидкость. АТФ — аденозинтрифосфат

белок апикальной мембраны использует энергию, с которой ионы натрия по градиенту концентрации устремляются в клетку. Энергии достаточно и для реабсорбции ионов калия против градиента концентрации.

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле является местом действия петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты и буметанида) — мочегонных лекарственных препаратов, которые тормозят действие котранспортного белка (см. главу 32).

Апикальная мембрана клеток толстого сегмента восходящего отдела также имеет систему вторично активного контртранспорта ионов натрия и водорода, осуществляющую реабсорбцию натрия в обмен на секрецию ионов водорода в просвет канальца (см. рис. 28–9).

В толстом сегменте восходящего отдела благодаря небольшому (относительно заряда межклеточной жидкости) положительному заряду в просвете канальца осуществляется значитель-

ная реабсорбция таких катионов, как ионы магния, кальция, натрия и калия, через промежутки между эпителиоцитами. Несмотря на то что совместный транспорт 1 иона натрия, 2 ионов хлора и 1 иона калия в совокупности доставляет в клетку одинаковое количество катионов и анионов, в канальце создается небольшой положительный заряд (около 8 мВ), возникающий в результате небольшой утечки калия в просвет канальца. Положительный заряд способствует диффузии таких катионов, как ионы магния и кальция, через межклеточные промежутки в межклеточную жидкость.

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле практически непроницаем для воды. Следовательно, молекулы воды, доставленные током жидкости в данный сегмент, остаются в его просвете, несмотря на реабсорбцию большого количества растворенных веществ. По мере продвижения к дистальному канальцу жидкость становится все более разведенной. Это иллюстрирует важное свойство почек, позволяющее им в различных условиях вырабатывать разведенную или концентрированную мочу (см. главу 29).

ДИСТАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле продолжается в *дистальный каналец*. В самом его начале расположен *юктагломерулярный аппарат*, в состав которого входят клетки *плотного пятна*. Он регулирует СКФ и кровоснабжение данного нефрона на основе механизма обратной связи. Следующий отдел дистального канальца очень извитой, по резорбтивным свойствам во многом сходен с толстым сегментом восходящего отдела петли Генле, т.е. здесь также активно реабсорбируются большинство ионов, включая ионы натрия, калия и хлора. Проницаемость данного отдела для воды и мочевины практически равна нулю, вследствие этого находящаяся в просвете канальца жидкость становится разведенной. По этой причине данный отдел также относят к *разводящему мочу сегменту*.

В начальном отделе дистального канальца реабсорбируется около 5% NaCl, попавшего в мочу в результате фильтрации. Котранспортный белок перемещает ионы натрия и хлора из просвета канальца в клетку, а Na^+/K^+ -АТФаза удаляет натрий из клетки через базолатеральную мембрану (рис. 28–10). Ионы хлора путем диффузии через каналы на базолатеральной мембране перемещаются из клетки в межклеточную жидкость. *Тиазидные диуретики*, широко применяемые в клинике для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, тормозят деятельность этой котранспортной системы.

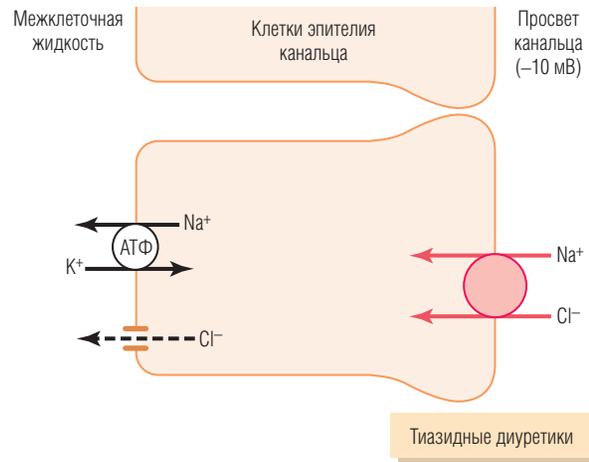


Рис. 28–10

Механизм транспорта NaCl в начале дистального канальца. Ионы Na^+ и Cl^- перемещаются из просвета канальца в клетку с помощью котранспортного белка, деятельность которого тормозится тиазидными диуретиками. Натрий удаляется из клетки с помощью Na^+/K^+ -АТФазы, ионы Cl^- диффундируют в межклеточную жидкость через хлорные каналы. АТФ — аденозинтрифосфат

КОНЕЧНЫЙ ОТДЕЛ ДИСТАЛЬНОГО КАНАЛЬЦА И КОРКОВЫЙ ОТДЕЛ СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧЕК

Конечный отдел дистального канальца и следующий за ним корковый отдел собирательной трубочки имеют схожие функциональные характеристики. Морфологический состав данных отделов представлен двумя четко различаемыми типами клеток: *главными* и *вставочными* (рис. 28–11). Главные клетки реабсорбируют натрий и воду из канальцев, а также секретируют в их просвет ионы калия. Вставочные клетки типа А реабсорбируют калий и секретируют в просвет канальца ионы водорода.

Главные клетки реабсорбируют натрий и секретируют калий в просвет канальца. Реабсорбция натрия и секреция калия главными клетками зависят от активности Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране (рис. 28–12). Этот насос поддерживает низкую концентрацию натрия в клетке, способствуя таким образом его диффузии снаружи через специализированные каналы. Секреция калия из плазмы крови в просвет канальца главными клетками осуществляется в два этапа: (1) транспорт ионов калия в клетку за счет работы Na^+/K^+ -АТФазы, благодаря чему внутри клетки поддерживается высокая концентрация ионов калия; (2) диффузия калия по градиенту концентрации из клетки через апикальную мембрану в жидкость в просвете канальца.

Главные клетки являются первичным местом действия *калийсберегающих диуретиков* — спи-

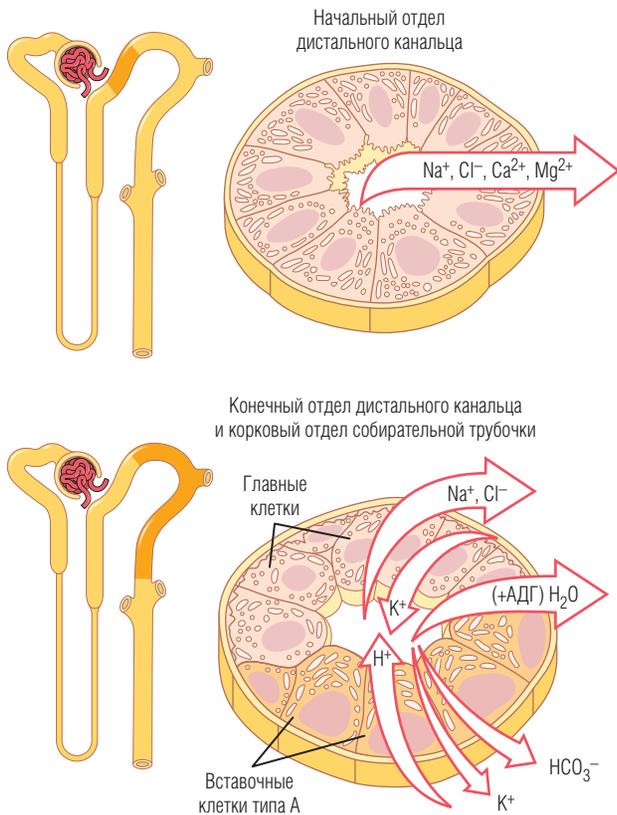


Рис. 28–11

Ультраструктура клетки и особенности транспорта в начальном отделе дистального канальца, его второй, более дистальной части и собирательной трубочке. Начальный отдел дистального канальца во многом сходен с толстым сегментом восходящего отдела петли Генле. Здесь также активно реабсорбируются ионы Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} и Mg^{2+} . Данные отделы практически непроницаемы для воды и мочевины. Конечный отдел дистального канальца и корковый отдел собирательной трубочки образованы двумя различными типами клеток: главными и вставочными. Главные клетки реабсорбируют из просвета канальцев ионы Na^+ и секретируют ионы K^+ в просвет канальцев. Вставочные клетки типа А реабсорбируют ионы K^+ и HCO_3^- , секретируя в просвет канальца ионы H^+ . Реабсорбция воды в данном сегменте регулируется антидиуретическим гормоном (АДГ)

ронолактона, эплеренона, амилорида и триамтерена. Спинолактон и эплеренон — это антагонисты минералокортикоидных рецепторов, конкурирующие с альдостероном за связывание с рецепторами в главных клетках и, следовательно, подавляющие стимулирующее влияние альдостерона на реабсорбцию натрия и секрецию калия. Амилорид и триамтерен являются блокаторами натриевых каналов и непосредственно препятствуют входу натрия в эти каналы на апикальной мембране. В результате снижается общее количество ионов натрия, которые перемещает Na^+/K^+ -насос на базолатеральной мембране клетки. Это, в свою очередь, снижает перемещение калия в клетки и уменьшает его секрецию в просвет канальца. По этой причине препараты, блокирующие натриевые каналы, а

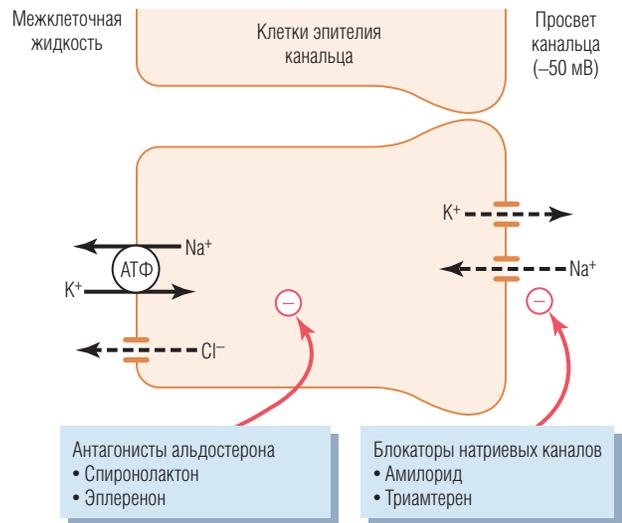


Рис. 28–12

Механизм реабсорбции NaCl и секреции ионов K^+ главными клетками на выходе из дистального канальца и в корковом отделе собирательных трубочек. Ионы Na^+ входят в клетку через специальные каналы, а затем активно выводятся из клетки с помощью Na^+/K^+ -АТФазы. Антагонисты альдостерона конкурируют с данным гормоном за внутриклеточные рецепторы и, следовательно, тормозят эффекты альдостерона, направленные на усиление реабсорбции ионов Na^+ и секреции ионов K^+ . Блокаторы натриевых каналов непосредственно тормозят вход ионов Na^+ в клетку. АТФ — аденозинтрифосфат

также антагонисты альдостерона уменьшают выделение калия с мочой и действуют как калийсберегающие диуретики.

Вставочные клетки секретируют или реабсорбируют ионы водорода, калия и гидрокарбоната. Вставочные клетки составляют от 30 до 40% клеток собирательных трубочек и протоков и выполняют важную функцию — регулируют кислотно-щелочное равновесие. Существует два типа вставочных клеток: тип А и тип В (рис. 28–13).

Вставочные клетки типа А секретируют ионы водорода с помощью H^+ -АТФазы и H^+/K^+ -АТФазы. В этих клетках ионы водорода образуются из угольной кислоты, синтезируемой из воды и двуокиси углерода с помощью фермента карбоангидразы. Угольная кислота затем диссоциирует на ион водорода и ион гидрокарбоната. Впоследствии ионы водорода выделяются в каналец, при этом на каждый ион водорода приходится по одному иону гидрокарбоната, поступающему в межклеточную жидкость со стороны базолатеральной мембраны. Вставочные клетки особенно важны для удаления ионов водорода и реабсорбции ионов гидрокарбоната при ацидозе.

Вставочные клетки типа В функционально противоположны вставочным клеткам типа А. Вставочные клетки типа В секретируют ионы

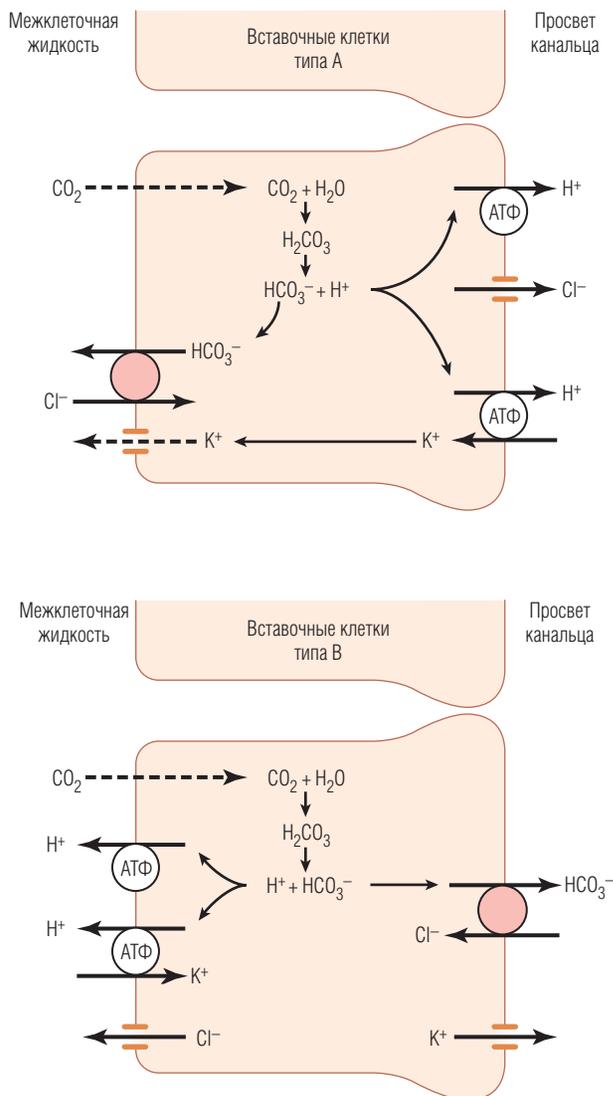


Рис. 28–13

Вставочные клетки типов А и В собирательных трубочек. Апикальная мембрана вставочных клеток типа А содержит H^+ -АТФазу и H^+/K^+ -АТФазу. При ацидозе вставочные клетки типа А выделяют ионы H^+ одновременно с реабсорбцией ионов K^+ и HCO_3^- . Во вставочных клетках типа В АТФаза транспортеров расположена на базолатеральной мембране. При алкалозе вставочные клетки типа В абсорбируют ионы H^+ , одновременно выделяя ионы K^+ и HCO_3^- . АТФ — аденозинтрифосфат

гидрокарбоната в просвет канальцев и реабсорбируют ионы водорода при алкалозе. Транспортные системы ионов водорода и гидрокарбоната расположены во вставочной клетке типа В, на ее противоположных сторонах (в отличие от вставочной клетки типа А). Активный транспорт ионов водорода из вставочной клетки типа В осуществляет H^+ -АТФаза, расположенная на базолатеральной мембране, а ионы гидрокарбоната секретируются в просвет канальцев, в результате удаляется избыток ионов гидрокарбоната из плазмы при алкалозе. Более подробно

этот механизм изложен в главе 31. Вставочные клетки также способны поглощать или выделять ионы калия (см. рис. 28–13).

Функциональная характеристика конечного отдела дистального канальца и коркового отдела собирательной трубочки может быть сведена к следующим основным моментам.

1. Мембраны канальцев обоих сегментов практически непроницаемы для мочевины, как и в сегменте, разводящем мочу в начале дистального канальца, поэтому почти вся мочевины, которая поступает в данные сегменты, проходит через них транзитом. Исключение составляют собирательные протоки в глубине мозгового вещества почки, где происходит реабсорбция небольшого количества мочевины.
2. Конечный отдел дистального канальца, как и корковый отдел собирательной трубочки, реабсорбирует ионы натрия. Скорость реабсорбции здесь регулируется с помощью гормонов и существенно зависит от альдостерона. В то же время эти сегменты участвуют в выделении ионов калия из перитубулярных капилляров в просвет канальца. Данный процесс также регулируется альдостероном, но зависит от других факторов, в частности от концентрации ионов калия в жидких средах организма.
3. Вставочные клетки типа А данных сегментов при ацидозе способны особенно интенсивно секретировать ионы водорода благодаря деятельности H^+ -АТФазы. Этот процесс отличается от секреции с помощью вторично активного транспорта в проксимальном канальце, поскольку вставочные клетки типа А способны выделять ионы водорода даже против градиента концентрации, превышающего 1000 : 1 (вторично активный транспорт в проксимальном канальце обеспечивает секрецию при сравнительно небольшом градиенте — от 4 : 1 до 10 : 1). Вставочные клетки типа В при алкалозе секретируют ионы гидрокарбоната, а также активно реабсорбируют ионы водорода. Таким образом, вставочные клетки играют ключевую роль в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме.
4. Проницаемость конечного отдела дистального канальца и коркового отдела собирательной трубочки для воды регулируется АДГ, который также называют вазопрессинном. При высоком уровне АДГ мембраны этих отделов нефрона проницаемы для воды, а при его отсутствии проницаемость фактически равна нулю. Этот важный механизм предоставляет организму возможность управлять процессом выделения разведенной или концентрированной мочи.

МОЗГОВОЙ ОТДЕЛ СОБИРАТЕЛЬНЫХ ПРОТОКОВ

Несмотря на то что мозговой отдел собирательных протоков реабсорбирует менее 10% воды и натрия, попавших в результате фильтрации в первичную мочу, этот отдел собирательных протоков представляют собой место, где состав мочи формируется окончательно. Следовательно, этот отдел играет чрезвычайно важную роль в определении содержания воды и растворенных веществ в выделяемой моче. Эпителиальные клетки собирательных протоков имеют почти кубическую форму с гладкой поверхностью и содержат сравнительно небольшое количество митохондрий (рис. 28–14). Данный сегмент канальцевой системы нефрона имеет следующие особые характеристики.

1. Проницаемость мозгового отдела собирательных протоков почки для воды регулируется уровнем АДГ. При высоком его содержании вода интенсивно реабсорбируется в межклеточную жидкость, уменьшая таким образом конечный объем мочи и повышая концентрацию растворенных в ней веществ.
2. В отличие от коркового отдела собирательных трубочек мозговой отдел собирательных протоков проницаем для мочевины. Существуют *особые транспортеры мочевины*, обеспечивающие облегченную диффузию через апикальную и базолатеральную мембраны клетки. В результате облегченной диффузии некоторое количество мочевины реабсорбируется в глубине мозгового вещества в интерстициальное пространство, что увеличивает осмолярность в этой зоне, внося определен-

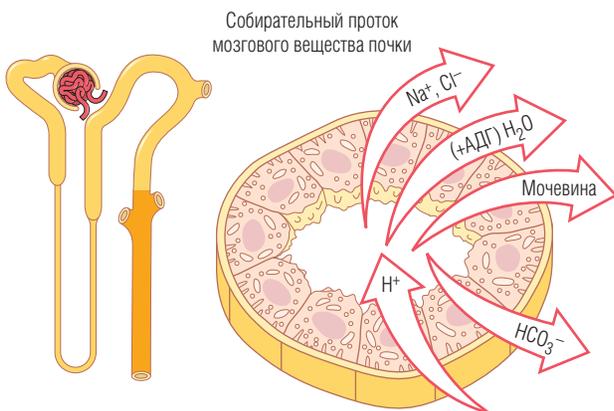


Рис. 28–14

Ультраструктура клеток и характеристика транспорта веществ в собирательном протоке мозгового вещества почки. Собирательные протоки активно реабсорбируют ионы Na^+ и секретируют ионы H^+ . Они проницаемы для мочевины, которая здесь реабсорбируется. Реабсорбция воды в данном отделе зависит от концентрации антидиуретического гормона (АДГ)

ный вклад в способность почек образовывать концентрированную мочу (см. главу 29).

3. Клетки собирательного протока, как и эпителий коркового отдела собирательной трубочки, способны выделять ионы водорода, преодолевая высокий градиент концентрации. Следовательно, данному сегменту также принадлежит важная роль в регуляции кислотно-щелочного равновесия.

СВОДНЫЕ ДАННЫЕ ПО СОДЕРЖАНИЮ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ КАНАЛЬЦЕВОЙ СИСТЕМЫ

Будет ли концентрация растворенного вещества в просвете канальца увеличиваться или нет, определяется тем, как это вещество реабсорбируется в нефроне по сравнению с водой. Если вода реабсорбируется сильнее, то вещество в просвете будет концентрироваться. При большей реабсорбции вещества жидкость становится более разведенной.

На рис. 28–15 приведено содержание различных веществ в разных сегментах нефрона. Все значения на данном рисунке представляют собой отношения концентрации вещества в просвете канальца к его содержанию в плазме. Если принять концентрацию вещества в плазме крови за постоянную величину, любые изменения этого соотношения будут свидетельствовать об изменении содержания данного вещества внутри канальца.

Если вода реабсорбируется более интенсивно, чем растворенное вещество, то по мере продвижения первичной мочи по сегментам канальцевой системы его концентрация будет постоянно возрастать, превышая значение 1. Подобное происходит и при секреции данного вещества в просвет канальца. Снижение коэффициента концентрации менее 1 означает, что растворенное вещество реабсорбируется более интенсивно, чем вода.

В верхней части рис. 28–15 представлены вещества, содержание которых в моче велико (например, креатинин). В целом для организма эти соединения не представляют особой ценности, поэтому почки либо вообще не приспособлены к их реабсорбции, либо эта способность резко ограничена. Возможно также, что они попадают в мочу в большом количестве путем секреции в канальцах. В нижней части рисунка, напротив, представлены ценные для организма соединения, которые необходимо сохранить. К ним относят, например, глюкозу и аминокислоты. Они усиленно реабсорбируются, и почти ни одно из них не выводится с мочой.

Соотношение между содержанием инулина в просвете канальца и его концентрацией в плазме может служить

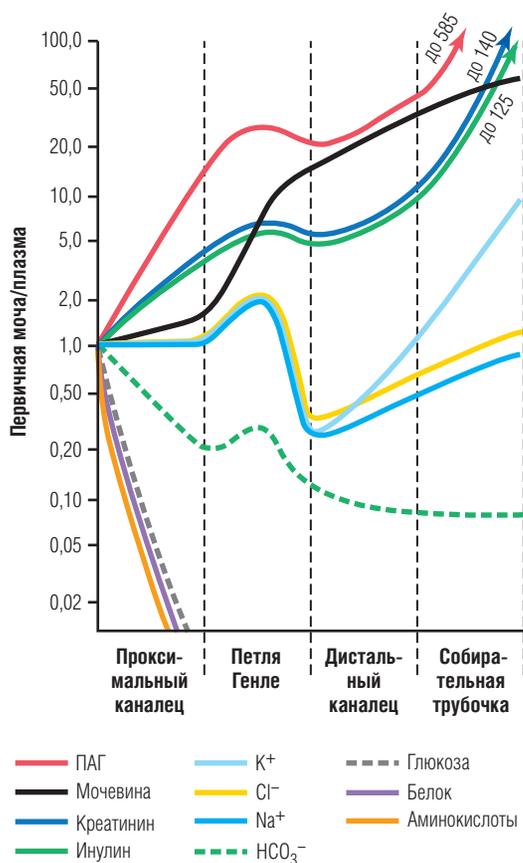


Рис. 28–15

Усредненные значения концентрации разных веществ в различных сегментах канальцевой системы нефрона относительно концентрации этих веществ в плазме и первичной моче. Коэффициент концентрации, равный 1, означает, что концентрация вещества в канальце такая же, как и в плазме. Коэффициент концентрации ниже 1 означает, что вещество реабсорбируется активнее воды; значение, превышающее 1, указывает на меньшую по сравнению с водой реабсорбцию, или на секрецию вещества в просвет канальца. ПАГ — парааминогиппуровая кислота

мерой реабсорбции воды в канальцевой системе нефрона. Инулин — полисахарид, используемый для измерения СКФ. Поскольку он не реабсорбируется и не секретирован эпителием канальца, концентрации инулина в разных сегментах канальцевой системы отражают изменения содержания воды в канальцевой жидкости.

Например, когда отношение концентрации инулина в просвете канальца к его содержанию в плазме увеличится в конце проксимального канальца с 1 до примерно 3, это значит, что в данной области концентрация инулина в 3 раза выше, чем в плазме и первичной моче. Поскольку инулин в просвет канальца не секретирован и не реабсорбируется, данное отношение, равное 3, также означает, что в просвете канальца осталось только 30% воды от общего количества, прошедшего через почечный фильтр, а 70%

объема были реабсорбированы в проксимальном канальце. В конце собирательных протоков данное отношение возрастает примерно до 125 (см. рис. 28–15), означая, что в моче остается только 1/125 всей жидкости, прошедшей через почечный фильтр, а 99% реабсорбировано в нефроне.

РЕГУЛЯЦИЯ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ

Поскольку поддержание равновесия между канальцевой реабсорбцией и клубочковой фильтрацией является принципиально важным, существуют многочисленные нервные, гормональные и местные механизмы, которые регулируют канальцевую реабсорбцию подобно тем механизмам, которые управляют клубочковой фильтрацией. Важной характеристикой регуляции реабсорбции, особенно присущей гормональным механизмам, является ее избирательность: перемещение одного вещества не зависит от реабсорбции другого.

ГЛОМЕРУЛОТУБУЛЯРНОЕ РАВНОВЕСИЕ

Одним из основных механизмов в регуляции канальцевой реабсорбции является присущая канальцам способность увеличивать реабсорбцию в ответ на возрастание фильтрационной нагрузки. Этот феномен носит название *гломерулотубулярного равновесия*. Например, при повышении СКФ со 125 мл/мин до 150 мл/мин абсолютный показатель реабсорбции в проксимальном канальце возрастает с 81 мл/мин (65% СКФ) до 97,5 мл/мин (снова 65% СКФ). Таким образом, количество реабсорбированной жидкости, попавшей в проксимальный каналец при фильтрации, остается на относительно постоянном уровне (около 65%).

Подобное равновесие наблюдается и в других отделах канальцевой системы, особенно в петле Генле. Точные механизмы, благодаря которым поддерживается равновесие, до конца не ясны, однако они могут быть связаны с изменениями сил, действующих в просвете канальцев или в окружающем их межклеточном пространстве (см. далее).

Гломерулотубулярное равновесие не зависит от гуморальных влияний, что доказано в экспериментах на изолированной почке или полностью изолированном проксимальном канальце. Гломерулотубулярное равновесие позволяет избежать перегрузки дистальных сегментов нефрона при увеличении СКФ. Данный механизм выполняет функцию одной из «линий обороны», стабилизируя выделение мочи при внезапных изменениях СКФ. Другую «линию оборо-

ны» обеспечивают почечные механизмы ауторегуляции, которые предотвращают значительные изменения СКФ (например, гломерулотубулярный механизм обратной связи).

Ауторегуляция кровотока в клубочке и гломерулотубулярное равновесие, вместе взятые, предупреждают значительные изменения объема жидкости в дистальных канальцах при колебаниях артериального давления или других нарушениях, которые при отсутствии компенсирующих механизмов приводили бы к сбоям в системе регуляции водно-солевого обмена.

ПЕРИТУБУЛЯРНЫЕ КАПИЛЛЯРЫ И СИЛЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ ПОЧКИ

Гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление представляют собой силы, которые управляют процессом реабсорбции в перитубулярных капиллярах так же, как процессом фильтрации в клубочковых капиллярах. Изменения реабсорбции в этих капиллярах способны повлиять на гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости почки и в итоге — на реабсорбцию воды и растворенных веществ из канальцевой системы почки.

Нормальные значения, определяющие величину и скорость реабсорбции. Жидкость, прошедшая через почечный фильтр и канальцевую систему почки, на своем пути теряет вследствие реабсорбции в норме более 99% воды и большую часть растворенных в ней веществ. Жидкость и электролиты реабсорбируются из канальцев в межклеточную жидкость, а оттуда — в перитубулярные капилляры. В норме показатель реабсорбции в них составляет почти 124 мл/мин.

Реабсорбция в перитубулярных капиллярах может быть вычислена по формуле:

$$\text{Реабсорбция} = \text{Коэффициент фильтрации} \times \text{Результирующее реабсорбиционное давление.}$$

Результирующее реабсорбиционное давление в перитубулярных капиллярах является суммарным результатом действия гидростатических и коллоидно-осмотических сил.

Таким образом, реабсорбции препятствуют: (1) гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах ($P_{ПК}$); (2) коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости ($\pi_{ИЖ}$). Одновременно реабсорбции способствуют: (3) гидростатическое давление интерстициальной жидкости ($P_{ИЖ}$); (4) коллоидно-осмотическое давление в перитубулярных капиллярах ($\pi_{ПК}$).

На рис. 28–16 приведены усредненные значения перечисленных выше факторов. Поскольку уровень гидростатического давления в перитубулярных капиллярах в норме составляет около 13 мм рт. ст., а в паренхиме почки в среднем — 6 мм рт. ст., после вычитания получим суммарный гидростатический градиент, направленный против реабсорбции и равный 7 мм рт. ст. Разность, полученная при подсчете общего коллоидно-осмотического давления, т.е. между коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови (32 мм рт. ст.) и коллоидно-осмотическим давлением в паренхиме почки (15 мм рт. ст.), составит в пользу реабсорбции около 17 мм рт. ст. Следовательно, результирующее реабсорбиционное давление представляет собой разность между общим коллоидно-осмотическим давлением (17 мм рт. ст.) и суммарным гидростатическим градиентом (7 мм рт. ст.). В итоге получим 10 мм рт. ст., что является достаточно высокой величиной — такой же, как и в клубочковых капиллярах, но противоположной по знаку.

Вследствие высокой проницаемости и большой площади поверхности свой значительный вклад в скорость реабсорбции в перитубулярных капиллярах вносит также коэффициент фильтрации. Поскольку скорость реабсорбции в норме 124 мл/мин, а результирующее реабсорбиционное давление 10 мм рт. ст., коэффициент фильтрации будет равен 12,4 мл/мин/мм рт. ст.

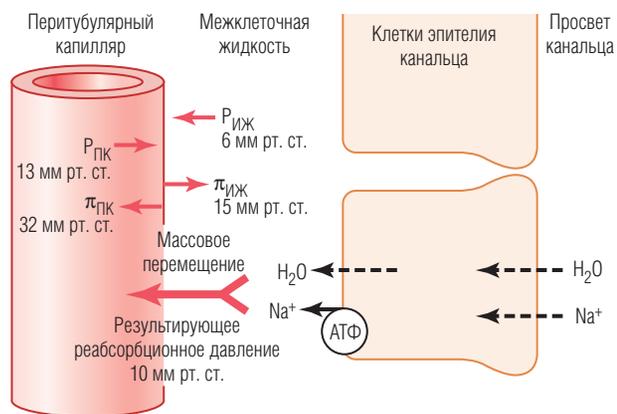


Рис. 28–16

Влияние гидростатического давления и коллоидно-осмотического давления на реабсорбцию в перитубулярных капиллярах. Приведены значения, соответствующие норме у человека. Результирующее реабсорбиционное давление 10 мм рт. ст. способствует возврату воды и растворенных веществ из паренхимы почки в перитубулярные капилляры. $\pi_{ИЖ}$ — коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости; $\pi_{ПК}$ — коллоидно-осмотическое давление в перитубулярных капиллярах; $P_{ИЖ}$ — гидростатическое давление интерстициальной жидкости; $P_{ПК}$ — гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах; АТФ — аденозинтрифосфат

Регуляция реабсорбции в перитубулярных капиллярах. Факторами, в основном определяющими реабсорбцию в перитубулярных капиллярах и непосредственно зависящими от гемодинамики в почках, являются гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление в перитубулярных капиллярах.

Гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах зависит от артериального давления и сосудистого сопротивления приносящих и выносящих артериол: (1) увеличение артериального давления способствует повышению гидростатического давления в перитубулярных капиллярах и уменьшает реабсорбцию. Этот эффект в известной мере компенсируется механизмом ауторегуляции почечного кровотока, поддерживающим как кровоток, так и гидростатическое давление в сосудах почки на постоянном уровне; (2) увеличение сосудистого сопротивления приносящих или выносящих артериол снижает гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах и способствует реабсорбции. Несмотря на то что при сужении выносящих артериол гидростатическое давление в клубочке увеличивается, в перитубулярных капиллярах оно падает.

Коллоидно-осмотическое давление в перитубулярных капиллярах определяется: (1) системным коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови. Его повышение способствует росту коллоидно-осмотического давления в перитубулярных капиллярах и увеличивает реабсорбцию; (2) фракцией фильтрации. Чем она выше, тем больше плазмы профильтровывается в клубочке и больше белка концентрируется в капилляре. Следовательно, увеличение фракции фильтрации также способствует реабсорбции в перитубулярных капиллярах. Поскольку фракция фильтрации определяется как отношение СКФ к ППТ, она может возрастать в результате либо повышения СКФ, либо снижения ППТ. Некоторые сосудосуживающие вещества, например ангиотензин II, усиливают реабсорбцию в капиллярах, уменьшая ППТ и увеличивая фракцию фильтрации, что будет обсуждаться далее.

Изменения коэффициента фильтрации в перитубулярных капиллярах также могут повлиять на скорость реабсорбции, поскольку коэффициент фильтрации зависит от проницаемости и площади поверхности сосудов. Повышение коэффициента фильтрации усиливает реабсорбцию, а его уменьшение реабсорбцию снижает. Коэффициент фильтрации остается сравнительно постоянным при многих физиологических состояниях. В табл. 28–2 перечислены факторы, способные влиять на скорость реабсорбции в перитубулярных капиллярах.

Гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление в паренхиме почки. Изменение соотноше-

Табл. 28–2

Факторы, способные оказывать влияние на реабсорбцию в перитубулярных капиллярах

↑ Рпк → ↓ Реабсорбция
• ↓ Rп → ↑ Рпк
• ↓ Rв → ↑ Рпк
• ↑ Артериальное давление → ↑ Рпк
↑ лпк → ↑ Реабсорбция
• ↑ πА → ↑ лпк
• ↑ ФФ → ↑ лпк
↑ Кф → ↑ Реабсорбция

πА — коллоидно-осмотическое давление артериальной крови; лпк — коллоидно-осмотическое давление в перитубулярных капиллярах; Рпк — гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах; Rв — сопротивление в выносящей артериоле; Rп — сопротивление в приносящей артериоле; Кф — коэффициент фильтрации; ФФ — фракция фильтрации.

ния сил, обеспечивающих реабсорбцию в перитубулярных капиллярах, приводит к подобным сдвигам и в паренхиме почки. Например, при снижении коллоидно-осмотического давления или повышении гидростатического давления в перитубулярных капиллярах уменьшается отток жидкости и растворенных веществ из паренхимы почки в просвет капилляров. Это, в свою очередь, увеличивает гидростатическое давление и повышает коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости вследствие снижения в ней концентрации белков. В результате снижается результирующая реабсорбция в канальцевой системе, особенно в проксимальном отделе.

Понять, каким образом механизмы, меняющие гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости, влияют на канальцевую реабсорбцию, можно при исследовании областей нефрона, в которых реабсорбируются растворенные вещества и вода (рис. 28–17). Как только растворенные вещества благодаря активному транспорту или диффузии попадут в межклеточное или интерстициальное пространство, вода из просвета канальцев под действием осмоса устремится в межклеточное пространство. Более того, когда и вода, и растворенные вещества окажутся в межклеточном пространстве, они могут быть удалены оттуда в кровь по перитубулярным капиллярам либо обратно в просвет канальца путем диффузии через контакты между эпителиоцитами. Эти контакты в проксимальном канальце достаточно проницаемы, поэтому через них в обоих направлениях способно перемещаться значительное количество ионов натрия. В норме при высоком уровне реабсорбции в перитубулярных капиллярах перемещение воды и растворенных веществ преобладает над небольшой утечкой в просвет канальцев. Однако при снижении реаб-

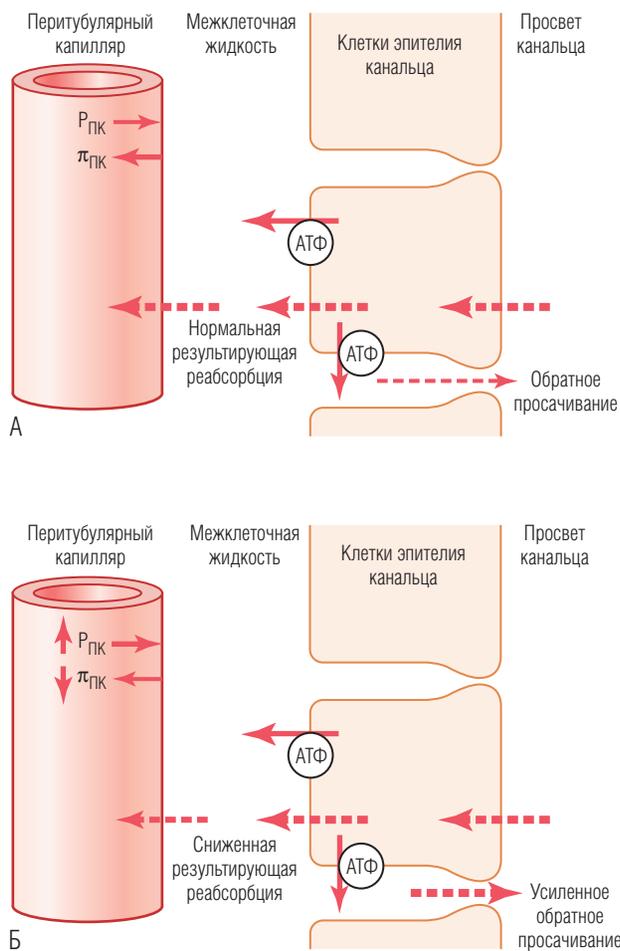


Рис. 28–17

Реоабсорбция в проксимальном канальце и перитубулярных капиллярах в норме (А) и сниженная (Б), вызванная или увеличением гидростатического давления в перитубулярных капиллярах ($P_{ПК}$), или снижением в них коллоидно-осмотического давления ($\pi_{ПК}$). Уменьшение реабсорбции в капиллярах, в свою очередь, снижает результирующую реабсорбцию растворенных веществ и воды в канальцах путем увеличения количества растворенных веществ и воды, которая просачивается назад в просвет канальцев через плотные контакты эпителиальных клеток, особенно в проксимальном канальце. АТФ — аденозинтрифосфат

сорбции в капиллярах (см. рис. 28–17) гидростатическое давление межклеточной жидкости повышается, а тенденция к утечке большого количества растворенных веществ и воды в просвет канальца возрастает, уменьшая таким образом результирующее реабсорбционное давление.

Обратная ситуация происходит при возрастании реабсорбции в перитубулярных капиллярах до уровня выше нормы. Вначале увеличение реабсорбции способствует уменьшению гидростатического давления и росту коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости. Оба этих фактора направляют жидкость и растворенные в ней вещества из просвета канальца в межклеточное пространство, поэтому

их утечка уменьшается, а канальцевая реабсорбция возрастает.

Таким образом, благодаря изменениям гидростатического давления и коллоидно-осмотического давления в почечной паренхиме реабсорбция в перитубулярных капиллярах воды и растворенных в ней веществ точно соответствует реабсорбции их из почечного канальца в межклеточное пространство.

В целом силы, увеличивающие реабсорбцию в перитубулярных капиллярах, также способствуют канальцевой реабсорбции.

И наоборот, при изменениях почечного кровотока, приводящих к снижению реабсорбции в перитубулярных капиллярах, реабсорбция растворенных веществ и воды в канальцевой системе снижается.

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ОБРАЗОВАНИЕ МОЧИ

Даже небольшой подъем артериального давления способен привести к выраженному увеличению выделения натрия и воды с мочой. Эти процессы называют *прессорным натрийурезом* и *прессорным диурезом* соответственно.

Первым эффектом увеличенного артериального давления является повышение СКФ, которое благодаря механизмам ауторегуляции (см. главу 27) в пределах колебания артериального давления от 75 до 160 мм рт. ст., как правило, оказывается незначительным. Нарушение механизма ауторегуляции почечного кровотока, часто возникающее при патологии, приводит к значительно большему увеличению СКФ в ответ на повышение артериального давления.

Вторым эффектом повышения давления в артериях почки является уменьшение канальцевой реабсорбции воды и ионов натрия. Механизмы, ответственные за данный эффект: небольшое увеличение гидростатического давления в перитубулярных капиллярах, особенно в прямых сосудах мозгового вещества, и последующее возрастание давления в почечной паренхиме. Как уже обсуждалось, повышение гидростатического давления в этой области усиливает утечку натрия в просвет канальца, увеличивая таким образом количество натрия и воды в конечной моче.

Третьим эффектом повышения давления в артериях почки является уменьшение образования ангиотензина II. Как известно, ангиотензин II увеличивает реабсорбцию натрия в канальцах, стимулирует секрецию альдостерона, чем дополнительно способствует реабсорбции натрия. Следовательно, пониженное образование ангиотензина II уменьшает реабсорбцию натрия в канальцах, что наблюдается при увеличении артериального давления.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ

Точная регуляция объемов жидких сред и концентрации растворенных в них веществ требует от почек выделения воды и различных веществ с разной скоростью, иногда независимо друг от друга. Например, при увеличении поступления калия почки должны выделять его более интенсивно, поддерживая при этом выделение натрия и других электролитов на нормальном уровне. Аналогично при изменении поступления натрия почки должны соответствующим образом отрегулировать его выделение без ущерба для других электролитов. В организме задача избирательной реабсорбции электролитов и воды выполняется с помощью нескольких гормонов.

В табл. 28–3 приведены сводные данные по некоторым наиболее важным гормонам, регулирующим канальцевую реабсорбцию с учетом места их действия в канальцевой системе, а также влияния на выделение воды и растворенных веществ. Действие некоторых гормонов подробно рассмотрено в главах 29 и 30. Далее кратко рассмотрим влияние некоторых гормонов на канальцевую реабсорбцию.

Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия и секрецию калия. Альдостерон, выделяемый клубочковой зоной коры надпочечников, является важным регулятором реабсорбции натрия и секреции калия почечными канальцами. Клетками-мишенями альдостерона являются главные клетки коркового отдела собирательных трубочек. Механизм, благодаря которому альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия и в то же время повышает секрецию калия, заключается в активации Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране эпителиоцитов. Альдостерон также увеличивает проницаемость апикальной мембраны для натрия. Механизмы действия альдостерона на клеточном уровне обсуждены в главе 78.

Наиболее важные стимулы секреции альдостерона: (1) увеличение концентрации внеклеточного калия; (2) повышение уровня ангиотензина II. Эти условия обычно создаются на фоне состояний, связанных с потерей натрия и снижением объема жидкости или падением артериального давления. Повышение секреции альдостерона приводит к задержке натрия и воды, способствуя увеличению объема внеклеточной жидкости и нормализации артериального давления.

При отсутствии альдостерона, которое связано с повреждением или нарушением функции надпочечников (например, при болезни Аддисона), организм теряет ионы натрия и задерживает ионы калия. Избыточная секреция альдостерона, например при опухолях надпочечников (синдроме Кона), приводит к задержке натрия и снижению содержания калия в плазме, отчасти вследствие усиления выведения этого иона почками. Хотя для повседневной регуляции содержания натрия могут использоваться минимальные количества альдостерона, невозможность секретировать гормон в соответствующем количестве существенно образом сказывается на регуляции выделения калия с мочой и его концентрации в жидких средах организма. Таким образом, альдостерон имеет существенно большее значение для регуляции содержания калия, чем натрия.

Ангиотензин II увеличивает реабсорбцию воды и натрия. Ангиотензин II, возможно, является наиболее сильным гормоном, задерживающим натрий в организме. Образование ангиотензина II увеличивается при снижении артериального давления либо уменьшении объема внеклеточной жидкости, что наблюдается в случае кровотечения, потери воды и солей при избыточном потоотделении или развитии диареи (см. главу 19). Увеличение образования ангиотензина II спо-

Табл. 28–3

Гормоны, регулирующие реабсорбцию в канальцевой системе нефрона

Гормон	Точка приложения	Действие
Альдостерон	Собирательные трубочки и протоки	↑ Реабсорбция NaCl , H_2O , ↑ секреция K^+ , H^+
Ангиотензин II	Проксимальные канальцы, толстый сегмент восходящего отдела петли Генле/дистальные канальцы, собирательные трубочки	↑ Реабсорбция NaCl , H_2O , ↑ секреция H^+
Антидиуретический гормон	Дистальные канальцы/собирательные трубочки и протоки	↑ Реабсорбция H_2O
Предсердный натрийуретический пептид	Дистальные канальцы/собирательные трубочки и протоки	↓ Реабсорбция NaCl
Паратиреоидный гормон	Проксимальные канальцы, толстый сегмент восходящего отдела петли Генле/дистальные канальцы	↓ Реабсорбция PO_4^{3-} , ↑ реабсорбция Ca^{2+}

способствует стабилизации артериального давления, возвращая его и объем внеклеточной жидкости к норме благодаря усилению канальцевой реабсорбции натрия и воды. Стабилизация артериального давления осуществляется тремя основными способами.

1. *Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона*, что, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию натрия.
2. *Ангиотензин II сужает просвет выносящих артериол*, изменяя кровообращение в перитубулярных капиллярах, увеличивая таким образом реабсорбцию воды и натрия. Во-первых, сужение просвета выносящих артериол уменьшает гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах, что способствует усилению реабсорбции в канальцах, особенно в проксимальных. Во-вторых, сужение просвета выносящих артериол уменьшает почечный кровоток и увеличивает фракцию фильтрации в клубочке, что приводит к концентрированию белков и повышению коллоидно-осмотического давления в перитубулярных капиллярах. Это усиливает реабсорбцию натрия и воды в капиллярах и канальцах.
3. *Ангиотензин II непосредственно стимулирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках*. Одним из прямых эффектов ангиотензина II является активация Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране клеток эпителия канальца. Вторым эффектом является активация натрий-водородного обменника на апикальной мембране клеток, особенно в проксимальных канальцах. Третьим эффектом ангиотензина II является активация котранспорта ионов натрия и гидрокарбоната на базолатеральной мембране (рис. 28–18). Таким образом, ангиотензин II стимулирует транспорт ионов натрия как через апикальную, так и через базолатеральную мембрану эпителиоцитов в большинстве сегментов почечного канальца.

В случае увеличения уровня ангиотензина II его эффекты приводят к выраженной задержке натрия и воды почками и играют решающую роль в процессе адаптации организма к значительным изменениям потребления натрия без выраженных колебаний внеклеточного объема жидкости и артериального давления (см. главу 30).

Ангиотензин II увеличивает канальцевую реабсорбцию натрия, но сосудосуживающее действие ангиотензина II на выносящие артериолы способствует поддержанию нормального уровня выведения из организма таких продуктов обмена, как мочевины и креатинин. Выделение этих веществ зависит в основном от СКФ. Следовательно, увеличение образования ангиотензина II позволяет почкам сберечь натрий и

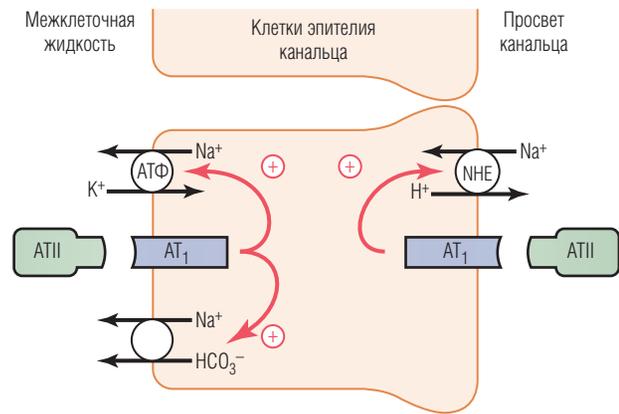


Рис. 28–18

Прямые эффекты ангиотензина II (АТII) на увеличение реабсорбции ионов Na^+ в извитом проксимальном канальце. Ангиотензин II активирует натрий-водородный обменник (NHE) на апикальной мембране, Na^+/K^+ -АТФазу и котранспорт ионов Na^+ и HCO_3^- на базолатеральной мембране клеток. Вероятно, ангиотензин II оказывает аналогичное влияние и на другие тубулярные части нефрона, в т.ч. петлю Генле, дистальные канальцы и собирательные трубочки. AT_1 — рецептор ангиотензина 1-го типа; АТФ — аденозинтрифосфат

воду, не затрагивая процесса выделения продуктов обмена.

Антидиуретический гормон усиливает реабсорбцию воды. Наиболее важное действие АДГ в почке заключается в увеличении проницаемости эпителия дистальных канальцев, собирательных трубочек и собирательных протоков для воды.

Действие гормона способствует сохранению запасов воды в организме, например при обезвоживании. При отсутствии АДГ, что наблюдается в случае несахарного диабета, проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды очень низка. Это приводит к выделению большого количества сильно разведенной мочи. Таким образом, АДГ играет ключевую роль в регуляции степени разведения мочи (см. главы 29, 76).

АДГ связывается с особыми V_2 -рецепторами, расположенными в клетках на выходе из дистальных канальцев, собирательных трубочек и собирательных протоков. Связь с рецепторами приводит к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата и активации протеинкиназы в клетке (рис. 28–19), а это, в свою очередь, способствует перемещению внутриклеточного белка, называемого аквапорином 2, в сторону апикальной мембраны.

Молекулы аквапорина 2, организуясь вместе, сливаются с мембраной и формируют водные каналы, позволяя воде перемещаться в клетки. Есть и другие аквапорины, активность которых, как полагают, не зависит от АДГ: аквапорин 3 и

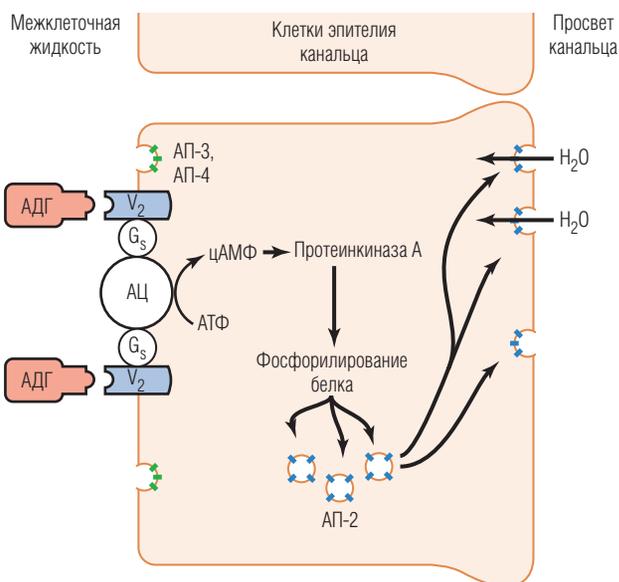


Рис. 28–19

Механизм воздействия антидиуретического гормона (АДГ) на эпителий конечного отдела дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков. АДГ связывается с V_2 -рецепторами (V_2), относящимися к классу G_s , которые активируют аденилатциклазу (АЦ) и стимулируют образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ активирует протеинкиназу А и фосфорилирование внутриклеточных белков, обеспечивая встраивание аквапорина 2 (АП-2) в апикальную мембрану, где он формирует водные каналы. На базолатеральной мембране присутствуют и другие аквапорины — АП-3 и АП-4, которые позволяют воде покидать клетку, однако, по-видимому, их деятельность не регулируется с помощью АДГ. АТФ — аденозинтрифосфат

аквапорин 4, расположенные на базолатеральной мембране. Они обеспечивают путь, по которому вода быстро покидает клетки. Постоянно высокий уровень АДГ усиливает транскрипцию гена, отвечающего за синтез аквапорина 2, что увеличивает образование этого белка в эпителиоцитах почечных канальцев.

Когда концентрация АДГ уменьшается, молекулы аквапорина 2 перемещаются назад в цитоплазму, таким образом уменьшая количество водных каналов на апикальной мембране и снижая ее проницаемость для воды. Механизмы действия АДГ на клетки рассмотрены в [главе 76](#).

Предсердный натрийуретический пептид снижает реабсорбцию натрия и воды. Особые клетки предсердий в ответ на увеличение объема плазмы и перерастяжение камер сердца выделяют *предсердный натрийуретический пептид*. Он тормозит продукцию ренина, а значит, и образование ангиотензина II, что приводит к уменьшению канальцевой реабсорбции. Высокое содержание предсердного натрийуретического пептида тормозит реабсорбцию натрия и воды почечными канальцами, особенно в собирательных протоках. Сни-

жение реабсорбции натрия и воды увеличивает объем выделяемой мочи, что снижает объем крови до нормального значения. Уровень предсердного натрийуретического пептида значительно возрастает при хронической сердечной недостаточности, когда предсердия перерастянуты вследствие нарушения насосной функции желудочков. Повышенный уровень предсердного натрийуретического пептида способствует уменьшению задержки натрия и воды при сердечной недостаточности.

Паратиреоидный гормон усиливает реабсорбцию кальция. Паратиреоидный гормон — один из наиболее важных гормонов, регулирующих содержание кальция в организме. Основное действие в почках связано с увеличением реабсорбции кальция, особенно в дистальных канальцах, а также, вероятно, и в петле Генле. Паратиреоидный гормон влияет и на другие процессы, включая торможение реабсорбции фосфатов в проксимальном канальце и стимулирование реабсорбции магния в петле Генле ([см. главу 30](#)).

АКТИВАЦИЯ СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И УСИЛЕНИЕ РЕАБСОРБЦИИ НАТРИЯ

Выраженная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы может снижать выделение натрия и воды почками из-за уменьшения СКФ в результате сужения почечных артериол. Однако даже слабая активация симпатических нервов способствует уменьшению выделения натрия и воды за счет увеличения реабсорбции ионов натрия в проксимальном канальце, толстом сегменте восходящего отдела петли Генле и, возможно, за счет активации α -адренорецепторов клеток канальцев в более дистальных отделах нефрона. Симпатическая стимуляция также увеличивает высвобождение ренина и образование ангиотензина II, который вносит свой вклад в усиление реабсорбции и снижение выделения натрия почками.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИРЕНСА В КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Оценка скорости, с которой плазма очищается от различных веществ, позволяет количественно определить эффективность выделения почками ([табл. 28–4](#)). *Почечным клиренсом вещества называют объем плазмы крови, который очищается от вещества почками за единицу времени.*

Почечный клиренс можно использовать для определения скорости почечного кровотока, а также СКФ, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции.

Табл. 28–4

Использование клиренса для количественной оценки функции почки

Термин (единица измерения)	Сокращение	Уравнение
Почечный клиренс вещества (мл/мин)	C_B	$C_B = \frac{U_B \times \dot{V}}{P_B}$
Скорость клубочковой фильтрации (для инулина) (мл/мин)	СКФ	$СКФ = \frac{U_{инулин} \times \dot{V}}{P_{инулин}}$
Относительный клиренс		Относительный клиренс = $\frac{C_B}{C_{инулин}}$
Эффективный почечный плазматок (мл/мин)	ЭППТ	$ЭППТ = C_{ПАГ} = \frac{U_{ПАГ} \times \dot{V}}{P_{ПАГ}}$
Почечный плазматок (мл/мин)	ППТ	$ППТ = \frac{C_{ПАГ}}{E_{ПАГ}} = \frac{U_{ПАГ} \times \dot{V} / P_{ПАГ}}{(P_{ПАГ} - V_{ПАГ}) / P_{ПАГ}} = \frac{U_{ПАГ} \times \dot{V}}{P_{ПАГ} - V_{ПАГ}}$
Почечный кровоток (мл/мин)		Почечный кровоток = $\frac{ППТ}{1 - \text{Гематокрит}}$
Выделение (мг/мин, ммоль/мин или мэкв/мин)		Выделение = $U_B \times \dot{V}$
Реабсорбция (мг/мин, ммоль/мин или мэкв/мин)		Реабсорбция = Фильтрация – Выделение = $СКФ \times P_B - U_B \times \dot{V}$
Секреция (мг/мин, ммоль/мин или мэкв/мин)		Секреция = Выделение – Фильтрация

$C_{ПАГ}$ — почечный клиренс парааминогиппуровой кислоты; $E_{ПАГ}$ — коэффициент извлечения парааминогиппуровой кислоты; P_B — концентрация вещества в плазме; $P_{ПАГ}$ — концентрация парааминогиппуровой кислоты в почечной артерии; U_B — концентрация вещества в моче; $U_{ПАГ}$ — концентрация парааминогиппуровой кислоты в моче; V — скорость образования мочи; $V_{ПАГ}$ — концентрация парааминогиппуровой кислоты в почечной вене; ПАГ — парааминогиппуровая кислота.

Проиллюстрируем метод определения почечного клиренса на следующем примере. Если в каждом миллилитре плазмы, протекающей через почки, содержится 1 мг вещества и если каждую минуту 1 мг этого вещества выделяется с конечной мочой, почечный клиренс в данном случае составит 1 мл/мин. Таким образом, почечный клиренс — это объем плазмы крови, который должен доставить в единицу времени определенное количество вещества для выделения его с мочой.

Математически это может быть выражено формулой:

$$C_B \times P_B = U_B \times \dot{V},$$

где C_B — почечный клиренс вещества; P_B — концентрация вещества в плазме; U_B — концентрация вещества в моче; \dot{V} — скорость образования мочи.

Преобразовав это уравнение, почечный клиренс можно представить как:

$$C_B = \frac{U_B \times \dot{V}}{P_B}.$$

Таким образом, почечный клиренс вещества равен скорости выделения данного вещества с мочой ($U_B \times \dot{V}$), деленного на концентрацию его в плазме.

КЛИРЕНС ИНУЛИНА В ОЦЕНКЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Если вещество свободно, как и вода, фильтруется в клубочке, не реабсорбируется и не секретировается почечными канальцами, скорость его выделения с мочой ($U_B \times \dot{V}$) будет равна скорости клубочковой фильтрации вещества ($СКФ \times P_B$). Таким образом:

$$СКФ \times P_B = U_B \times \dot{V}.$$

СКФ может быть вычислена путем определения клиренса вещества:

$$СКФ = \frac{U_B \times \dot{V}}{P_B} = C_B.$$

Веществом, удовлетворяющим перечисленным критериям, является *инулин* — полисахарид с молекулярной массой около 5200. Инулин в организме не синтезируется, он присутствует в корнях определенных растений. Для определения СКФ инулин следует вводить внутривенно.

На рис. 28–20 приведены данные по содержанию инулина в различных сегментах нефрона. В этом примере концентрация инулина в плазме — 1 мг/мл, в моче — 125 мг/мл, скорость образования мочи — 1 мл/мин. Следовательно,

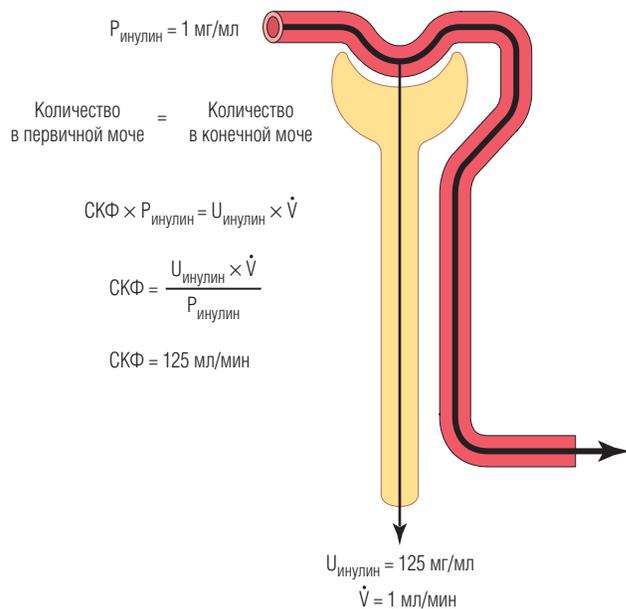


Рис. 28–20

Измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью клиренса инулина. Инулин свободно фильтруется в клубочках, но не реабсорбируется почечными канальцами. $P_{\text{инулин}}$ — концентрация инулина в плазме; $U_{\text{инулин}}$ — концентрация инулина в моче; \dot{V} — скорость образования мочи

за 1 мин в мочу попадает 125 мг инулина. Затем подсчитывают клиренс инулина через отношение его содержания в моче к концентрации в плазме, что составит 125 мл/мин.

Итак, количество плазмы, проходящей через почечные сосуды и профильтрованной в клубочках для доставки такого количества инулина в конечную мочу, должно составить 125 мл.

Инулин — не единственное вещество, которое можно использовать для определения СКФ. В клинике для оценки СКФ применяют также радиоактивный иоталамат и креатинин.

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА И ЕГО КОНЦЕНТРАЦИЯ В ПЛАЗМЕ В ОЦЕНКЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Креатинин является побочным продуктом метаболизма скелетных мышц и выводится из организма почти полностью за счет фильтрации в клубочках, поэтому его клиренс можно также применять для оценки СКФ. Поскольку изучение клиренса креатинина не требует внутривенных инъекций, данный метод в клинике применяют наиболее широко. Тем не менее клиренс креатинина — не совсем совершенный показатель СКФ, т.к. небольшое количество креатинина секретруется эпителиоцитами канальцев, поэтому суммарное выделение креатинина немного превышает количество, прошедшее через

почечный фильтр. Однако при измерении концентрации креатинина в плазме вследствие неспецифичности завышается его истинное содержание. Эти две ошибки компенсируют друг друга, в результате клиренс креатинина с достаточным основанием можно считать методом, способным отражать СКФ.

На практике в некоторых случаях не совсем удобно собирать мочу для измерения клиренса креатинина ($C_{\text{креатинин}}$). Информацию о приблизительном соответствии *изменениям* СКФ можно получить, измерив в плазме концентрацию креатинина ($P_{\text{креатинин}}$), которая обратно пропорциональна СКФ:

$$\text{СКФ} \approx C_{\text{креатинин}} = \frac{U_{\text{креатинин}} \times \dot{V}}{P_{\text{креатинин}}}$$

Если СКФ внезапно уменьшится на 50%, почки профильтруют и выделят в 2 раза меньше креатинина. В результате увеличится его содержание в плазме и накопление в жидких средах. Концентрация креатинина в плазме будет расти до тех пор, пока не установится равновесие между количеством креатинина, прошедшего через клубочки ($P_{\text{креатинин}} \times \text{СКФ}$), и количеством выделенного креатинина ($U_{\text{креатинин}} \times \dot{V}$). Это произойдет, когда уровень креатинина в плазме крови возрастет по сравнению с нормой примерно в 2 раза (рис. 28–21).

Если СКФ упадет до 25% нормы, содержание креатинина в плазме должно возрасти по сравнению с нормой примерно в 4 раза; падение СКФ до 12,5% нормы должно сопровождаться увеличением концентрации креатинина в 8 раз. Таким образом, несмотря на уменьшение СКФ при установлении равновесия, скорость выделение креатинина равна скорости его образования в организме. Однако нормальная скорость выделение креатинина объясняется повышенным содержанием его в плазме (рис. 28–22).

КЛИРЕНС ПАГ В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОГО ПЛАЗМОТОКА

Теоретически, когда плазма *полностью* очищается от вещества, его клиренс равен общему ППТ. Другими словами, суммарное количество вещества, доставленного в почки кровью ($\text{ППТ} \times P_B$), должно быть равно общему количеству вещества, выделенного с мочой ($U_B \times \dot{V}$). Таким образом, ППТ можно вычислить по формуле:

$$\text{ППТ} = \frac{U_B \times \dot{V}}{P_B} = C_B$$

Поскольку СКФ составляет только около 20% общего ППТ, для полного очищения плазмы вещество должно быть выделено с помощью канальцевой секреции (рис. 28–23). Веществ, кото-

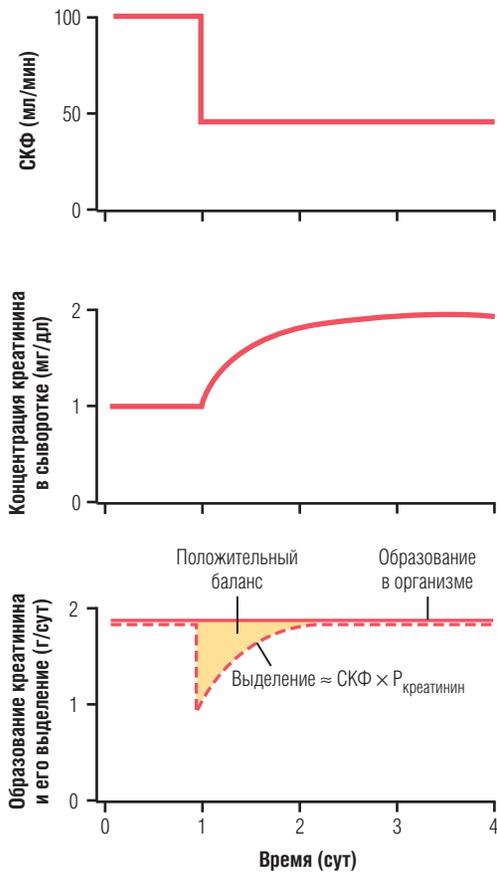


Рис. 28-21

Эффект снижения на 50% скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на концентрацию креатинина в сыворотке и его выделение при постоянном уровне образования креатинина в организме. $R_{\text{креатинин}}$ — содержание креатинина в плазме

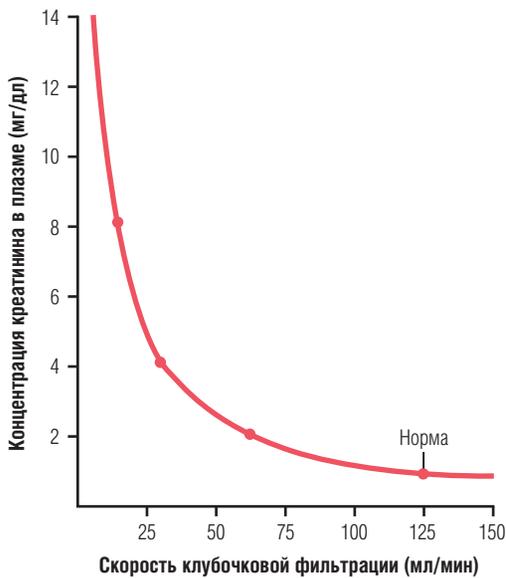


Рис. 28-22

Приблизительное соотношение между СКФ и концентрацией креатинина в плазме при установлении равновесия. Снижение СКФ на 50% увеличит концентрацию креатинина в плазме в 2 раза по сравнению с нормой при условии, если образование креатинина в организме останется постоянным

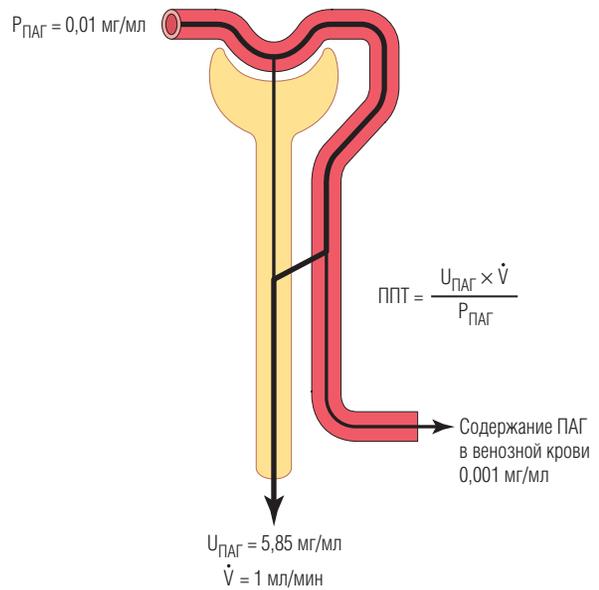


Рис. 28-23

Определение почечного плазматочка (РПТ) по клиренсу пара-аминогиппуровой кислоты (ПАГ). ПАГ свободно фильтруется в клубочках и секретирована из перитубулярных капилляров в просвет канальца. Количество ПАГ в почечной артерии почти равно количеству ПАГ, выделенной с мочой. Следовательно, РПТ можно рассчитать по клиренсу ПАГ. Для получения более точного результата следует вводить поправку на содержание ПАГ в крови до и после прохождения ее через почки. $R_{\text{ПАГ}}$ — концентрация парааминогиппуровой кислоты в почечной артерии; $U_{\text{ПАГ}}$ — концентрация парааминогиппуровой кислоты в моче; \dot{V} — скорость образования мочи

рые *полностью* выводятся почками из плазмы, не существует, но от ПАГ плазма очищается на 90%. Следовательно, клиренс ПАГ можно использовать для приблизительной оценки РПТ. Для более точного результата следует вводить поправку на содержание ПАГ в крови до и после прохождения ее через почки. ПАГ, извлекаемую из крови почками, называют *коэффициентом извлечения ПАГ* ($E_{\text{ПАГ}}$). В норме он равен около 90%. При патологии почек $E_{\text{ПАГ}}$ может уменьшаться, поскольку поврежденные канальцы не в состоянии секретировать ПАГ в мочу.

Вычисление РПТ можно проиллюстрировать на следующем примере. Предположим, что концентрация ПАГ в плазме составляет 0,01 мг/мл, в моче — 5,85 мг/мл, а скорость выделения мочи равна 1 мл/мин. Клиренс ПАГ вычисляются по скорости выделения ПАГ с мочой (5,85 мг/мл × 1 мл/мин), деленной на концентрацию ПАГ в плазме (0,01 мг/мл). Итак, клиренс ПАГ равен 585 мл/мин. Если $E_{\text{ПАГ}}$ равен 90%, то фактический РПТ равен:

$$585 \text{ мл/мин} : 0,9 = 650 \text{ мл/мин.}$$

Таким образом, общий РПТ может быть вычислен следующим образом:

$$\text{Общий РПТ} = \text{Клиренс ПАГ} / E_{\text{ПАГ}}$$

$E_{\text{ПАГ}}$ — это разность между концентрацией ПАГ в почечной артерии ($P_{\text{ПАГ}}$) и концентрацией ПАГ в почечной вене ($V_{\text{ПАГ}}$), деленная на концентрацию ПАГ в почечной артерии ($P_{\text{ПАГ}}$):

$$E_{\text{ПАГ}} = \frac{P_{\text{ПАГ}} - V_{\text{ПАГ}}}{P_{\text{ПАГ}}}$$

Общий кровоток через почки можно рассчитать из показателей ППТ и гематокрита. Если гематокрит равен 45%, а ППТ — 650 мл/мин, кровоток через почки составит $650/(1 - 0,45)$, или 1182 мл/мин.

РАСЧЕТ ФРАКЦИИ ФИЛЬТРАЦИИ ПО ОТНОШЕНИЮ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ К ПОЧЕЧНОМУ ПЛАЗМОТОКУ

Для вычисления фракции фильтрации (ФФ), которая представляет собой часть объема плазмы крови, прошедшей через почечный фильтр, сначала необходимо узнать показатели ППТ (клиренс ПАГ) и СКФ (клиренс инулина). Если ППТ равен 650 мл/мин и СКФ — 125 мл/мин, ФФ вычисляются следующим образом:

$$\text{ФФ} = \text{СКФ}/\text{ППТ} = 125/650 = 0,19.$$

ВЫЧИСЛЕНИЕ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ И КАНАЛЬЦЕВОЙ СЕКРЕЦИИ С ПОМОЩЬЮ КЛИРЕНСА РАЗЛИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

Если известны показатели клубочковой фильтрации и выделения вещества с мочой, можно определить, сколько вещества выделяется в мочу путем реабсорбции, а сколько — благодаря канальцевой секреции. Например, если показатель выделения вещества с мочой ($U_B \times \dot{V}$) меньше количества, попавшего в мочу в результате фильтрации ($\text{СКФ} \times P_B$), значит, какое-то его количество, по-видимому, было реабсорбировано в канальцах. И наоборот, если количество выделенного с мочой вещества превышает количество, прошедшее через почечный фильтр, тогда выделение представляет собой сумму показателей клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Приведем пример расчета канальцевой реабсорбции. Предположим, что у больного получены следующие лабораторные показатели:

Скорость выделения мочи = 1 мл/мин;
 Концентрация натрия в моче (U_{Na}) = 70 мэкв/л (или 70 мкэкв/мл);
 Концентрация натрия в плазме (P_{Na}) = 140 мэкв/л (или 140 мкэкв/мл);
 СКФ (клиренс инулина) = 100 мл/мин.

В данном примере канальцевая нагрузка для натрия составит: $\text{СКФ} \times P_{\text{Na}}$, или $100 \text{ мл/мин} \times 140 \text{ мкэкв/мл} = 14\,000 \text{ мкэкв/мин}$. Выделение натрия с мочой ($U_{\text{Na}} \times \text{Скорость выделения мочи}$) будет равно 70 мкэкв/мин. Реабсорбция натрия представляет собой разность между количеством натрия, прошедшего через почечный фильтр, и количеством натрия, выделенного с мочой ($14\,000 \text{ мкэкв/мин} - 70 \text{ мкэкв/мин} = 13\,930 \text{ мкэкв/мин}$).

Сравнение клиренса инулина с клиренсами других растворенных веществ. При сравнении клиренса инулина (меры СКФ) с клиренсами других веществ можно сделать следующее обобщение: (1) если клиренсы вещества и инулина одинаковы, вещество выделяется только с помощью фильтрации, не реабсорбируется и не секретировано; (2) если клиренс вещества меньше клиренса инулина, то, по-видимому, вещество было реабсорбировано в канальцах; (3) если клиренс вещества больше, чем у инулина, вещество секретировано в просвет канальцев нефрона.

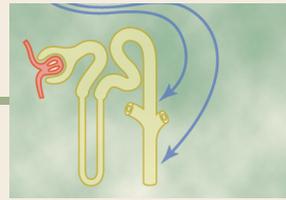
Далее приведены приблизительные значения клиренса для некоторых веществ, с которыми в норме оперируют почки.

Вещество	Клиренс (мл/мин)
Глюкоза	0
Натрий	0,9
Хлор	1,3
Калий	12,0
Фосфаты	25,0
Инулин	125,0
Креатинин	140,0

Литература

- Al-Awqati Q, Gao XB. Differentiation of intercalated cells in the kidney. *Physiology (Bethesda)* 26:266, 2011.
- Alexander RT, Dimke H, Cordat E. Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? *Am J Physiol Renal Physiol* 305:F229, 2013.
- Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA. Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 301:F1143, 2011.
- Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, et al. Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology (Bethesda)* 26:115, 2011.
- Breton S, Brown D. Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. *Physiology (Bethesda)* 28:318, 2013.
- Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- Christensen EI, Birn H, Storm T, et al. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology (Bethesda)* 27:223, 2012.
- Féraille E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev* 81:345, 2001.
- Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 8:495, 2012.
- Gamba G, Wang W, Schild L. Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW (eds): *Seldin Giebisch's The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 5th ed. London: Academic Press, 2013.
- Hall JE, Brands MW. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G

- (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2:2393, 2012.
- Hamilton KL, Devor DC. Basolateral membrane K⁺ channels in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 302:F1069, 2012.
- Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 33:257, 2013.
- Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degnerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 82:735, 2002.
- Klein JD, Blount MA, Sands JM. Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflugers Arch* 464:561, 2012.
- Kohan DE. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305:R659, 2013.
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Palmer LG, Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. *Kidney Int* 57:1324, 2000.
- Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 80:277, 2000.
- Rossier BC, Staub O, Hummler E. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett* 587:1929, 2013.
- Russell JM. Sodium-potassium-chloride cotransport. *Physiol Rev* 80:211, 2000.
- Schafer JA. Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F221, 2002.
- Staruschenko A. Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. *Compr Physiol* 2:1541, 2012.
- Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 19:2272, 2008.
- Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol* 33:215, 2013.
- Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10, 2001.



Концентрирование и разведение мочи, регуляция осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия

Для нормального функционирования клеткам необходимо находиться в контакте с внеклеточной жидкостью со сравнительно постоянной концентрацией электролитов и других веществ. Общая концентрация растворенных веществ во внеклеточной жидкости, а следовательно, ее осмолярность должны поддерживаться на постоянном уровне для предотвращения сморщивания или набухания клеток. Осмолярность определяется отношением количества растворенного вещества (в основном хлорида натрия, NaCl) к объему внеклеточной жидкости. Таким образом, регуляция осмолярности внеклеточной жидкости и концентрации NaCl осуществляется в основном за счет изменения количества воды во внеклеточной жидкости.

Содержание воды в организме зависит от: (1) поступления жидкости, регулируемого механизмом жажды; (2) выделения воды почками, функция которых зависит от множества факторов, влияющих на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию.

В этой главе мы обсудим механизмы, благодаря которым: (1) почки удаляют избыток воды, выделяя разведенную мочу; (2) почки сберегают воду в организме, выделяя концентрированную мочу; (3) с помощью механизма обратной связи регулируются концентрация натрия и осмолярность внеклеточной жидкости; (4) жажда и солевой аппетит определяют поступление воды и соли, что способствует регуляции объема, осмолярности и концентрации натрия во внеклеточной жидкости.

УДАЛЕНИЕ ИЗБЫТКА ЖИДКОСТИ ПОЧКАМИ ПУТЕМ РАЗВЕДЕНИЯ МОЧИ

В норме в ответ на различные воздействия почки обладают значительной способностью ме-

нять соотношение растворенных веществ и воды в моче. При избытке воды и низкой осмолярности жидких сред почка способна к выделению гипоосмолярной (ниже 50 мосм/л) мочи, что составляет примерно 1/6 осмолярности внеклеточной жидкости в норме. И наоборот, при выраженном дефиците воды и высокой осмолярности почка способна выделять гиперосмолярную мочу (1200–1400 мосм/л). В равной степени важна способность почек выделять как большой объем разведенной мочи, так и малое количество концентрированной мочи без значительных колебаний выделения таких растворенных веществ, как натрий и калий. Эта способность регулировать выделение воды независимо от растворенных веществ необходима для выживания организма, особенно в условиях ограниченного поступления жидкости.

РЕГУЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЧИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКИМ ГОРМОНОМ

Регуляция концентрации натрия и осмолярности плазмы осуществляется мощной системой, использующей механизм обратной связи. Благодаря этой системе вода выделяется почкой независимо от растворенных веществ.

Главным эффектором данной системы является *антидиуретический гормон* (АДГ), называемый также *вазопрессин* или *аргинин-вазопрессин*.

При увеличении осмолярности жидких сред (т.е. повышении концентрации растворенных в них осмотически активных веществ) задняя доля гипофиза выделяет больше АДГ, увеличивающего проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды (см. главу 28). Это усиливает реабсорбцию воды, однако не изменяет интенсивность выделения почкой растворенных веществ.

Избыток воды в организме и снижение осмолярности способствуют уменьшению секреции АДГ, уменьшая таким образом проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды, что приводит к выделению большого количества разведенной мочи. Итак, выделение почкой разведенной или концентрированной мочи в большой степени определяется уровнем секреции АДГ.

МЕХАНИЗМЫ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ПОЧКАМ ВЫДЕЛЯТЬ РАЗВЕДЕННУЮ МОЧУ

При избытке воды в организме почки способны выделять вплоть до 20 л разведенной (50 мосм/л) мочи в сутки. Почки мастерски выполняют данную задачу, продолжая реабсорбировать растворенные вещества и теряя способность к реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона, включая конечный отдел дистальных канальцев и собирательные протоки.

На рис. 29–1 показано, как почки реагируют на поступление в организм через желудочно-кишечный тракт 1 л воды. Отметим, что объем мочи через 45 мин после питья по сравнению с нормой возрастает в 6 раз. Тем не менее суммарное количество растворенных веществ, выделенных почкой, остается сравнительно постоянным, т.к.

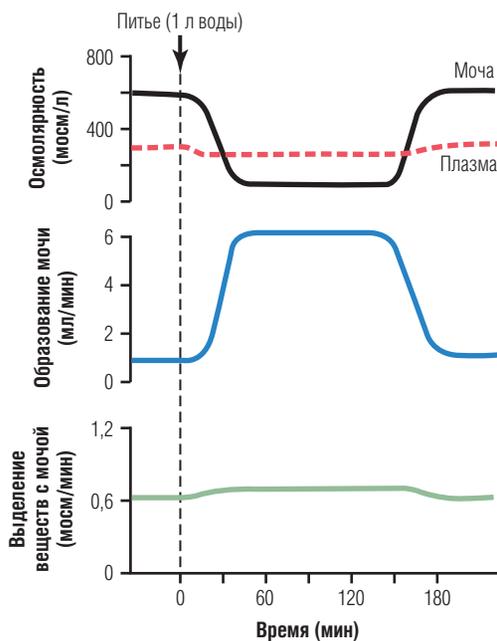


Рис. 29–1

Водный диурез у человека после всасывания 1 л воды. Отметим, что после употребления жидкости объем мочи возрастает, а осмолярность уменьшается, приводя к выделению большого объема разведенной мочи. Тем не менее общее количество растворенных веществ, выделяемых почками, остается относительно постоянным. Таким образом почки препятствуют значительным колебаниям осмолярности плазмы после обильного питья

образованная моча становится сильно разведенной (осмолярность мочи уменьшается с 600 до 100 мосм/л). Таким образом, после всасывания воды в желудочно-кишечном тракте почка удаляет из организма лишь избыток воды без ущерба для растворенных в ней веществ.

Первичная моча, образовавшаяся после клубочковой фильтрации, имеет почти такую же осмолярность (300 мосм/л), как и плазма крови. Для выделенного избытка воды по мере прохождения по канальцевой системе фильтрат необходимо развести. Результат достигается усиленной по сравнению с водой реабсорбцией растворенных веществ (рис. 29–2), что происходит лишь в определенных сегментах канальцевой системы.

В проксимальном канальце жидкость остается изотоничной плазме. По мере прохождения жидкости по проксимальному канальцу растворенные в ней вещества и вода реабсорбируются почти в равных соотношениях. При этом осмолярность меняется незначительно, т.е. жидкость в проксимальном канальце изотонична плазме крови и составляет около 300 мосм/л. В тонком сегменте нисходящего отдела петли Генле вода в результате осмоса покидает ее просвет, осмолярность мочи и межклеточной жидкости мозгового вещества уравнивается, превышая значение в проксимальном канальце в 2–4 раза. Таким образом моча, проходя через мозговое вещество почки, концентрируется.

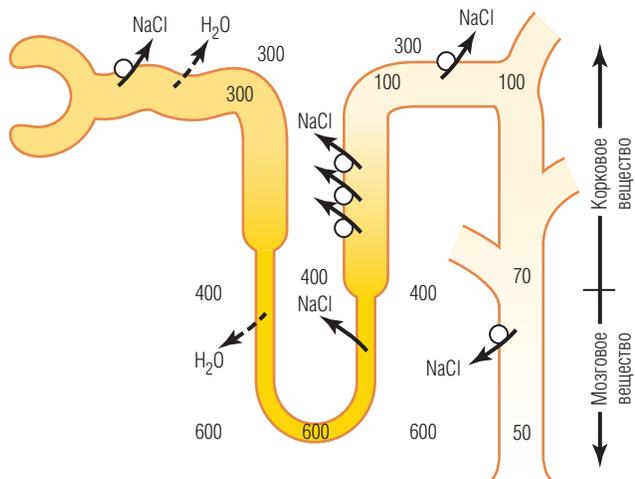


Рис. 29–2

Образование разведенной мочи при низком уровне АДГ. Отметим, что в восходящем отделе петли Генле моча становится сильно разведенной. В дистальных канальцах и собирательных трубчатках процесс разведения продолжается вследствие реабсорбции NaCl и незначительной проницаемости данного сегмента для воды при низком уровне АДГ. Продолжающаяся реабсорбция растворенных веществ и низкая проницаемость стенок для воды обуславливают выделение большого объема разведенной мочи (значения даны в мосм/л)

В восходящем отделе петли Генле начинается разведение первичной мочи. В восходящем отделе петли Генле, особенно в ее толстом сегменте, интенсивно реабсорбируются ионы натрия (Na^+), калия (K^+) и хлора (Cl^-). Для воды, однако, этот сегмент непроницаем, несмотря на присутствие значительного количества АДГ. Следовательно, жидкость по мере продвижения к начальному отделу дистальных канальцев становится все более разведенной, осмолярность постоянно снижается и составляет на входе в дистальный каналец около 100 мосм/л.

Таким образом, независимо от наличия или отсутствия АДГ моча, покидающая начальный отдел дистальных канальцев, является гипосмолярной (30% осмолярности плазмы).

В дистальных канальцах и собирательных трубочках при отсутствии АДГ происходит дальнейшее разведение первичной мочи. По мере дальнейшего продвижения жидкости по извитым дистальным канальцам, собирательным трубочкам и протокам происходит дополнительная реабсорбция NaCl . При отсутствии АДГ этот сегмент также непроницаем для воды, поэтому дополнительная реабсорбция растворенных веществ приводит к образованию большого объема сильно разведенной мочи (до 50 мосм/л).

В итоге механизм формирования разведенной мочи заключается в продолжении реабсорбции растворенных веществ из дистальных сегментов канальцевой системы и ограничении реабсорбции воды. В норме моча, покидающая восходящий отдел петли Генле и начальный отдел дистального канальца, всегда разведена независимо от уровня АДГ. При отсутствии АДГ моча разводится еще больше в последующих сегментах канальцевой системы, и это приводит к выделению большого объема разведенной мочи.

СПОСОБНОСТЬ ПОЧЕК СБЕРЕГАТЬ ВОДУ ПУТЕМ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ МОЧИ

Способность почек образовывать мочу более концентрированную, чем плазма, крайне важна для выживания человека, а также млекопитающих, обитающих на суше. Организм непрерывно теряет воду различным образом: за счет испарения из легких, выделения через желудочно-кишечный тракт с фекалиями, испарения через кожу при потоотделении, а также выделения с мочой. Необходимо, чтобы поступление жидкости соответствовало ее потерям. Однако способность почек формировать небольшое количество концентрированной мочи уменьшает необходимый для поддержания гомеостаза объем, что особенно важно при дефиците воды.

При нехватке воды в организме почки образуют концентрированную мочу, продолжая выделять растворенные вещества, тогда как реабсорбция воды усиливается, а объем образованной мочи уменьшается. Почки человека могут вырабатывать мочу с максимальной осмолярностью 1200–1400 мосм/л, что в 4–5 раз превышает осмолярность плазмы. Организм некоторых животных пустыни, например австралийской кенгуровой мыши, способен увеличивать концентрацию мочи до 10 000 мосм/л. Это позволяет животным пустыни обходиться без питья; расход воды покрывается за счет поступления ее с пищей и образования в результате метаболических процессов. И наоборот, у животных, адаптированных к жизни в водной среде, например бобров, почки имеют минимальную концентрирующую способность — около 500 мосм/л.

Обязательный объем мочи

Минимальный объем мочи, необходимый для освобождения организма от продуктов обмена и ионов, поступивших через желудочно-кишечный тракт, определяется максимальной концентрирующей способностью почки. В норме человек массой 70 кг должен выделять около 600 мосм растворенных веществ в сутки. Если максимальная концентрирующая способность почек составляет 1200 мосм/л, то минимальный объем мочи, который нужно выделить, можно вычислить по формуле:

$$\frac{600 \text{ мосм/сут}}{1200 \text{ мосм/л}} = 0,5 \text{ л/сут.}$$

Это *обязательный объем мочи*, потеря жидкости с которой неизбежна наряду с потерями через кожу, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт даже при полном прекращении поступления воды.

Ограниченная способность почек человека концентрировать мочу объясняет причину значительного обезвоживания при попытках пить морскую воду. Концентрация NaCl в морской воде в среднем равна 3,0–3,5%, осмолярность — 1000–1200 мосм/л. Потребление 1 л такой воды с концентрацией 1200 мосм/л обеспечивает поступление в организм 1200 мосм NaCl . При максимальной концентрирующей способности почек, равной 1200 мосм/л, необходимое количество мочи для выведения из организма 1200 мосм NaCl составит: $1200 \text{ мосм} : 1200 \text{ мосм/л} = 1,0 \text{ л}$. Почему употребление морской воды приводит к обезвоживанию? Ответ заключается в том, что почки помимо солей должны выделять и другие вещества, особенно мочевину, доля которой при максимальном концентрировании мочи составит около 600 мосм/л. Следовательно, максимальная концентрация NaCl , который может быть выделен почками, — около 600 мосм/л. Таким образом, для выведения 1200 мосм NaCl , содержащегося в каждом литре выпитой морской воды, а также 600 мосм других веществ, например

мочевины, организму нужно вывести 1,5 л мочи. В результате это приведет к потере организмом 0,5 л жидкости. Этим и объясняется быстрое обезвоживание у жертв кораблекрушений, пьющих морскую воду. Однако если в море среди терпящих бедствие окажется австралийская кенгуровая мышь, то она сможет пить морскую воду без ограничений.

ПЛОТНОСТЬ МОЧИ

Для быстрой оценки концентрации растворенных в моче веществ в клинике часто используют такой параметр, как *плотность мочи* (или *удельный вес мочи*). Чем больше концентрация мочи, тем выше ее удельный вес. В большинстве случаев плотность мочи линейно возрастает с увеличением ее осмолярности (**рис. 29–3**). Плотность мочи является мерой массы растворенных веществ в заданном объеме, т.е. определяется количеством и размерами молекул растворенного вещества. В отличие от этого, осмолярность определяется только количеством молекул растворенного вещества в данном объеме.

Плотность мочи измеряют, как правило, в г/мл. Диапазон нормальных значений плотности мочи у человека составляет 1,002–1,028 г/мл, возрастая на 0,001 на каждые 35–40 мосм/л. Соотношение между плотностью и осмолярностью изменяется при наличии в моче значительного количества крупных молекул, например глюкозы, диагностических рентгеноконтрастных веществ или некоторых антибиотиков. В данном случае можно сделать неверный вывод о высокой концентрации мочи, несмотря на ее нормальную осмолярность.

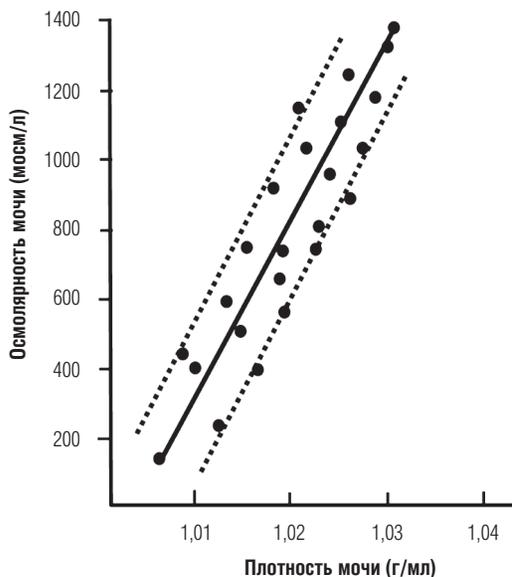


Рис. 29–3

Взаимосвязь между плотностью и осмолярностью мочи

Для приблизительного измерения плотности мочи используют и специальные тест-системы экспресс-диагностики, но в большинстве лабораторий распространены рефрактометры.

УСЛОВИЯ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ МОЧИ

Основными условиями концентрирования мочи являются: (1) *высокий уровень АДГ*, который увеличивает проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды, позволяя таким образом этим сегментам усиленно реабсорбировать воду; (2) *высокая осмолярность межклеточной жидкости в мозговом веществе почки*, благодаря которой обеспечивается осмотический градиент, необходимый для реабсорбции воды при высоком уровне АДГ.

Паренхима мозгового вещества почки, окружающая собирательные протоки, в норме гиперосмолярна, поэтому при высоком уровне АДГ вода путем осмоса перемещается через мембрану канальцев из просвета канальцев в межклеточное пространство и удаляется оттуда по прямым сосудам обратно в кровь. Таким образом, способность почек концентрировать мочу ограничена уровнем АДГ и степенью гиперосмолярности мозгового вещества почки.

Факторы, влияющие на секрецию АДГ, мы обсудим далее. Сейчас рассмотрим причину, из-за которой межклеточная жидкость мозгового вещества почки становится гиперосмолярной. В основе гиперосмолярности мозгового вещества лежит *противоточно-множительный механизм*.

Противоточно-множительный механизм создает гиперосмолярность в мозговом веществе почки. Противоточно-множительный механизм зависит от особенностей анатомического расположения петли Генле и прямых сосудов — особых перитубулярных капилляров мозгового вещества почки. У человека около 25% нефронов являются *юкстамедулярными*, у которых петля Генле и прямые сосуды заходят в глубину мозгового вещества перед тем, как возвратиться в корковое вещество. Иногда петля Генле продолжается до сосочков, выступающих в лоханку. Параллельно этой длинной петле Генле идут прямые сосуды, которые также образуют петли в мозговом веществе перед возвратом в корковое вещество. И наконец, важную роль в противоточно-множительном механизме играют собирательные протоки, пропускающие мочу непосредственно перед ее выделением в лоханку через высокоосмолярное мозговое вещество.

Практически во всех частях тела человека осмолярность межклеточной жидкости составляет около 300 мосм/л, что соответствует осмолярности плазмы. Ее *скорректированное значение* с учетом межмолекулярных взаимодействий со-

ставляет примерно 282 мосм/л (см. главу 25). Осмолярность межклеточной жидкости в мозговом веществе почки значительно выше: постепенно увеличиваясь, осмолярность способна достигать 1200–1400 мосм/л в области, ближайшей к лоханке.

Это означает, что в межклеточной жидкости мозгового вещества почки сосредоточено большое количество растворенных веществ. После достижения высокой концентрации веществ в мозговом веществе она в дальнейшем будет поддерживаться за счет баланса между притекающей и оттекающей жидкостью и растворенными веществами.

Основными причинами, способствующими высокой концентрации веществ в мозговом веществе почки, являются следующие.

1. Активный транспорт ионов натрия, котранспорт ионов калия, хлора и других ионов из толстого сегмента восходящего отдела петли Генле в паренхиму мозгового вещества.
2. Активный транспорт ионов из собирательных протоков в мозговое вещество.
3. Облегченная диффузия мочевины из собирательных протоков в глубину мозгового вещества.
4. Диффузия из петли Генле в мозговое вещество только небольшого количества воды (по сравнению с объемом реабсорбции растворенных веществ).

ОСОБЫЕ СВОЙСТВА ПЕТЛИ ГЕНЛЕ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ЗАДЕРЖКУ ВЕЩЕСТВ В МОЗГОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ПОЧКИ

Характеристика транспорта в петле Генле, проксимальном и дистальных канальцах, собирательных трубочках коркового вещества и собирательных протоках в глубине мозгового вещества приведена в табл. 29–1.

Наиболее важными причинами высокой осмолярности мозгового вещества являются активный транспорт ионов натрия, котранспорт калия, хлора и других ионов из толстого сегмента восходящего отдела петли Генле в паренхиму почки. Эта транспортная система способна устанавливать градиент концентрации в 200 мосм между просветом канальца и межклеточной жидкостью. Поскольку толстый сегмент восходящего отдела петли Генле практически непроницаем для воды, переносимые ионными насосами вещества направляются в мозговое вещество изолированно, а вода, несмотря на осмос, вслед за веществами не перемещается. Таким образом, активный транспорт натрия и других ионов из толстого сегмента восходящего отдела петли Генле увеличивает содержание растворенных в мозговом веществе в значительно большем по сравнению с водой количестве. Высокой осмолярности в мозговом веществе почки способствует слабая пассивная реабсорбция NaCl из тонкого сегмента восходящего отдела петли Генле, который также непроницаем для воды.

Нисходящий отдел петли Генле в противоположность восходящему отделу проницаем для воды, поэтому осмолярность жидкости в просвете нисходящего отдела и осмолярность мозгового вещества быстро уравниваются. Следовательно, вода диффундирует из нисходящего отдела петли Генле в мозговое вещество, осмолярность жидкости в ее просвете по мере погружения в мозговое вещество постепенно увеличивается.

Этапы создания высокой осмолярности в мозговом веществе почки. Помня о перечисленных свойствах петли Генле, обсудим, как мозговое вещество почки становится гиперосмолярным. Допустим, что сначала петля Генле заполнена жидкостью с такой же осмолярностью, как и у покидающей проксимальный каналец первичной мочи, —

Табл. 29–1

Сводные данные по концентрации мочи в различных отделах канальцевой системы нефрона

	Активный транспорт NaCl	Проницаемость		
		H ₂ O	NaCl	Мочевина
Проксимальный каналец	++	++	+	+
Тонкий сегмент нисходящего отдела петли Генле	0	++	+	+
Тонкий сегмент восходящего отдела петли Генле	0	0	+	+
Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле	++	0	0	0
Дистальный каналец	+	В присутствии АДГ	0	0
Корковый отдел собирательной трубочки	+	В присутствии АДГ	0	0
Собирательный проток в глубине мозгового вещества	+	В присутствии АДГ	0	В присутствии АДГ

Примечание. «0» — минимальный уровень активного транспорта или проницаемости; «+» — умеренный уровень активного транспорта или проницаемости; «++» — высокий уровень активного транспорта или проницаемости. АДГ — антидиуретический гормон.

300 мосм/л (рис. 29–4, этап 1). Затем в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле включается активный ионный насос, который уменьшает количество ионов в просвете и увеличивает — в межклеточной жидкости. Насос устанавливает градиент концентрации между мочой и межклеточной жидкостью, равный 200 мосм/л (этап 2). Градиент ограничен 200 мосм/л, поскольку парацеллюлярная диффузия ионов через межклеточные промежутки в просвет уравнивает деятельность насоса.

На этапе 3 моча в нисходящем отделе петли Генле и межклеточная жидкость из-за движения воды быстро достигают осмотического равновесия. Осмолярность межклеточной жидкости поддерживается на уровне 400 мосм/л вследствие непрерывного транспорта ионов из толстого сегмента восходящего отдела петли Генле. Таким образом, сам по себе активный транспорт NaCl из толстого сегмента восходящего отдела петли Генле способен устанавливать лишь градиент концентрации в 200 мосм/л, что значительно ниже возможностей противоточно-множительного механизма.

На этапе 4 происходит дополнительное поступление первичной мочи в петлю Генле из проксимального канальца, что способствует перемещению образованной в нисходящем отделе гиперосмолярной жидкости в восходящий отдел. Как только первичная моча попадет в восходящий отдел, насосы начинают дополнительно перемещать ионы в мозговое вещество, оставляя воду в просвете данного сегмента. Транспорт будет продолжаться до тех пор, пока между мочой и межклеточной жидкостью не установится градиент концентрации 200 мосм/л, при этом осмолярность межклеточной жидкости возрастет до 500 мосм/л (этап 5). Затем моча

в нисходящем отделе вновь достигает равновесия с гиперосмолярной межклеточной жидкостью мозгового вещества (этап 6). Потом уже гиперосмолярная моча попадает в восходящий отдел петли Генле, где благодаря постоянной работе насосов еще больше растворенного вещества перемещается в межклеточное пространство мозгового вещества.

Данные этапы повторяются много раз, в итоге в мозговое вещество почки поступает все больше растворенного вещества (по сравнению с водой). Этот процесс способствует удержанию растворенных веществ в мозговом веществе почки и «умножению» градиента концентрации за счет активного перекачивания ионов из толстого сегмента восходящего отдела петли Генле в мозговое вещество, что в итоге (этап 7) доводит осмолярность межклеточной жидкости до 1200–1400 мосм/л.

На этом основании повторяющуюся реабсорбцию NaCl в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле при постоянном притоке новых ионов из проксимального канальца называют противоточно-множительным механизмом. К реабсорбируемому в восходящем отделе NaCl продолжают добавляться вновь прибывшие ионы, таким образом «умножая» концентрацию в мозговом веществе.

РОЛЬ ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ И СОБИРАТЕЛЬНЫХ ПРОТОКОВ В КОНЦЕНТРИРОВАНИИ МОЧИ

Когда моча покидает петлю Генле и попадает в извитой дистальный каналец коркового вещества почки, она представляет собой разведенную жидкость с осмолярностью лишь 100 мосм/л (рис. 29–5). Начальный отдел дистального ка-

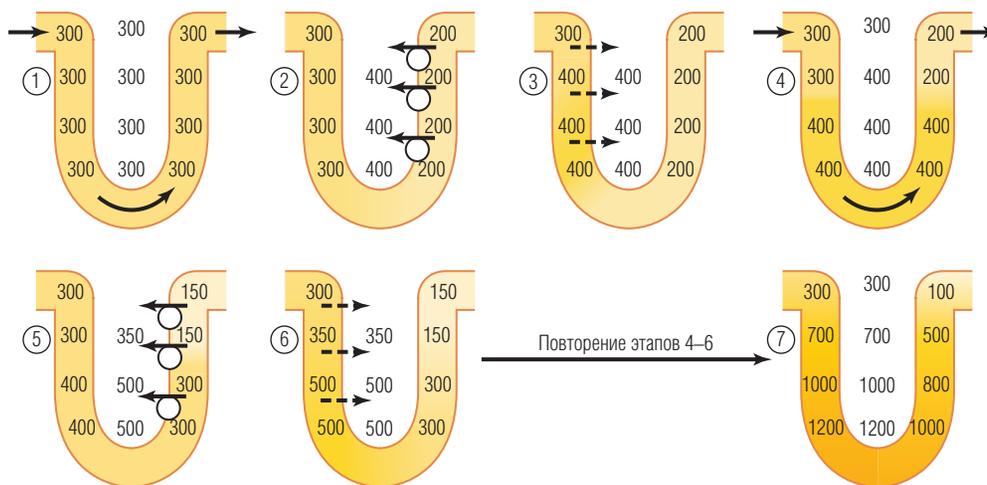


Рис. 29–4

Противоточно-множительный механизм (этапы 1–7), создающий высокую осмолярность в мозговом веществе почки (значения даны в мосм/л)

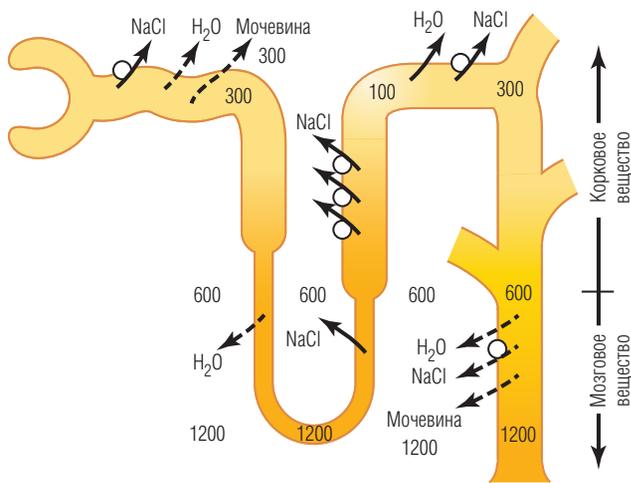


Рис. 29–5

Образование концентрированной мочи при высоком уровне АДГ. Отметим, что жидкость, покидающая петлю Генле, разведена, однако она концентрируется по мере поглощения воды в дистальных канальцах и собирательных трубчатках. При высоком уровне АДГ осмолярность мочи практически такая же, как и осмолярность межклеточной жидкости мозгового вещества в области сосочка, и составляет почти 1200 мосм/л (значения даны в мосм/л)

нальца способствует дальнейшему разведению мочи, поскольку этот сегмент, подобно восходящему отделу петли Генле, активно реабсорбирует NaCl из канальца, но относительно непроницаем для воды.

В собирательных трубчатках коркового вещества суммарное количество реабсорбируемой воды в большой степени зависит от концентрации АДГ в плазме. При отсутствии АДГ этот сегмент становится почти непроницаем для воды, однако реабсорбция веществ здесь продолжается, что способствует дальнейшему разведению мочи. При высоком содержании АДГ проницаемость собирательных трубочек для воды становится высокой, в результате значительное ее количество реабсорбируется из просвета в корковое вещество почки, откуда быстро удаляется с помощью перитубулярных капилляров. *Значительный объем жидкости реабсорбируется не в мозговом, а в корковом веществе почки, что способствует сохранению высокой осмолярности в межклеточной жидкости мозгового вещества.*

Моча идет далее по собирательным протокам в глубину мозгового вещества, где также происходит реабсорбция воды в паренхиму, однако в сумме ее объем будет меньше, чем в корковом веществе. Реабсорбируемая с помощью прямых сосудов вода удаляется из почки с венозной кровью. При высоком содержании АДГ собирательные протоки становятся проницаемыми для воды, поэтому моча в их дистальной части имеет почти такую же осмолярность, как и в межкле-

точной жидкости мозгового вещества, — около 1200 мосм/л (см. рис. 29–4). Итак, реабсорбция максимально возможного количества воды приводит к образованию почками высококонцентрированной мочи, что позволяет выделять в мочу необходимое количество растворенных веществ, а воду возвращать обратно во внеклеточную жидкость, компенсируя таким образом недостаток воды в организме.

РОЛЬ МОЧЕВИНЫ В СОЗДАНИИ ГИПЕРОСМОЛЯРНОСТИ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ И КОНЦЕНТРИРОВАНИИ МОЧИ

До сих пор мы рассматривали только роль NaCl в создании гиперосмолярности в мозговом веществе почки. Тем не менее при выработке почкой максимально концентрированной мочи около 40–50% осмолярности (500–600 мосм/л) в мозговом веществе определяется мочевиной. В отличие от NaCl мочевины из канальцевой системы реабсорбируется пассивно. При недостатке воды и увеличении концентрации АДГ в плазме значительное количество мочевины реабсорбируется пассивно из дистальных отделов собирательных протоков в паренхиму почки.

Механизм реабсорбции мочевины в мозговое вещество почки состоит в следующем. Восходящий отдел петли Генле, дистальный каналец и собирательная трубочка для мочевины непроницаемы (см. табл. 29–1). При высоком содержании АДГ вода быстро реабсорбируется из собирательной трубочки, в ее просвете происходит быстрое повышение концентрации мочевины, поскольку данный отдел для мочевины проницаем слабо.

По ходу собирательных протоков, где идет дальнейшая реабсорбция воды, мочевины продолжает концентрироваться, достигая максимума в глубине мозгового вещества. Высокая концентрация мочевины в просвете способствует ее диффузии в паренхиму почки. Диффузию значительно облегчают особые *транспортёры мочевины* — UT-A1 и UT-A3. Они активируются АДГ и усиливают диффузию вещества в паренхиму почки, особенно при высоком уровне данного гормона. Одновременное перемещение воды и мочевины из дистальных сегментов собирательных протоков в глубину мозгового вещества способствует поддержанию высокой концентрации мочевины в жидкости внутри просвета канальцев и в итоге — в конечной моче.

У лиц, придерживающихся диеты с высоким содержанием белка (метаболизм которого сопровождается образованием большого количества мочевины), способность выделять концентрированную мочу гораздо выше, чем у лиц на диете, бедной белком (и низким уровнем мочевины).

Это наблюдение является доказательством того, что мочевина вносит существенный вклад в процесс концентрирования мочи. При недостаточном питании содержание мочевины в мозговом веществе низкое, что значительно снижает способность почек концентрировать мочу.

Круговорот мочевины в пространстве между собирательным протоком и петлей Генле поддерживает высокую осмолярность в мозговом веществе почки. В норме от 20 до 50% мочевины, попавшей в канальцевую систему в результате фильтрации, выводится с мочой. В общих чертах интенсивность ее выделения определяется следующими показателями: (1) концентрацией мочевины в плазме; (2) скоростью клубочковой фильтрации; (3) канальцевой реабсорбцией мочевины.

У пациентов с патологией почек, сопровождающейся существенным снижением скорости клубочковой фильтрации, уровень мочевины в плазме значительно возрастает, что способствует увеличению канальцевой нагрузки и возврату уровня выделения мочевины к норме (равной скорости образования мочевины в организме), несмотря на сниженную скорость клубочковой фильтрации.

В проксимальном канальце реабсорбируется 40–50% мочевины, попавшей в первичную мочу. Однако даже при этом происходит увеличение ее концентрации в канальце, т.к. проницаемость стенок канальца для мочевины ниже, чем для воды. Концентрация мочевины в жидкости внутри просвета канальцев продолжает увеличиваться по ходу тонких сегментов петли Генле частично из-за реабсорбции воды в нисходящем отделе, а также вследствие небольшой секреции мочевины из мозгового вещества почки (рис. 29–6). Облегченная диффузия мочевины в тонкие сегменты петли Генле обеспечивается транспортером мочевины UT-A2.

Толстый сегмент петли Генле, дистальный каналец и собирательная трубочка относительно непроницаемы для мочевины, здесь реабсорбируется лишь незначительное ее количество. При формировании почкой концентрированной мочи на фоне высокого уровня АДГ реабсорбция воды из дистального канальца и собирательных трубочек увеличивает содержание мочевины в моче. Мочевина, попадая в дистальный отдел собирательных протоков вследствие высокой концентрации и наличия транспортеров UT-A1 и UT-A3, диффундирует в мозговое вещество. Небольшое ее количество попадает в тонкие сегменты петли Генле, чтобы снова следовать вверх по восходящему отделу петли Генле, дистальному канальцу, собирательной трубочке, а затем — по собирательному протоку вниз. Таким образом, прежде чем выделиться из организма, мочевина совершает кругооборот в

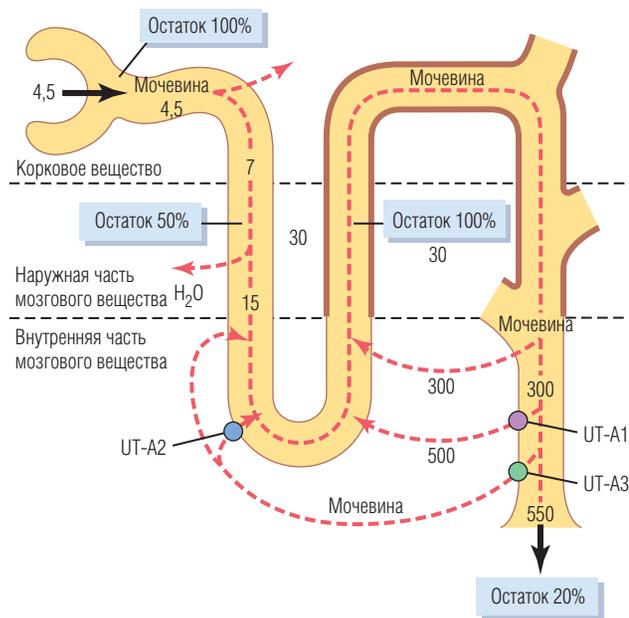


Рис. 29–6

Круговорот мочевины, реабсорбируемой собирательными протоками мозгового вещества в межклеточную жидкость. Мочевина диффундирует в тонкий сегмент нисходящего отдела петли Генле, затем проходит дистальные канальцы и снова возвращается в собирательный проток. Круговорот мочевины способствует ее удержанию в мозговом веществе почки и создает высокую осмолярность. Коричневые линии от толстого сегмента восходящего отдела петли Генле до собирательных протоков мозгового вещества обозначают места с низкой проницаемостью для мочевины. Транспортеры мочевины UT-A1 и UT-A3 способствуют облегченной диффузии мочевины из собирательных трубочек мозгового вещества, в то время как транспортер UT-A2 осуществляет облегченную диффузию мочевины в нисходящем отделе петли Генле. Численные значения содержания мочевины приведены в мосм/л при высоком уровне АДГ, т.е. в состоянии антитидиуреза; на голубых прямоугольниках указан процент мочевины, оставшейся после фильтрации в просвете канальцевой системы

конечных отделах канальцевой системы. Причем каждый такой цикл ведет к все большему увеличению концентрации мочевины.

Кроме этого, кругооборот мочевины способствует поддержанию высокой осмолярности в мозговом веществе почки. Поскольку мочевина является метаболитом, который нужно удалять с помощью почек, процесс ее концентрирования перед удалением способствует сбережению запасов жидкости, что особенно важно при низком потреблении воды.

При избытке воды в организме скорость образования мочи возрастает. Следовательно, концентрация мочевины в собирательных трубочках снижается и уменьшается диффузия мочевины в мозговое вещество почки. При избытке воды также снижается уровень АДГ, что сопровождается уменьшением проницаемости собирательных трубочек как для воды, так и для мочевины, поэтому с мочой выделяется большее количество мочевины.

СОХРАНЕНИЕ ВЫСОКОЙ ОСМОЛЯРНОСТИ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ ПРИ ПРОТИВОТОЧНОМ ОБМЕНЕ В ПРЯМЫХ СОСУДАХ

Кровоснабжение мозгового вещества почки должно обеспечивать метаболические потребности данной области. В отсутствие особой системы кровообращения растворенные вещества, перемещенные в мозговое вещество противоточно-множительным механизмом, будут очень быстро вымываться.

Существуют две особенности кровоснабжения мозгового вещества, благодаря которым в нем сохраняется высокая концентрация растворенных веществ.

1. *Кровоток в мозговом веществе низкий* и составляет менее 5% почечного кровотока. Низкая интенсивность кровотока покрывает метаболические потребности тканей в данной области и в то же время способствует минимальной потере растворенных веществ из паренхимы мозгового вещества почки.
2. *Прямые сосуды играют роль противоточных обменников*, что минимизирует вымывание веществ из мозгового вещества почки.

Противоточный обмен в данном отделе почек действует следующим образом (рис. 29–7). Кровь поступает и покидает данный отдел посредством прямых сосудов, расположенных на

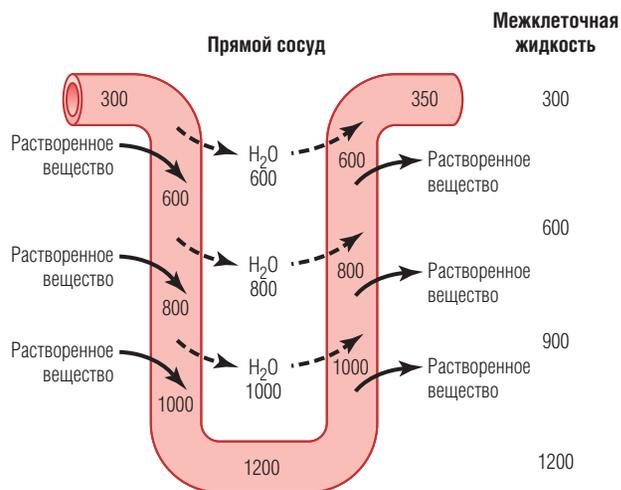


Рис. 29–7

Противоточный обмен в прямых сосудах. Плазма по мере погружения прямого сосуда в мозговое вещество становится более гиперосмолярной вследствие диффузии воды из сосуда в мозговое вещество и растворенных веществ из межклеточной жидкости мозгового вещества в кровь. В восходящей части прямых сосудов растворенные вещества из крови вновь диффундируют в межклеточную жидкость, а вода вследствие осмоса переносится в просвет сосуда. Благодаря U-образной структуре капилляров удается избежать значительного вымывания растворенных веществ из мозгового вещества (значения даны в мосм/л)

границе между корковым и мозговым веществами почки. Прямые сосуды, как и другие капилляры, высокопроницаемы для веществ, растворенных в плазме, за исключением белков. Кровь движется по направлению к лоханке, поэтому концентрация крови постепенно увеличивается, частично за счет диффузии растворенных веществ из мозгового вещества, частично вследствие уменьшения содержания воды в межклеточной жидкости. В глубине мозгового вещества осмолярность крови уравнивается с межклеточной жидкостью и составляет 1200 мосм/л. Затем по мере движения крови назад к корковому веществу концентрация веществ в крови постепенно снижается, поскольку растворенные вещества покидают просвет прямых сосудов путем диффузии и переходят в межклеточную жидкость, а вода вследствие осмоса поступает в кровь.

Несмотря на интенсивный обмен воды и веществ с помощью прямых сосудов, разведения межклеточной жидкости в мозговом веществе практически не происходит, поскольку капилляры имеют U-образную форму и действуют как противоточные обменники. Таким образом, хотя прямые сосуды и не создают гиперосмолярности в мозговом веществе, они препятствуют размыванию веществ.

U-образная форма капилляров сводит к минимуму утечку из мозгового вещества растворенных веществ, однако не препятствует массовому перемещению жидкости и растворенных веществ в кровь благодаря коллоидно-осмотическому давлению и гидростатическому давлению в капиллярах. Следовательно, при стационарном состоянии прямые сосуды удаляют ровно столько растворенных веществ и воды, сколько их реабсорбируется канальцевой системой мозгового вещества, а высокая концентрация растворенных веществ в мозговом веществе поддерживается противоточно-множительным механизмом.

Увеличение кровотока в мозговом веществе снижает концентрирующую способность почек. Некоторые вазодилататоры способны значительно увеличивать кровоснабжение мозгового вещества, таким образом вымывая из него вещества и уменьшая максимальную концентрирующую способность почек. Значительное повышение артериального давления также способствует увеличению кровотока в мозговом веществе почки, причем в значительно большей степени, чем в других отделах, что ведет к вымыванию веществ и снижению способности почек концентрировать мочу. Как обсуждалось ранее, максимальная концентрирующая способность почки определяется не только уровнем АДГ, но и осмолярностью межклеточной жидкости мозгового вещества. Даже при максимальном уровне АДГ концентриру-

ющая способность почки будет снижена, если кровоток в мозговом веществе возрастет настолько, что уменьшит его осмолярность.

СВОДНЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМАХ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ МОЧИ И ИЗМЕНЕНИЯ ОСМОЛЯРНОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ КАНАЛЬЦЕВОЙ СИСТЕМЫ НЕФРОНА

Изменения осмолярности и объема жидкости в просвете канальцевой системы нефрона приведены на **рис. 29–8**.

Проксимальный каналец. Около 65% попавших в первичную мочу электролитов реабсорбируется в проксимальном канальце. Однако мембраны канальцев высокопроницаемы и для воды: пока реабсорбируются растворенные вещества, вода вследствие осмоса диффундирует через стенку канальца. Диффузии воды через эпителий проксимального канальца способствуют *аквапорины 1*. Следовательно, осмолярность жидкости остается такой же, как и в фильтрате клубочка, составляя 300 мосм/л.

Нисходящий отдел петли Генле. Движение мочи по нисходящему отделу петли Генле способствует поглощению воды в мозговом веществе. Этот отдел, содержащий аквапорины 1, высокопроницаем для воды, но в значительно меньшей степени — для NaCl и мочевины. Следовательно, осмолярность мочи в просвете канальцев постепенно возрастает, увеличиваясь до тех пор, пока практически не сравняется с осмолярностью окружающей межклеточной жидкости — 1200 мосм/л при высокой концентрации АДГ. При образовании почками разведенной мочи из-за низкой концентрации АДГ осмолярность

межклеточной жидкости мозгового вещества составит менее 1200 мосм/л; следовательно, моча в просвете нисходящего отдела также станет менее концентрированной. Снижение осмолярности отчасти объясняется меньшей реабсорбцией мочевины из собирательных протоков во внутренний отдел мозгового вещества почки вследствие низкого уровня АДГ, в результате почка выделяет большой объем разведенной мочи.

Тонкий сегмент восходящего отдела петли Генле. Тонкий сегмент восходящего отдела петли Генле практически непроницаем для воды, но позволяет диффундировать небольшому количеству NaCl. Высокая концентрация NaCl в просвете, обусловленная удалением воды в нисходящем отделе петли Генле, способствует небольшой диффузии NaCl в мозговое вещество.

Моча становится более разведенной, т.к. NaCl покидает просвет, а вода остается. Небольшое количество мочевины, перешедшей из собирательных протоков в мозговое вещество, проникает путем диффузии в восходящий отдел. Так мочевина возвращается в канальцевую систему, что препятствует ее вымыванию из мозгового вещества почки. *Повторное использование мочевины* является дополнительным механизмом, благодаря которому поддерживается высокая осмолярность мозгового вещества почки.

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле. Этот сегмент нефрона также практически непроницаем для воды, однако здесь происходит активный транспорт значительного количества ионов натрия, хлора, калия, а также других ионов из жидкости внутри просвета канальцев в мозговое вещество почки. Следовательно, моча в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле стано-

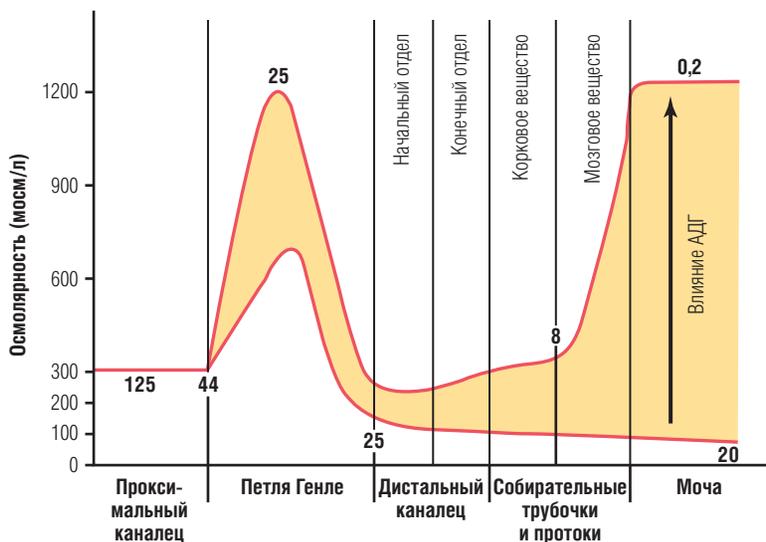


Рис. 29–8

Изменения осмолярности жидкости в просвете компонентов канальцевой системы при высоком содержании антидиуретического гормона (АДГ) и при его отсутствии (цифры, выделенные жирным шрифтом, указывают приблизительный объем жидкости в мл/мин)

вится сильно разведенной, осмолярность ее падает до 100 мосм/л.

Начальный отдел дистального канальца. Начальный отдел дистального канальца по своим свойствам напоминает толстый сегмент восходящего отдела петли Генле. За счет реабсорбции растворенных веществ в начальном отделе дистального канальца происходит дальнейшее разведение мочи. Осмолярность ее составляет около 50 мосм/л, поскольку вода остается в просвете канальца.

Конечный отдел дистального канальца и собирательная трубочка. На выходе из дистального канальца и в собирательной трубочке осмолярность жидкости зависит от уровня АДГ. При высоком содержании АДГ стенка данного сегмента высокопроницаема для воды, поэтому она здесь реабсорбируется в большом количестве. Однако для мочевины этот отдел слабопроницаем. Поскольку вода реабсорбируется, концентрация мочевины в протоках внутренней части мозгового вещества увеличивается, откуда мочевина либо реабсорбируется, либо попадает во вторичную мочу. При отсутствии АДГ количество реабсорбируемой воды снижается, а осмолярность мочи из-за непрерывной реабсорбции ионов становится еще более низкой.

Собирательные протоки внутренней части мозгового вещества. Концентрация жидкости в просвете внутренней части мозгового вещества определяется: (1) уровнем АДГ; (2) уровнем осмолярности паренхимы мозгового вещества, установленно противоточно-множительным механизмом. В присутствии большого количества АДГ протоки высокопроницаемы для воды, и вода перемещается в паренхиму до тех пор, пока не установится осмотическое равновесие между межклеточной жидкостью мозгового вещества и мочой на уровне 1200–1400 мосм/л.

Таким образом, при высоком содержании АДГ образуется небольшой объем концентрированной мочи. Поскольку реабсорбция воды повышает концентрацию мочевины в жидкости внутри просвета канальцев, а в структуре мембран протоков есть транспортеры мочевины, существенно облегчающие диффузию, большая часть сконцентрированной мочевины путем диффузии выходит из просвета протоков в мозговое вещество. Абсорбция мочевины мозговым веществом обуславливает создание здесь высокой осмолярности и обеспечивает способность почек концентрировать мочу.

Есть несколько важных моментов, которые следует обсудить более подробно.

Во-первых, несмотря на то что NaCl является одним из главных веществ, создающих гиперосмолярность в мозговом веществе, почка способна, когда нужно, выделять высококонцентриро-

ванную мочу, содержащую небольшое количество NaCl. Гиперосмолярность мочи в данных обстоятельствах является следствием высокой концентрации других растворенных веществ, особенно мочевины. Одним из условий, при котором это наблюдается, является обезвоживание, сопровождаемое низким поступлением натрия. Такое поступление натрия стимулирует образование ангиотензина II и альдостерона, совместное действие которых способствует активному поглощению натрия из просвета канальцев, в то время как остающиеся там мочевина и другие вещества поддерживают концентрацию мочи на высоком уровне (см. главу 30).

Во-вторых, почка способна выделять большое количество разведенной мочи, не увеличивая при этом выделение натрия. Эта способность обусловлена уменьшением секреции АДГ, что снижает реабсорбцию воды в более дистальных сегментах нефрона, не затрагивая реабсорбцию натрия.

В-третьих, существует обязательный объем мочи, который жестко зависит от максимальной концентрирующей способности почки и количества растворенного вещества, подлежащего выделению, т.е. выделение большого количества вещества должно сопровождаться минимальным объемом выделяемой воды. Например, если за сутки нужно выделить 600 мосм растворенного вещества, понадобится по крайней мере 0,5 л мочи при условии, что максимальная концентрирующая способность почки составляет 1200 мосм/л.

Количественный анализ концентрирования и разведения мочи

Для концентрирования и разведения мочи необходимо выделение почками растворенных веществ и воды почти независимо друг от друга. При разведении мочи вода выделяется в значительно большем количестве, чем растворенные вещества. И наоборот, при концентрировании мочи выделение растворенных веществ выше, чем воды.

Общий клиренс растворенных в плазме веществ можно выразить через осмолярный клиренс ($C_{осм}$). Этот показатель представляет собой объем плазмы, освобождающийся от растворенных веществ каждую минуту. Осмолярный клиренс рассчитывают по той же формуле, что и клиренс любого вещества:

$$C_{осм} = \frac{U_{осм} \times \dot{V}}{P_{осм}},$$

где $U_{осм}$ — осмолярность мочи; \dot{V} — скорость образования мочи; $P_{осм}$ — осмолярность плазмы.

Например, осмолярность плазмы 300 мосм/л, осмолярность мочи 600 мосм/л, скорость образования мочи 1 мл/мин (0,001 л/мин). Умножив осмолярность мочи на скорость образования мочи, получим скорость осмолярной экскреции,

равную 0,6 мосм/мин (600 мосм/л × 0,001 л/мин). Осмолярный клиренс будет равен частному от деления скорости осмолярной экскреции на осмолярность плазмы (0,6 мосм/мин : 300 мосм/л = 0,002 л/мин, или 2,0 мл/мин). Это означает, что каждую минуту от растворенных веществ освобождаются 2 мл плазмы.

Оценка относительной скорости выделения растворенных веществ и воды на основе клиренса свободной воды

Свободной водой называют воду, очищенную от растворенных веществ. *Клиренс свободной воды* (C_{H_2O}) — это разница между скоростью выделения воды, т.е. скоростью образования мочи, и осмолярным клиренсом:

$$C_{H_2O} = V - C_{осм} = V - \frac{U_{осм} \times \dot{V}}{P_{осм}}$$

Таким образом, клиренс свободной воды представляет собой интенсивность, с которой свободная от растворенных веществ вода выделяется почками. Когда клиренс свободной воды положителен, избыток воды выделяется почками; при отрицательном его значении почками удаляется из плазмы избыток растворенных веществ, а вода сберегается.

Используя рассмотренный ранее пример, можно определить следующее: если скорость образования мочи составляет 1 мл/мин, а осмолярный клиренс равен 2 мл/мин, то клиренс свободной воды должен равняться -1 мл/мин. Это означает, что вместо выведения с водой избытка растворенных веществ почки возвращают воду в системный кровоток, как это происходит при дефиците воды в организме. Таким образом, *когда осмолярность мочи превышает осмолярность плазмы, клиренс свободной воды становится отрицательным*, что указывает на сбережение воды почками.

При образовании разведенной мочи (т.е. когда осмолярность мочи меньше осмолярности плазмы) клиренс свободной воды будет положительным, указывая на преимущественное удаление из плазмы воды, а не растворенных веществ.

Таким образом, при положительном клиренсе свободная вода выводится из организма, а плазма концентрируется.

Нарушение способности почек концентрировать мочу

Способность почек концентрировать или разводить мочу может нарушаться по следующим причинам.

1. *Нарушение секреции АДГ.* Чересчур высокая или, наоборот, слишком низкая секреция АДГ нарушает выделение воды почками.
2. *Нарушение работы противоточно-множительного механизма.* Высокая осмолярность мозгового вещества — необходимое условие для концентрации мочи почками. Максимальная концентрация мочи, независимо от уровня АДГ, ограничена степенью гиперосмолярности мозгового вещества.

3. *Невосприимчивость дистальных канальцев, собирательных трубочек и собирательных протоков к АДГ.*

Нарушение секреции АДГ приводит к развитию центрального несахарного диабета. Нарушение секреции АДГ задней долей гипофиза может быть вызвано травмой головы, нейроинфекцией или может иметь врожденный характер. Поскольку дистальные отделы нефрона непроницаемы для воды в отсутствие АДГ, данная патология была названа *центральным несахарным диабетом*. В результате заболевания образуется большой объем разведенной мочи, который может превысить 15 л/сут. Механизмы жажды, которые будут рассмотрены в этой главе далее, при чрезмерной потере жидкости активизируются, но, пока больной пьет достаточное количество воды, значительного снижения объема жидких сред не происходит. Основным клиническим симптомом данной патологии будет выделение большого объема разведенной мочи. Однако при ограничении водного режима, например предписанного диетой или в случае бессознательного состояния больного (например, при травме головы), могут быстро появиться симптомы тяжелого обезвоживания.

Для лечения центрального несахарного диабета назначают синтетический аналог АДГ — *десмопрессин*, который избирательно действует на V_2 -рецепторы конечных отделов дистальных канальцев и собирательных трубочек, повышая их проницаемость для воды. Десмопрессин, назначенный в виде инъекций, назального спрея или внутрь, быстро приводит объем выделяемой мочи к норме.

Невосприимчивость почек к АДГ приводит к развитию нефрогенного несахарного диабета. Существует ряд патологий, при которых канальцевая система нефрона становится невосприимчивой к нормальному или повышенному уровню АДГ. Поскольку патологические изменения происходят в почках, заболевание носит название *нефрогенного несахарного диабета*. Патология может быть следствием нарушения работы противоточно-множительного механизма при создании высокой осмолярности в мозговом веществе либо следствием невосприимчивости клеток дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков к АДГ. В любом случае образуется большой объем разведенной мочи, что может привести к обезвоживанию организма, если потери жидкости не будут соответственно скомпенсированы потреблением воды.

Механизм концентрирования мочи нарушается при многих заболеваниях, особенно в случае патологии, вызывающей поражения паренхимы мозгового вещества почки (см. главу 32). Нарушение функций петли Генле, которое происходит при использовании мочегонных средств, тормозящих реабсорбцию электролитов в этих сегментах (например, фуросемида), может влиять на концентрирующую способность почек. Кроме того, некоторые лекарственные средства, например соли лития, используемые для терапии маниакально-депрессивных расстройств, и

антибиотики тетрациклинового ряда, способны изменить восприимчивость дистальных сегментов нефрона к АДГ.

Нефрогенный несахарный диабет можно отличить от центрального с помощью десмопрессина. Недостаточно быстрое снижение объема и увеличение осмолярности мочи в течение 2 час после инъекции десмопрессина свидетельствуют о нефрогенной форме заболевания. Главной задачей терапии нефрогенного несахарного диабета является лечение по возможности основного заболевания. Гипернатриемии можно также уменьшить диетой с низким содержанием соли и приемом мочегонных препаратов, повышающих выделение натрия с мочой, например тиазидных диуретиков.

РЕГУЛЯЦИЯ ОСМОЛЯРНОСТИ И СОДЕРЖАНИЯ НАТРИЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Регуляция осмолярности и концентрация натрия во внеклеточной жидкости тесно связаны, поскольку во внеклеточной среде натрий преобладает. Концентрация его в плазме в норме варьирует в узких рамках от 140 до 145 мэкв/л, составляя в среднем около 142 мэкв/л. Осмолярность в среднем составляет 300 мосм/л (скорректированное значение с учетом межсионных взаимодействий — 282 мосм/л), редко меняясь более чем на 2–3%. Изменения осмолярности должны жестко контролироваться, поскольку они определяют распределение жидкости между внутриклеточной и внеклеточной средами (см. главу 25).

ОЦЕНКА ОСМОЛЯРНОСТИ ПЛАЗМЫ ПО СОДЕРЖАНИЮ В НЕЙ ИОНОВ НАТРИЯ

В большинстве клинических лабораторий осмолярность плазмы обычно не определяют. Однако, поскольку натрий и связанные анионы представляют около 94% растворенных веществ во внеклеточной жидкости, осмолярность плазмы ($P_{\text{осм}}$) может быть рассчитана исходя из концентрации (ммоль/л) ионов натрия в плазме (P_{Na^+}) по формуле:

$$P_{\text{осм}} = 2,1 \times P_{\text{Na}^+}.$$

Например, при концентрации натрия в плазме, равной 142 мэкв/л, осмолярность плазмы, рассчитанная по приведенной формуле, составит почти 298 мосм/л.

Для более точных расчетов, особенно важных в случае патологии почек, необходимо учитывать концентрацию (ммоль/л) в плазме двух других растворенных веществ — глюкозы ($P_{\text{глюкоза}}$) и мочевины ($P_{\text{мочевина}}$):

$$P_{\text{осм}} = 2 \times [P_{\text{Na}^+}] + [P_{\text{глюкоза}}] + [P_{\text{мочевина}}].$$

Поправка с учетом вклада этих соединений в осмолярность позволяет провести расчеты с достаточной точностью, что подтверждается прямыми методами.

В норме ионами натрия и связанными с ними анионами, в основном ионами гидрокарбоната (HCO_3^-) и хлора, представлено около 94% общей осмолярности внеклеточной жидкости, глюкозой и мочевиной — около 3–5%. Однако, поскольку мочевины легко проникает внутрь большинства клеток, ее влияние на эффективное осмотическое давление в норме незначительно, поэтому натрий и связанные с ним анионы, находящиеся вне клеток, являются главными факторами, которые определяют перемещение жидкости через мембрану. Следовательно, одновременно с регуляцией осмолярности рассмотрим и регуляцию содержания ионов натрия.

Несмотря на множество механизмов регуляции выделения натрия и воды почками, в основном два из них определяют осмолярность внеклеточной жидкости и концентрацию ионов натрия: (1) система осморорецепторы–АДГ; (2) механизм жажды.

СИСТЕМА ОСМОРЕЦЕПТОРЫ–АДГ КАК СИСТЕМА С ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ

На рис. 29–9 приведены основные компоненты механизма обратной связи системы осморорецепторы–АДГ, регулирующей осмолярность и внеклеточную концентрацию натрия. При увеличении осмолярности, например вследствие недостатка воды, механизм обратной связи действует следующим образом.

1. Увеличение осмолярности внеклеточной жидкости (что практически означает увеличение концентрации натрия в плазме крови) вызывает сморщивание особых *осморорецепторных* нервных клеток *переднего гипоталамуса*, расположенных вблизи супраоптического ядра.
2. Сморщивание осморорецепторных клеток вызывает в них поток импульсов, которые передаются другим клеткам супраоптического ядра, направляясь затем вниз по ножке к задней доле гипофиза.
3. Возбуждение, переданное в заднюю долю гипофиза, стимулирует выделение АДГ из секреторных пузырьков нервных окончаний.
4. АДГ попадает в кровоток, перемещаясь затем к почкам, где увеличивает проницаемость конечного отдела дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков для воды.
5. Увеличение проницаемости дистальных сегментов нефрона для воды приводит к увеличению ее реабсорбции и выделению небольшого объема концентрированной мочи.



Рис. 29–9

Механизм обратной связи системы осморецепторы–АДГ, регулирующий осмолярность внеклеточной жидкости в ответ на дефицит воды в организме. АДГ – антидиуретический гормон

Таким образом, вода сберегается организмом, в то время как натрий и другие растворенные вещества выделяются с мочой. Происходит коррекция возникшего нарушения — разведение чрезмерно концентрированной внеклеточной жидкости.

Цепь противоположных событий возникает, когда внеклеточная жидкость становится слишком разведенной (гипоосмолярной). Например, при избыточном поступлении жидкости, приводящем к уменьшению осмолярности, АДГ выделяется в меньшем количестве, проницаемость канальцев для воды снижается, воды реабсорбируется меньше, организмом выделяется значительный объем разведенной мочи. В свою очередь, это увеличивает концентрацию веществ в жидких средах и возвращает осмолярность плазмы к норме.

СИНТЕЗ АДГ В СУПРАОПТИЧЕСКОМ И ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОМ ЯДРАХ ГИПОТАЛАМУСА И ВЫДЕЛЕНИЕ АДГ ЗАДНЕЙ ДОЛЕЙ ГИПОФИЗА

На рис. 29–10 приведена нейроанатомия гипоталамуса и гипофиза, где синтезируется и вы-

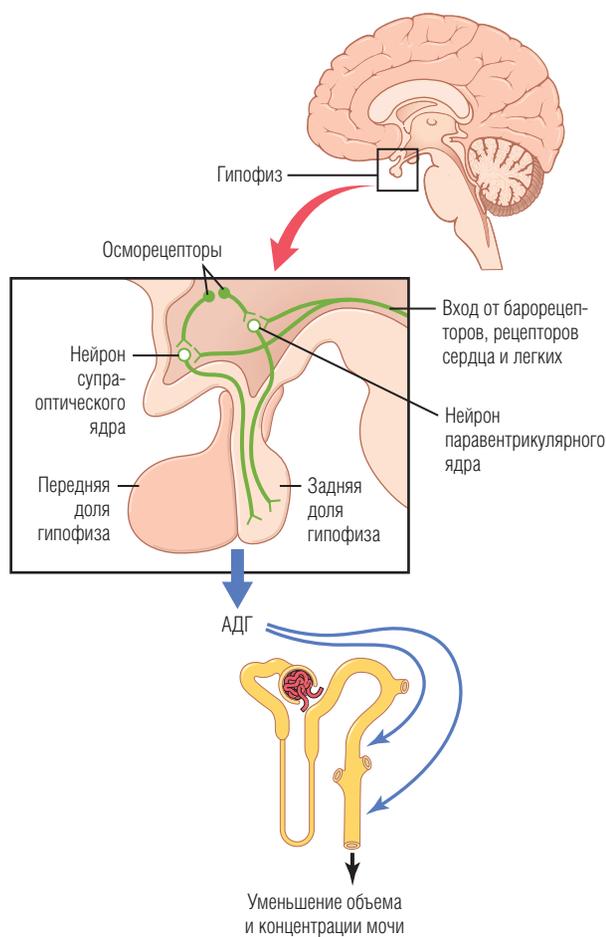


Рис. 29–10

Нейроанатомия гипоталамуса и гипофиза, где, соответственно, синтезируется и выделяется антидиуретический гормон (АДГ)

деляется АДГ. Гипоталамус содержит два типа крупных *гигантоклеточных нейронов, синтезирующих АДГ в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса* (около 5/6 — в супраоптическом и 1/6 — в паравентрикулярном).

Аксоны, исходящие из обоих ядер, заканчиваются в задней доле гипофизе, формируя аксональные расширения. АДГ после синтеза перемещается вниз по аксонам и достигает этих расширений. После активации нейронов обоих ядер вследствие повышения осмолярности или по другим причинам потенциалы действия достигают нервных окончаний, увеличивая в них проницаемость для кальция. АДГ, хранящийся в секреторных пузырьках, выделяется нервными окончаниями в ответ на повышение в них концентрации кальция. Через капилляры задней доли гипофиза высвобожденный АДГ поступает в системный кровоток.

Секреция АДГ в ответ на изменение осмолярности в течение всего нескольких минут может увеличить содержание АДГ в плазме в несколько раз, способствуя таким образом быстрому изменению выделения воды почками.

Вторая область центральной нервной системы (ЦНС), играющая важную роль в регуляции осмолярности и секреции АДГ, расположена по ходу *передненижней области третьего желудочка*. В верхней части этой области находится структура, называемая *субфорикулярным органом*, а внизу — структура, называемая *сосудистой полоской концевой пластинки*. Между этими образованиями расположено *медиальное преоптическое ядро*, связанное с названными образованиями, а также с супраоптическими ядрами и центрами регуляции артериального давления в стволе мозга с помощью многочисленных межнейронных контактов. Повреждения в области третьего желудочка сопровождаются нарушениями секреции АДГ, регуляции жажды, солевого аппетита и артериального давления.

Электрическая стимуляция этой области или воздействие на нее ангиотензина II способны увеличивать уровень секреции АДГ, чувство жажды и солевого аппетита.

В ткани мозга около третьего желудочка и супраоптического ядра располагаются нейроны, возбуждение которых происходит при увеличении осмолярности внеклеточной жидкости, поэтому данные клетки называют *осморорецепторными*. Они активируют нейроны супраоптического ядра, регулируя процессы возбуждения и выделения АДГ. Возможно также, что осморорецепторные клетки связаны с появлением чувства жажды в ответ на повышение осмолярности внеклеточной жидкости.

Проницаемость гематоэнцефалического барьера для ионов и других растворенных веществ области сосудистой полоски концевой пластинки и субфорикулярного органа из-за обильного кровоснабжения нетипично высока, что позволяет растворенным веществам перемещаться из плазмы в спинномозговую жидкость, окружающую осморорецепторы. Рецепторы быстро реагируют на изменение осмолярности, благодаря чему осуществляется действенный контроль секреции АДГ и механизма жажды.

СТИМУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ АДГ ПРИ СНИЖЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И/ИЛИ УМЕНЬШЕНИИ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

Выделение АДГ происходит рефлекторно вследствие снижения артериального давления и/или объема крови. Сердечно-сосудистые рефлексы представлены: (1) *рефлексами от артериальных барорецепторов*; (2) *сердечно-легочными рефлексами* (см. главу 18). Рецепторы этих рефлексов расположены в областях с высоким давлением, например в дуге аорты и каротидном синусе, а также там, где давление низкое, например в предсердиях. Импульсы от рецепторов распростра-

няются в ЦНС по волокнам блуждающих и языкоглоточных нервов, где с помощью синапсов переключаются на ядро одиночного тракта, а затем — на ядра гипоталамуса, где происходят синтез и секреция АДГ.

Таким образом, в дополнение к повышению осмолярности существуют два стимула, усиливающих секрецию АДГ: (1) низкое артериальное давление; (2) сниженный объем крови. Каждый раз, когда происходит уменьшение этих показателей, например при кровотечении, увеличивается секреция АДГ и усиливается реабсорбция жидкости почками, что способствует восстановлению прежних уровней артериального давления и объема крови.

ЗНАЧЕНИЕ ОСМОЛЯРНОСТИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РЕФЛЕКСОВ ДЛЯ СЕКРЕЦИИ АДГ

На рис. 29–11 приведен сравнительный анализ того, как уменьшение объема крови или увеличение осмолярности внеклеточной жидкости стимулирует секрецию АДГ. Очевидно, что выработка АДГ в большей степени зависит от незначительных колебаний осмолярности, чем от сопоставимых по величине изменений объема крови. Так, изменения осмолярности плазмы

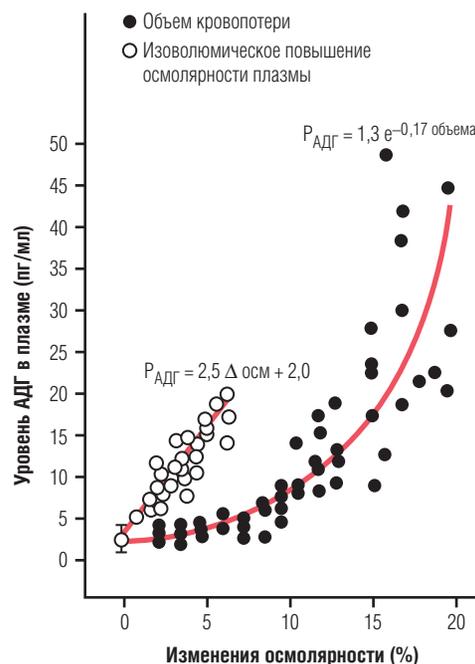


Рис. 29–11

Влияние повышения осмолярности плазмы или снижения объема плазмы крови (P) на содержание антидиуретического гормона (АДГ) [Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52(12):3212, 1973; с разрешения Американского общества клинических исследований]

всего на 1% достаточно для увеличения уровня АДГ. Для сравнения: аналогичные сдвиги содержания АДГ наблюдаются при кровопотере, когда объем крови уменьшается на 10%. Дальнейшее снижение объема способствует быстрому увеличению уровня АДГ, поэтому при значительном снижении объема сердечно-сосудистые рефлексы являются основными стимулами секреции АДГ. В повседневной жизни регуляция секреции АДГ определяется главным образом изменениями осмолярности плазмы вследствие явной дегидратации. Тем не менее при снижении объема ответная реакция в виде секреции АДГ при увеличении осмолярности значительно возрастает.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ СЕКРЕЦИИ АДГ

Секреция АДГ также может быть повышена или снижена за счет других влияний на ЦНС — различных фармакологических агентов и гормонов, как указано в **табл. 29–2**. Например, *тошнота* является сильным стимулом выделения АДГ, уровень которого может возрасти в 100 раз выше нормы. Фармакологические средства, например *никотин* и *морфин*, усиливают секрецию АДГ, а *алкоголь* тормозит. Обильный диурез после приема алкоголя частично связан с торможением секреции АДГ.

ЗНАЧЕНИЕ ЖАЖДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОСМОЛЯРНОСТИ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ И СОДЕРЖАНИЯ НАТРИЯ

При дефиците воды в организме почки снижают потерю жидкости до минимума, используя систему осморецепторы–АДГ. Тем не менее поступление необходимого количества воды является важным условием для компенсации потерь независимо от того, каким способом (с потом, при дыхании или через желудочно-кишечный

Табл. 29–2

Регуляция секреции антидиуретического гормона

Увеличение	Уменьшение
↑ Осмолярность плазмы	↓ Осмолярность плазмы
↓ Объем крови	↑ Объем крови
↓ Артериальное давление	↑ Артериальное давление
Тошнота	
Гипоксия	
Фармакологические агенты	
Морфин	Алкоголь
Никотин	Клонидин (средство, понижающее давление)
Циклофосфамид	Галоперидол (блокатор дофаминовых рецепторов)

тракт) они осуществляются. Поступление жидкости регулируется механизмом жажды, который вместе с механизмом обратной связи системы осморецепторы–АДГ определяет и поддерживает осмолярность и концентрацию натрия во внеклеточной жидкости.

Многие факторы, увеличивающие секрецию АДГ, также усиливают и чувство жажды, которое определяется как осознанное желание употреблять воду.

ЦЕНТР ЖАЖДЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Область по ходу переднебоковой стенки третьего желудочка, сигналы от которой способствуют выделению АДГ (см. **рис. 29–10**), также стимулирует чувство жажды. Электрическая стимуляция другой зоны (в переднебоковом отделе преоптического ядра) немедленно вызывает питьевой рефлекс, продолжающийся в течение всего времени стимуляции. Указанные области составляют *центр жажды*.

Нейроны центра жажды отвечают на введение гипертонического раствора соли стимуляцией питьевого поведения. Нет сомнений, что эти клетки функционируют как осморецепторы, активируя механизм жажды, подобно тому, как осморецепторы усиливают выделение АДГ.

Повышенная осмолярность спинномозговой жидкости третьего желудочка по существу дает такой же эффект и способствует потреблению жидкости. Сосудистая полоска концевой пластинки, которая расположена непосредственно под желудочком у его нижнего конца, по-видимому, тесно связана с подобной реакцией.

СТИМУЛЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЧУВСТВО ЖАЖДЫ

В **табл. 29–3** перечислены некоторые известные стимулы, вызывающие чувство жажды. Одним из наиболее важных является *повышение осмолярности внеклеточной жидкости, приводящее к дегидратации клеток в центре жажды*. Чувство жажды приводит к потреблению воды, что спо-

Табл. 29–3

Регуляция жажды

Увеличение	Уменьшение
↑ Осмолярность	↓ Осмолярность
↓ Объем крови	↑ Объем крови
↓ Артериальное давление	↑ Артериальное давление
↑ Ангиотензин II	↓ Ангиотензин II
Сухость рта	Растяжение желудка

способствует разведению внеклеточной жидкости и восстанавливает нормальную осмолярность.

Снижение объема внеклеточной жидкости и артериального давления стимулирует чувство жажды независимо от повышения осмолярности плазмы, что обычно происходит при кровопотере. Причиной жажды, вероятно, является рефлекторное воздействие, возникающее вследствие активации артериальных барорецепторов и сердечно-легочных рецепторов.

Третьим важным стимулом чувства жажды является ангиотензин II. Исследования на животных показали, что ангиотензин II действует на субфорикулярный орган и сосудистую полосу концевой пластинки. Ангиотензин II способен путем диффузии проникать в ткани, т.к. проницаемость гематоэнцефалического барьера в данных областях высока. Поскольку выделение ангиотензина II происходит вследствие гиповолемии и снижения артериального давления, жажда способствует восстановлению объема крови и повышению давления, а его действие на почки совместно с другими эффектами направлено на уменьшение выделения мочи.

Сухость рта и слизистой пищевода могут вызывать ощущение жажды, поэтому чувство облегчения возникает почти сразу после приема жидкости, задолго до всасывания воды в желудочно-кишечном тракте и изменения осмолярности жидких сред.

На чувство жажды влияют рефлексы, возникающие при возбуждении рецепторов глотки и желудочно-кишечного тракта. У животных с фистулой пищевода, которая препятствует попаданию жидкости в просвет желудочно-кишечного тракта и, соответственно, всасыванию, жажда частично облегчается глотательными движениями. Растяжение стенок желудка и кишечника, вызванное раздуванием баллона, также способно немного уменьшить чувство жажды. Однако эти меры носят временный характер, полностью избавиться от чувства жажды возможно лишь при восстановлении нормальной осмолярности плазмы и/или объема крови.

Способность организма животных и человека «измерять» объем потребленной жидкости имеет большое значение, поскольку это позволяет избежать гипергидратации. Время, необходимое для реабсорбции поступившей жидкости в желудочно-кишечном тракте, составляет от 30 до 60 мин. Если бы потребление жидкости не приносило временного облегчения, человек продолжал бы пить воду, приводя в итоге организм к гипергидратации и избыточному разведению жидких сред. Многократные экспериментальные исследования показали, что животные пьют воду в количестве, почти точно соответствующем необходимому для восстановления осмолярности плазмы и объема крови.

ПОРОГ ОСМОЛЯРНОСТИ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ЧУВСТВО ЖАЖДЫ

Для выделения метаболитов и других веществ, поступивших с пищей, даже в случаях сильного обезвоживания почки должны непрерывно выделять обязательный объем мочи. Потери жидкости также происходят при дыхании, через желудочно-кишечный тракт, при испарении и выделении жидкости с потом через кожу, поэтому условия для обезвоживания, ведущего к увеличению натрия во внеклеточной жидкости и возрастанию осмолярности, есть в организме всегда. При увеличении концентрации ионов натрия на 2 мэкв/л выше нормы механизм жажды активизируется, и возникает желание пить. Это явление носит название *порога осмолярности*. Даже небольшое увеличение осмолярности в норме приводит к потреблению жидкости, благодаря чему объем и осмолярность восстанавливаются. Таким способом осуществляется регуляция содержания натрия и осмолярности жидких сред организма.

СЛАЖЕННАЯ РАБОТА СИСТЕМЫ ОСМОРЕЦЕПТОРЫ–АДГ И МЕХАНИЗМА ЖАЖДЫ

У здорового человека, несмотря на постоянную тенденцию к обезвоживанию, система осморорецепторы–АДГ и механизм жажды действуют параллельно, обеспечивая точную регуляцию осмолярности и содержания натрия во внеклеточной жидкости. Даже при наличии дополнительных проблем, связанных, например, с большим поступлением соли, система осморорецепторы–АДГ с помощью механизма обратной связи сохраняет способность поддерживать осмолярность плазмы на допустимом уровне. На **рис. 29–12** показано, что увеличение поступления натрия, в 6 раз превышающее норму, оказывает лишь небольшое влияние на содержание натрия в плазме при нормальном функционировании обеих систем регуляции — механизма жажды и системы осморорецепторы–АДГ.

При нарушении деятельности одной из перечисленных систем другая, как правило, остается способной довольно эффективно регулировать осмолярность и концентрацию натрия при достаточном суточном поступлении жидкости в организм в количестве, обеспечивающем выделение обязательного объема мочи и покрывающем потери жидкости при дыхании, с испражнениями и потом. Однако при одновременном выходе из строя обеих систем содержание натрия в плазме и осмолярность выходят из-под контроля, и при избыточном поступлении натрия в организм возникают значительные изменения его концентрации в плазме. Ни один из

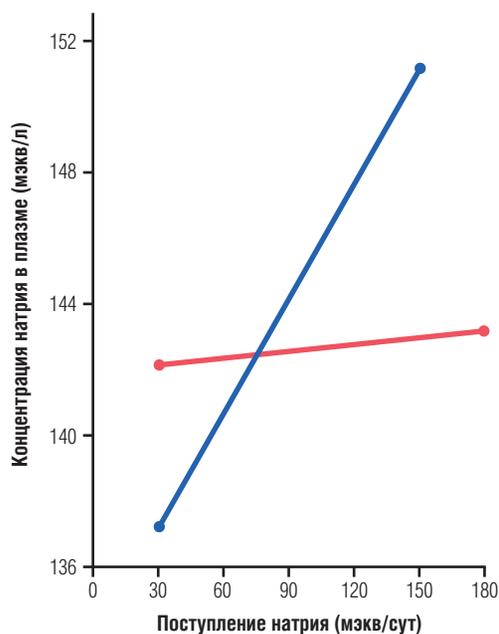


Рис. 29-12

Концентрация натрия во внеклеточной жидкости при значительном увеличении его поступления в организм собак при нормальных условиях (красная линия) и после блокирования (синяя линия) системы осморцепторы-АДГ и механизма жажды. Отметим, что при отсутствии механизма обратной связи снижается контроль концентрации натрия во внеклеточной жидкости (предоставлено David B. Young)

других механизмов обратной связи не в состоянии обеспечить адекватную регуляцию концентрации натрия и осмолярности в плазме крови.

Роль ангиотензина II и альдостерона

Ангиотензин II и альдостерон играют важную роль в регуляции реабсорбции натрия в канальцах (см. главу 28). При уменьшении поступления натрия высокий уровень этих гормонов стимулирует реабсорбцию натрия почками и, следовательно, позволяет избегать высоких потерь, даже если его поступление составит 10% нормы. И наоборот, при высоком поступлении уровень этих гормонов в крови снижается, позволяя почкам выделять большое количество данного вещества с мочой.

Большое значение ангиотензина II и альдостерона для выделения натрия почками может привести к неправильному выводу о ведущей роли этих гормонов в регуляции содержания натрия во внеклеточной жидкости. Несмотря на то что высокий уровень данных гормонов способствует увеличению *общего количества* натрия во внеклеточной жидкости, их действие также увеличивает объем жидких сред, поскольку вода реабсорбируется вместе с натрием. По этой причине *ангиотензин II и альдостерон, за исключением особых случаев, обычно оказывают слабое влияние на концентрацию натрия в жидких средах.*

Незначительное влияние альдостерона на концентрацию ионов натрия во внеклеточной жид-

кости иллюстрирует эксперимент на животных (рис. 29-13). Цель исследования — изучение влияния альдостерона на концентрацию натрия в плазме при увеличении его поступления в организм более чем в 6 раз: (1) при сохранной гуморальной регуляции; (2) после удаления надпочечников и последующей постоянной инфузии альдостерона (благодаря чему колебаний концентрации альдостерона в плазме не будет). Отметим, что при шестикратном увеличении поступления натрия его концентрация изменялась лишь на 1–2% во всех случаях, что указывает на возможность успешной регуляции даже при отсутствии альдостеронового механизма обратной связи. Такой же результат был в аналогичном эксперименте при блокаде образования ангиотензина II.

Изменения концентрации ангиотензина II и альдостерона не оказывают сильного эффекта на концентрацию натрия по двум основным причинам. Во-первых, ангиотензин II и альдостерон усиливают реабсорбцию как натрия, так и воды в канальцах, что увеличивает объем внеклеточной жидкости, а также приводит к возрастанию *абсолютного количества* натрия при небольшом изменении его *концентрации*. Во-вторых, пока функционируют механизм жажды и система осморцепторы-АДГ, любая тенденция к повышению концентрации натрия компенсируется либо за счет увеличения потребления воды, либо за счет повышения секреции АДГ, что способствует доведению осмолярности внеклеточной жидкости до нормального уровня.

Механизм жажды и система осморцепторы-АДГ по силе воздействия на концентрацию натрия в плазме в норме значительно превосходят влияние гормонов ангиотензина II и альдостерона. Даже у пациентов с *первичным гиперальдостеронизмом*, при котором наблюдают чрезвычайно

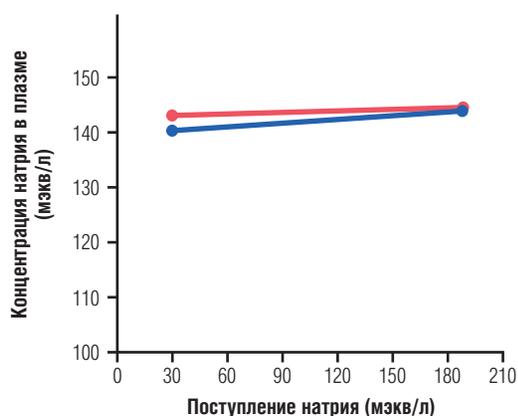


Рис. 29-13

Влияние значительных изменений потребления натрия на его концентрацию во внеклеточной жидкости у собак при нормальных условиях (красная линия) и после блокады альдостеронового механизма обратной связи (синяя линия). Отметим, что концентрация натрия в плазме, несмотря на значительные изменения в его поступлении, поддерживается на сравнительно постоянном уровне как у интактных животных, так и после блокады альдостеронового механизма обратной связи (предоставлено David B. Young)

высокие уровни этого гормона, концентрация натрия в плазме по сравнению с нормой увеличивается лишь на 3–5 мэкв/л.

При полном прекращении секреции альдостерона после удаления надпочечников или значительном нарушении секреции гормона либо дефиците альдостерона (болезни Аддисона) происходит значительная потеря натрия, что приводит к уменьшению его концентрации в плазме. Вследствие этого снижаются объем крови и артериальное давление и включаются сердечно-сосудистые рефлексы, с помощью которых активируется механизм жажды.

Несмотря на повышенное потребление воды, способствующее восстановлению объема жидких сред, концентрация натрия в плазме крови в результате разведения продолжает уменьшаться.

Таким образом, в некоторых особых случаях, даже при сохранности механизма жажды и системы осморорецепторы–АДГ, концентрация натрия в жидких средах может значительно изменяться. В норме механизм жажды и система осморорецепторы–АДГ с механизмом обратной связи оказывают наиболее мощный эффект на регуляцию концентрации натрия и осмолярность внеклеточной жидкости.

Механизм солевого аппетита, используемый для регуляции концентрации натрия и объема внеклеточной жидкости

Для поддержания концентрации натрия и объема внеклеточной жидкости в нормальных пределах необходимо состояние равновесия между выделением и поступлением натрия. Особенностью питания современного населения является значительно большее, чем это нужно для гомеостаза, поступление натрия с пищей. Фактически среднее поступление натрия в организм у лиц, проживающих в индустриальных странах, колеблется между 100 и 200 мэкв/сут, тогда как для нормального функционирования нужно только 10–20 мэкв/сут. Таким образом, у большинства населения уровень потребления натрия значительно превышает гомеостатические потребности. Есть подтверждения, что высокий уровень потребления натрия способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, например артериальной гипертензии.

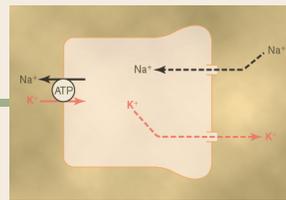
Солевой аппетит частично основан на предпочтениях животных и человека употреблять соленую пищу, даже если в организме нет недостатка соли. При нехватке соли возникают поведенческие реакции, направленные на поиск соли, в чем и состоит регуляторный компонент солевого аппетита. Для травоядных животных, пища которых содержит мало натрия, этот компонент особенно важен. У человека он также может играть большую роль при дефиците натрия в случае болезни Аддисона. В данной ситуации недостаточная секреция альдостерона приводит к чрезмерному выделению натрия с мочой, что, в свою очередь, ведет к снижению объема внеклеточной жидкости и уменьшению концентрации натрия. Эти изменения усиливают желание потреблять соль.

Итак, солевой аппетит определяют уменьшение концентрации натрия во внеклеточной жидкости и снижение объема крови или артериального давления, связанное с недостаточностью кровообращения.

Нервные механизмы солевого аппетита и жажды сходны. Вероятно, за солевой аппетит ответственны некоторые центры, расположенные в области третьего желудочка, которые формируют чувство жажды, поскольку экспериментальные повреждения данной области у подопытных животных влияли как на солевой аппетит, так и на жажду. Сосудистые рефлексы, вызванные низким артериальным давлением, также влияют на оба механизма одновременно.

Литература

- Agre P. The aquaporin water channels. *Proc Am Thorac Soc* 3:5, 2006.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 9:519, 2008.
- Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:349, 2013.
- Fenton RA. Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflugers Arch* 458:169, 2009.
- Fenton RA, Knepper MA. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev* 87:1083, 2007.
- Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol* 93:177, 2008.
- Jovanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int* 83:563, 2013.
- Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM. Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. *Acta Physiol (Oxf)* 207:212, 2013.
- Klein JD, Blount MA, Sands JM. Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflugers Arch* 464:561, 2012.
- Kortenoeven ML, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Biophys Acta* 1840:1533, 2014.
- Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 92:1813, 2012.
- Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 62:364, 2013.
- McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci* 19:1, 2004.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Pannabecker TL. Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304:R488, 2013.
- Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 144:186, 2006.
- Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol* 29:178, 2009.
- Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, Bourque CW: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. *Kidney Int* 73:811, 2008.
- Sladek CD, Johnson AK. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305(7):R669, 2013.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126(10 Suppl 1):S1, 2013.



Почечные механизмы регуляции концентрации калия, кальция, магния, фосфатов, объемов крови и внеклеточной жидкости

РЕГУЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛИЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ И ЕГО ВЫДЕЛЕНИЯ

Концентрация ионов калия (K^+) во внеклеточной жидкости в норме поддерживается на уровне 4,2 мэкв/л и редко изменяется более чем $\pm 0,3$ мэкв/л. Точная регуляция уровня калия во внеклеточной жидкости необходима для многих функций клетки, чувствительность которых к изменениям содержания этого иона высока. Например, увеличение концентрации калия в плазме на 3–4 мэкв/л может вызвать аритмию, а более высокая концентрация — привести к остановке сердца или фибрилляции.

Особенностью регуляции концентрации калия во внеклеточной жидкости является то, что более 98% общего количества калия в организме содержится в клетках и только 2% — во внеклеточной жидкости (рис. 30–1).

У взрослого человека массой 70 кг в организме содержится 28 л внутриклеточной (40% массы) и 14 л внеклеточной жидкости (20% массы), примерно 3920 мэкв калия находится внутри клеток и только около 59 мэкв калия — во внеклеточной жидкости. В обычной порции пищи, составляющей часть суточного рациона, содержание калия, как правило, высокое и составляет около 50 мэкв. Ежедневно с пищей в организм поступает от 50 до 200 мэкв калия, поэтому отсутствие возможности быстро удалить из внеклеточной жидкости поступивший калий может приводить к угрожающему жизни состоянию — гиперкалиемии (повышенному содержанию ионов калия в плазме).

Аналогично при отсутствии быстрой и соответствующей компенсации небольшая потеря этого иона из внеклеточной жидкости способна вызывать тяжелую гипокалиемию (снижение концентрации калия в плазме).

Поступление ионов K^+
100 мэкв/сут



Выделение ионов K^+
92 мэкв/сут (моча) + 8 мэкв/сут (фекалии) = 100 мэкв/сут

Рис. 30–1

Поступление, распределение в жидких средах и выделение калия из организма в норме

Поддержание равновесия между поступлением и выделением калия в первую очередь зависит от его выделения почками, поскольку с фекалиями удаляется лишь около 5–10% поступившего в организм калия. Таким образом, для поддержания калиевого равновесия, учитывая значительные колебания в поступлении калия, необходимо, чтобы почки быстро выделяли его из организма. Это справедливо и для большинства других электролитов.

Регуляция распределения калия между внеклеточным и внутриклеточным пространствами также играет важную роль в его гомеостазе. Поскольку более 98% калия содержится внутри клеток, они могут выполнять роль центра избыточного поступления во время гиперкалиемии либо источника необходимого калия при гипокалиемии. Таким образом, перераспределение

калия между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями представляет собой первую «линию обороны», которая направлена против изменений концентрации калия во внеклеточной жидкости.

РЕГУЛЯЦИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Если весь поступивший с обычной порцией пищи калий не переместится в клетки, то его концентрация во внеклеточной жидкости повысится до летального уровня. Например, если бы весь калий оставался во внеклеточной жидкости, то поступление 40 мэкв/л этого иона в организм (с растительной пищей, богатой калием) должно увеличить его концентрацию в 14 л внеклеточной жидкости до 2,9 мэкв/л. К счастью, большая часть поступившего калия быстро перемещается в клетки, пока почки не смогут вывести избыточное количество этого иона из организма. В табл. 30–1 приведены некоторые факторы, действие которых способно повлиять на распределение калия между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями.

Инсулин усиливает поступление калия в клетку. Важным фактором, который увеличивает поступление калия в клетку после приема пищи, является инсулин. У больных сахарным диабетом I типа инсулин вырабатывается в недостаточном количестве, поэтому после еды концентрация калия в плазме возрастает в значительно большей степени, чем в норме. Инъекции инсулина способны помочь в коррекции гиперкалиемии.

Альдостерон увеличивает поступление калия в клетку. Повышенное потребление калия также стимулирует секрецию альдостерона, который вызывает увеличение поступления калия в клетку.

Табл. 30–1

Факторы, способные влиять на распределение калия между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью

Факторы, способствующие перемещению ионов калия в клетку (снижающие концентрацию ионов калия вне клетки)	Факторы, способствующие перемещению ионов калия из клетки (увеличивающие концентрацию ионов калия вне клетки)
Инсулин	Дефицит инсулина (сахарный диабет I типа)
Альдостерон	Дефицит альдостерона (болезнь Аддисона)
Стимуляция β-адренорецепторов	Блокада β-адренорецепторов
Алкалоз	Ацидоз
	Лизис клеток
	Тяжелая физическая нагрузка
	Повышение осмолярности внеклеточной жидкости

Избыточная секреция альдостерона (при синдроме Кона) почти неизменно сопровождается гипокалиемией, которая частично связана с перемещением калия из внеклеточной жидкости в клетку. И наоборот, у пациентов с недостаточной секрецией альдостерона (при болезни Аддисона) важным клиническим признаком является гиперкалиемия вследствие накопления калия во внеклеточном пространстве, а также задержки калия почками.

Стимуляция β-адренорецепторов увеличивает поступление калия в клетку. Повышенная секреция катехоламинов, в особенности адреналина, способна вызвать перемещение калия из внеклеточной во внутриклеточную жидкость, что достигается главным образом активацией β₂-адренорецепторов. Лечение артериальной гипертензии с помощью блокаторов β-адренорецепторов, в частности пропранололом, напротив, способствует выходу калия из клеток, что ведет к развитию гиперкалиемии.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия способны вызывать изменения распределения калия в организме. Метаболический ацидоз повышает концентрацию калия вне клетки, частично — за счет выхода этих ионов из клеток, тогда как метаболический алкалоз уменьшает содержание калия во внеклеточной жидкости. Несмотря на то что механизмы влияния pH на распределение калия в жидких средах до конца не ясны, одним из последствий повышения концентрации ионов водорода (H⁺) будет уменьшение активности Na⁺/K⁺-АТФазы, что, в свою очередь, снижает поступление калия в клетку и увеличивает его содержание во внеклеточной жидкости.

Лизис клеток приводит к увеличению содержания калия во внеклеточной жидкости. При нарушении целостности клеточных мембран большое количество калия высвобождается во внеклеточное пространство. Выделение калия при массивном повреждении тканей (травма скелетных мышц или гемолиз эритроцитов) может приводить к значительной гиперкалиемии.

Гиперкалиемия может быть вызвана высвобождением ионов калия из скелетных мышц при тяжелых физических нагрузках. При продолжительных нагрузках калий выходит из мышечных клеток во внеклеточную жидкость. Развивающаяся гиперкалиемия обычно незначительна, однако приобретает выраженный характер после тяжелых физических нагрузок, особенно у больных, которым проводят лечение β-адреноблокаторами, или в случае дефицита инсулина.

В редких случаях после тяжелых физических нагрузок гиперкалиемия может стать настолько выраженной, что вызывает токсическое повреждение миокарда.

Повышение осмолярности внеклеточной жидкости вызывает перераспределение калия из клеток во внеклеточную жидкость. Повышение осмолярности внеклеточной жидкости вызывает осмотический поток из клетки. Дегидратация клеток увеличивает концентрацию ионов калия в клетке, что способствует таким образом их выходу во внеклеточную жидкость. Снижение осмолярности внеклеточной жидкости оказывает противоположный эффект.

ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ВЫДЕЛЕНИИ ИОНОВ КАЛИЯ ПОЧКАМИ

Выделение калия почками определяется совокупностью трех процессов: (1) интенсивностью фильтрации калия в клубочках — скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), умноженной на концентрацию калия в плазме; (2) интенсивностью реабсорбции калия в канальцах; (3) интенсивностью канальцевой секреции калия в клубочковых капиллярах. В норме интенсивность фильтрации калия в клубочках составляет почти 756 мэкв/сут (СКФ 180 л/сут, умноженная на концентрацию калия в плазме, составляющую 4,2 мэкв/л). Этот показатель у здоровых людей относительно постоянен благодаря механизмам ауторегуляции СКФ и точной регуляции содержания калия в плазме. Однако сильное снижение СКФ при определенных заболеваниях почек может приводить к значительному накоплению калия в организме и гиперкалиемии.

На рис. 30–2 приведены сводные данные, отражающие участие разных отделов канальцевой системы нефрона в выделении калия. Около 65% калия, прошедшего через почечный фильтр, реабсорбируется в проксимальном канальце. Реабсорбция 25–30% происходит в петле Генле, особенно в толстом сегменте восходящего отдела, где ионы калия путем активного котранспорта переносятся вместе с ионами натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). При этом в проксимальном канальце, как и в петле Генле, реабсорбируется относительно постоянное количество ионов. Изменения реабсорбции в этих сегментах, несомненно, способны повлиять на выделение, однако наиболее часто используемый способ изменения выделения калия почками связан с другими отделами нефрона. Реабсорбция небольшого количества ионов калия также происходит в собирательных трубочках и протоках, ее интенсивность определяется поступлением калия в организм.

Суточные изменения выделения калия связаны главным образом с процессом секреции в просвет дистальных канальцев и собирательных трубочек. Наиболее важными для выделения калия являются главные клетки конечного отдела дистальных канальцев

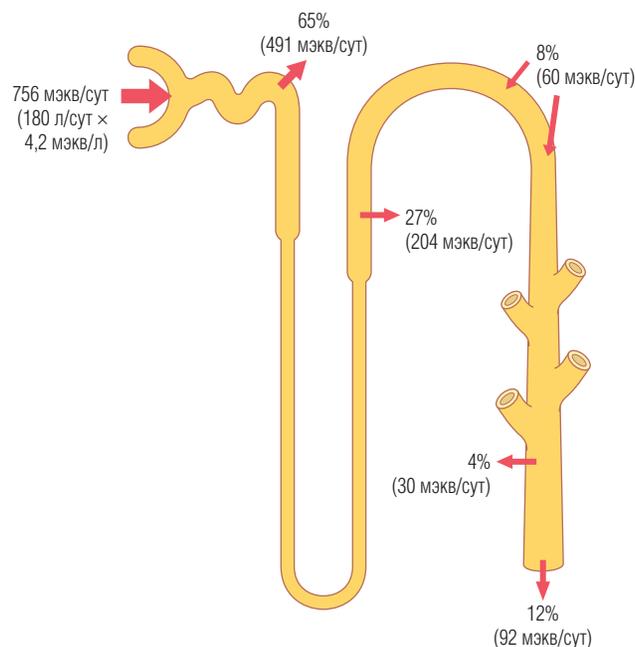


Рис. 30–2

Области канальцевой системы нефрона, где происходят реабсорбция и секреция калия. Калий реабсорбируется в проксимальном канальце и восходящем отделе петли Генле, благодаря чему лишь около 8% ионов калия, прошедших через почечный фильтр, поступает в дистальный каналец. Секреция калия главными клетками конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек увеличивает содержание калия внутри просвета канальцев. Существует также дополнительная реабсорбция ионов калия вставочными клетками. В сутки выделяется около 12% всего количества калия, отфильтрованного в клубочковых капиллярах. Значения в процентах указывают на величину реабсорбции или секреции калия в канальцевой системе нефрона

и собирательных трубочек. В данных сегментах канальцевой системы калий может либо секретироваться в просвет, либо реабсорбироваться в зависимости от потребностей организма. При нормальном уровне поступления калия, составляющем 100 мэкв/сут, почки должны выводить около 92 мэкв/сут (оставшиеся 8 мэкв/сут выделяются с калом). Около 60 мэкв/сут поступает в дистальный каналец и собирательную трубочку, где происходит наибольшее выделение калия.

При высоком уровне поступления дополнительное выделение калия почти полностью происходит за счет секреции его в данных отделах нефрона. Более того, при диете, обогащенной калием, интенсивность его выделения почками может превышать количество в первичной моче, что свидетельствует о наличии мощного механизма выделения калия с мочой.

При снижении поступления калия его секреция в дистальном канальце и собирательных трубочках уменьшается и увеличивается реабсорбция вставочными клетками в дистальных сегментах нефрона. Выделение калия способно резко снизиться до величины, не превышающей

1% калия, попавшего в первичную мочу, и составлять менее 10 экв/сут. Поступление калия в меньшем количестве способно привести к развитию тяжелой гипокалиемии.

Таким образом, наиболее приемлемой для почек является регуляция выделения калия в конечном отделе дистальных канальцев и в собирательных трубочках, где этот ион в зависимости от потребностей организма может быть выделен или реабсорбирован. Далее рассмотрим основные механизмы секреции калия, а также факторы, которые регулируют этот процесс.

СЕКРЕЦИЯ КАЛИЯ ГЛАВНЫМИ КЛЕТКАМИ КОНЕЧНОГО ОТДЕЛА ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ И СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧЕК

Клетки конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек, которые выделяют калий, называют *главными клетками*. Они составляют большинство эпителиальных клеток. На **рис. 30–3** приведены основные механизмы секреции калия главными клетками.

Секреция калия из плазмы в просвет канальцев протекает в два этапа. Процесс начинается с перемещения ионов с помощью Na^+/K^+ -насоса, расположенного на базолатеральной мембране клеток. Насос одновременно перемещает ионы натрия из клетки в межклеточную жидкость, а ионы калия — внутрь клеток из межклеточной жидкости.

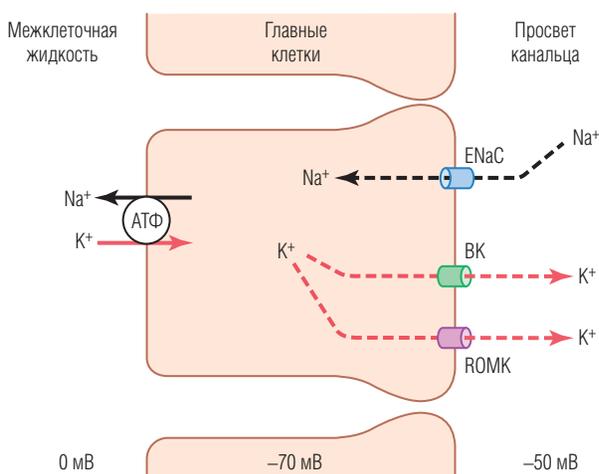


Рис. 30–3

Механизмы секреции калия и реабсорбции натрия главными клетками конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек. BK — калиевый канал с высоким уровнем проводимости; ENaC — эпителиальный натриевый канал; ROMK — калиевый канал наружной части мозгового вещества почки; АТФ — аденозинтрифосфат

На втором этапе происходит диффузия ионов калия из клеток в канальцевую жидкость. Na^+/K^+ -АТФаза создает внутри клетки высокую концентрацию калия, которая обеспечивает его диффузию в просвет канальцев. Апикальная мембрана главных клеток высокопроницаема для калия благодаря двум типам ионных каналов, позволяющим этому иону быстро диффундировать в клетку: (1) *калиевым каналам в наружной части мозгового вещества почки*; (2) *калиевым каналам с высоким уровнем проводимости*. Для эффективной реабсорбции необходимы оба типа каналов, их количество в апикальной мембране эпителиоцитов возрастает при увеличении поступления ионов калия в организм.

Регуляция секреции калия главными клетками. Основными факторами, которые регулируют секрецию калия главными клетками конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек, являются: (1) деятельность Na^+/K^+ -АТФазы; (2) электрохимический градиент, обеспечивающий секрецию калия из крови в просвет канальцев; (3) проницаемость апикальной мембраны главных клеток для калия. Эти составляющие, которые определяют секрецию ионов калия, в свою очередь, регулируются с помощью нескольких механизмов, которые будут рассмотрены далее.

Вставочные клетки способны реабсорбировать или секретировать калий. При истощении запасов калия в организме его секреция в жидкость внутри просвета канальцев прекращается, в дистальных канальцах и собирательных трубочках происходит реабсорбция калия, чему способствуют *вставочные клетки типа А*. Механизмы реабсорбции полностью не изучены, полагают, что одним из них является H^+/K^+ -АТФаза, расположенная на апикальной мембране (см. **рис. 28–13**).

Данный транспортер реабсорбирует калий в обмен на ионы водорода, которые выделяются в просвет канальцев, затем калий диффундирует через базолатеральную мембрану в кровь.

Эта транспортная система нужна для реабсорбции калия в условиях истощения его запасов, однако при нормальных условиях ее работа вносит незначительный вклад в регуляцию выделения этих ионов почками.

Избыток калия в жидких средах сопровождается его активной секрецией в просвет конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек благодаря *вставочным клеткам типа В*, функционально противоположным вставочным клеткам типа А (см. **рис. 28–13**). Вставочные клетки типа В реабсорбируют ионы калия с помощью H^+/K^+ -АТФазы, расположенной на базолатеральной поверхности мембраны, после чего эти ионы диффундируют в просвет канальца через калиевые каналы.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ КАЛИЯ В КАНАЛЬЦАХ

Поскольку регуляция выделения калия в норме зависит в основном от изменений секреции в главных клетках конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек, обсудим основные факторы, влияющие на секрецию в этих клетках. Наиболее важными факторами, которые *стимулируют* секрецию калия главными клетками, являются: (1) высокая концентрация калия во внеклеточной жидкости; (2) увеличение содержания альдостерона; (3) увеличение объемной скорости движения жидкости в канальцах. *Тормозит* секрецию калия один фактор — высокая концентрация ионов водорода (при ацидозе).

Повышенная концентрация калия во внеклеточной жидкости стимулирует его секрецию. Интенсивность секреции ионов калия в конечном отделе дистальных канальцев и в собирательных трубочках (рис. 30–4) усиливается вследствие непосредственного повышения содержания ионов калия во внеклеточной жидкости. Усиление секреции становится особенно выраженным при концентрации калия во внеклеточной среде более 4,1 мэкв/л, что немного меньше, чем в норме.

Следовательно, повышенный уровень калия в плазме является одним из наиболее важных факторов, благодаря которым происходят регу-

ляция содержания калия во внеклеточной жидкости и увеличение его секреции в просвет канальца.

Существует четыре механизма, обеспечивающих усиление секреции калия в канальцах в случае увеличения его поступления с пищей и повышения концентрации во внеклеточной жидкости: (1) усиление работы Na^+/K^+ -АТФазы увеличивает перенос калия через базолатеральную мембрану. Повышенное поступление калия приводит к росту концентрации калия внутри клетки, способствуя диффузии иона через апикальную мембрану в просвет канальца; (2) увеличение электрохимического градиента для внеклеточного калия, направленного из почечной паренхимы внутрь эпителиальных клеток, снижает обратную утечку этого иона через базолатеральную мембрану эпителиоцитов; (3) повышение поступления калия стимулирует образование в цитоплазме калиевых каналов и их встраивание в мембрану, обращенную в просвет канальцев, что, в свою очередь, облегчает диффузию ионов калия через мембрану; (4) усиление секреции альдостерона корой надпочечников способствует дальнейшему увеличению секреции калия (см. далее).

Альдостерон стимулирует секрецию калия. Альдостерон усиливает активную реабсорбцию ионов натрия главными клетками конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек (см. главу 28). Влияние альдостерона связано с деятельностью Na^+/K^+ -АТФазы, которая перемещает через базолатеральную мембрану ионы натрия, способствуя их реабсорбции в межклеточную жидкость почки, при этом одновременно транспортирует калий в клетку. Таким образом, альдостерон также обладает способностью оказывать выраженное воздействие на секрецию калия главными клетками.

Кроме того, альдостерон увеличивает количество калиевых каналов на апикальной мембране клеток канальцев, благодаря чему влияние альдостерона на канальцевую систему нефрона возрастает (см. рис. 30–4).

Высокая концентрация ионов калия во внеклеточной жидкости усиливает секрецию альдостерона. В системах, где регуляция осуществляется с помощью механизма отрицательной обратной связи, регулируемый показатель обычно оказывает влияние на управляющее звено. В системе альдостерон — ионы калия секреция альдостерона надпочечниками в основном зависит от содержания калия во внеклеточной жидкости. На рис. 30–5 видно, что увеличение содержания этого иона в сыворотке крови примерно на 3 мэкв/л способно увеличить концентрацию альдостерона в плазме почти в 10 раз, что по сравнению с нормой составит около 60 нг/дл.

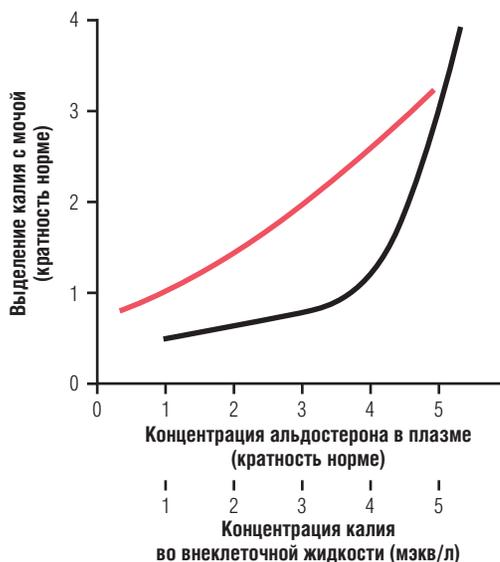


Рис. 30–4

Влияние концентрации альдостерона в плазме (красная кривая) и концентрации калия во внеклеточной жидкости (черная кривая) на выделение калия с мочой. Оба фактора стимулируют секрецию калия главными клетками собирательных трубочек [Young DB, Paulsen AW. Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983]

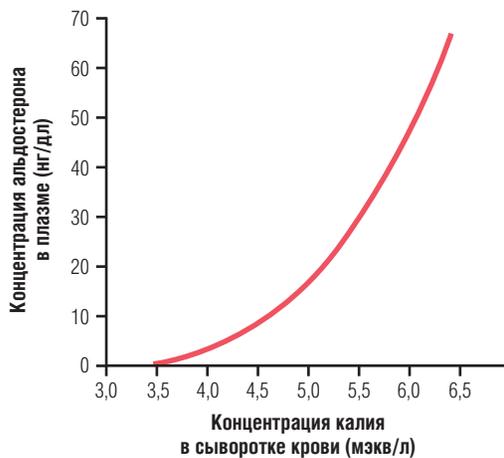


Рис. 30-5

Влияние концентрации калия в сыворотке крови на концентрацию альдостерона в плазме. Обратите внимание, что даже небольшое изменение концентрации калия приводит к значительным сдвигам концентрации альдостерона (аппроксимированная кривая)

Влияние концентрации ионов калия на усиление секреции альдостерона является, как показано на рис. 30-6, частью системы с механизмом обратной связи, регулирующей выделение калия. В этой системе повышение концентрации калия в плазме стимулирует секрецию альдостерона, увеличивая его содержание (блок 1). Повышенный уровень данного гормона в крови усиливает выделение калия почками (блок 2). Выделение калия уменьшает его концентрацию во внеклеточной жидкости (блоки 3 и 4). Таким образом, механизм обратной связи действует вместе с повышением концентрации калия во внеклеточной жидкости, чтобы в случае повышения поступления данного иона в организм увеличить его выделение (рис. 30-7).

Блокада механизма обратной связи альдостероновой системы существенным образом нарушает регуляцию со-

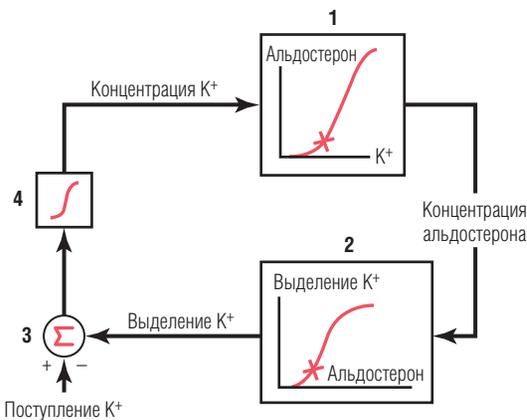


Рис. 30-6

Основной механизм обратной связи в регуляции концентрации калия во внеклеточной жидкости с помощью альдостерона



Рис. 30-7

Первичные механизмы, благодаря которым высокий уровень поступления калия усиливает его выделение с мочой. Обратите внимание, что повышенная концентрация калия в плазме повышает его секрецию в собирательных трубочках как прямо, так и косвенно благодаря увеличению концентрации альдостерона в плазме

держания калия. Прекращение секреции альдостерона (болезнь Аддисона) нарушает секрецию калия в мочу, в результате его концентрация во внеклеточной жидкости повышается до опасного для жизни уровня. И наоборот, при избытке альдостерона (первичный гиперальдостеронизм) секреция калия существенно повышается, приводя к потере данного иона почками и гипокалиемии.

Помимо стимуляции секреции калия почками, альдостерон также увеличивает захват этих ионов клетками, что, как уже обсуждалось ранее, вносит вклад в мощную обратную связь между альдостероном и калием.

Роль альдостероновой системы в регуляции содержания калия, выраженная количественно, представлена на рис. 30-8. В этом эксперименте на собаках поступление калия превышало норму почти в 7 раз. Опыты выполняли: (1) на интактных животных; (2) на животных после блокады механизма обратной связи альдостероновой системы путем удаления надпочечников и поддержания с помощью инфузии постоянной нормальной концентрации альдостерона в плазме крови на фоне изменения поступления в организм калия.

Отметим, что в норме семикратное увеличение поступления калия в организм сопровождалось лишь незначительным повышением концентрации калия в плазме с 4,2 до 4,3 мэкв/л. Таким образом, нормальное функционирование альдостероновой системы, использующей механизм обратной связи, обеспечивает точную регуляцию содержания калия в организме, несмотря на значительное возрастание поступления данного иона.

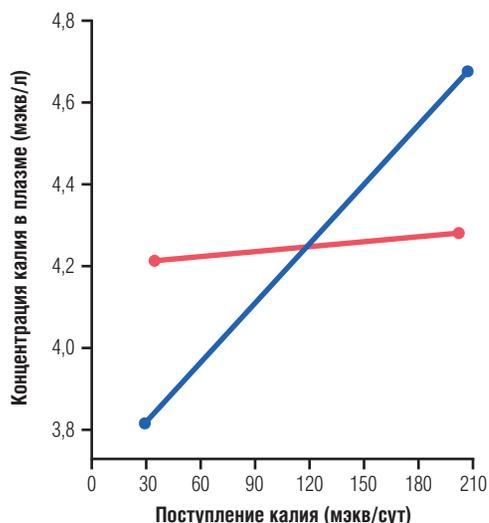


Рис. 30-8

Влияние значительных изменений в поступлении калия на его концентрацию в плазме у интактных собак (красная линия) и после блокады механизма обратной связи альдостероновой системы (синяя линия). После блокады регуляция концентрации калия была существенно нарушена (предоставлено David B. Young)

При блокаде этой системы такое же увеличение поступления калия приводило к значительно большему росту его концентрации — с 3,8 до почти 4,7 мэкв/л. Таким образом, при блокаде альдостероновой системы регуляция содержания калия существенно нарушается. Подобное наблюдается у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом или болезнью Аддисона.

Увеличение объема жидкости в просвете дистальных канальцев усиливает секрецию калия. Повышение объема жидкости, проходящей по дистальным канальцам, стимулирует секрецию калия из-за увеличения объема жидких сред в связи с высоким поступлением натрия или использованием мочегонных средств (рис. 30-9). Уменьшение объема жидкости внутри просвета дистальных канальцев, напротив, ведет к снижению канальцевой секреции данного иона.

Влияние объемной скорости жидкости в дистальных канальцах и собирательных трубочках на секрецию ионов калия в большой степени зависит от поступления этих ионов в организм. При повышенном поступлении калия увеличение объемной скорости жидкости усиливает секрецию в большей степени, чем при низком уровне поступления этого иона в организм (см. рис. 30-9).

Существует два механизма, благодаря которым рост объемной скорости жидкости в канальцах увеличивает секрецию калия.

1. Выделение калия в просвет канальца увеличивает его концентрацию в просвете, уменьшая таким образом движущую силу диффу-

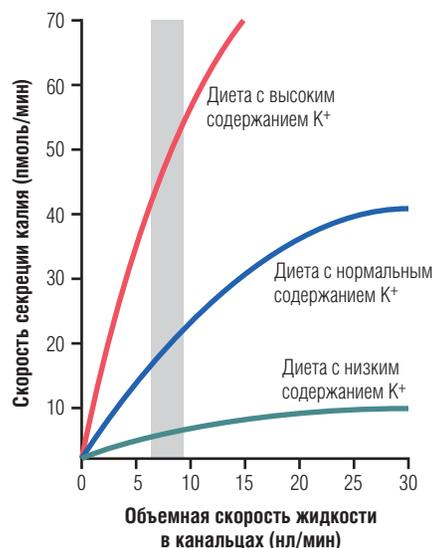


Рис. 30-9

Взаимосвязь между объемной скоростью жидкости в корковом отделе собирательных трубочек, секрецией и потреблением калия. Следует отметить, что повышенное содержание калия в пище значительно усиливает секрецию этих ионов в случае возрастания объемной скорости жидкости в канальцах. Серый столбик — объемная скорость жидкости при физиологических условиях (средние значения в норме) [Malnic G, Berliner RW, Giebisch G. Flow dependence of K^+ secretion in cortical distal tubes of the rat. *Am J Physiol* 256:F932, 1989]

зии ионов калия через апикальную мембрану. Большой приток жидкости непрерывно переносит выделившиеся в просвет ионы калия к более дистальным отделам канальцевой системы, поэтому концентрация калия в жидкости внутри просвета канальцев снижается до минимума, а общая секреция ионов калия усиливается.

2. Высокая объемная скорость жидкости также увеличивает количество калиевых каналов с высоким уровнем проводимости на апикальной поверхности мембраны. Их деятельность в норме незаметна, но при увеличении объемной скорости они активируются, и проницаемость мембраны, обращенной в каналец, для ионов калия значительно возрастает.

Большой объем жидкости, проходящей по канальцам, играет особенно важную роль, сохраняя калий в организме при изменении поступления натрия. Например, при увеличении поступления натрия секреция альдостерона снижается, что уменьшает секрецию калия в просвет канальцев и выделение его с мочой. Тем не менее увеличение объемной скорости протекающей по канальцам мочи в связи с возросшим поступлением ионов натрия способствует увеличению секреции калия в канальцах (рис. 30-10). Следовательно, два эффекта, связанные с возрастанием поступления натрия в организм (сни-

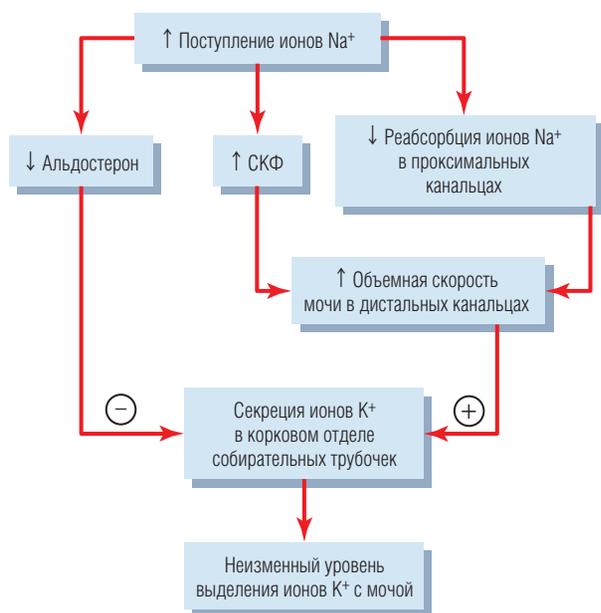


Рис. 30–10

Результат повышения поступления натрия на выделение калия почками. Отметим, что диета с высоким содержанием ионов Na^+ снижает концентрацию альдостерона в плазме и ведет к уменьшению секреции калия в корковом отделе собирательных трубочек. В то же время диета с высоким содержанием натрия увеличивает объемную скорость мочи, поступающей в корковый отдел собирательных трубочек, что способствует увеличению содержания калия в моче. Противоположные эффекты, связанные с высоким поступлением натрия, нейтрализуют друг друга, оказывая на выделение калия лишь небольшое влияние. СКФ — скорость клубочковой фильтрации

жение секреции альдостерона и увеличение объема мочи), нейтрализуют друг друга, оказывая в итоге незначительное влияние на выделение калия. Подобное происходит и при низком поступлении натрия в организм вследствие взаимно нейтрализующих эффектов в виде повышения уровня альдостерона и снижения объема жидкости в канальцах.

Острый ацидоз снижает секрецию калия. Резкое увеличение концентрации ионов водорода во внеклеточной жидкости (*ацидоз*) уменьшает секрецию калия, тогда как уменьшение содержания ионов водорода (*алкалоз*) увеличивает ее. Основным механизмом, благодаря которому повышение концентрации ионов водорода тормозит калиевую секрецию в канальцах, заключается в снижении активности Na^+/K^+ -АТФазы. Это ведет к снижению внутриклеточной концентрации калия и следующей за этим диффузии иона калия через апикальную мембрану в просвет канальца. Ацидоз способен также уменьшить количество калиевых каналов в мембране, обращенной в просвет канальца.

При ацидозе, который продолжается в течение нескольких дней, выделение калия с мочой

возрастает. Механизм этого эффекта частично объясняется снижением реабсорбции NaCl и воды при хроническом ацидозе в проксимальных канальцах, что ведет к возрастанию объема жидкости в дистальных канальцах, обычно способствующего усилению секреции калия. Этот эффект превосходит по величине тормозное влияние ионов водорода на деятельность Na^+/K^+ -АТФазы.

Таким образом, хронический ацидоз приводит к потерям калия с мочой, тогда как острый ацидоз сопровождается уменьшением секреции калия в канальцах.

Положительное влияние диеты с высоким содержанием калия и низким содержанием натрия

Исторически типичной была диета с низким содержанием натрия и высоким — калия. В популяциях, не испытавших на себе влияния цивилизации, например в племени яномамо, проживающем в бассейне Амазонки в северной Бразилии, потребление натрия низкое (10–20 ммоль/сут), а калия — высокое (200 ммоль/сут). Это связано с употреблением большого количества фруктов, овощей и необработанной пищи. В таких популяциях с возрастом, как правило, артериальное давление не повышается и сердечно-сосудистые заболевания не развиваются. В настоящее время в промышленно развитых странах в связи с увеличением употребления в пищу готовых продуктов произошел скачок в потреблении натрия и спад в потреблении калия. В большинстве таких стран суточное поступление калия в организм в среднем составляет 30–70 ммоль/сут, а натрия — 140–180 ммоль/сут.

Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, диета с высоким содержанием натрия и низким — калия увеличивает риск развития артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек. Неблагоприятные последствия такой диеты, по-видимому, может предупредить употребление пищи, обогащенной калием, поскольку тогда снижается артериальное давление, уменьшается риск развития инсульта, ишемической болезни сердца и заболеваний почек. Польза повышенного потребления калия особенно очевидна в сочетании с бессолевой диетой.

Согласно рекомендациям различных международных организаций, здоровому взрослому человеку следует уменьшить потребление NaCl до 65 ммоль/сут (что соответствует 1,5 г/сут натрия, или 3,8 г/сут NaCl), а потребление калия довести до 120 ммоль/сут (4,7 г/сут).

РЕГУЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛЬЦИЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ И ЕГО ВЫДЕЛЕНИЯ

Механизм регуляции концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) подробно обсуждается в главе 80, где

рассматривается действие паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина, в этой главе лишь кратко изложим данный вопрос.

Содержание ионов кальция во внеклеточной жидкости составляет в норме 2,4 мэкв/л и благодаря жесткой системе регуляции меняется в незначительных пределах. При низком уровне кальция в плазме (состоянии, называемом *гипокальциемией*) возбудимость нейронов и клеток скелетных мышц значительно увеличивается, в тяжелых случаях приводя к *тетании*, которая характеризуется спастическими сокращениями скелетных мышц. *Гиперкальциемия* (повышение уровня кальция) снижает возбудимость нервной и мышечной тканей и может привести к сердечной аритмии.

Около 50% общего кальция в плазме (5 мэкв/л) находится в виде ионов, способных оказывать воздействие на мембраны клеток. Оставшаяся часть кальция либо связана с белками плазмы (около 40%), либо формирует комплексные соединения с анионами, например фосфат кальция и цитрат кальция (около 10%).

Изменения концентрации ионов водорода в плазме могут повлиять на степень связывания кальция с белками плазмы. При ацидозе сродство кальция к белкам плазмы уменьшается. И наоборот, при алкалозе кальций в большем количестве связывается с белками плазмы, поэтому пациенты с алкалозом более подвержены *гипокальциемической тетании*.

Как и для других веществ, поступление кальция в организм в течение продолжительного периода должно соответствовать его выделению из организма. В отличие от ионов натрия и хлора, кальций в основном выделяется из организма с фекалиями. При нормальном питании за сутки в организм поступает почти 1000 мг кальция и с испражнениями выделяется около 900 мг. При определенных условиях выделение с фекалиями может превысить всасывание, поскольку кальций способен также секретироваться в полость желудочно-кишечного тракта. Поэтому желудочно-кишечный тракт и механизмы, которые влияют на всасывание в кишечнике и секрецию, играют основную роль в гомеостазе кальция (см. главу 80).

Почти весь кальций в организме (около 99%) находится в костной ткани, во внеклеточной жидкости его содержание составляет лишь 0,1%, а в цитоплазме — 1%. Таким образом, костная ткань исполняет роль большого резервуара, в котором запасен и из которого высвобождается кальций при снижении его концентрации во внеклеточной жидкости.

Одним из наиболее важных факторов, регулирующих поступление и выделение кальция костной тканью, является ПТГ. В случае снижения концентрации кальция во внеклеточной жид-

кости ниже нормы паратитовидные железы, активированные низким уровнем кальция, начинают выделять ПТГ. Затем этот гормон действует непосредственно на костную ткань, увеличивая резорбцию кальция из комплексных соединений, что сопровождается выделением во внеклеточную жидкость большого количества ионов кальция, возвращая его содержание к норме. Достигнутое повышение концентрации кальция приводит к снижению секреции ПТГ, резорбция из костной ткани прекращается, а избыток кальция вновь откладывается в костях. Таким образом, постоянная регуляция концентрации ионов кальция в большой степени определяется влиянием ПТГ на резорбцию костной ткани.

Костная ткань тем не менее не является неисчерпаемым источником кальция. Следовательно, долговременная регуляция должна предусматривать поддержание равновесия между поступлением кальция в организм и выделением его желудочно-кишечным трактом и почками.

Наиболее важным фактором, регулирующим реабсорбцию в перечисленных областях, является ПТГ. Он регулирует концентрацию кальция в плазме крови путем: (1) *стимуляции резорбции костной ткани*; (2) *усиления активации витамина D*, что приводит к увеличению реабсорбции кальция в кишечнике; (3) *непосредственного увеличения реабсорбции в почечных канальцах* (рис. 30–11).

Регуляция реабсорбции в кишечнике и обмен кальция в костной ткани рассмотрены в других разделах этого учебника, далее основное внимание будет уделено механизмам выделения кальция почками.

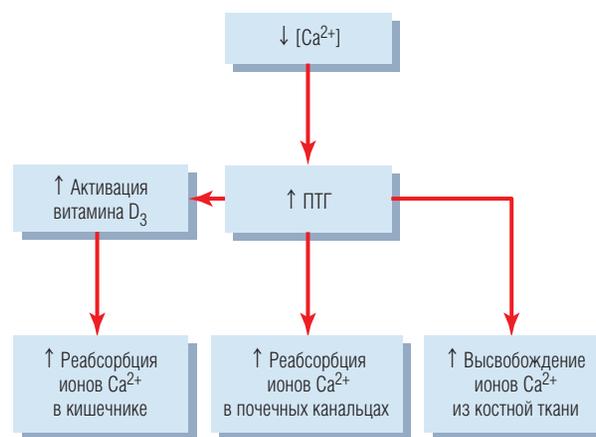


Рис. 30–11

Компенсаторные ответы на снижение в плазме крови концентрации ионов Ca^{2+} , вызванные паратиреоидным гормоном (ПТГ) и витамином D

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ ПОЧКАМИ

Поскольку кальций фильтруется в клубочках, реабсорбируется в канальцах, но не секретирован, формула выделения кальция будет выглядеть следующим образом:

Выделение кальция почками = Количество, прошедшее через почечный фильтр – Количество, реабсорбированное в канальцах.

Около 60% кальция находится в плазме в виде ионов, из них 40% — в связанном с белками виде и 10% — в виде различных соединений с анионами, например в виде фосфатов. Через почечный фильтр способно пройти только 60% кальция, находящегося в плазме. В норме около 99% кальция, попавшего в первичную мочу, реабсорбируется в канальцах, и только 1% выделяется с мочой. Около 65% реабсорбируется в проксимальных канальцах, 25–30% — в петле Генле, 4–9% — в дистальных канальцах и собирательных трубках. В целом соотношения реабсорбции для кальция — почти такие же, как и для натрия.

Регуляция выделения кальция почками зависит от потребностей организма. С увеличением поступления кальция возрастает и его выделение с мочой, но основное количество кальция выделяется с фекалиями. При дефиците кальция в организме его выделение с мочой уменьшается вследствие усиления канальцевой реабсорбции.

Реабсорбция кальция в извитых проксимальных канальцах. Реабсорбция большинства ионов кальция в извитых проксимальных канальцах происходит парацеллюлярно. Растворенный кальций переносит реабсорбируемая жидкость по мере того, как проходит через межклеточные промежутки.

Реабсорбция примерно 20% кальция осуществляется трансцеллюлярно в 2 этапа: (1) ионы кальция диффундируют из просвета канальца в клетки по электрохимическому градиенту вследствие более высокой (по сравнению с цитоплазмой эпителиоцитов) концентрации ионов кальция в канальце, а также потому, что внутренняя среда клеток (по сравнению с мембраной просвета канальцев) имеет отрицательный заряд; (2) выход ионов кальция осуществляется через базолатеральную мембрану с помощью Ca^{2+} -АТФазы и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника (рис. 30–12).

Реабсорбция кальция в петле Генле и дистальных канальцах. В петле Генле реабсорбция ионов кальция ограничивается толстым сегментом восходящего отдела. Около 50% ионов кальция реабсорбируется парацеллюлярно путем пассивной диффузии вследствие небольшого по отношению к межклеточной жидкости положительного

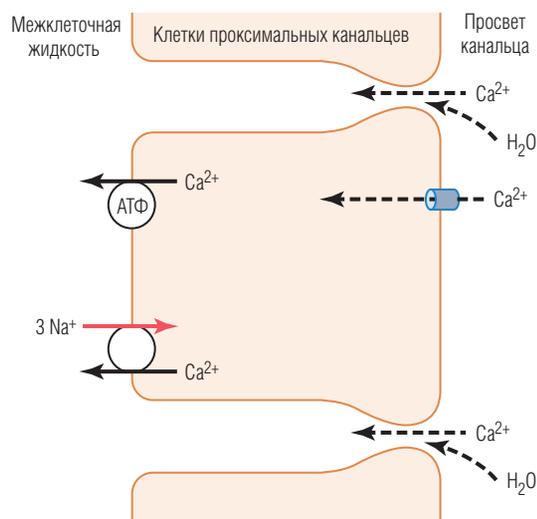


Рис. 30–12

Механизм реабсорбции ионов Ca^{2+} парацеллюлярно и трансцеллюлярно в проксимальных канальцах. АТФ — аденозинтрифосфат

заряда мембраны канальцев. Другие 50% кальция реабсорбируются трансцеллюлярно (данный процесс стимулирует ПТГ).

В дистальных канальцах реабсорбция кальция осуществляется почти полностью за счет активного транспорта через клеточную мембрану, как в проксимальных канальцах и в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле. Сначала происходит диффузия через кальциевые каналы на апикальной части клеток, затем кальций перемещается через базолатеральную мембрану с помощью Ca^{2+} -АТФазы и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. В этом сегменте нефрона, как и в петле Генле, реабсорбцию ионов кальция усиливает ПТГ. Витамин D и кальцитонин также способствуют реабсорбции ионов кальция, хотя роль этих веществ в снижении выделения кальция почками, по сравнению с ПТГ, незначительна.

Факторы регуляции реабсорбции кальция. Одним из главных факторов регуляции реабсорбции кальция в почечных канальцах является ПТГ. Высокий уровень этого гормона приводит к увеличению реабсорбции кальция в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле и в дистальных канальцах и снижению концентрации кальция в моче. И наоборот, уменьшение секреции ПТГ усиливает выделение кальция с мочой, уменьшая реабсорбцию в петле Генле и дистальных канальцах.

В проксимальных канальцах реабсорбция кальция обычно совпадает с реабсорбцией воды и ионов натрия и не зависит от ПТГ. Таким образом, при увеличении объема внеклеточной

жидкости или повышении артериального давления, в обоих случаях приводящих к снижению реабсорбции этих веществ, наблюдается также уменьшение реабсорбции кальция и, как следствие, увеличение его выделения с мочой. И наоборот, при уменьшении объема внеклеточной жидкости или артериального давления выделение кальция снижается из-за усиленной реабсорбции в проксимальном канальце.

Другим фактором, который влияет на реабсорбцию кальция, является концентрация фосфатов в плазме. Ее увеличение стимулирует секрецию ПТГ, который усиливает реабсорбцию кальция в канальцах, уменьшая таким образом выделение с мочой. Противоположный эффект наблюдается при снижении концентрации фосфатов в плазме.

Реабсорбция кальция также усиливается при метаболическом алкалозе и тормозится при метаболическом ацидозе, т.е. ацидоз способствует выделению ионов кальция, а алкалоз уменьшает их экскрецию. Основное влияние на процесс реабсорбции кальция оказывают ионы водорода в дистальном канальце.

Сводные данные по известным факторам, способным влиять на выделение кальция в почечных канальцах, представлены в **табл. 30–2**.

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ФОСФАТОВ ПОЧКАМИ

Выделение фосфатов почками в первую очередь регулируется канальцевой перегрузкой — механизмом, который можно объяснить следующим образом: значение максимального транспорта у почечных канальцев для реабсорбции фосфатов составляет в норме 0,1 ммоль/мин. Если в первичной моче фосфаты присутствуют в меньшем количестве, то практически *все они* реабсорбируются. Если количество фосфатов превышает значение максимального транспорта, выделяется их *избыток*. Следовательно, в норме фосфаты

выделяются, когда их концентрация во внеклеточной жидкости превышает пороговое значение 0,8 ммоль/л, при этом канальцевая нагрузка составит 0,1 ммоль/мин при СКФ, равной 125 мл/мин. Поскольку молочная и мясная пища содержат большое количество фосфатов, ее потребление сопровождается постоянным выделением фосфатов с мочой в концентрации, обычно превышающей 1 ммоль/л.

Проксимальные канальцы в основном реабсорбируют 75–80% фосфатов первичной мочи, дистальные — около 10%, очень небольшое количество реабсорбируется в петле Генле, собирательных трубочках и протоках. С мочой выводится примерно 10% фосфатов.

В проксимальных канальцах реабсорбция фосфатов осуществляется главным образом трансцеллюлярно. Фосфаты поступают в клетку из просвета канальцев с помощью натрий-фосфатного котранспортера. Выход фосфатов из клетки осуществляется через базолатеральную мембрану посредством малоизученных процессов, которые могут включать механизмы обмена фосфатов на другие анионы.

Изменение реабсорбции фосфатов наблюдается при различных состояниях, что сопровождается изменением выделения этих ионов. Например, низкое содержание фосфатов в пище способно со временем увеличить максимальный транспорт фосфатов, уменьшая таким образом их потерю с мочой.

ПТГ играет значительную роль в регуляции содержания фосфатов: (1) способствует резорбции костной ткани, увеличивая таким образом концентрацию фосфатов во внеклеточной жидкости; (2) снижает максимальный транспорт фосфатов в канальцах, вследствие этого их содержание в моче сильно увеличивается. *Таким образом, каждый раз при возрастании уровня ПТГ в плазме реабсорбция фосфатов в канальцах уменьшается, а выделение с мочой — увеличивается.* Подробное описание взаимосвязей между фосфатами, ПТГ и кальцием приведено в **главе 80**.

Табл. 30–2

Факторы, влияющие на выделение кальция почками

Снижение выделения кальция	Повышение выделения кальция
↑ Паратиреоидный гормон	↓ Паратиреоидный гормон
↓ Объем внеклеточной жидкости	↑ Объем внеклеточной жидкости
↓ Артериальное давление	↑ Артериальное давление
↑ Фосфаты в плазме	↓ Фосфаты в плазме
Метаболический алкалоз	Метаболический ацидоз
Витамин D ₃	

РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ И ЕГО ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЧКАМИ

Более 50% ионов магния (Mg^{2+}) в организме находится в костной ткани. Оставшаяся часть в основном распределена внутри клеток, во внеклеточной жидкости содержится менее 1% этого иона. Несмотря на то что концентрация магния в плазме составляет около 1,8 мэкв/л, более 50% его связано с белками плазмы, поэтому содержание свободных ионов — лишь 0,8 мэкв/л.

Содержание магния в суточном рационе составляет около 250–300 мг, однако в организм

через стенку желудочно-кишечного тракта поступает только 50% этого количества. Для поддержания равновесия по данному иону почки должны выделять примерно 50% всосавшегося в желудочно-кишечном тракте магния, что составит 125–150 мг/сут. В норме почки выделяют около 10–15% общего количества магния, прошедшего через почечный фильтр.

Выделение магния почками может значительно увеличиваться при его избытке и снижаться почти до нуля при истощении его запасов. Поскольку магний участвует во множестве биохимических процессов в организме, включая активизацию многих ферментов, количество магния необходимо тщательно регулировать.

Регуляция выделения магния осуществляется главным образом за счет изменения канальцевой реабсорбции. Проксимальные канальцы, как правило, реабсорбируют около 25% ионов магния, которые прошли через почечный фильтр. Главной областью для реабсорбции этих ионов является петля Генле (65%). В дистальных канальцах и собирательных трубочках реабсорбируется небольшое количество ионов — обычно менее 5% попавших в первичную мочу.

Механизмы регуляции выделения магния до конца не изучены, однако известно, что его выделение усиливается при следующих нарушениях: (1) высокой концентрации ионов магния во внеклеточной жидкости; (2) увеличении объема внеклеточной жидкости; (3) повышении внеклеточной концентрации ионов кальция.

ИНТЕГРАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ С ЦЕЛЬЮ РЕГУЛЯЦИИ ОБЪЕМА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Объем внеклеточной жидкости определяется равновесием между поступлением и выделением воды и соли. Во многих случаях поступление жидкости и соли обусловлено индивидуальными привычками человека, а не физиологическими механизмами регуляции, поэтому основная нагрузка в регуляции объема внеклеточной жидкости часто приходится на почки, которые обеспечивают выделение соли и воды соответственно их поступлению, поддерживая состояние гомеостаза.

При обсуждении регуляции объема внеклеточной жидкости также следует учитывать факторы, регулирующие в ней содержание NaCl. Поскольку изменение содержания NaCl приводит к изменению объема, данный процесс регулируется системой механизма жажды и антидиуретического гормона (АДГ). При нормальной работе этой системы изменение содержания NaCl во внеклеточной жидкости соответствует изменениям содержания в ней воды, поэтому

осмолярность и концентрация натрия во внеклеточной жидкости поддерживаются на относительно постоянном уровне.

СООТВЕТВИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ ИОНОВ НАТРИЯ С МОЧОЙ ИХ ПОСТУПЛЕНИЮ

Важным общим гомеостатическим принципом регуляции выделения натрия и большинства других электролитов является соответствие выделения вещества его поступлению.

Для поддержания жизнедеятельности организма необходима регуляция процесса выделения поступившего в организм натрия с высокой точностью и в течение продолжительного времени. В связи с этим, несмотря на отклонения, которые приводят к значительным изменениям функций почек, равновесие между поступившим в организм натрием и его выделением с мочой обычно восстанавливается в течение нескольких суток.

Если нарушения функции почек незначительны, поддержание равновесия для натрия может достигаться в основном за счет внутривнепочечных механизмов при минимальном изменении объема внеклеточной жидкости или других системных изменений. Однако при тяжелых нарушениях функций почек, когда возможности всех внутривнепочечных механизмов исчерпаны, коррекция должна осуществляться с помощью системных изменений, например путем изменений артериального давления, гормонального фона, тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Подобные изменения с позиций гомеостаза являются чрезвычайно опасными, т.к. влияют на весь организм в целом и в случае долгосрочного характера способны оказывать повреждающее действие.

Например, поражение почек может привести к повышению артериального давления, что, в свою очередь, способствует поддержанию выделения натрия в норме. Высокое артериальное давление на протяжении длительного периода времени может вызвать повреждение кровеносных сосудов, сердца и других органов. Тем не менее подобная компенсация необходима, поскольку дисбаланс между поступлением электролита и его выделением способен быстро приводить к накоплению или потере данного вещества и жидкости в течение нескольких суток, вызывая нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, вмешательство системных адаптивных механизмов следует рассматривать в качестве необходимой меры, приводящей в соответствие поступление и выведение из организма электролитов и жидкости.

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ НАТРИЯ ИЗМЕНЕНИЕМ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ

Переменными, влияющими на выделение натрия и воды, являются клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция:

Выделение = Клубочковая фильтрация –
– Канальцевая реабсорбция.

СКФ в норме составляет около 180 л/сут, канальцевая реабсорбция — 178,5 л/сут, выделение мочи — 1,5 л/сут. Таким образом, незначительные колебания СКФ или канальцевой реабсорбции могут значительно менять выделительную функцию почек.

Например, увеличение СКФ на 5% (до уровня 189 л/сут) повысит объем мочи до 9 л/сут, что в отсутствие компенсации со стороны канальцев быстро приведет к катастрофическому изменению объема жидких сред. Подобно этому небольшие сдвиги канальцевой реабсорбции при отсутствии адаптивной коррекции СКФ также приведут к существенным изменениям объема мочи и выделения натрия почками. Канальцевая реабсорбция и СКФ регулируются, как правило, с высокой точностью, приводя выделение мочи в соответствие с поступлением воды и электролитов.

Даже при нарушениях СКФ или канальцевой реабсорбции изменения выделительной функции сводятся к минимуму благодаря компенсаторным механизмам. Когда, например, вследствие выраженной вазодилатации происходит значительное увеличение СКФ, что наблюдается при использовании некоторых препаратов или в случае сильной гипертермии, доставка NaCl в канальцы увеличивается. Это активирует в почках по крайней мере два компенсаторных механизма: (1) механизм увеличения канальцевой реабсорбции избытка натрия и хлора, попавших в первичную мочу, для достижения *гломеруло-тубулярного равновесия*; (2) механизм обратной связи, осуществляемый клетками плотного пятна, который вследствие увеличения концентрации NaCl в просвете дистальных канальцев вызывает сужение просвета приносящих артериол, обеспечивая возвращение СКФ к норме. Нарушения реабсорбции в проксимальных канальцах и петле Генле частично компенсируются с помощью тех же внутрипочечных механизмов обратной связи (см. главу 27).

Поскольку ни один из перечисленных механизмов не в состоянии полностью восстановить доставку нормального количества NaCl к дистальным канальцам, изменения СКФ или канальцевой реабсорбции способны привести к значительным сдвигам в выделении натрия и

воды с мочой. В этих случаях начинают действовать другие компенсирующие механизмы обратной связи, например изменения артериального давления или гормонального фона, которые в результате восстанавливают равновесие между выделением и поступлением натрия. Далее в этой главе мы рассмотрим содружественную работу систем, которые обеспечивают регуляцию содержания натрия, поддерживают баланс воды в организме и регулируют объем внеклеточной жидкости. Все перечисленные механизмы обратной связи регулируют выделение натрия и воды почками, изменяя либо СКФ, либо канальцевую реабсорбцию.

ПРЕССОРНЫЕ НАТРИЙУРЕЗ И ДИУРЕЗ В ПОДДЕРЖАНИИ БАЛАНСА НАТРИЯ И ВОДЫ

Влияние артериального давления на выделение натрия и воды (что называют, соответственно, *прессорным натрийурезом* и *прессорным диурезом*) — один из главных и эффективных механизмов поддержания водно-солевого баланса и объемов циркулирующей крови и внеклеточной жидкости. Этот механизм также играет важнейшую роль в долговременной регуляции системного артериального давления (см. главу 19).

При прессорном диурезе на фоне повышенного артериального давления происходит увеличение выделяемого объема мочи, а при прессорном натрийурезе на фоне повышенного давления возрастает выделение с мочой натрия.

Поскольку прессорные диурез и натрийурез обычно тесно взаимосвязаны, в дальнейшем мы будем использовать один термин — *прессорный натрийурез*.

На рис. 30–13 показано влияние артериального давления на выведение натрия с мочой. Обратите внимание, что острое повышение давления на 30–50 мм рт. ст. сопровождается увеличением концентрации натрия в 2–3 раза. Этот эффект не зависит от изменений активности симпатического отдела вегетативной нервной системы или содержания различных гормонов, например ангиотензина II, АДГ или альдостерона, поскольку прессорный натрийурез можно получить на препарате изолированной почки, где не действуют перечисленные факторы регуляции. При хроническом повышении артериального давления прессорный натрийурез существенно усиливается, т.к. высокое давление после небольшой задержки подавляет выделение ренина почкой, вследствие этого снижается выработка ангиотензина II и альдостерона. Прежде уже обсуждалось, что низкие уровни ангиотензина II и альдостерона тормозят реабсорбцию натрия в канальцах, усиливая прямую

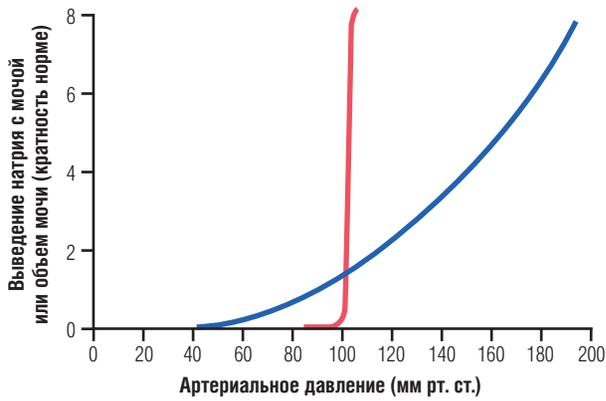


Рис. 30–13

Влияние острого повышения (синяя кривая) и хронического повышения (красная кривая) артериального давления на выделение мочи (прессорный натрийурез). Обратите внимание, что стойкое увеличение артериального давления сопровождается значительно большим выделением натрия с мочой, чем при резких скачках давления

эффект повышенного давления на увеличение выделения натрия и воды с мочой.

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ, РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ОБЪЕМА ЖИДКИХ СРЕД И УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Увеличение объема мочи, возникающее вследствие повышения артериального давления, является частью мощной системы регуляции, дей-

тельность которой направлена на поддержание баланса между поступлением и выделением жидкости (рис. 30–14). На рисунке приведен механизм регуляции артериального давления (его рассматривали в главе 19). Объем внеклеточной жидкости, объем крови, сердечный выброс, артериальное давление и объем выделяемой мочи, регулируемые каждый в отдельности, являются частями единой системы, функционирующей на основе механизма обратной связи.

При изменениях поступления натрия и жидкости механизм обратной связи способствует поддержанию баланса жидкости, сводит к минимуму изменения объема крови и внеклеточной жидкости, а также артериального давления.

1. Поступление жидкости (при условии, что данный процесс сопровождают ионы натрия), превышающее выделение мочи, приводит к временному накоплению жидкости в организме.
2. Пока поступление жидкости превышает выделение мочи, жидкость накапливается в плазме и межклеточном пространстве, вызывая увеличение объема внеклеточной жидкости. Далее будет показано, что благодаря механизму обратной связи увеличение этого объема незначительно.
3. Увеличение объема крови приводит к возрастанию среднего давления кровенаполнения.
4. Возрастание среднего давления кровенаполнения увеличивает градиент давления, обеспечивающего венозный возврат.

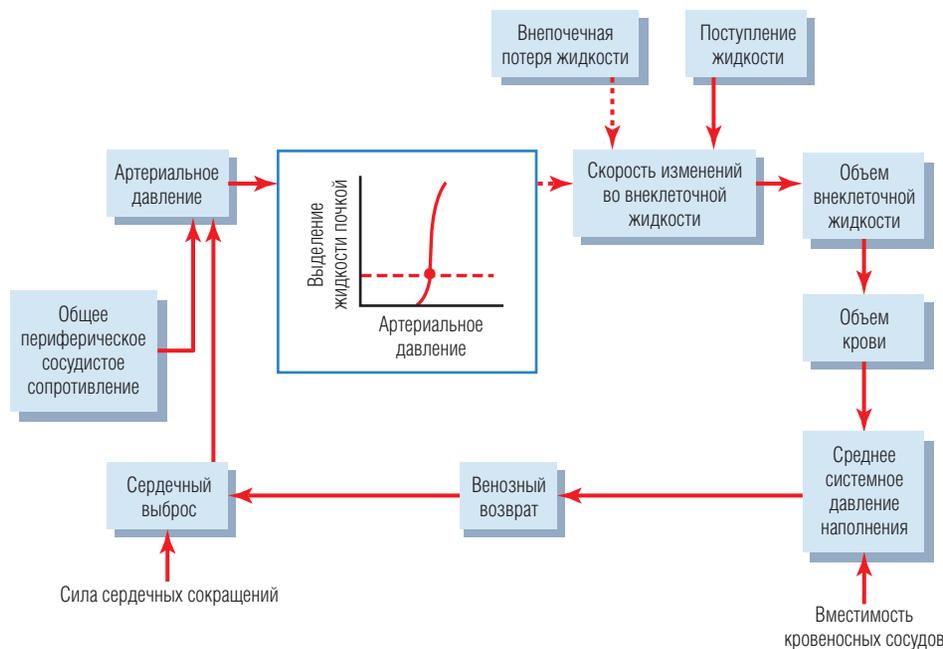


Рис. 30–14

Основной механизм обратной связи между почкой и жидкими средами организма, регулирующий объем крови, внеклеточной жидкости и артериальное давление. Сплошными линиями показаны положительные эффекты, пунктирными — отрицательные

5. Увеличение венозного возврата повышает сердечный выброс.
6. Повышенный сердечный выброс увеличивает артериальное давление.
7. Высокое артериальное давление увеличивает выделение мочи за счет прессорного диуреза, который графически характеризуется высокой крутизной нарастания: для увеличения выделения мочи в несколько раз достаточно лишь небольшое увеличение артериального давления.
8. Повышенное выделение воды уравновешивается ее поступлением в организм, чем создается препятствие для дальнейшего накопления жидкости.

Таким образом, регулирование объема жидких сред почками на основе механизма обратной связи предотвращает накопление соли и воды вследствие их избыточного поступления.

Пока почки функционируют нормально и прессорный диурез сохраняется, большие колебания поступления соли и воды сопровождаются лишь незначительными изменениями в объеме крови и внеклеточной жидкости, сердечного выброса и артериального давления. При поступлении жидкости ниже нормы происходят противоположные события. Появляется тенденция к снижению объема крови и внеклеточной жидкости, а также к снижению артериального давления. Даже небольшое снижение давления приводит к значительному сокращению объема выделяемой мочи.

Таким образом, баланс жидкости в организме поддерживается за счет минимальных изменений артериального давления, объема крови или внеклеточной жидкости. Способность такого механизма предотвращать изменения объема крови отражена на **рис. 30–15**: несмотря на выражен-



Рис. 30–15

Влияние изменений суточного поступления жидкости (воды и электролитов) на объем крови в организме. Отметим, что при изменениях поступления жидкости в диапазоне нормальных значений объем крови остается относительно постоянным (аппроксимированная кривая)

ные колебания суточного поступления воды и электролитов, объем крови меняется незначительно. Исключение составляют особые случаи, когда поступление воды становится настолько низким, что данный механизм не в состоянии компенсировать ее естественную убыль, развивающуюся вследствие испарения и других неизбежных потерь.

Как будет рассмотрено далее, у некоторых людей помимо внутрипочечных механизмов есть нервные и гормональные факторы, которые даже без существенного увеличения сердечного выброса или артериального давления способствуют повышению выделения ионов натрия для приведения в соответствие с повышенным поступлением их в организм. У лиц с повышенной чувствительностью к соли даже при умеренном потреблении натрия происходит значительное повышение артериального давления. При длительной (в течение нескольких лет) диете с высоким содержанием натрия подъем артериального давления возможен также у людей, не имевших ранее повышенной чувствительности к соли. Прессорный натрийурез представляет собой важный способ поддержания баланса между потреблением натрия и его выделением с мочой в случае повышения артериального давления.

ТОЧНОСТЬ РЕГУЛЯЦИИ ОБЪЕМА КРОВИ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Внимательное изучение **рис. 30–14** позволяет понять, почему, несмотря на значительные изменения в суточном поступлении жидкости, объем крови почти всегда постоянен. Причина заключается в следующем: (1) небольшое изменение объема крови оказывает выраженное влияние на сердечный выброс; (2) небольшое изменение сердечного выброса сильно изменяет артериальное давление; (3) незначительное изменение артериального давления оказывает сильное влияние на объем выделенной мочи. Перечисленные факторы в совокупности позволяют с помощью механизма обратной связи эффективно воздействовать на объем крови.

Те же механизмы действуют при кровопотере. В этом случае падение артериального давления с помощью нервных и гормональных факторов усиливает задержку жидкости почками. Вместе с этим происходят процессы, направленные на восстановление количества эритроцитов и восполнение белков плазмы. Если объем форменных элементов крови остается на низком уровне, что происходит, например, при дефиците эритропоэтина или других необходимых для формирования эритроцитов факторов, восстановление объема крови, несмотря на низкий гематокрит, происходит за счет плазмы.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ МЕЖДУ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМОЙ И МЕЖКЛЕТОЧНЫМ ПРОСТРАНСТВОМ

Регуляция объема крови и внеклеточной жидкости обычно осуществляется совместно (см. **рис. 30–14**). Поступившая жидкость сначала попадает в кровь, затем быстро распределяется в межклеточном пространстве и плазме, в результате регуляция объемов крови и внеклеточной жидкости происходит одновременно. Тем не менее при некоторых обстоятельствах процесс распределения жидкости может существенно меняться.

Главные факторы, способствующие накоплению жидкости в межклеточном пространстве: (1) *высокое гидростатическое давление в капилляре*; (2) *низкое коллоидно-осмотическое давление плазмы крови*; (3) *повышенная проницаемость капилляров*; (4) *нарушение лимфооттока* (см. **главу 25**). При всех этих условиях в межклеточном пространстве распределяется большой объем внеклеточной жидкости.

На **рис. 30–16** отображено распределение жидкости между межклеточным пространством и сосудистой системой в норме и при развитии отеков. Избыток жидкости, в небольшом количестве поступившей в плазму или задержанной почками, увеличивает объем крови на 20–30%, остальная же ее часть переходит в межклеточное пространство. При повышении объема внеклеточной жидкости более чем на 30–50% почти весь дополнительный объем поступает в межклеточное пространство, в плазме же остается лишь небольшая часть. Это происходит после того, как давление межклеточной жидкости становится выше атмосферного. Податливость тка-



Рис. 30–16

Соотношение между объемом внеклеточной жидкости и объемом крови. В норме наблюдается почти линейная зависимость, при значительном повышении объема внеклеточной жидкости увеличение объема крови не происходит, а избыточная внеклеточная жидкость распределяется в межклеточном пространстве, приводя к развитию отеков

ней в норме низкая, но вследствие отрицательного давления в тканях податливость растет, в результате большое количество жидкости беспрепятственно, не меняя уровня гидростатического давления, поступает в межклеточное пространство. Другими словами, из-за нарастания давления межклеточной жидкости способность тканей противостоять развитию отеков теряется и ткани становятся более податливыми.

Таким образом, при нормальных условиях межклеточное пространство действует как резервуар для сброса избытка жидкости, объем которого иногда возрастает с 10 до 30 л, что и вызывает отек. Факторы, способствующие отеку, рассмотрены в **главе 25**. Следует отметить, что данный механизм играет роль своеобразного клапана, «открытие» которого препятствует переполнению кровеносного русла и защищает сердечно-сосудистую систему от опасной перегрузки, приводящей к развитию отека легких и сердечной недостаточности.

В итоге регуляция объемов крови и внеклеточной жидкости зачастую осуществляется одновременно. Количественное распределение жидкости зависит как от особенностей кровообращения и свойств межклеточного пространства, так и от динамики перемещения жидкости через мембраны капилляров.

НЕРВНЫЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЛИЯНИЯ НА РЕГУЛЯЦИЮ ПОЧКАМИ ОБЪЕМА ЖИДКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА

В **главах 27 и 28** мы рассматривали нервные и гормональные механизмы, которые влияют на СКФ и канальцевую реабсорбцию, а следовательно, и на выделение почками соли и воды. Влияние данных механизмов обычно согласуется с прессорными натрийурезом и диурезом, поэтому механизмы становятся более эффективными и сводят к минимуму изменения объемов крови, внеклеточной жидкости и артериального давления, которые возникают в ответ на постоянно присутствующие стимулы. Тем не менее нарушения функций почек и различные нервные и гормональные факторы, оказывающие влияние на деятельность почек, способны приводить к значительным изменениям уровня артериального давления и объемов жидких сред, что будет изложено далее.

РОЛЬ СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Почки обильно иннервированы симпатическим отделом вегетативной нервной системы, поэто-

му изменение его активности способно оказывать существенное влияние на выделение воды и натрия, а при некоторых состояниях — и на регуляцию объема внеклеточной жидкости.

Например, при уменьшении объема крови вследствие кровотечения происходит снижение давления в сосудах малого круга кровообращения. Это способствует рефлекторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и в итоге приводит к возбуждению почечных симпатических нервов, снижающих выделение воды и натрия посредством: (1) сужения артериол почек, приводящего к снижению СКФ; (2) повышения реабсорбции соли и воды в канальцах; (3) активации выделения почкой ренина и повышения образования ангиотензина II и альдостерона, способствующих усилению канальцевой реабсорбции.

Таким образом, для снижения системного артериального давления достаточно лишь уменьшить объем циркулирующей крови. Дальнейшая активация симпатического отдела вегетативной нервной системы происходит вследствие уменьшения растяжения стенок каротидного синуса и дуги аорты, где расположены барорецепторы. Эти рефлексы играют важную роль в быстром восстановлении объема крови, например при острой кровопотере. Рефлекторное торможение симпатических нервов, иннервирующих почки, также может способствовать быстрому удалению из кровеносного русла избытка жидкости, поступившей в кровь в результате употребления пищи с высоким содержанием воды и соли.

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНА II В РЕГУЛЯЦИИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Ангиотензин II является одним из факторов, оказывающих значительное влияние на выделение натрия. Между поступлением натрия и жидкости в организм и образованием ангиотензина II имеется обратная зависимость. Другими словами, при поступлении в организм избыточного количества натрия секреция ренина снижается, приводя к уменьшению образования ангиотензина II. Поскольку ангиотензин II существенно влияет на увеличение канальцевой реабсорбции (см. главу 28), снижение его уровня уменьшает реабсорбцию натрия и воды. В итоге увеличение объема внеклеточной жидкости и повышение артериального давления минимальны.

И наоборот, при поступлении небольшого количества натрия высокий уровень ангиотензина II вызывает задержку натрия и воды и противостоит снижению артериального давления, происходящему в отсутствие этого механизма. Таким образом, изменения активности ренин-ангиотензиновой системы значительно усиливают механизм прессорного натрийуреза, ста-

билизируя артериальное давление и объем жидких сред организма.

Изменение содержания ангиотензина II играет важную роль в регуляции прессорного натрийуреза. На рис. 30–17 показано влияние ангиотензина II на прессорный натрийурез. В норме, когда ангиотензин II участвует в регуляции натрийуреза в полном объеме, кривая прессорного диуреза отличается высокой крутизной. Таким образом, при увеличении поступления натрия в организм достаточно лишь небольшого изменения артериального давления, чтобы его выделение возросло.

При невозможности уменьшить уровень ангиотензина II в плазме в ответ на повышенное поступление натрия (кривая высокого уровня ангиотензина II) у некоторых пациентов с артериальной гипертонией и нарушенной способностью почек к снижению секреции ренина и образования ангиотензина II крутизна кривой натрийуреза не так велика. У таких больных при повышении поступления натрия для его выделения и поддержания баланса необходимо увеличить артериальное давление на существенно большую величину. Например, в норме у большинства людей 10-кратное увеличение поступления натрия повышает артериальное давление лишь на несколько миллиметров ртутного столба, тогда как в случае невозможности снизить образование ангиотензина II в ответ на такое же избыточное поступление натрия давление повышается на 50 мм рт. ст.

Итак, невозможность подавлять образование ангиотензина II при избыточном поступлении натрия снижает натрийурез, при этом артериальное давление становится высокочувствительным к изменениям поступления натрия (см. главу 19).

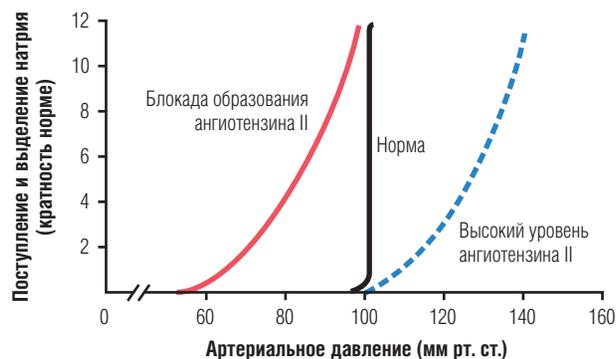


Рис. 30–17

Влияние чрезмерного образования ангиотензина II или блокады его образования на прессорный натрийурез. Отметим, что высокий уровень образования ангиотензина II делает кривую натрийуреза более полой. При этом артериальное давление становится высокочувствительным к изменениям поступления натрия. Блокада образования ангиотензина II смещает кривую прессорного натрийуреза в сторону более низких значений артериального давления

В клинической практике большое значение имеют препараты, блокирующие влияние ангиотензина II, т.к. они улучшают способность почек выделять натрий и воду. При блокаде образования ангиотензина II ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (см. **рис. 30–17**) или использования антагонистов рецептора ангиотензина II кривая прессорного натрийуреза сдвигается в сторону низкого давления, что помогает почкам выделять необходимое количество натрия. Сдвиг кривой натрийуреза лежит в основе гипотензивной терапии пациентов с артериальной гипертонией с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецептора ангиотензина II.

Чрезмерное образование ангиотензина II обычно не приводит к значительному увеличению объема внеклеточной жидкости, поскольку повышенное артериальное давление нейтрализует задержку натрия, вызванную ангиотензином II. Несмотря на то что ангиотензин II является веществом, способным задерживать натрий и воду в организме, колебания его концентрации в крови не сопровождаются значительными изменениями объема крови или внеклеточной жидкости, но только в отсутствие нарушений сердечной или почечной деятельности. Когда уровень ангиотензина II в плазме значительно увеличивается, например при ренинсекретирующих опухолях почек, происходит задержка натрия и воды почками, а также наблюдается небольшое увеличение объема внеклеточной жидкости. При возрастании артериального давления быстро увеличивается выделение воды и натрия почками, одновременно ангиотензин II приводит к задержке выделения натрия и воды. Баланс между поступлением и выделением натрия с мочой восстанавливается в результате повышения давления. И наоборот, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокирующего образование ангиотензина II, вызывает потерю воды и натрия. Однако данный эффект быстро компенсируется снижением артериального давления, и процесс выделения натрия возвращается к норме. При ослаблении сердечной деятельности или наличии заболевания сердца его насосная функция не способна увеличить артериальное давление настолько, чтобы преодолеть задержку натрия, вызванную высоким содержанием ангиотензина II. Повышенное содержание натрия и опосредованная этим задержка воды могут привести к *хронической сердечной недостаточности*. В подобной ситуации блокада синтеза ангиотензина II незначительно снижает задержку натрия и воды, препятствуя увеличению объема внеклеточной жидкости.

РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА В РЕГУЛЯЦИИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия, особенно в корковом отделе собирательных трубочек. Повышенная реабсорбция натрия связана

также с увеличением реабсорбции воды и секреции калия, поэтому совокупный эффект действия альдостерона заключается в сохранении почками натрия и воды и увеличении секреции ионов калия в мочу.

Функция альдостерона в регуляции баланса натрия связана с тем же механизмом, что и у ангиотензина II. Другими словами, с уменьшением поступления натрия повышенный уровень ангиотензина II стимулирует секрецию альдостерона, что, в свою очередь, способствует уменьшению выделения натрия с мочой и поддержанию баланса натрия. И наоборот, при поступлении натрия в большом количестве подавление образования альдостерона снижает канальцевую реабсорбцию, что позволяет почкам выделять значительное количество натрия. Таким образом, изменения образования альдостерона действуют механизму прессорного натрийуреза в поддержании баланса натрия при различном поступлении соли в организм.

В случае длительной гиперсекреции альдостерона почки «ускользают» из-под его влияния. Несмотря на способность альдостерона значительно влиять на реабсорбцию натрия, при инфузии большого количества гормона или в результате его чрезмерного образования (например, при опухоли надпочечника — синдроме Кона) увеличение реабсорбции и уменьшение содержания натрия в моче носят временный характер. Через 1–3 сут в результате задержки натрия и воды объем внеклеточной жидкости возрастает на 10–15%, одновременно приводя к увеличению артериального давления. Когда артериальное давление достигнет достаточного уровня, почки «ускользают» из-под влияния альдостерона, задержка натрия и воды прекращается и количество натрия, выделенного с мочой, приходит в соответствие с поступлением, несмотря на постоянно высокий уровень альдостерона. Основными причинами такого «ускользания» являются прессорные натрийурез и диурез, которые происходят при увеличении артериального давления.

У пациентов с надпочечниковой недостаточностью и снижением секреции альдостерона (болезнь Аддисона) повышается выделение натрия и воды, а объем внеклеточной жидкости снижается и наблюдается тенденция к понижению артериального давления. При полном отсутствии альдостерона снижение объема может стать выраженным, если ограничить поступление жидкости и соли с пищей, компенсирующих потери этих веществ с мочой.

РОЛЬ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА В РЕГУЛЯЦИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЧКАМИ ВОДЫ

АДГ позволяет почкам формировать небольшой объем концентрированной мочи, выделяя при этом необходимое количество соли (см.

главу 29). Действие АДГ особенно важно в условиях водной депривации, сопровождающейся значительным увеличением уровня АДГ в плазме, что, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию воды почками, содействуя минимальным изменениям объема внеклеточной жидкости и артериального давления. Отсутствие поступления воды в течение 24–48 час приводит лишь к незначительному уменьшению объема внеклеточной жидкости и артериального давления.

Если эффект АДГ заблокирован лекарственным препаратом, препятствующим реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках, такой же по продолжительности период водной депривации приведет к существенному снижению перечисленных ранее показателей. И наоборот, при избыточном количестве внеклеточной жидкости *низкое содержание АДГ* снижает реабсорбцию воды почками, что способствует освобождению организма от избыточного объема жидкости.

Избыточная секреция АДГ обычно способствует лишь небольшому увеличению объема внеклеточной жидкости, в которой, однако, концентрация натрия резко снижена. Несмотря на то что АДГ участвует в регуляции объема внеклеточной жидкости, чрезмерное количество этого гормона редко вызывает значительное увеличение артериального давления или объема внеклеточной жидкости. Инфузия большого количества АДГ лабораторным животным первоначально вызывает задержку воды почками, которая сопровождается увеличением объема внеклеточной жидкости на 10–15%. Поскольку в ответ на это повышение объема возрастает артериальное давление, большая часть избытка жидкости выделяется благодаря механизму прессорного диуреза. Увеличение артериального давления также вызывает прессорный натрийурез и потерю натрия из внеклеточной жидкости. Через несколько дней после начала инфузии АДГ объемы крови и внеклеточной жидкости повышаются не более чем на 5–10%, а артериальное давление — менее чем на 10 мм рт. ст. Это также наблюдается у пациентов с *синдромом гиперсекреции АДГ*, при котором уровень гормона может возрастать в несколько раз.

Таким образом, повышение уровня АДГ не влечет за собой значительного увеличения объема жидких сред или артериального давления, хотя *высокое содержание АДГ способствует значительному снижению внеклеточной концентрации ионов натрия*. Причиной этого служит повышенная реабсорбция воды, что приводит к выведению внеклеточной жидкости и уменьшению в ней концентрации натрия. В то же время из-за увеличения объема внеклеточной жидкости происходит незначительное возрастание артериального давления, которое вследствие прессорного натрийуреза приводит к выведению натрия из внеклеточной жидкости в мочу.

У больных, организм которых потерял способность выделять АДГ из-за поражения супра-

оптического ядра, объем мочи может увеличиться по сравнению с нормой в 5–10 раз. Почти всегда потеря жидкости для поддержания водного баланса компенсируется всасыванием воды в желудочно-кишечном тракте. Ограничение доступа к воде при отсутствии АДГ может привести к значительному снижению объема крови и артериального давления.

РОЛЬ ПРЕДСЕРДНОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В РЕГУЛЯЦИИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

До сих пор мы в основном обсуждали роль натрия и гормонов, задерживающих жидкость в организме, однако свой вклад в регуляцию объема внеклеточной жидкости способны вносить и другие натрийуретические гормоны. Наиболее важный из них — *предсердный натрийуретический пептид* (ПНУП), выделяемый миокардом предсердий. Стимулом для его выделения является растяжение предсердий вследствие увеличения объема крови. ПНУП сразу после выделения попадает в кровь, немного увеличивая СКФ и снижая реабсорбцию натрия в собирательных протоках. Такие эффекты ПНУП ведут к увеличению выделения соли и воды почками, что способствует компенсации избытка жидкости в организме.

Изменение уровня ПНУП при различных отклонениях, например при увеличении поступления натрия и воды, по-видимому, сводит колебания объема крови до минимума. Тем не менее чрезмерная выработка или полное отсутствие ПНУП не вызывают значительных изменений объема крови, поскольку подобные влияния легко преодолеваются благодаря прессорному натрийурезу. Например, инфузия большого количества ПНУП сначала способствует увеличению выделения воды и соли и небольшому снижению объема крови. Однако менее чем через сутки этот эффект нейтрализуется вследствие небольшого падения артериального давления, и объем выделяемой мочи восстанавливается до нормальных значений, несмотря на присутствие ПНУП в плазме.

КОМПЛЕКСНЫЕ РЕАКЦИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ НАТРИЯ

Роль других систем, в норме участвующих в регуляции выделения натрия и воды, может быть выявлена путем оценки гомеостатических реакций в ответ на возрастание поступления натрия с пищей. Как уже обсуждалось, почки обладают удивительной способностью регулировать выделение соли и воды соответственно их поступ-

лению, которое варьирует в пределах от 0,1 до 10 нормальных значений.

Поступление большого количества натрия подавляет деятельность антидиуретических систем и активирует работу натрийуретических систем. Когда поступление натрия возрастает, его выделение сначала немного запаздывает. Это вызывает небольшое увеличение общего количества натрия в организме, которое приводит к незначительному повышению объема внеклеточной жидкости.

Увеличение объема внеклеточной жидкости является фактором активации механизмов, которые увеличивают выделение натрия из организма.

1. *Активация рефлексов от рецепторов растяжения (рецепторов низкого давления), расположенных в правом предсердии и сосудах легких.* Импульсация от рецепторов растяжения поступает в ствол мозга, что в итоге снижает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы, способствующее увеличению реабсорбции натрия в канальцах. Этот механизм наиболее важен в первые часы после увеличения поступления воды и соли в организм.
2. *Подавление образования ангиотензина II,* обусловленное высоким артериальным давлением и увеличением объема внеклеточной жидкости, устраняет усиление канальцевой реабсорбции, которое вызывает ангиотензин II в норме. Снижение количества ангиотензина II уменьшает и секрецию альдостерона, приводя таким образом к дальнейшему снижению реабсорбции натрия.
3. *Активация системы натрийуреза,* особенно ПНУП, вносит вклад в дальнейшее усиление выделения натрия. Таким образом, активация систем натрийуреза и подавление механизмов, удерживающих воду и натрий в организме, при росте поступления натрия ведут к увеличению его выделения с мочой. В случае низкого уровня потребления натрия наблюдается обратная картина.
4. *Небольшое повышение артериального давления,* вызванное увеличением объема крови, может быть связано с резким увеличением потребления натрия. Это приводит к повышению выделения натрия за счет прессорного натрийуреза. Как уже обсуждалось ранее, если нервные, гормональные и внутрипочечные механизмы действуют эффективно, повышения артериального давления может не произойти даже при значительном увеличении поступления натрия в течение нескольких дней. Однако, если такая ситуация сохраняется в течение нескольких месяцев или лет, возможно менее эффективное выделение натрия в результате поражения почек. В этом

случае поддержанию баланса натрия способствует прессорный натрийурез, для запуска которого происходит повышение артериального давления.

УСЛОВИЯ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЗНАЧИТЕЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ОБЪЕМА КРОВИ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Несмотря на наличие мощных механизмов регуляции, которые обеспечивают поддержание объема крови и внеклеточной жидкости на достаточно постоянном уровне, существует патология, при которой могут происходить значительные изменения обоих объемов. Эта патология почти целиком основана на изменениях гемодинамики.

УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА КРОВИ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью объем крови может возрасти на 15–20%, а внеклеточной жидкости — более чем на 200%. Понять причину таких изменений возможно, вновь обратившись к **рис. 30–14**. При сердечной недостаточности сначала снижается сердечный выброс, затем следует снижение артериального давления. Это активирует многие механизмы, деятельность которых направлена на задержку натрия. Особенно значима роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кроме того, низкое артериальное давление само по себе способствует задержке натрия и воды. Задержка жидкости — это попытка организма восстановить нормальные значения артериального давления и сердечного выброса.

При слабовыраженной сердечной недостаточности увеличение объема крови способно восстановить артериальное давление, сердечный выброс и выделение натрия практически до нормы, поддерживая на должном уровне насосную функцию сердца. Однако при выраженной патологии достичь такого уровня артериального давления, который обеспечит восстановление объема выделяемой мочи, не удастся. В этой ситуации почки продолжают задерживать жидкость и возникает гемодинамический застой, который, если не предпринять соответствующих мер, приведет к смерти пациента вследствие отека легких.

При кардиомиопатии, заболеваниях клапанного аппарата и врожденных пороках сердца важную роль в компенсации нарушений кровообращения играет увеличение объема крови, что

даже при ослабленном сердце приводит к восстановлению сердечного выброса и артериального давления до величин, достаточных для поддержания жизнедеятельности.

УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА КРОВИ ВСЛЕДСТВИЕ ВОЗРАСТАНИЯ ЕМКОСТИ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Любое состояние, при котором увеличивается емкость сосудистой системы, также будет причиной увеличения объема крови. Увеличение емкости сосудов сначала сопровождается снижением среднего системного давления наполнения (см. рис. 30–14), ведущего к снижению сердечного выброса и артериального давления. Падение давления вызывает задержку натрия и воды до тех пор, пока объем крови не возрастет настолько, что заполнит дополнительную емкость.

Во время беременности увеличивается емкость сосудов матки, плаценты и других гиперплазированных органов, в результате объем крови обычно возрастает на 15–25%. Аналогично у пациентов с варикозной болезнью в расширенных венах нижних конечностей может иногда скапливаться дополнительно до 1 л крови. В таких случаях почки задерживают воду и соли до тех пор, пока давление в кровеносной системе не возрастет до необходимого уровня, при котором почки будут способны поддерживать баланс жидкости в организме.

СОСТОЯНИЯ, СОПРОВОЖДАЕМЫЕ ЗНАЧИТЕЛЬНЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ ОБЪЕМА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ И НОРМАЛЬНЫМ ОБЪЕМОМ КРОВИ

При некоторых состояниях объем внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а объем крови поддерживается на нормальном уровне или даже слегка уменьшается. Эти состояния обычно вызваны утечкой жидкости и белка в межклеточное пространство, что способствует некоторому снижению объема крови. Реакция почек на такие условия подобна той, которая возникает после кровотечения: почки задерживают выделение соли и жидкости в попытке вернуть объем крови к норме. Тем не менее большая часть дополнительной жидкости переходит в межклеточное пространство, вызывая в дальнейшем развитие отеков.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Общие механизмы, которые ведут к развитию внеклеточных отеков, рассмотрены в главе 25. В клинике одной из частых причин отеков является нефротический синдром. При этом состоянии

из-за высокой проницаемости мембран клубочковых капилляров белки плазмы попадают в мочу в большом количестве. За сутки потери могут составлять от 30 до 50 г белка, причем концентрация его в плазме падает, составляя иногда менее 30% нормы. В результате коллоидно-осмотическое давление плазмы снижается, фильтрация жидкости в капиллярах всех органов и тканей увеличивается, что, в свою очередь, вызывает отек и уменьшает объем плазмы.

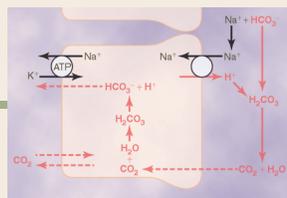
Задержка натрия почками в случае нефротического синдрома обусловлена многими механизмами, запуск которых происходит вследствие утечки белка и жидкости из плазмы в межклеточное пространство, включая активизацию различных систем задержки натрия (например, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Почки продолжают удерживать натрий и воду, пока объем плазмы не восстановится почти до нормы. Тем не менее вследствие большой задержки натрия и воды снижается концентрация белков в плазме, что способствует еще большей утечке жидкости в ткани. В итоге происходит значительная задержка воды почками и наблюдается развитие массивных отеков, которые исчезают лишь после назначения терапии, направленной на восстановление содержания белков в плазме.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

При циррозе печени происходят те же изменения, что и при нефротическом синдроме. Кроме этого, при циррозе печени наблюдается выраженное снижение концентрации белка в плазме, обусловленное гибелью гепатоцитов, в результате способность печени синтезировать белки уменьшается. Цирроз печени сопровождается значительной пролиферацией фиброзной ткани в паренхиме, что оказывает существенное препятствие кровотоку по портальной системе. Это приводит к повышению гидростатического давления в печеночных капиллярах, что способствует накоплению жидкости и белков в брюшной полости, называемому *асцитом*. Как только жидкость и белок покинут сосудистое русло, со стороны почек возникает ответная реакция, механизм которой подобен таковому при других состояниях на фоне снижения объема плазмы. Другими словами, почки продолжают задерживать соль и воду в организме до тех пор, пока не будут восстановлены нормальные объем плазмы и артериальное давление. В некоторых случаях при циррозе печени объем плазмы может даже превышать норму из-за повышения емкости сосудистого русла: высокое давление в портальной системе вызывает растяжение сосудов, и происходит увеличение их объема.

Литература

- Alexander RT, Dimke H, Cordat E. Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? *Am J Physiol Renal Physiol* 305:F229, 2013.
- Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflugers Arch* 458:39, 2009.
- Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The regulation of renal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis* 18:77, 2011.
- Cowley AW Jr. Long-term control of arterial pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Ferre S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. *Kidney Int* 82:1157, 2012.
- Giebisch G, Hebert SC, Wang WH. New aspects of renal potassium transport. *Pflugers Arch* 446:289, 2003.
- Guyton AC. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252:1813, 1991.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2:2393, 2012.
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 33:257, 2013.
- Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W. Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. *Physiol Rev* 85:319, 2005.
- Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 16:15, 2005.
- Rodan AR, Cheng CJ, Huang CL. Recent advances in distal tubular potassium handling. *Am J Physiol Renal Physiol* 300:F821, 2011.
- Rossier BC, Staub O, Hummler E. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett* 587:1929, 2013.
- Wall SM. Recent advances in our understanding of intercalated cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:480, 2005.
- Wang WH, Giebisch G. Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. *Pflugers Arch* 458:157, 2009.
- Weiner ID. Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. *Semin Nephrol* 33:265, 2013.
- Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol* 33:215, 2013.
- Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation* 126:2880, 2012.
- Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 28:120, 2008.
- Young DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 255:F811, 1988.



Регуляция кисотно-щелочного равновесия

Механизмы регуляции содержания ионов водорода (H^+), или *протонов*, в организме во многом сходны с поддержанием баланса других ионов. Например, необходимо соответствие между поступлением и образованием ионов H^+ и выделением их из организма. Почкам принадлежит ведущая роль в выведении ионов H^+ из организма. Точная регуляция содержания ионов H^+ во внеклеточной жидкости заключается не только в выделении их почками. В организме существует много буферных систем, благодаря которым концентрация ионов H^+ в жидких средах поддерживается на нормальном уровне; в них вовлечены системы крови, органов дыхания и процессы, происходящие на уровне клетки.

В этой главе обсуждается роль различных факторов, которые вносят вклад в поддержание определенной концентрации ионов H^+ . Особая роль отводится секреции и реабсорбции ионов H^+ в почечных канальцах, а также образованию и выделению почками ионов гидрокарбоната (HCO_3^-), поскольку эти вещества в основном определяют состояние кислотно-щелочного равновесия в жидких средах.

ТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ ВОДОРОДА

Точная регуляция концентрации ионов H^+ имеет большое значение, поскольку концентрация этих ионов влияет на деятельность почти всех ферментных систем организма. Таким образом, изменение концентрации ионов H^+ затрагивает практически все клетки и функции организма.

По сравнению с концентрацией других ионов концентрация ионов H^+ в жидких средах в норме поддерживается на низком уровне. Например, концентрация ионов натрия (Na^+) во внеклеточной жидкости (142 мэкв/л) почти в

3,5 млн раз выше, чем содержание ионов H^+ (в среднем 0,00004 мэкв/л). Границы нормальных значений для ионов H^+ также составляют 1/10⁶ часть от диапазона колебаний ионов Na^+ , поэтому для поддержания многочисленных клеточных функций необходимо регулировать содержание ионов H^+ с высокой точностью.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ

Ион H^+ является составной частью молекулы водорода. Молекулы, способные диссоциировать с образованием ионов H^+ , называют *кислотами*. Пример такого соединения — соляная кислота (HCl), которая диссоциирует в воде на ион H^+ и ион хлора (Cl^-). Подобная диссоциация происходит и с молекулой угольной кислоты (H_2CO_3), в результате образуются ион H^+ и ион HCO_3^- .

Основаниями называют ионы или молекулы, которые способны связывать ион H^+ . Например, основанием можно считать ион HCO_3^- , т.к. он способен объединиться с ионом H^+ и образовать H_2CO_3 . Ион фосфата HPO_4^{2-} также является основанием: присоединяя ион H^+ , он образует ион фосфата $H_2PO_4^-$. Белки в организме функционируют также в качестве оснований, поскольку несут в себе отрицательный заряд и легко связывают ионы H^+ . Наиболее важными из них являются гемоглобин эритроцитов и внутриклеточные белки.

Термины *основания* и *щелочи* часто используют как синонимы. *Щелочью* является молекула, в состав которой входит один или несколько щелочных металлов — натрий, калий, литий и др., а также такое сильное основание, как, например, гидроксильный ион (OH^-). Часть этих молекул, представленная основанием, быстро реагирует с ионами H^+ , связывая их в растворе,

поэтому щелочи относят к типичным основаниям. Недостаток ионов H^+ в жидких средах называют *алкалозом*, а избыток — *ацидозом*.

Сильные и слабые кислоты и основания. Сильная кислота быстро диссоциирует, образуя раствор с высоким содержанием ионов H^+ . Примером является HCl . Слабые кислоты диссоциируют в меньшей степени, поэтому концентрация ионов H^+ в растворе не так велика, как, например, у H_2CO_3 . Сильным основанием считается соединение, активно и быстро взаимодействующее с ионами H^+ , нейтрализуя их в растворе. Типичный пример — ион OH^- , который реагирует с ионом H^+ , образуя воду (H_2O). Типичное слабое основание — ион HCO_3^- , поскольку он связывается с ионом H^+ менее активно, чем ион OH^- . В регуляции кислотно-щелочного равновесия принимают участие в основном слабые кислоты и основания. Наиболее важными соединениями, которые далее рассмотрены подробно, являются кислота H_2CO_3 и основание HCO_3^- .

Концентрация ионов H^+ и pH жидких сред организма в норме, при ацидозе и алкалозе. Нормальное содержание ионов H^+ в плазме составляет приблизительно 0,00004 мэкв/л (40 нэкв/л). Диапазон отклонений от этого значения в норме не превышает 3–5 нэкв/л, однако в особых случаях концентрация может снижаться до 10 нэкв/л и возрастать до 160 нэкв/л, не вызывая гибели организма.

Поскольку концентрация ионов H^+ в норме низка и большое количество цифр после запятой выглядит громоздко, концентрацию ионов H^+ в эквивалентах на литр принято выражать в логарифмическом виде, обозначая как pH:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+].$$

Например, нормальная концентрация ионов H^+ — 40 нэкв/л (0,00000004 экв/л). Следовательно, значение pH в норме:

$$pH = -\log [0,00000004] = 7,4.$$

Из формулы следует, что pH обратно пропорционален концентрации ионов H^+ . Следовательно, низкий уровень pH соответствует высокому содержанию ионов H^+ , а высокий уровень pH, наоборот, свидетельствует о низком содержании ионов H^+ .

В норме pH артериальной крови равен 7,4, тогда как pH венозной крови и тканевой жидкости — почти 7,35, что происходит вследствие накопления дополнительного количества двуокси углерода (CO_2), выделяемой тканями в виде H_2CO_3 (табл. 31–1). В норме pH артериальной крови равен 7,4, значения ниже этой величины считают *ацидозом*, а выше — *алкалозом*.

Табл. 31–1

Концентрация ионов H^+ и pH различных биологических жидкостей

Биологическая жидкость	Концентрация ионов H^+ (мэкв/л)	pH
Внеклеточная		
артериальная кровь	$4,0 \times 10^{-5}$	7,40
венозная кровь	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
межклеточная	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
Внутриклеточная	от $1,0 \times 10^{-3}$ до $4,0 \times 10^{-5}$	6,0–7,4
Моча	от $3,0 \times 10^{-2}$ до $1,0 \times 10^{-5}$	4,5–8,0
Желудочный сок	160	0,8

Предельные значения pH, при которых человек может выжить в течение нескольких часов, составляют 6,8 и 8,0 соответственно.

Внутри клеток pH обычно немного ниже, чем в плазме, поскольку в результате обменных процессов образуются кислые продукты, в особенности H_2CO_3 . pH внутри клеток в зависимости от их типа соответствует значениям от 6,0 до 7,4. Гипоксия тканей и слабый кровоток способны вызывать накопление кислот и снижать уровень pH в клетке.

pH мочи может меняться от 4,5 до 8,0 в зависимости от кислотно-щелочного равновесия внеклеточной жидкости. Основная роль почек в коррекции нарушений концентрации ионов H^+ в этой жидкости, осуществляемая путем выделения с различной интенсивностью кислот и оснований, будет рассмотрена далее. Примером жидкости с самым низким значением pH служит желудочный сок, вырабатываемый париетальными клетками слизистой желудка (см. главу 65). Значение pH в этих клетках — почти в 4 млн раз выше, чем в плазме, и составляет 0,8.

Далее обсудим регуляцию содержания ионов H^+ во внеклеточной жидкости.

СИСТЕМЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ ВОДОРОДА

Существуют три основные системы, деятельность которых направлена на регуляцию содержания ионов H^+ в жидких средах и препятствует развитию ацидоза или алкалоза: (1) *буферные системы жидких сред организма*, которые немедленно вступают в химическую реакцию с кислотой или щелочью, предотвращая изменения содержания ионов H^+ ; (2) система дыхания, *дыхательный центр* которой регулирует выведение CO_2 легкими (следовательно, H_2CO_3) из внеклеточной жидкости; (3) *почки*, которые спо-

способны выделять кислую или щелочную мочу, компенсируя таким образом состояние развившегося ацидоза или алкалоза.

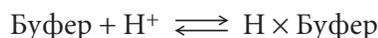
При повышении или снижении концентрации ионов H^+ *буферные системы* за несколько секунд вносят коррективы, сглаживая последствия подобных изменений. Буферные системы не выводят ионы H^+ и не увеличивают их концентрацию в организме, а связывают ионы H^+ до тех пор, пока не восстановится кислотно-щелочное равновесие.

Второй «линией обороны» служит *дыхательная система*, которая за несколько минут способна вывести из организма CO_2 , а следовательно, и H_2CO_3 .

Первые две «линии обороны» предотвращают развитие значительных изменений в содержании ионов H^+ , пока более медленные механизмы третьей системы — *выделительной* — не устранят избыточное содержание кислот или оснований. По сравнению с другими системами почки действуют медленнее (несколько часов или суток), но эффективность их деятельности в поддержании кислотно-щелочного равновесия является гораздо более высокой.

БУФЕРИЗАЦИЯ ИОНОВ ВОДОРОДА В ЖИДКИХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА

Буферным соединением (буфером) называют любое вещество, способное обратимо связываться с ионами H^+ . Общая схема буферных реакций имеет следующий вид:



В этом примере свободный ион H^+ связывается с буферным соединением, образуя слабую кислоту ($H \cdot \text{Буфер}$), где ион H^+ может оставаться в связанном виде или вновь диссоциировать. При увеличении концентрации ионов H^+ реакция сдвигается вправо, а при снижении — влево. Благодаря этому механизму изменения содержания ионов H^+ в жидких средах минимальны.

Значение буферных систем для организма можно понять, приняв во внимание, что, несмотря на образование в течение суток сравнительно высокого количества кислых продуктов, концентрация ионов H^+ в жидких средах остается на низком уровне. Например, с пищей или в результате обменных процессов в сутки образуется около 80 мэкв ионов H^+ , а их концентрация составляет лишь около 0,00004 мэкв/л. При отсутствии буферных систем образование в организме или всасывание в желудочно-кишечном тракте такого количества кислых продуктов должно приводить к изменениям концентрации ионов H^+ , несовместимым с жизнью. Механизм действия буферных систем в поддер-

жании кислотно-щелочного равновесия может быть проиллюстрирован на примере самой мощной из них — *гидрокарбонатной (или бикарбонатной) буферной системы*.

ГИДРОКАРБОНАТНАЯ БУФЕРНАЯ СИСТЕМА

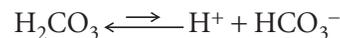
Гидрокарбонатная буферная система состоит из водного раствора, который содержит два компонента: (1) слабую кислоту H_2CO_3 ; (2) натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$).

H_2CO_3 образуется в организме с помощью реакции CO_2 с H_2O :

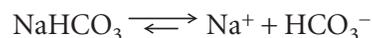


Эта реакция без фермента *карбоангидразы* протекает медленно, сопровождаясь образованием незначительного количества H_2CO_3 . Карбоангидраза в значительном количестве присутствует в стенке легочных альвеол, где происходит выделение CO_2 , а также в эпителиальных клетках почечных канальцев, где CO_2 взаимодействует с водой, образуя H_2CO_3 .

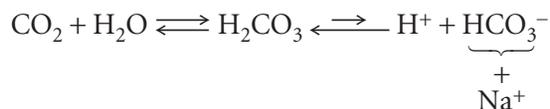
H_2CO_3 диссоциирует слабо, образуя небольшое количество ионов H^+ и HCO_3^- .



Второй компонент системы во внеклеточной жидкости встречается преимущественно в виде $NaHCO_3$. Он диссоциирует почти полностью, образуя ионы HCO_3^- и Na^+ :



В целом гидрокарбонатная буферная система представляет собой следующее:



H_2CO_3 диссоциирует слабо, поэтому концентрация ионов H^+ в растворе чрезвычайно мала.

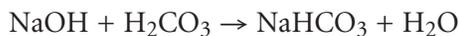
При добавлении к буферному соединению сильной кислоты, например HCl , ионы H^+ , поступившие с кислотой ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$), нейтрализуются ионами HCO_3^- .



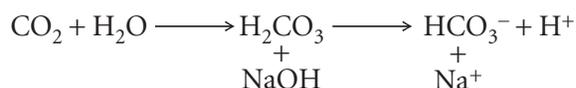
В результате формируется больше H_2CO_3 , что способствует увеличению образования CO_2 и H_2O . Согласно представленным реакциям, видно, что H^+ сильной кислоты HCl реагирует с HCO_3^- , образуя слабую кислоту H_2CO_3 , которая распадается на CO_2 и воду. Избыток CO_2 естественным образом стимулирует легочную вен-

тиляцию, способствуя высвобождению CO_2 из внеклеточной жидкости.

Реакции противоположного направления наблюдаются в случае добавления к буферному соединению сильного основания, например едкого натра (NaOH):



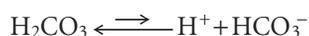
В этом случае ион OH^- реагирует с H_2CO_3 , способствуя образованию дополнительного количества ионов HCO_3^- . Таким образом, слабое основание NaHCO_3 замещает сильное основание NaOH . Одновременно с этим снижается концентрация H_2CO_3 в растворе (поскольку она реагирует с NaOH), что способствует реакции и синтезу новых молекул H_2CO_3 из CO_2 с H_2O .



В итоге намечается тенденция к снижению уровня CO_2 в плазме, что, в свою очередь, тормозит дыхательный центр и уменьшает выделение CO_2 . Происходит повышение содержания ионов HCO_3^- в крови, компенсируемое за счет их выделения почками.

Количественная оценка гидрокарбонатной буферной системы

Все кислоты, включая H_2CO_3 , в известной мере способны к диссоциации. Согласно закону сохранения вещества концентрация ионов H^+ и HCO_3^- пропорциональна содержанию H_2CO_3 .



Концентрация любой кислоты относительно содержания ионов, на которые она диссоциирует, определяется константой диссоциации (K):

$$K = \frac{\text{H}^+ \times \text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3} \quad (1)$$

Это уравнение свидетельствует о том, что в растворе H_2CO_3 количество свободных ионов H^+ равно:

$$\text{H}^+ = K \times \frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{HCO}_3^-} \quad (2)$$

Концентрация H_2CO_3 в недиссоциированной форме в данном растворе не может быть измерена, поскольку H_2CO_3 быстро разлагается на CO_2 и H_2O или диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- . Тем не менее количество CO_2 , растворенной в плазме, прямо пропорционально количеству недиссоциированных молекул H_2CO_3 . Следовательно, уравнение 2 можно представить в следующем виде:

$$\text{H}^+ = K \times \frac{\text{CO}_2}{\text{HCO}_3^-} \quad (3)$$

Константа диссоциации для уравнения 3 составит лишь 1/400 константы диссоциации урав-

нения 2, поскольку соотношение между H_2CO_3 и CO_2 равно 1 : 400.

Уравнение 3 выражено в форме, отражающей общее количество CO_2 в растворе. Тем не менее в большинстве клинических лабораторий измеряют не общее количество CO_2 в плазме, а парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}). Между общим количеством CO_2 и P_{CO_2} существует линейная зависимость: она равна произведению P_{CO_2} на коэффициент растворимости. При физиологических условиях и нормальной температуре коэффициент растворимости для CO_2 равен 0,03 ммоль/мм рт. ст. Это означает, что на каждый миллиметр P_{CO_2} , измеренного в плазме, приходится 0,03 ммоль H_2CO_3 , поэтому уравнение 3 может быть преобразовано следующим образом:

$$\text{H}^+ = K \times \frac{0,03 \times P_{\text{CO}_2}}{\text{HCO}_3^-} \quad (4)$$

Уравнение Гендерсона–Хассельбаха. Как уже говорилось ранее, концентрация ионов H^+ принято выражать не в абсолютных величинах, а в единицах pH. Напомним, что значение $\text{pH} = -\log \text{H}^+$. В этом случае константу диссоциации (pK) можно вычислить по формуле:

$$pK = -\log K.$$

Следовательно, концентрацию ионов H^+ в уравнении 4 можно выразить в единицах pH через отрицательный логарифм:

$$-\log \text{H}^+ = -\log pK - \log \frac{0,03 \times P_{\text{CO}_2}}{\text{HCO}_3^-} \quad (5)$$

Следовательно,

$$\text{pH} = pK - \log \frac{0,03 \times P_{\text{CO}_2}}{\text{HCO}_3^-} \quad (6)$$

Чтобы не производить вычисления с отрицательным логарифмом, можно изменить его знак, поменяв местами числитель и знаменатель дроби согласно правилам логарифмирования. В результате получим:

$$\text{pH} = pK + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times P_{\text{CO}_2}} \quad (7)$$

Для гидрокарбонатной буферной системы pK равно 6,1, и уравнение 7 может быть преобразовано следующим образом:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times P_{\text{CO}_2}} \quad (8)$$

Уравнение 8 называют *уравнением Гендерсона–Хассельбаха*. С его помощью можно рассчитать pH раствора при условии, если известны значения молярной концентрации ионов HCO_3^- и P_{CO_2} . Из этого уравнения становится очевидным, что увеличение содержания ионов HCO_3^- повышает pH, приводя к алкалозу. Увеличение P_{CO_2} снижает pH, смещая кислотно-щелочное равновесие в сторону ацидоза. Уравнение Гендерсона–Хассельбаха, дополнительно определяющее признаки нормального pH и кислотно-щелочного равновесия во внеклеточной жидкости, позволя-

ет понять механизмы физиологической регуляции содержания кислот и оснований во внеклеточной жидкости. Как будет рассмотрено далее, концентрация ионов HCO_3^- регулируется главным образом почками, тогда как P_{CO_2} во внеклеточной жидкости зависит от легочной вентиляции. Усиление легочной вентиляции способствует выведению CO_2 из плазмы крови, при снижении показателей легочной вентиляции значение P_{CO_2} возрастает. Гомеостаз поддерживается согласованными действиями обеих систем: выделительной и дыхательной. Повреждение одного или обоих регулирующих механизмов приводит к нарушениям, вследствие которых изменяется содержание ионов HCO_3^- либо P_{CO_2} во внеклеточной жидкости.

Нарушения, смещающие кислотно-щелочное равновесие путем изменения содержания ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости, называют *метаболическими*, поэтому ацидоз, вызванный первичным уменьшением концентрации ионов HCO_3^- , носит название *метаболический ацидоз*, а алкалоз, первичной причиной которого является увеличение концентрации ионов HCO_3^- , называют *метаболическим алкалозом*. При увеличении P_{CO_2} возникает *дыхательный ацидоз*, а при снижении — *дыхательный алкалоз*.

Кривая титрования гидрокарбонатной буферной системы. На рис. 31–1 показаны сдвиги pH внеклеточной жидкости в ответ на изменения содержания ионов HCO_3^- и CO_2 во внеклеточной жидкости. Когда концентрации двух этих компонентов равны, правая часть уравнения 8 становится логарифмом 1, который равен нулю, поэтому величина pH раствора такая же, как и pK (6,1) гидрокарбонатной буферной системы. При добавлении к ней основания часть растворенной CO_2 преобразуется в ионы HCO_3^- , увеличивая отношение ионов HCO_3^- к CO_2 и, соответственно, pH, что видно из уравнения Гендерсона–Хассельбаха. Добавленная в раствор кислота связывается с ионами HCO_3^- , а затем это соединение преоб-

разуется в растворенную CO_2 , что уменьшает отношение ионов HCO_3^- к CO_2 и pH внеклеточной жидкости.

Буферная емкость определяется суммарной и относительной концентрацией компонентов буферной системы. Особенность расположения ряда точек, изображенных на кривой титрования (см. рис. 31–1), является вполне объяснимой. Во-первых, при условии, когда доля каждого компонента буферной системы (HCO_3^- и CO_2) составляет по 50%, pH и pK равны. Во-вторых, буферная система наиболее эффективно действует в центральной части кривой, где pH приближен к pK системы. Это означает, что изменения pH, возникающие в результате добавления к раствору кислот или оснований, в этом диапазоне значений наименьшие. Деятельность буферной системы остается эффективной при отклонениях значений pH в любую сторону в пределах 1, что расширяет границы деятельности буферной системы от 5,1 до 7,1. Вне указанных границ буферная емкость быстро снижается. Когда вся CO_2 преобразуется в ионы HCO_3^- или, наоборот, когда все ионы HCO_3^- преобразуются в CO_2 , система полностью теряет емкость.

Абсолютная концентрация компонентов буферной системы также является важным показателем, определяющим буферную емкость. При низкой концентрации компонентов буферной системы добавленные даже в небольшом количестве кислоты и щелочи приводят к значительным изменениям pH.

Гидрокарбонатная буферная система является наиболее важной внеклеточной буферной системой.

Недооценка реальной силы этой буферной системы, кривая титрования которой приведена на рис. 31–1, возможна по двум причинам: во-первых, pH внеклеточной жидкости составляет около 7,4, тогда как pK гидрокарбонатной буферной системы — 6,1. Это означает, что содержание ионов HCO_3^- в буферной системе примерно в 20 раз превышает содержание растворенной CO_2 , поэтому система действует в более пологой части кривой, где буферная емкость незначительна. Во-вторых, содержание двух компонентов гидрокарбонатной буферной системы (CO_2 и HCO_3^-) невелико.

Несмотря на отрицательные характеристики, гидрокарбонатная буферная система во внеклеточной жидкости является наиболее мощной системой. Этот явный парадокс основан на том, что содержание двух ее компонентов (CO_2 и HCO_3^-) точно регулируется почками, выводящими или увеличивающими содержание ионов HCO_3^- , а также дыхательной системой, регулирующей выделение CO_2 легкими.

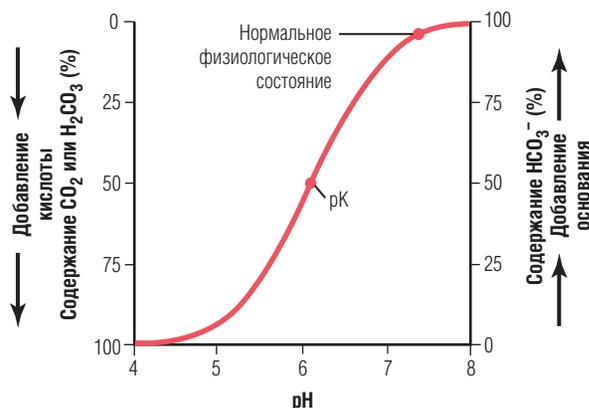


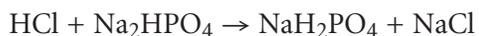
Рис. 31–1

Кривая титрования гидрокарбонатной буферной системы, отражающая pH внеклеточной жидкости при изменении процентного содержания в растворе ионов HCO_3^- и CO_2 (или H_2CO_3). pK — константа диссоциации

ФОСФАТНАЯ БУФЕРНАЯ СИСТЕМА

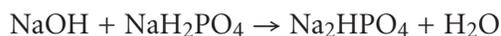
Значение фосфатной буферной системы для внеклеточной жидкости невелико, но эта система играет основную роль в поддержании кис-

лотно-щелочного равновесия в просвете почечных канальцев, а также внутриклеточной жидкости. Основными компонентами фосфатной буферной системы являются ионы фосфата — H_2PO_4^- и HPO_4^{2-} . При добавлении к смеси указанных веществ сильной кислоты, например HCl , ионы H^+ связываются основанием HPO_4^{2-} , преобразуясь в H_2PO_4^- :



В результате этой реакции сильная кислота HCl замещается слабой кислотой NaH_2PO_4 , поэтому рН снижается незначительно.

Добавление к буферной системе сильного основания, например NaOH , связывает ионы OH^- с помощью ионов H_2PO_4^- , дополнительно образуя ионы HPO_4^{2-} и H_2O :



В этом случае сильное основание NaOH обменивается на более слабое основание Na_2HPO_4 , увеличение рН при этом незначительно.

рК фосфатной буферной системы составляет 6,8, что близко к нормальному значению рН в жидких средах (7,4). Это позволяет системе действовать в пределах почти максимальной буферной емкости. Однако поскольку концентрация компонентов этой системы составляет лишь 8% (по сравнению с гидрокарбонатной буферной системой), буферная емкость во внеклеточной жидкости невелика и значительно уступает емкости гидрокарбонатной буферной системы.

В отличие от внеклеточной жидкости *фосфатная буферная система играет особую роль в просвете почечных канальцев* по двум причинам: (1) содержание фосфатов в почечных канальцах существенно возрастает, благодаря чему возрастает буферная емкость мочи; (2) рН мочи в канальцах обычно ниже, чем во внеклеточной жидкости, таким образом рабочий диапазон фосфатной системы приближен к значению рК (6,8).

Фосфатная буферная система также имеет большое значение для поддержания кислотно-щелочного равновесия внутри клетки, поскольку концентрация фосфатов во внутриклеточной жидкости во много раз больше, чем вне клетки. рН внутри клетки ниже, чем во внеклеточной жидкости, и близка по значению к рК фосфатной буферной системы.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ И РОЛЬ БЕЛКОВ

Белки вследствие высокого содержания во внутриклеточной жидкости являются наиболее важными компонентами внутриклеточных буферных систем.

Несмотря на то что рН в клетках немного ниже, чем снаружи, его величина внутри клеток изменяется в соответствии с колебаниями во внеклеточной жидкости. Ионы H^+ и HCO_3^- диффундируют через клеточную мембрану медленно, поэтому обычно для восстановления равновесия нужно несколько часов. Исключение составляют эритроциты, в которых равновесие восстанавливается очень быстро. CO_2 тем не менее способна к быстрой диффузии через мембрану.

Диффузия компонентов гидрокарбонатной буферной системы изменяет рН внутри клеток в соответствии с колебаниями во внеклеточной жидкости. По этой причине внутриклеточные буферные системы препятствуют изменению рН во внеклеточной жидкости, хотя для достижения максимального результата может потребоваться несколько часов.

В эритроцитах главной является гемоглобиновая буферная система (Hb), которая действует следующим образом:



Приблизительно 60–70% всей буферной емкости жидких сред организма сосредоточено в клетках и обеспечивается за счет внутриклеточных белков. Однако низкая скорость переноса ионов H^+ и HCO_3^- через мембрану клеток, за исключением эритроцитов, часто является причиной того, что коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия во внеклеточной жидкости запаздывает.

Другим фактором, увеличивающим буферную емкость, является значение рК белков, близкое к рН внутри клетки.

Изогидрическое правило

Ранее мы исследовали индивидуальные свойства каждой из буферных систем в отдельности, без учета их взаимодействий с другими. Тем не менее все они работают слаженно, поскольку уровень содержания ионов H^+ во всех жидких средах одинаков. Однако каждый раз, когда изменяется концентрация ионов H^+ во внеклеточной жидкости, этому препятствуют все буферные системы. Это явление называют *изогидрическим правилом*, которое выражается следующим уравнением:

$$\text{H}^+ = K_1 \times \frac{\text{HA}_1}{\text{A}_1} = K_2 \times \frac{\text{HA}_2}{\text{A}_2} = K_3 \times \frac{\text{HA}_3}{\text{A}_3},$$

где K_1 , K_2 , K_3 — константы диссоциации трех соответствующих кислот; A_1 , A_2 , A_3 — концентрации свободных анионов, которые составляют основания трех буферных систем; HA_1 , HA_2 , HA_3 — концентрации анионов, связанных с ионом H^+ .

Согласно изогидрическому правилу любое условие, изменяющее равновесие в одной из буферных систем, также смещает его и во всех остальных.

ных, поскольку буферные системы взаимодействуют между собой, перераспределяя ионы H^+ .

РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ ПРОЦЕССАМИ ГАЗООБМЕНА

Вторая «линия обороны», которая противостоит нарушениям кислотно-щелочного равновесия, регулирует содержание CO_2 во внеклеточной жидкости с помощью процессов газообмена в легких. Увеличение легочной вентиляции выводит CO_2 из внеклеточной жидкости, что при значительном снижении концентрации CO_2 сопровождается также уменьшением содержания ионов H^+ . Снижение вентиляции, наоборот, увеличивает концентрацию CO_2 , приводя таким образом к увеличению концентрации ионов H^+ .

РАВНОВЕСИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ДВУОКСИ УГЛЕРОДА И ВЫВЕДЕНИЯ ЕЕ ЛЕГКИМИ

CO_2 образуется в организме непрерывно благодаря постоянно протекающим обменным процессам. Молекулы CO_2 диффундируют из клеток в межклеточную жидкость и кровь. С током крови CO_2 переносится к легким и выделяется через альвеолы в атмосферу. В норме 1 л внеклеточной жидкости содержит 1,2 моль растворенной CO_2 , что соответствует P_{CO_2} , равному 40 мм рт. ст. Если образование CO_2 в связи с метаболическими процессами возрастает, P_{CO_2} во внеклеточной жидкости также увеличивается. И наоборот, снижение интенсивности обменных процессов сопровождается уменьшением P_{CO_2} . При увеличении вентиляции CO_2 интенсивно выделяется легкими, приводя к снижению P_{CO_2} во внеклеточной жидкости, поэтому изменения легочной вентиляции или скорости образования CO_2 в тканях влияют на P_{CO_2} во внеклеточной жидкости.

ВЛИЯНИЕ УВЕЛИЧЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ИОНОВ H^+ И pH ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

При постоянном уровне образования CO_2 в организме единственным фактором, способным изменять уровень P_{CO_2} во внеклеточной жидкости, является альвеолярная вентиляция. Чем выше этот показатель, тем ниже уровень P_{CO_2} .

Как ранее уже обсуждалось, при увеличении концентрации CO_2 содержание H_2CO_3 и концентрация ионов H^+ также возрастают, таким образом снижая pH внеклеточной жидкости.

На рис. 31–2 показаны изменения pH крови, вызванные повышением или снижением альвео-

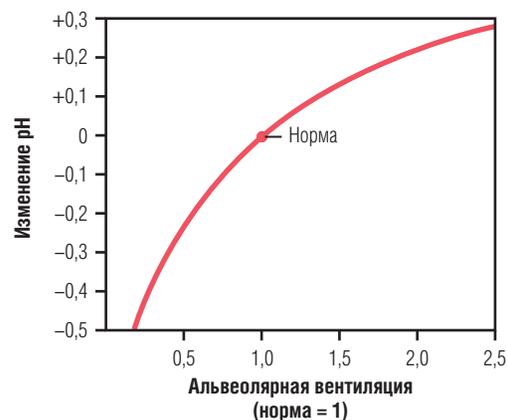


Рис. 31–2

Изменения pH внеклеточной жидкости, вызванные повышением или снижением альвеолярной вентиляции кратно нормальному значению

лярной вентиляции. Отметим, что увеличение вентиляции в 2 раза по сравнению с нормой приводит к возрастанию pH внеклеточной жидкости на 0,23 единицы (с 7,40 до 7,63). И наоборот, уменьшение альвеолярной вентиляции на 25% нормы снижает pH на 0,45. Таким образом, если при нормальной альвеолярной вентиляции pH жидких сред равен 7,4, то при ее снижении на 25% pH составит 6,95. Показатели альвеолярной вентиляции в значительной степени подвержены изменениям: от практически нулевой величины до превышения нормы почти в 15 раз. С учетом этих особенностей можно легко получить представление о важной роли дыхательной системы в регуляции pH жидких сред организма.

ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ H^+ НА АЛЬВЕОЛЯРНУЮ ВЕНТИЛЯЦИЮ

На альвеолярную вентиляцию влияет не только P_{CO_2} жидких сред, но и концентрация ионов H^+ . На рис. 31–3 показано, что при сдвиге pH с 7,4 до 7,0 (в кислую сторону) альвеолярная вентиляция увеличивается по сравнению с нормой в 4–5 раз. И наоборот, если pH плазмы выше 7,4, вентиляция снижается. При низком pH изменение вентиляции, вызванное увеличением содержания ионов H^+ , имеет более выраженный характер, чем при высоких значениях pH.

Поскольку при увеличении pH происходит снижение альвеолярной вентиляции, суммарное количество кислорода, поступающего в кровь в результате газообмена, и парциальное давление кислорода (P_{O_2}) снижаются, что стимулирует легочную вентиляцию. Однако компенсация, осуществляемая дыхательной системой при увеличении pH, не настолько эффективна, как при снижении его уровня.

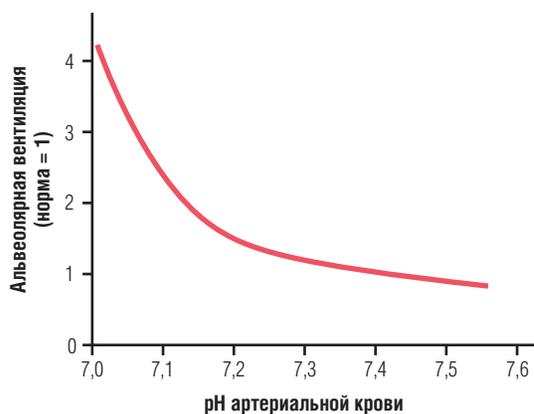
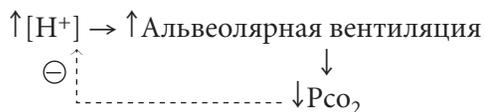


Рис. 31-3

Влияние pH крови на альвеолярную вентиляцию

Дыхательная система регулирует содержание ионов H^+ по механизму обратной связи. Деятельность дыхательной системы зависит от концентрации ионов H^+ . Поскольку высокий уровень ионов H^+ стимулирует дыхание, а усиленная вентиляция приводит к снижению концентрации ионов H^+ , данный вид регуляции представляет собой типичный пример отрицательной обратной связи.



Другими словами, каждый раз, когда концентрация ионов H^+ становится выше нормы, альвеолярная вентиляция повышается вследствие стимуляции дыхательного центра. Данный механизм приводит к снижению P_{CO_2} и концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости ниже нормы. И наоборот, если содержание ионов H^+ падает ниже нормы, активность дыхательного центра затормаживается, альвеолярная вентиляция уменьшается, а концентрация ионов H^+ возрастает до нормальной величины.

Эффективность регуляции содержания ионов H^+ с помощью дыхательной системы. Легочная вентиляция не способна устранять нарушения содержания ионов H^+ , если причиной изменений pH послужило расстройство деятельности других систем. Как правило, вклад системы дыхания в регуляцию содержания ионов H^+ составляет 50–75%, что соответствует значениям *коэффициента эффективности обратной связи* от 1 до 3. Таким образом, если в результате добавления во внеклеточную жидкость кислоты pH упадет с 7,4 до 7,0, дыхательная система будет способна в течение 3–12 мин восстановить pH только до значений 7,2–7,3.

Буферная емкость дыхательной системы. От значительных колебаний содержания ионов H^+ организм

защищается быстрыми изменениями легочной вентиляции.

Это позволяет выиграть время, пока равновесие не восстановится с помощью медленных почечных механизмов, поэтому *дыхательная система в регуляции кислотно-щелочного равновесия играет роль физиологического буфера*. В целом ее буферная емкость в 1–2 раза выше всех других химических буферных систем внеклеточной жидкости, взятых в совокупности.

Нарушение функции легких способно вызвать дыхательный ацидоз. До сих пор мы обсуждали значение дыхательной системы в качестве физиологического буфера, в норме стабилизирующего содержание ионов H^+ . Однако концентрация ионов H^+ может меняться также при *нарушениях дыхания*. Например, при выраженной эмфиземе способность легких выводить CO_2 снижается. Это приводит к накоплению CO_2 во внеклеточной жидкости, способствуя развитию *дыхательного ацидоза*. Способность коррекции метаболического ацидоза также нарушается, поскольку в норме она осуществляется за счет снижения P_{CO_2} благодаря увеличению альвеолярной вентиляции. В этих обстоятельствах единственным физиологическим механизмом, обеспечивающим возвращение pH внеклеточной жидкости к норме, является деятельность почек.

РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ ПОЧКАМИ

Почки регулируют кислотно-щелочное равновесие, выделяя кислую или щелочную мочу. Выделение кислой мочи снижает общее количество кислых продуктов во внеклеточной жидкости, как и выделение оснований снижает их содержание в жидких средах организма.

В целом механизм, благодаря которому почки выделяют кислую или щелочную мочу, заключается в следующем. В просвет канальцев путем фильтрации непрерывно поступает большое количество ионов HCO_3^- , выделение которых в конечную мочу удаляет основания из плазмы. Эпителиоциты выделяют в просвет канальцев также большое количество ионов H^+ , таким образом удаляя их из крови. Если количество выделенных ионов H^+ превысит количество ионов HCO_3^- , попавших в первичную мочу, внеклеточная жидкость в сумме потеряет больше кислых продуктов. И наоборот, если количество ионов HCO_3^- , попавших в просвет канальца, превысит секрецию ионов H^+ , в сумме возникнет дефицит оснований.

Организм в сутки производит около 80 мэкв *нелетучих кислот*, источником которых главным образом является метаболизм белка. Эти кислоты называют нелетучими, поскольку они,

как H_2CO_3 , не способны выделяться легкими. Основной путь выведения этих кислот из организма — выделение с мочой.

Почки также должны препятствовать потере ионов HCO_3^- с мочой. Выполнение этой задачи, с количественной точки зрения, более важно, чем выделение нелетучих кислот. Ежедневно почки профильтровывают около 4320 мэкв ионов HCO_3^- ($180 \text{ л/сут} \times 24 \text{ мэкв/л}$). В норме почти все это количество реабсорбируется в почечных канальцах, сохраняя таким образом главную буферную систему внеклеточной жидкости.

Далее рассмотрим вопрос, как реабсорбция ионов HCO_3^- и выделение ионов H^+ сопряжены с канальцевой секрецией ионов H^+ . Поскольку ионы HCO_3^- перед реабсорбцией связываются с ионами H^+ , образуя H_2CO_3 , необходимый объем секреции ионов H^+ в просвет канальцев должен составлять 4320 мэкв/сут. Для освобождения организма от нелетучих кислот в мочу должно выделиться еще 80 мэкв ионов H^+ . Таким образом, в общей сложности секреция ионов H^+ в просвет канальцев составляет 4400 мэкв/сут.

При алкалозе почки теряют способность к реабсорбции ионов HCO_3^- , прошедших через почечный фильтр; таким образом, выделение HCO_3^- возрастает. Поскольку ионы HCO_3^- в норме нейтрализуют ионы H^+ во внеклеточной жидкости, такая потеря HCO_3^- равноценна добавлению ионов H^+ во внеклеточную жидкость. Следовательно, при алкалозе выведение HCO_3^- способствует приведению содержания ионов H^+ во внеклеточной жидкости к норме.

При ацидозе почки секретируют дополнительное количество ионов H^+ и не выделяют ионы HCO_3^- в мочу вследствие их полной реабсорбции из первичной мочи во внеклеточную жидкость. Происходит реабсорбция и новых ионов HCO_3^- , образованных почками. В результате концентрация ионов H^+ во внеклеточной жидкости возвращается к норме.

Таким образом, почки регулируют содержание ионов H^+ внеклеточной жидкости благодаря трем основным механизмам: (1) секреции ионов H^+ ; (2) реабсорбции ионов HCO_3^- , попавших в первичную мочу; (3) образованию новых ионов HCO_3^- . Все эти процессы выполняются одной и той же системой, работа которой обсуждается в следующих разделах.

СЕКРЕЦИЯ ИОНОВ ВОДОРОДА И РЕАБСОРБЦИЯ ИОНОВ ГИДРОКАРБОНАТА В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ

Секреция ионов H^+ и реабсорбция ионов HCO_3^- происходят практически во всех частях канальцевой системы нефрона, за исключением тонких

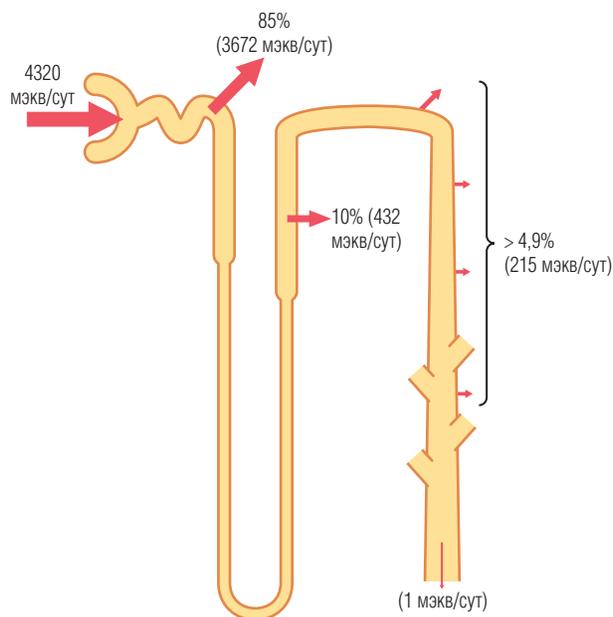


Рис. 31–4

Реабсорбция ионов HCO_3^- в различных отделах канальцевой системы нефрона. Приведенные значения соответствуют нормальной реабсорбции за сутки

сегментов нисходящего и восходящего отделов петли Генле. Процесс реабсорбции ионов HCO_3^- по ходу нефрона изображен на рис. 31–4. Следует помнить, что для реабсорбции каждого иона HCO_3^- в просвет канальца необходимо секретировать 1 ион H^+ .

Реабсорбция 80–90% ионов HCO_3^- (и канальцевой секреции ионов H^+) происходит в проксимальных канальцах, т.е. лишь небольшое количество этих ионов поступает в дистальные сегменты нефрона. В толстом сегменте восходящего отдела петли Генле реабсорбируются еще 10% ионов HCO_3^- , прошедших через почечный фильтр, а остаток поглощается дистальными канальцами и собирательными трубочками. Как уже обсуждалось ранее, механизм реабсорбции ионов HCO_3^- связан с канальцевой секрецией ионов H^+ , однако в различных сегментах канальцевой системы нефрона этот процесс протекает по-разному.

СЕКРЕЦИЯ ИОНОВ H^+ С ПОМОЩЬЮ ВТОРИЧНО АКТИВНОГО ТРАНСПОРТА В ПРОКСИМАЛЬНЫХ СЕГМЕНТАХ НЕФРОНА

Эпителиальные клетки проксимальных канальцев, толстого сегмента восходящего отдела петли Генле, начального отдела дистальных канальцев секретируют ионы H^+ в просвет канальцев благодаря контртранспорту с ионами Na^+ (рис. 31–5). Вторично активный транспорт связан с

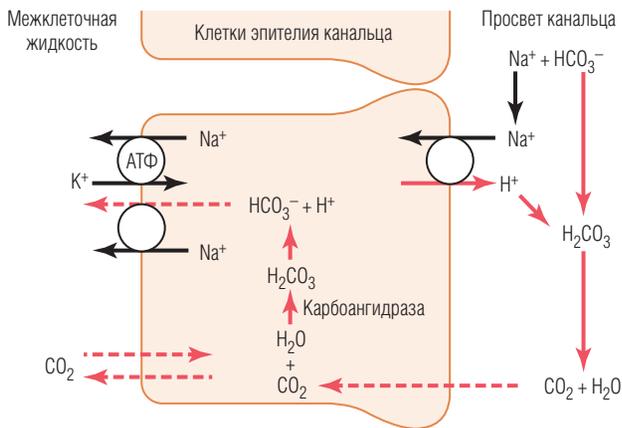


Рис. 31–5

Внутриклеточные и внеклеточные механизмы: (1) активная секреция ионов H^+ в просвет канальцев; (2) реабсорбция ионов HCO_3^- совместно с ионами H^+ и образование H_2CO_3 , которая разлагается на CO_2 и H_2O ; (3) реабсорбция ионов Na^+ в обмен на ионы H^+ . Такой характер секреции ионов H^+ характерен для проксимальных канальцев, толстого сегмента восходящего отдела петли Генле и начального отдела дистальных канальцев. АТФ – аденозинтрифосфат

переносом ионов Na^+ в клетку через апикальную мембрану с помощью Na^+/H^+ -обменника. Источником энергии для секреции ионов H^+ против градиента концентрации является градиент концентрации ионов Na^+ , который создается Na^+/K^+ -АТФазой, расположенной на базолатеральной мембране эпителия канальцев.

Таким способом реабсорбируется около 95% ионов HCO_3^- , для этого необходима секреция в просвет канальцев около 4000 мэкв/сут ионов H^+ . Тем не менее этот механизм не обеспечивает высокую концентрацию ионов H^+ в первичной моче: жидкость в просвете канальцев закисляется лишь в собирательных трубочках и протоках.

На рис. 31–5 показано, как с помощью секреции ионов H^+ происходит реабсорбция ионов HCO_3^- . Секреция ионов H^+ начинается, когда CO_2 , попавшая в клетку путем диффузии или в результате метаболических процессов, под влиянием фермента *карбоангидраза* соединяется с молекулой воды, образуя H_2CO_3 . Затем H_2CO_3 диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- . Ионы H^+ выделяются в просвет канальца с помощью контртранспорта с ионами Na^+ . Другими словами, перед тем как ионы Na^+ переместятся через апикальную мембрану внутрь клетки, они сначала объединятся с мембранным белком-переносчиком. В то же время с другой стороны к белку-переносчику присоединяется ион H^+ . Ион Na^+ перемещается в клетку по градиенту концентрации, установленному Na^+/K^+ -АТФазой, расположенной на базолатеральной поверхности клетки. Энергия, затраченная на создание градиента концентрации, обеспечивает движе-

ние ионов Na^+ внутрь клетки, а также обуславливает перемещение ионов H^+ в противоположном направлении: из клетки в просвет канальца.

Ионы HCO_3^- , образованные в клетке при диссоциации молекулы H_2CO_3 , затем пассивно перемещаются через базолатеральную мембрану в межклеточную жидкость почечной ткани и оттуда через стенку перитубулярных капилляров — в кровь. Таким образом, на каждый выделенный в просвет канальца ион H^+ приходится один ион HCO_3^- , реабсорбированный в кровь.

РЕАБСОРБЦИЯ ИОНОВ HCO_3^- ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ИОНАМИ H^+

Ионы HCO_3^- , попавшие в первичную мочу в результате фильтрации, не способны легко проникать через апикальную мембрану в клетку. Вместо диффузии ионы HCO_3^- реабсорбируются с помощью особого процесса, первым этапом которого является химическое взаимодействие с ионом H^+ и образование H_2CO_3 , в итоге распадающейся на CO_2 и H_2O (см. рис. 31–5).

Данный процесс запускается в просвете канальца реакцией между ионами HCO_3^- , прошедшими через почечный фильтр, и ионами H^+ , выделенными клетками почечных канальцев. CO_2 , образованная в результате расщепления H_2CO_3 , легко перемещается через клеточную мембрану, мгновенно диффундируя в клетку, где под воздействием карбоангидразы соединяется с H_2O , вновь образуя молекулу H_2CO_3 .

Затем H_2CO_3 диссоциирует на ионы HCO_3^- и H^+ ; потом HCO_3^- диффундирует через базолатеральную мембрану в тканевую жидкость и через стенку перитубулярных капилляров — в кровь.

Транспорт ионов HCO_3^- через базолатеральную мембрану облегчается двумя механизмами: (1) котранспортом ионов Na^+ и HCO_3^- в извитом проксимальном канальце; (2) обменом ионов Cl^- на ионы HCO_3^- в конечном отделе проксимальных канальцев, тонком сегменте восходящего отдела петли Генле, собирательных трубочках и протоках.

Итак, образование в эпителии почечных канальцев ионов H^+ всегда сопровождается образованием ионов HCO_3^- , которые затем вновь попадают в кровь. В результате этих реакций ионы HCO_3^- удаляются из жидкости в просвете канальцев, а «реабсорбированные» таким образом ионы HCO_3^- попадают во внеклеточную жидкость совершенно другим, отличным от фильтрации способом. Реабсорбция ионов HCO_3^- , прошедших через почечный фильтр, в итоге не способствует выделению ионов H^+ с мочой, поскольку выделенные в просвет канальца ионы H^+ взаимодействуют с ионами HCO_3^- .

Титрование ионов HCO_3^- в просвете канальцев с помощью ионов H^+ . В норме канальцевая секреция для ионов H^+ составляет около 4400 мэкв/сут, фильтрация ионов HCO_3^- — около 4320 мэкв/сут. Таким образом, оба иона почти в равном количестве поступают в просвет канальцев и, объединяясь, образуют CO_2 и H_2O . На этом основании принято утверждать, что в норме ионы HCO_3^- и H^+ «титруют» друг друга в жидкости.

Процесс титрования протекает с небольшим избытком ионов H^+ , выводимых с мочой, что способствует выделению из организма нелетучих кислот, образовавшихся в результате обменных процессов. Количественно избыток соответствует приблизительно 80 мэкв/сут. Большинство ионов H^+ выделяется в виде буферных соединений, преимущественно фосфатных и аммонийных.

Если ионы HCO_3^- в моче преобладают над ионами H^+ , что происходит при метаболическом алкалозе, избыток ионов HCO_3^- реабсорбируется быть не может, поэтому они остаются в почечном канальце и в итоге выделяются в мочу, что позволяет скорректировать алкалоз.

При ацидозе ионы H^+ преобладают над ионами HCO_3^- , вызывая полную реабсорбцию ионов HCO_3^- , а избыток ионов H^+ переходит в мочу и, связываясь с буферными соединениями, в основном с фосфатными и аммонийными, в итоге выделяется в виде солей. Таким образом, основной механизм, благодаря которому почки корректируют нарушение кислотно-щелочного равновесия, заключается в неполном титровании ионов H^+ и HCO_3^- друг другом, позволяя соединению с избыточным содержанием удалиться из внеклеточной жидкости с мочой.

СЕКРЕЦИЯ ИОНОВ H^+ С ПОМОЩЬЮ ПЕРВИЧНО АКТИВНОГО ТРАНСПОРТА В КОНЕЧНОМ ОТДЕЛЕ ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ И В СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ

Начинаясь в конечном отделе дистальных канальцев и продолжаясь в собирательных трубочках нефрона, канальцевый эпителий секретирует ионы H^+ с помощью *первично активного транспорта*, который отличается от транспорта в проксимальных канальцах, петле Генле и начальном отделе дистальных канальцев.

Секреция ионов H^+ с помощью механизма первично активного транспорта (рис. 31–6) подробно рассмотрена в главе 28. Процесс происходит в апикальной мембране эпителиоцитов. В нем участвуют специфические белки — H^+ -АТФаза и H^+/K^+ -АТФаза. Энергия для транспорта ионов H^+ высвобождается в результате расщепления аденозинтрифосфата и образования аденозиндифосфата.

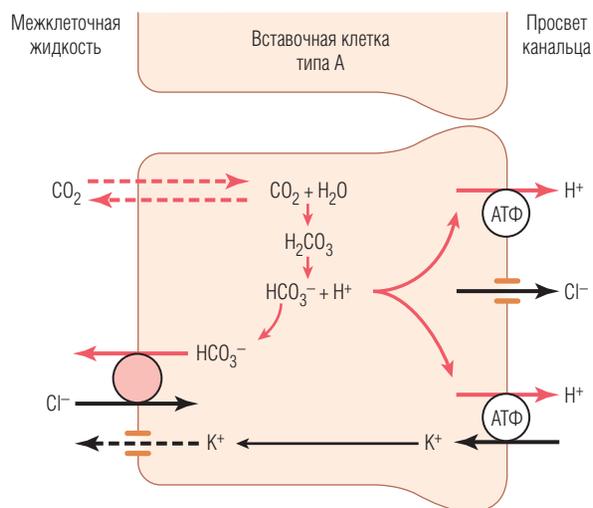


Рис. 31–6

Секреция ионов H^+ с помощью первично активного транспорта через апикальную мембрану вставочных клеток типа А в просвет конечного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек. Апикальные мембраны вставочных клеток типа А содержат H^+ -АТФазу и H^+/K^+ -АТФазу, секретирующие при ацидозе ионы H^+ в просвет канальцев одновременно с реабсорбцией ионов HCO_3^- и K^+ . Отметим, что на каждый секретированный ион H^+ реабсорбируется 1 ион HCO_3^- и пассивно секретируется 1 ион Cl^- . АТФ — аденозинтрифосфат

Секреция ионов H^+ происходит в конечном отделе дистальных канальцев и в собирательных трубочках с помощью особых клеток, называемых *вставочными клетками типа А*. Секреция H^+ этими клетками осуществляется в два этапа: (1) растворенная в цитоплазме CO_2 соединяется с H_2O , образуя H_2CO_3 ; (2) H_2CO_3 диссоциирует на ион HCO_3^- , который реабсорбируется в кровь, и ион H^+ , секреция которого в просвет канальца происходит с помощью перечисленных ранее АТФаз. На каждый выделенный ион H^+ , как и в проксимальных канальцах, приходится реабсорбция одного иона HCO_3^- . Основное отличие транспорта ионов H^+ в этом сегменте заключается в переносе их с помощью первично активного транспорта. В проксимальных отделах канальцевой системы нефрона, как известно, перемещение ионов H^+ происходит благодаря системе контртранспорта.

Секреция в конечном отделе дистальных канальцев и в собирательных трубочках составляет всего около 5% общего количества ионов H^+ , выделяемых почками, но этот механизм играет важную роль в образовании максимально кислой мочи. В проксимальных канальцах концентрация ионов H^+ может повышаться в 3–4 раза, а рН снижаться лишь до уровня 6,7, несмотря на значительное абсолютное число ионов H^+ , секретлируемых в этом сегменте. В собирательных трубочках содержание ионов H^+ способно воз-

растать в 900 раз, что снижает рН мочи до максимума, в норме составляя 4,5.

СВЯЗЫВАНИЕ ИЗБЫТКА ИОНОВ ВОДОРОДА С ФОСФАТНОЙ БУФЕРНОЙ СИСТЕМОЙ И СОЛЯМИ АММОНИЯ

Когда количество ионов H^+ превышает количество ионов HCO_3^- , прошедших через почечный фильтр, лишь небольшая часть ионов H^+ выделяется в конечную мочу в свободном виде. Максимально кислая моча имеет рН около 4,5, что соответствует концентрации $10^{-4,5}$ мэкв/л (или 0,03 мэкв/л). Таким образом, в каждом литре образованной мочи максимальное содержание ионов H^+ составит лишь 0,03 мэкв/л. Если бы выведение ионов H^+ происходило в свободном виде, то для выделения 80 мэкв нелетучих кислот, образуемых в организме за сутки в результате обменных процессов, понадобилось бы 2667 л мочи.

Выделение значительного количества ионов H^+ (иногда более 500 мэкв/сут) происходит в основном за счет связывания ионов H^+ с буферными системами в просвете канальцев. Наиболее важными буферными соединениями являются фосфатные и аммонийные. Менее важную роль играют более слабые буферные системы, например цитратная и уратная.

Как обсуждалось ранее, титрование ионов H^+ в просвете канальцев ионами HCO_3^- заканчивается реабсорбцией 1 иона HCO_3^- на каждый выделенный ион H^+ . Однако при избытке ионов H^+ в канальцевой жидкости они взаимодействуют с другими буферными соединениями, что приводит к образованию новых ионов HCO_3^- , которые могут реабсорбироваться в кровь.

Следовательно, при избытке ионов H^+ во внеклеточной жидкости почки реабсорбируют не только ионы HCO_3^- , прошедшие через почечный фильтр, но и вновь образованные, способствуя таким образом пополнению запаса этих ионов, теряемых при ацидозе. В двух следующих разделах мы обсудим механизмы, благодаря которым ионы HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$ и ионы аммония (NH_4^+) способствуют образованию новых ионов HCO_3^- .

ПЕРЕНОС ИЗБЫТКА ИОНОВ H^+ В МОЧУ ФОСФАТНОЙ БУФЕРНОЙ СИСТЕМОЙ

Фосфатная буферная система состоит из ионов HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$. Оба этих иона концентрируются в просвете канальцев, поскольку вода реабсорбируется гораздо интенсивнее фосфатов. Хотя роль фосфатной буферной системы для

внеклеточной жидкости не столь велика, она эффективно действует в жидкости, находящейся в просвете канальцевой системы нефрона.

Другим фактором, увеличивающим значение фосфатной буферной системы, является значение рК, близкое к 6,8. В норме моча имеет слабокислую реакцию, значение рН ее близко к рК фосфатной буферной системы, благодаря чему создаются наиболее благоприятные условия для оптимальной деятельности фосфатной буферной системы в почечных канальцах.

На рис. 31–7 отображены последовательность событий, в результате которых происходит выделение ионов H^+ в просвет канальцев с помощью фосфатной буферной системы и механизм, с помощью которого происходит пополнение гидрокарбонатной буферной системы плазмы. Процесс секреции ионов H^+ в мочу не отличается от изложенного ранее. При избытке HCO_3^- с ними взаимодействует большая часть ионов H^+ . Однако сразу после реабсорбции всех ионов HCO_3^- избыток ионов H^+ в любом количестве способен взаимодействовать с HPO_4^{2-} и другими буферными системами в просвете канальца. После соединения ионов H^+ с HPO_4^{2-} образуется ион $H_2PO_4^-$, который может выделяться почками в виде натриевой соли (NaH_2PO_4), удаляя избыток H^+ .

В отличие от механизма, рассмотренного ранее, происходит не просто реабсорбция прошедших через почечный фильтр ионов, а синтез в клетке почечного канальца новых ионов HCO_3^- и реабсорбция их через стенку перитубулярных капилляров в кровь. Следовательно, каждый раз, когда секретированные в просвет канальца ионы H^+ взаимодействуют с другими буферными си-

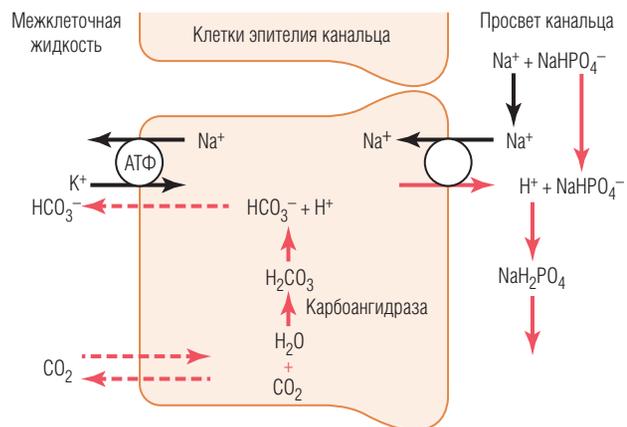


Рис. 31–7

Связывание секретированных ионов H^+ ионами $NaH_2PO_4^-$, прошедшими через почечный фильтр. При взаимодействии каждого иона $NaH_2PO_4^-$ с ионом H^+ вновь образуется ион HCO_3^- , который реабсорбируется в плазму. АТФ – аденозинтрифосфат

стемами (помимо гидрокарбонатной), образуются новые ионы HCO_3^- , которые затем поступают в плазму.

Данный пример является иллюстрацией одного из механизмов, благодаря которому почки способны пополнять запасы ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости. В норме реабсорбируется большинство фосфатов, прошедших через почечный фильтр, а для связывания с ионами H^+ остается только 30–40 мэкв/сут, поэтому при ацидозе бо́льшая часть ионов H^+ в моче связывается с буферной системой, содержащей ионы аммония (NH_4^+).

ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗБЫТКА ИОНОВ H^+ И ОБРАЗОВАНИЕ НОВЫХ ИОНОВ HCO_3^- БУФЕРНОЙ СИСТЕМОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ИОНЫ NH_4^+

Буферная система, содержащая ионы NH_4^+ , в количественном отношении даже превосходит фосфатную буферную систему. Ионы NH_4^+ образуются из глутамина, источником которого главным образом служит метаболизм аминокислот в печени. Глутамин, доставленный с током крови к почкам, перемещается в эпителий проксимальных канальцев, толстого сегмента восходящего отдела петли Генле и дистальных канальцев (рис. 31–8). Попадая в клетку, каждая молекула глутамина участвует в серии реакций, в результате которых образуются 2 иона NH_4^+ и 2 иона HCO_3^- . Ионы NH_4^+ выделяются в просвет канальца, обмениваясь на реабсорбируемые ионы Na^+ . Ионы HCO_3^- перемещаются через базолатеральную мембрану вместе с реабсорби-

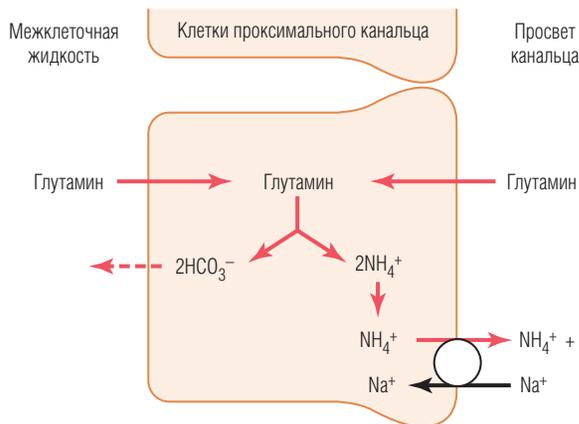


Рис. 31–8

Образование и секреция иона аммония (NH_4^+) в клетках проксимальных канальцев. Глутамин метаболизируется в клетке, образуя ионы NH_4^+ и HCO_3^- . Секреция NH_4^+ в просвет канальца осуществляется с участием натрий-аммониевого обменника. Из каждой молекулы глутамина образуются 2 иона NH_4^+ , выделяемых с мочой, и 2 иона HCO_3^- , реабсорбируемых в плазму

руемыми ионами Na^+ в межклеточную жидкость, попадая в перитубулярные капилляры. Таким образом, из каждой молекулы глутамина в проксимальных канальцах образуются 2 иона NH_4^+ , которые выделяются в мочу, и столько же ионов HCO_3^- , реабсорбирующихся в плазму. Ионы HCO_3^- , образованные в ходе данного процесса, представляют собой вновь синтезированные соединения.

Ионы NH_4^+ попадают в просвет собирательных трубочек с помощью иного механизма (рис. 31–9). Ионы H^+ , выделяемые в просвет, взаимодействуют с NH_3 , образуя ионы NH_4^+ , которые затем выделяются в мочу. Стенка собирательных протоков проницаема для NH_3 , способного легко диффундировать в жидкость внутри просвета, однако для ионов NH_4^+ проницаемость значительно ниже, поэтому ион NH_4^+ , образовавшись в результате реакции иона H^+ с NH_3 , остается в просвете канальцев и выводится с мочой. Выделение каждого иона NH_4^+ сопровождается синтезом и добавлением к гидрокарбонатной буферной системе плазмы одного иона HCO_3^- .

Хронический ацидоз увеличивает выделение ионов NH_4^+ .

Одной из наиболее важных характеристик буферной системы, содержащей аммиак и ионы NH_4^+ , является ее физиологическая регуляция. Увеличение концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости стимулирует превращение глутамина в почке, следовательно, увеличивается образование ионов NH_4^+ и новых ионов HCO_3^- для связывания ионов H^+ . Снижение концентрации ионов H^+ оказывает противоположный эффект.

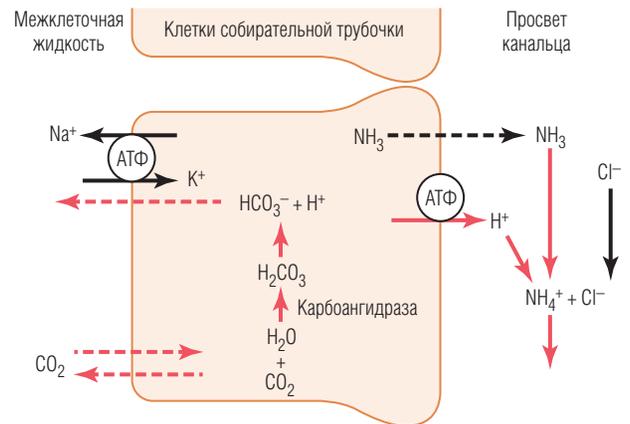


Рис. 31–9

Буферная реакция ионов H^+ с аммиаком (NH_3) в собирательных трубочках. Аммиак диффундирует в просвет канальца, где реагирует с выделенными ионами H^+ , образуя ионы NH_4^+ , которые затем выделяются с мочой. На каждый ион NH_4^+ в клетке собирательной трубочки синтезируется 1 ион HCO_3^- , который затем реабсорбируется в плазму. АТФ — аденозинтрифосфат

В норме общее количество ионов H^+ , связанных буферной системой, которая содержит ионы NH_4^+ , составляет около 50% выделенной кислоты; на ее долю приходится также и 50% вновь образованных ионов HCO_3^- . Однако при *хроническом ацидозе* выделение ионов NH_4^+ может возрасти до 500 мэкв/сут, поэтому *основным механизмом выведения кислых продуктов при хроническом ацидозе является выделение ионов NH_4^+ с мочой*. Данный процесс играет важную роль и в образовании новых ионов HCO_3^- .

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВЫДЕЛЕНИЯ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ

Исходя из принципов, изложенных ранее, выделение кислых продуктов, добавление или выведение ионов HCO_3^- из плазмы можно оценить следующим образом.

Выделение ионов HCO_3^- рассчитывают как произведение объема выделенной мочи на концентрацию в ней ионов HCO_3^- . Эта величина указывает, с какой скоростью почки удаляют ионы HCO_3^- из плазмы (что аналогично добавлению ионов H^+). При алкалозе выведение ионов HCO_3^- способствует возвращению значения рН к норме.

Количество вновь образованных ионов HCO_3^- , попавших в плазму, в любой момент времени равняется суммарному количеству секретированных в просвет канальцев ионов H^+ , связанных с различными негидрокарбонатными буферными системами мочи. Как уже обсуждалось ранее, основными соединениями, входящими в состав негидрокарбонатных буферных систем мочи, являются ионы NH_4^+ и фосфаты. В связи с этим количество ионов HCO_3^- , попавших в плазму (и, соответственно, выделенных ионов NH_4^+ , в составе которых находятся ионы H^+), вычисляют путем подсчета количества ионов NH_4^+ в моче, для этого объем мочи умножают на концентрацию в ней ионов NH_4^+ .

Выделение ионов H^+ , связанных с другими соединениями, которые не относятся ни к гидрокарбонатной буферной системе, ни к буферной системе, содержащей ионы NH_4^+ , измеряют путем определения величины *титруемой кислотности*. Исследуемую мочу титруют сильным основанием, например NaOH, доводя рН раствора до 7,4, что соответствует нормальному значению рН плазмы и первичной мочи. Подобное титрование нейтрализует ионы H^+ , секретированные в мочу. Следовательно, количество NaOH (в мэкв), необходимое для возвращения рН к значению 7,4, равно количеству ионов H^+ (в мэкв), секретированных почечными канальцами и вступивших во взаимодействие с компонентами фосфатной буферной системы и с фи-

зиологическим буфером. Измерение титруемой кислотности не включает ионы H^+ , связанные с буферной системой, содержащей аммиак и ионы NH_4^+ , поскольку ее рК составляет 9,2. В связи с этим использование NaOH для увеличения рН раствора до 7,4 не приводит к высвобождению ионов H^+ из солей аммония.

Таким образом, *окончательное выделение кислых продуктов* почками может быть оценено по формуле:

$$\begin{aligned} \text{Выделение кислоты} &= \text{Выделение } NH_4^+ + \\ &+ \text{Титруемая кислотность мочи} - \\ &- \text{Выделение } HCO_3^- \end{aligned}$$

Причина, по которой ионы HCO_3^- вычитают из общей суммы, заключается в том, что потеря ионов HCO_3^- означает практически то же, что и добавление ионов H^+ к плазме. Для поддержания кислотно-щелочного равновесия необходимо, чтобы выделение кислых продуктов равнялось образованию нелетучих кислот в организме. При ацидозе выведение кислых продуктов из плазмы в значительной степени возрастает, особенно вследствие увеличения выделенных ионов NH_4^+ . Объем выделенных кислых продуктов также равен количеству ионов HCO_3^- , дополнительно поступивших в плазму, *поэтому при ацидозе поступление ионов HCO_3^- в плазму возрастает пропорционально увеличению выделенных ионов NH_4^+ и титруемой кислотности мочи*.

При алкалозе титруемая кислотность мочи и выделение ионов NH_4^+ снижаются до нуля, тогда как с мочой усиленно выводятся ионы HCO_3^- .

Следовательно, при алкалозе секреция кислых продуктов имеет отрицательную величину. Это означает, что плазма крови теряет ионы HCO_3^- (что аналогично добавлению ионов H^+), а синтез ионов HCO_3^- почками не осуществляется.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ИОНОВ H^+ В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ

Как уже обсуждалось ранее, секреция ионов H^+ эпителием почечных канальцев необходима как для реабсорбции ионов HCO_3^- , так и для синтеза новых ионов HCO_3^- , связанных с титруемой кислотностью мочи. В связи с этим для эффективного участия почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия секреция ионов H^+ должна тщательно регулироваться. В норме секреция ионов H^+ в просвет канальцев должна быть достаточной для практически полной реабсорбции ионов HCO_3^- , прошедших почечный фильтр. Секреция ионов H^+ также должна быть достаточной для выделения нелетучих кислот, постоянно образующихся в результате обменных процессов, чему способствует связывание

ионов H^+ с ионами NH_4^+ и другими буферными соединениями мочи.

При алкалозе канальцевая секреция ионов H^+ снижается, предотвращая таким образом полную реабсорбцию ионов HCO_3^- и способствуя их выделению с мочой. В этих условиях кислота и ионы NH_4^+ не выделяются, поскольку для соединения с негидрокарбонатными буферными системами необходим избыток ионов H^+ , поэтому образование новых ионов HCO_3^- и поступление их в плазму не происходят. При ацидозе канальцевая секреция ионов H^+ повышается для реабсорбции всех ионов HCO_3^- , попавших в первичную мочу, и для выделения большого количества ионов NH_4^+ и других буферных соединений, способствуя образованию новых ионов HCO_3^- , пополняющих запасы во внеклеточной жидкости.

Наиболее важными стимулами для повышения секреции ионов H^+ в почечных канальцах при ацидозе являются: (1) *увеличение P_{CO_2}* (при дыхательном ацидозе); (2) *увеличение концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости*, т.е. *снижение рН* (при дыхательном или метаболическом ацидозе).

Клетки почечных канальцев напрямую реагируют на возрастание P_{CO_2} в плазме, как это происходит при дыхательном ацидозе: увеличение P_{CO_2} в крови увеличивает P_{CO_2} в клетках почечных канальцев, усиливая в них образование H^+ , что, в свою очередь, стимулирует секрецию этих ионов в просвет канальца. Вторым фактором, усиливающим секрецию H^+ , является увеличение концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости (низкий уровень рН).

Особой причиной повышения секреции ионов H^+ при некоторых патофизиологических процессах является чрезмерная секреция альдостерона. Альдостерон стимулирует секрецию ионов H^+ вставочными клетками собирательных протоков, поэтому гиперсекреция альдостерона при синдроме Кона способна вызвать чрезмерную секрецию ионов H^+ в мочу, увеличивая содержание в плазме ионов HCO_3^- , что обычно приводит к развитию у таких больных алкалоза.

Клетки канальцев, как правило, реагируют на снижение концентрации ионов H^+ (при алкалозе), снижая их секрецию. Низкий уровень секреции этих ионов является следствием снижения P_{CO_2} во внеклеточной жидкости, что наблюдается при дыхательном алкалозе или при спонтанно возникающем снижении концентрации ионов H^+ , которое происходит как при дыхательном, так и при метаболическом алкалозе.

В **табл. 31–2** перечислены основные факторы, влияющие на секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^- . Некоторые из них не имеют непосредственного отношения к регуляции кислотно-щелочного равновесия. Например, секре-

Табл. 31–2

Факторы, влияющие на секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^- в почечных канальцах

Увеличение секреции H^+ и реабсорбции HCO_3^-	Уменьшение секреции H^+ и реабсорбции HCO_3^-
↑ P_{CO_2}	↓ P_{CO_2}
↑ H^+ , ↓ HCO_3^-	↓ H^+ , ↑ HCO_3^-
↓ Объем внеклеточной жидкости	↑ Объем внеклеточной жидкости
↑ Ангиотензин II	↓ Ангиотензин II
↑ Альдостерон	↓ Альдостерон
Гипокалиемия	Гиперкалиемия

ция ионов H^+ сопряжена с реабсорбцией ионов Na^+ в проксимальном канальце и толстом сегменте восходящего отдела петли Генле. В связи с этим факторы, которые усиливают реабсорбцию ионов Na^+ , например низкий объем внеклеточной жидкости, способны опосредованно увеличивать секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^- .

Резкое снижение объема внеклеточной жидкости стимулирует реабсорбцию ионов Na^+ в почечных канальцах, увеличивает секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^- за счет многочисленных механизмов, которые включают: (1) высокий уровень ангиотензина II, что непосредственно усиливает деятельность транспортной системы, обменивающей ионы Na^+ на ионы H^+ в эпителии почечных канальцев; (2) высокий уровень альдостерона, стимулирующий секрецию ионов H^+ вставочными клетками коркового отдела собирательных трубочек, поэтому снижение объема внеклеточной жидкости способствует развитию алкалоза вследствие избыточной секреции ионов H^+ и реабсорбции ионов HCO_3^- .

Изменения концентрации калия в плазме также способны оказывать влияние на секрецию ионов H^+ . Так, гипокалиемия усиливает, а гиперкалиемия тормозит выделение ионов H^+ в проксимальных канальцах. Низкая концентрация калия в плазме способствует увеличению содержания ионов H^+ в клетках почечных канальцев. Это, в свою очередь, усиливает секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^- , приводя к алкалозу. Гиперкалиемия, наоборот, снижает секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^- , способствуя развитию ацидоза.

КОРРЕКЦИЯ АЦИДОЗА ПОЧКАМИ

После описания механизмов, с помощью которых происходят выделение ионов H^+ и реаб-

сорбция ионов HCO_3^- , можно объяснить, каким образом при возникновении нарушений почки регулируют рН внеклеточной жидкости. Из уравнения Гендерсона–Хассельбаха видно, что развитие ацидоза вызвано уменьшением соотношения между ионами HCO_3^- и CO_2 во внеклеточной жидкости, приводящим к снижению рН. Если соотношение снижается вследствие падения содержания ионов HCO_3^- , ацидоз называют *метаболическим*. В случае, когда снижение рН обусловлено увеличением Pco_2 , ацидоз называют *дыхательным*.

УМЕНЬШЕНИЕ ОТНОШЕНИЯ $\text{HCO}_3^-/\text{H}^+$ В ПРОСВЕТЕ КАНАЛЬЦА

И дыхательный, и метаболический ацидоз обусловлен уменьшением отношения $\text{HCO}_3^-/\text{H}^+$, в результате в просвете канальца возникает избыток ионов H^+ . Эти ионы способствуют полной реабсорбции ионов HCO_3^- , при этом некоторое количество ионов H^+ остается для связывания с ионами NH_4^+ и HPO_4^{2-} других буферных систем. Таким образом, при ацидозе почки реабсорбируют все попавшие в первичную мочу ионы HCO_3^- и способствуют образованию новых ионов HCO_3^- благодаря связыванию с ионами NH_4^+ и другими буферными системами.

При *метаболическом ацидозе* причиной преобладания ионов H^+ над ионами HCO_3^- является сниженная фильтрация ионов HCO_3^- в основном из-за уменьшения содержания ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости. При *дыхательном ацидозе* избыток H^+ в просвете канальца возникает в основном вследствие повышения уровня Pco_2 во внеклеточной жидкости, стимулирующей секрецию H^+ .

Как уже обсуждалось ранее, при хроническом ацидозе, независимо от того, дыхательный он или метаболический, происходит увеличение образования ионов NH_4^+ , что способствует еще большей секреции ионов H^+ и добавлению вновь образованных ионов HCO_3^- во внеклеточную жидкость. Тяжелый хронический ацидоз сопровождается выделением ионов H^+ с мочой в количестве, достигающем 500 мэкв/сут. Выделение ионов H^+ происходит главным образом в виде солей аммония, что, в свою очередь, вносит вклад в пополнение буферной емкости плазмы вновь образованными ионами HCO_3^- .

Таким образом, при хроническом ацидозе повышенная секреция ионов H^+ в почечных канальцах способствует выведению избытка ионов H^+ из организма и увеличению во внеклеточной жидкости количества ионов HCO_3^- , пополняя гидрокарбонатную буферную систему плазмы. Увеличение данной буферной системы в соответствии с уравнением Гендерсона–Хассельбаха способствует повышению рН внеклеточной

Табл. 31–3

Характеристика первичных нарушений кислотно-щелочного равновесия

	рН	H^+	Pco_2	HCO_3^-
Норма	7,4	40 мэкв/л	40 мм рт. ст.	24 мэкв/л
Дыхательный ацидоз	↓	↑	↑↑	↑
Дыхательный алкалоз	↑	↓	↓↓	↓
Метаболический ацидоз	↓	↑	↓	↓↓
Метаболический алкалоз	↑	↓	↑	↑↑

Примечание. Выраженные изменения указаны двойными стрелками (↑↑ или ↓↓). Нарушения кислотно-щелочного равновесия, наступающие вследствие изменения легочной вентиляции, вызваны увеличением или уменьшением Pco_2 , тогда как метаболические расстройства вызваны изменением содержания ионов HCO_3^- .

жидкости и коррекции ацидоза. Если причиной ацидоза являются метаболические нарушения, дополнительную роль в его коррекции может играть дыхательная система, благодаря которой происходит снижение Pco_2 .

В табл. 31–3 приведены сводные данные по изменениям, характерным для дыхательного и метаболического ацидоза, а также дыхательного и метаболического алкалоза, подробно рассматриваемого в этой главе далее. Отметим, что при *дыхательном ацидозе*, запускающим фактором которого является увеличение Pco_2 , происходит снижение рН и увеличение концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости.

Коррекция нарушений заключается в увеличении содержания ионов HCO_3^- в плазме в связи с их образованием почками. Высокий уровень ионов HCO_3^- компенсирует увеличение Pco_2 , возвращая рН плазмы к норме.

При *метаболическом ацидозе* также наблюдаются уменьшение рН и повышение содержания ионов H^+ во внеклеточной жидкости. Однако в этом случае причиной ацидоза является снижение количества ионов HCO_3^- в плазме.

Главными механизмами компенсации являются: увеличение легочной вентиляции, уменьшающее Pco_2 , а также деятельность почек, благодаря которой во внеклеточную жидкость поступают новые ионы HCO_3^- , сводя к минимуму возникший дефицит.

КОРРЕКЦИЯ АЛКАЛОЗА ПОЧКАМИ

Ответные адаптивные реакции на развитие алкалоза в основном противоположны реакциям, наблюдаемым при развитии ацидоза. Так, отношение ионов HCO_3^- к CO_2 во внеклеточной жидкости увеличивается и, как видно из уравне-

ния Гендерсона–Хассельбаха, приводит к росту рН (уменьшению концентрации ионов H^+).

УВЕЛИЧЕНИЕ ОТНОШЕНИЯ HCO_3^-/H^+ В ПРОСВЕТЕ КАНАЛЬЦА

Независимо от вида алкалоза (дыхательный или метаболический) отношение HCO_3^-/H^+ в просвете канальцев увеличивается. В результате возникает избыток ионов HCO_3^- , который не может реабсорбироваться почечными канальцами, а следовательно, будет выделен с мочой. Таким образом, при алкалозе происходит освобождение внеклеточной жидкости от ионов HCO_3^- , выделяемых почками, что равнозначно увеличению концентрации ионов H^+ . Благодаря выделению ионов HCO_3^- концентрация ионов H^+ и рН внеклеточной жидкости восстанавливаются до нормальных значений.

В **табл. 31–3** приведена общая характеристика дыхательного алкалоза и метаболического алкалоза. В случае *дыхательного алкалоза* увеличивается рН внеклеточной жидкости и снижается концентрация ионов H^+ . *Причиной этого нарушения является снижение P_{CO_2} в плазме, вызванное гипервентиляцией.* Снижение P_{CO_2} приводит к уменьшению секреции H^+ в жидкости внутри просвета канальцев. В итоге возникает дефицит ионов H^+ , необходимых для взаимодействия с ионами HCO_3^- , прошедшими через почечный фильтр, и ионы HCO_3^- выделяются с мочой. В результате снижается содержание ионов HCO_3^- в плазме, приводя к коррекции алкалоза.

При дыхательном алкалозе ответной реакцией на снижение P_{CO_2} является уменьшение концентрации ионов HCO_3^- в плазме, вызванное усиленным выделением этих ионов почками.

При *метаболическом алкалозе* рН плазмы также повышен, а концентрация ионов H^+ снижена, однако *причиной метаболического алкалоза является повышенное содержание ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости.* Метаболический алкалоз частично компенсируется за счет снижения частоты дыхательных движений, что приводит к возрастанию P_{CO_2} и способствует возвращению рН внеклеточной жидкости к норме. Кроме того, увеличение концентрации ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости ведет к возрастанию фильтрационной нагрузки для ионов HCO_3^- , что, в свою очередь, приводит к преобладанию ионов HCO_3^- над ионами H^+ , секретированными в просвет канальцев. Избыток ионов HCO_3^- не реабсорбируется, т.к. отсутствует необходимое количество ионов H^+ , что приводит к выделению ионов HCO_3^- с мочой.

При метаболическом алкалозе основной компенсирующий механизм — снижение легочной вентиляции, приводящей к повышению P_{CO_2} , а также усилению выведения ионов HCO_3^- почками, что

способствует снижению высокой концентрации этих ионов во внеклеточной жидкости.

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Дыхательный ацидоз — результат снижения легочной вентиляции и увеличения P_{CO_2}

Из изложенного ранее становится ясно, что любое воздействие, снижающее легочную вентиляцию, увеличивает P_{CO_2} во внеклеточной жидкости. В результате возрастает количество H_2CO_3 и ионов H^+ и развивается ацидоз. Поскольку это нарушение обусловлено расстройством функции дыхания, его называют *дыхательным ацидозом*.

Дыхательный ацидоз может возникнуть при патологии, затрагивающей дыхательный центр, или в случае снижения способности легких к выведению CO_2 . К дыхательному ацидозу также могут привести обструкция дыхательных путей, пневмония, эмфизема легких, уменьшение дыхательной поверхности легких и любая другая патология, нарушающая газообмен между кровью и альвеолярным воздухом. Компенсаторный ответ при дыхательном ацидозе развивается в результате действия: (1) буферных систем жидких сред организма; (2) почек, которые медленно, в течение нескольких суток, устраняют возникшие нарушения.

Дыхательный алкалоз — результат увеличения легочной вентиляции и снижения P_{CO_2}

Гипервентиляция легких вызывает дыхательный алкалоз. Патологические состояния, при которых он возникает, достаточно редки, но психоневрозы, обычно сопровождающиеся гипервентиляцией, могут приводить к развитию алкалоза.

Физиологический тип дыхательного алкалоза наблюдается при подъеме на высоту. Низкое содержание кислорода в воздухе стимулирует дыхание, что приводит к потере CO_2 и развитию умеренного алкалоза. Основная роль компенсации этого состояния вновь принадлежит буферным системам жидких сред и способности почек усиливать выделение ионов HCO_3^- .

Метаболический ацидоз — результат низкого содержания HCO_3^- во внеклеточной жидкости

Термин *метаболический ацидоз* имеет отношение ко всем типам ацидоза, кроме тех, которые вызваны избытком CO_2 в жидких средах. Метаболический ацидоз может возникать вследствие: (1) невозможности почек выделять кислые продукты обмена, образованные в организме; (2) формирования избыточного количества кислых продуктов обмена; (3) поступления кислот и кислых продуктов обмена в желудочно-кишечный тракт или вследствие инфузии; (4) потери жидкими средами организма оснований (что аналогично поступлению кислых продуктов обмена). Перечислим некоторые состояния, для которых характерно развитие метаболического ацидоза.

Канальцевый ацидоз. Такой метаболический ацидоз развивается вследствие: (1) снижения реабсорбции ионов HCO_3^- в канальцах, что вызывает потерю этих ионов с мочой; (2) недостаточной секреции ионов H^+ в просвет канальцев, что лишает почки возможности образовывать кислую мочу, и выделяется щелочная моча. В этих случаях почки выделяют из организма неадекватно большое количество солей аммония и других буферных соединений, что ведет к накоплению кислых продуктов обмена в жидких средах. Причинами канальцевого ацидоза могут быть хроническая почечная недостаточность, недостаточная секреция альдостерона (болезнь Аддисона), другие наследственные и приобретенные заболевания, нарушающие функцию почечных канальцев, например синдром Фанкони (см. главу 32).

Диарея. Вероятно, самая частая причина метаболического ацидоза — тяжелая диарея. Ацидоз в данном случае является следствием выраженной потери ионов HCO_3^- с испражнениями. Секреты желудочно-кишечного тракта в норме содержат большое количество ионов HCO_3^- , потеря которых приводит к их недостатку, что аналогично потере большого количества ионов HCO_3^- с мочой. Эта форма метаболического ацидоза опасна, поскольку способна привести к летальному исходу, особенно у детей в раннем возрасте.

Рвота кишечным содержимым. Рвотные массы желудка содержат большое количество кислоты, поэтому рвота способствует развитию алкалоза. Выделение большого количества содержимого из более глубоких отделов желудочно-кишечного тракта вызывает дефицит ионов HCO_3^- и в итоге приводит к развитию метаболического ацидоза, как при диарее.

Сахарный диабет. Причиной сахарного диабета является практически полное отсутствие секреции инсулина поджелудочной железой (сахарный диабет I типа) или недостаточная секреция инсулина в случае снижения чувствительности к нему (сахарный диабет II типа). При дефиците инсулина использование глюкозы для метаболических нужд затруднено. Некоторые жиры расщепляются до ацетоуксусной кислоты, обеспечивая энергией обменные процессы, заменяя глюкозу. При тяжелой форме заболевания уровень ацетоуксусной кислоты в крови достигает большой величины, вызывая выраженный метаболический ацидоз. В попытке компенсировать этот ацидоз почки выделяют значительное количество кислых продуктов, содержание которых в моче иногда составляет около 500 ммоль/сут.

Поступление кислот через желудочно-кишечный тракт. Обычная пища редко содержит большое количество кислоты, однако при всасывании случайного попавших в желудочно-кишечный тракт кислых соединений развивается тяжелый метаболический ацидоз. Примерами таких соединений являются салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота) и метанол, который, метаболизируясь, образует муравьиную кислоту.

Хроническая почечная недостаточность. При значительном нарушении функций почек в жидких средах увеличивается количество анионов сла-

бых кислот из-за отсутствия экскреции их почками. Кроме того, из-за низкой скорости клубочковой фильтрации уменьшается выделение ионов фосфата и NH_4^+ , что снижает образование ионов HCO_3^- , попадающих в жидкие среды организма. Таким образом, хроническая почечная недостаточность может сопровождаться значительным метаболическим ацидозом.

Метаболический алкалоз — результат высокого содержания ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости

Избыточное накопление ионов HCO_3^- или потеря ионов H^+ приводит к метаболическому алкалозу. Метаболический алкалоз встречается реже метаболического ацидоза. Перечислим некоторые причины метаболического алкалоза.

Использование диуретиков (за исключением ингибиторов карбоангидразы). Все диуретики вызывают увеличение объема жидкости, проходящей по канальцевой системе нефрона, особенно в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Это приводит к повышению реабсорбции ионов Na^+ в данных отделах нефрона. Поскольку здесь транспорт ионов Na^+ связан с секрецией ионов H^+ , повышение реабсорбции ионов Na^+ ведет к увеличению секреции ионов H^+ и реабсорбции ионов HCO_3^- . Эти изменения приводят к развитию метаболического алкалоза, характерным признаком которого является высокое содержание ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости.

Избыточная секреция альдостерона. При секреции большого количества альдостерона надпочечниками происходит развитие умеренного метаболического алкалоза. Как уже обсуждалось ранее, альдостерон способствует усилению реабсорбции ионов Na^+ из дистальных канальцев и собирательных трубочек и в то же время стимулирует секрецию ионов H^+ вставочными клетками собирательных трубочек. Такая повышенная секреция ионов H^+ приводит к увеличению их потери с мочой и, следовательно, к метаболическому алкалозу.

Рвота содержимым желудка. Рвота содержимым желудка в отличие от рвоты кишечным содержимым приводит к потере HCl , выделяемой слизистой желудка. В итоге ионы H^+ покидают внеклеточную жидкость и развивается метаболический алкалоз. Такой вариант алкалоза особенно характерен для новорожденных при пилороспазме и пилоростенозе.

Употребление лекарственных препаратов, имеющих щелочную реакцию. Частой причиной метаболического алкалоза является всасывание в желудочно-кишечном тракте лекарственных препаратов, являющихся основаниями, например пищевой соды, используемой при лечении гастрита или язвенной болезни.

Лечение ацидоза и алкалоза

Лучшим видом лечения нарушений кислотно-щелочного равновесия является устранение причины, вызвавшей патологию. Часто это трудно-выполнимая задача, особенно при хронической патологии, связанной с нарушением функции

легких или почечной недостаточности. В этих условиях для нейтрализации избытка кислоты или щелочи во внеклеточной жидкости могут быть использованы различные средства.

Для нейтрализации избытка кислоты можно назначить прием внутрь большого количества *двууглекислого натрия*. Прием соды после всасывания в желудочно-кишечном тракте увеличит объем гидрокарбонатной буферной системы и приведет к повышению рН до нормы. Двууглекислый натрий можно вводить внутривенно, но из-за риска развития опасных физиологических эффектов после такого метода лечения вместо соды часто используют другие соединения, например *лактат* или *глюконат натрия*. Лактат и глюконат принимают участие в обменных процессах, оставляя натрий во внеклеточной жидкости в виде NaHCO_3 , увеличивая таким образом значение рН жидких сред, возвращая его к норме.

Для лечения алкалоза можно использовать *хлорид аммония*, принимая его внутрь. Когда хлорид аммония поступает в кровь, он частично преобразуется в печени в мочевины. Реакция сопровождается выделением HCl , которая немедленно реагирует с буферными системами жидких сред, смещая равновесие в кислую сторону. Хлорид аммония иногда вводят внутривенно, однако ионы NH_4^+ отличаются высокой токсичностью, поэтому данная процедура может быть опасна. Наиболее целесообразным будет устранение причины, вызвавшей алкалоз. Например, если метаболический алкалоз связан с уменьшением объема внеклеточной жидкости и не вызван сердечной недостаточностью, действенным способом коррекции алкалоза часто является восстановление объема жидкости с помощью переливания физиологического раствора.

Измерение и оценка нарушений кислотно-щелочного равновесия в клинике

Назначить соответствующее лечение возможно только при правильной постановке диагноза. Простые виды нарушений кислотно-щелочного равновесия, изложенные ранее, могут быть диагностированы на основании анализа трех параметров, определенных в образце артериальной крови: рН, концентрации HCO_3^- в плазме и Pco_2 .

Диагноз простых нарушений кислотно-щелочного равновесия включает несколько этапов (рис. 31–10). Исследованием рН можно определить характер нарушения (является ли оно ацидозом или алкалозом): рН < 7,4 указывает на наличие ацидоза, рН > 7,4 свидетельствует об алкалозе.

На втором этапе следует исследовать Pco_2 и концентрацию ионов HCO_3^- в плазме. В норме величина Pco_2 соответствует 40 мм рт. ст., а концентрация ионов HCO_3^- равна 24 мэкв/л. Если нарушение квалифицировано как ацидоз и значение Pco_2 в плазме повышено, состояние следует расценивать как дыхательный ацидоз. После компенсации почками концентрация ионов HCO_3^- в плазме должна иметь тенденцию превышать нормальную величину, поэтому при простом дыхательном ацидозе ожидается полу-

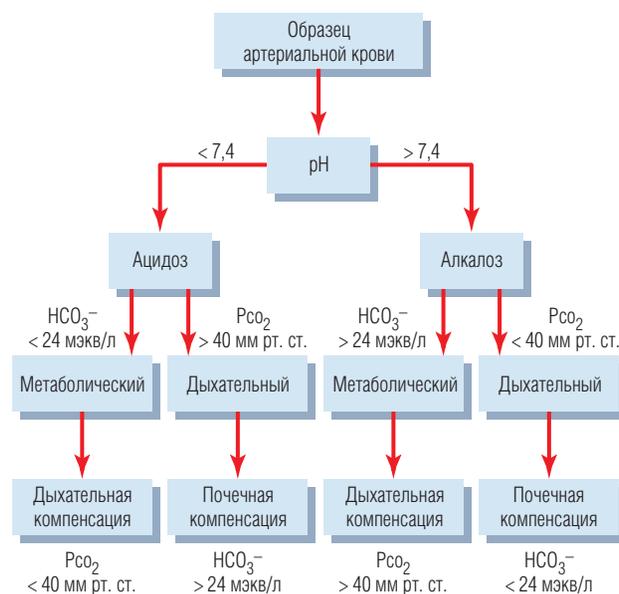


Рис. 31–10

Анализ простых нарушений кислотно-щелочного равновесия. Если компенсаторные ответы значительно отличаются от приведенных вариантов, следует заподозрить смешанное нарушение кислотно-щелочного равновесия

чение следующих результатов: снижение величины рН плазмы, уменьшение Pco_2 и повышение концентрации ионов HCO_3^- .

Для метаболического ацидоза также характерно снижение рН плазмы. Тем не менее при данном виде нарушений главным является снижение концентрации ионов HCO_3^- в плазме, поэтому ацидоз следует считать метаболическим, если при низком уровне рН наблюдается сниженное содержание ионов HCO_3^- . При простом метаболическом ацидозе значение Pco_2 снижено вследствие частичной дыхательной компенсации, что отличает данное нарушение от дыхательного ацидоза, при котором Pco_2 возрастает, поэтому при простом метаболическом ацидозе следует ожидать снижения всех параметров: уровня рН, концентрации ионов HCO_3^- в плазме и после частичной дыхательной компенсации — значения Pco_2 .

Метод определения типа алкалоза включает те же основные этапы. Сначала на основании увеличения рН плазмы устанавливают факт наличия алкалоза. Если увеличение рН связано с уменьшением Pco_2 , это свидетельствует о дыхательном алкалозе. Если повышение рН связано с повышением содержания ионов HCO_3^- , нарушение следует считать метаболическим алкалозом.

Итак, при простом дыхательном алкалозе следует ожидать выявления повышенного рН и сниженных показателей Pco_2 и ионов HCO_3^- в плазме. При простом метаболическом алкалозе следует ожидать повышения всех перечисленных параметров: рН, концентрации ионов HCO_3^- в плазме и Pco_2 .

Диагностика смешанных нарушений кислотно-щелочного равновесия с помощью номограммы

В некоторых случаях нарушение кислотно-щелочного равновесия не сопровождается компенсирующими реакциями. Тогда говорят о *смешанных нарушениях кислотно-щелочного равновесия*, или *смешанном ацидозе*. Это означает, что нарушение обусловлено несколькими причинами. Например, состояние пациента с низким уровнем рН в плазме следует расценивать как ацидоз. Если нарушение опосредовано метаболическими расстройствами, оно будет сопровождаться сниженным количеством ионов HCO_3^- и низким уровнем Pco_2 после соответствующей компенсации. Однако если низкие рН и концентрация ионов HCO_3^- сочетаются с повышенным Pco_2 в плазме, следует заподозрить смешанное нарушение кислотно-щелочного равновесия. Подобное состояние может быть, например, у пациента с эмфиземой легких (дыхательный ацидоз) при острой потере ионов HCO_3^- из желудочно-кишечного тракта в связи с диареей (метаболический ацидоз).

Удобным способом диагностики нарушений кислотно-щелочного равновесия служит использование специальной номограммы (рис. 31–11). Номограмму можно применять для определения типа ацидоза или алкалоза, а также степени их выраженности. Точки, в которых пересекаются значения рН, концентрации ионов HCO_3^- и Pco_2 , построены на основании уравнения Гендерсона–Хассельбаха. Центральная часть номограммы, обозначенная белым овалом, соответствует значениям нормы, а закрашенные области указывают на значения компенсации простых нарушений кислотно-щелочного равновесия в пределах 95% доверительного интервала. Использовать номо-

грамму можно только с учетом допущения, что от начала нарушения кислотно-щелочного равновесия до корректирующих реакций прошло достаточно времени. Промежуток до полноценной коррекции составляет 6–12 час для дыхательной компенсации первичных метаболических нарушений и 3–5 сут для метаболической компенсации дыхательных расстройств. Если полученные данные находятся в пределах закрашенных областей, предполагается простое нарушение кислотно-щелочного равновесия. И наоборот, если величина рН, концентрация ионов HCO_3^- или Pco_2 лежат за пределами закрашенных областей, следует предположить смешанный характер нарушений.

Важно понимать, что значения в закрашенных областях номограммы *не всегда* свидетельствуют о простом нарушении кислотно-щелочного равновесия. С учетом перечисленных особенностей использование подобных номограмм может быть полезно для быстрой оценки характера и тяжести нарушения кислотно-щелочного равновесия.

Например, в образце плазмы, полученной из артериальной крови больного, выявлены следующие показатели: рН 7,30, концентрация ионов HCO_3^- 12,0 мэкв/л, Pco_2 25 мм рт. ст. Перенеся полученные данные на номограмму, увидим, что состояние представляет собой простой метаболический ацидоз с адекватной дыхательной компенсацией, при которой значение Pco_2 снижается от нормы 40 мм рт. ст. до 25 мм рт. ст.

Показатели другого больного: рН 7,15, концентрация ионов HCO_3^- 7 мэкв/л, Pco_2 50 мм рт. ст. У больного наблюдается метаболический ацидоз, поскольку концентрация ионов HCO_3^- в плазме ниже нормального значения, составляющего 24 мэкв/л. Однако отсутствует компенса-

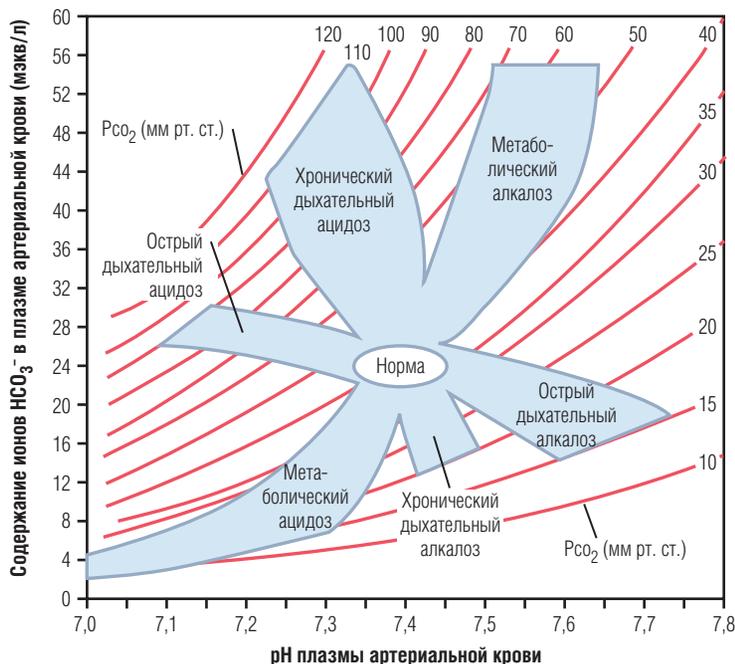


Рис. 31–11

Номограмма для определения нарушений кислотно-щелочного равновесия. Указаны аппроксимированные значения рН, концентрации ионов HCO_3^- и Pco_2 в плазме артериальной крови. Белым овалом в центре обозначена область колебаний кислотно-щелочного равновесия в норме. Закрашенные области номограммы обозначают приблизительные пределы, в которых компенсируются изменения кислотно-щелочного равновесия, вызванные простыми метаболическими и дыхательными нарушениями. Значения, лежащие за пределами закрашенных областей, следует расценивать как смешанные нарушения кислотно-щелочного равновесия [Cogan MG, Rector FC Jr. Acid-Base Disorders in the Kidney, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986]

ция дыхательных нарушений, т.к. значение P_{CO_2} немного выше нормальной величины в 40 мм рт. ст. Такое состояние соответствует смешанному нарушению кислотно-щелочного равновесия.

Номограмма позволяет быстро определять вариант и тяжесть нарушений, приводящих к изменениям pH, P_{CO_2} и содержания ионов HCO_3^- в плазме. Важную роль в клинике играет анамнез, а также результаты других исследований, с помощью которых можно установить причины нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Диагностика нарушений кислотно-щелочного равновесия по анионному интервалу плазмы

Понятие *анионный интервал плазмы* представляет собой лишь диагностическую концепцию, поскольку для поддержания электронейтральности в плазме концентрации анионов и катионов должны быть равны. В клинической лаборатории измеряют концентрацию лишь некоторых катионов и анионов. Из катионов обычно исследуют ионы Na^+ , из анионов — ионы Cl^- и HCO_3^- .

Анионный интервал плазмы означает разность концентраций неизмеряемых в обычных исследованиях анионов и катионов. Анионный интервал плазмы рассчитывают по формуле:

$$\text{Анионный интервал плазмы} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] = 144 - 24 - 108 = 12 \text{ мэкв/л.}$$

Значение анионного интервала плазмы увеличивается, если повышается содержание неизмеряемых анионов или, напротив, снижается содержание неизмеряемых катионов. К наиболее важным неизмеряемым катионам относят кальций, магний и калий, а к основным неизмеряемым анионам — альбумин, фосфаты, сульфаты и другие органические ионы. Как правило, концентрация этих анионов выше концентрации катионов, и анионный интервал плазмы варьирует в пределах 8–16 мэкв/л.

Исследование анионного интервала плазмы проводят главным образом при диагностике различных вариантов метаболического ацидоза. При метаболическом ацидозе содержание ионов HCO_3^- в плазме снижено. Если концентрация ионов Na^+ в плазме не изменяется, то содержание анионов (ионов Cl^- или другого неизмеряемого аниона) должно возрасти для поддержания электронейтральности. Если увеличение концентрации ионов Cl^- происходит пропорционально снижению концентрации ионов HCO_3^- , значение анионного интервала остается в пределах нормы. Такое состояние называют *гиперхлоремическим метаболическим ацидозом*.

Если снижение содержания ионов HCO_3^- в плазме не сопровождается увеличением концентрации ионов Cl^- , уровень неизмеряемых анионов должен повышаться и сопровождаться увеличением анионного интервала. Метаболический ацидоз, вызванный избытком нелетучих кислот (кроме HCl), например молочной или кетоновых, сопровождается увеличением анионного интер-

Табл. 31–4

Метаболический ацидоз в сочетании с нормальным и увеличенным анионным интервалом

Увеличенный анионный интервал (нормохлоремия)	Нормальный анионный интервал (гиперхлоремия)
Сахарный диабет (кетоацидоз)	Диарея
Лактатный ацидоз	Канальцевый ацидоз
Хроническая почечная недостаточность	Использование ингибиторов карбоангидразы
Отравление ацетилсалициловой кислотой	Болезнь Аддисона
Отравление метанолом	
Отравление этиленгликолем	
Голодание	

вала, поскольку дефицит ионов HCO_3^- не компенсируется равным количеством ионов Cl^- . Некоторые примеры метаболического ацидоза с нормальным или увеличенным анионным интервалом приведены в табл. 31–4. Вычислив анионный интервал, можно ограничить круг возможных причин метаболического ацидоза.

Литература

- Al-Awqati Q. Cell biology of the intercalated cell in the kidney. *FEBS Lett* 587:1911, 2013.
- Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M. Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F1, 2001.
- Battle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 27:3691, 2012.
- Breton S, Brown D. Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. *Physiology (Bethesda)* 28:318, 2013.
- Brown D, Bouley R, Paunescu TG, et al. New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 302:C1421, 2012.
- Brown D, Wagner CA. Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. *J Am Soc Nephrol* 23:774, 2012.
- Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG. Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. *Kidney Int* 82:9, 2012.
- DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. *Physiol Rev* 93:599, 2013.
- Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidosis. *Physiology (Bethesda)* 22:202, 2007.
- Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 33:257, 2013.
- Haque SK, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* 27:4273, 2012.
- Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 13:2171, 2002.
- Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:671, 2012.
- Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 347:43, 2002.
- Purkerson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. *Kidney Int* 71:103, 2007.
- Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev* 93:1621, 2013.
- Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al. Renal vacuolar H^+ -ATPase. *Physiol Rev* 84:1263, 2004.
- Weiner ID, Verlander JW. Role of NH_3 and NH_4^+ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 300:F11, 2011.



Мочегонные средства и заболевания почек

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Мочегонные средства, или *диуретики*, — это препараты, которые повышают количество выделяемой мочи. Большинство диуретиков также увеличивают выделение с мочой растворенных веществ, особенно ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). В клинике преимущественно используют средства, уменьшающие реабсорбцию натрия в канальцах и вызывающие натрийурез (усиленное выделение натрия), что, в свою очередь, повышает диурез (усиленное выделение воды), т.е. в основном увеличение выделения воды — вторичный процесс, возникающий вследствие низкой реабсорбции натрия в канальцах.

Ионы Na^+ в просвете канальцев создают высокое осмотическое давление, которое препятствует реабсорбции воды. Поскольку канальцевая реабсорбция многих растворенных веществ, например ионов калия (K^+), хлора (Cl^-), магния (Mg^{2+}) и кальция (Ca^{2+}), по отношению к реабсорбции натрия вторична, прием ряда мочегонных препаратов также увеличивает выделение этих веществ с мочой.

Наиболее часто диуретики применяют для снижения объема внеклеточной жидкости, что особенно важно при заболеваниях, сопровождающихся отеками или повышением артериального давления. Потеря организмом натрия снижает в основном объем внеклеточной жидкости, поэтому показаниями к применению мочегонных средств служат состояния, при которых объем внеклеточной жидкости увеличен (см. главу 25).

Некоторые диуретики способны увеличивать выделение мочи более чем в 20 раз уже через несколько минут после введения. Однако эффективность воздействия большинства препаратов на выделение почками соли и воды сни-

жается в течение нескольких суток от начала их регулярного приема (рис. 32–1), что является следствием активации других компенсаторных реакций. Эти ответы развиваются в результате снижения объема внеклеточной жидкости, что может сопровождаться снижением артериального давления и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличением секреции ренина и образованием ангиотензина II. Развитие подобных реакций в итоге уменьшает влияние диуре-

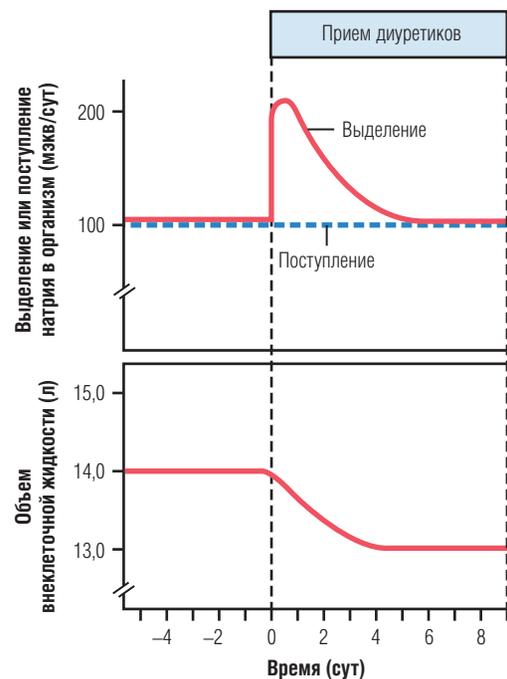


Рис. 32–1

Выделение натрия и объем внеклеточной жидкости при приеме диуретиков. Резкое увеличение выделения натрия сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости. При постоянном уровне поступления натрия в организм уровень его выделения благодаря механизмам компенсации становится равен поступившему количеству. Так устанавливается баланс натрия

тиков на выделение мочи. Таким образом, восстановление гомеостаза, когда выделение мочи станет равным поступлению жидкости в организм, произойдет лишь после снижения показателей артериального давления и объема внеклеточной жидкости и, соответственно, уменьшения выраженности симптомов, проявляющихся в виде артериальной гипертонии или отеков, явившихся поводом для назначения диуретиков.

Диуретики, используемые в клинике, имеют разные механизмы действия и, следовательно, снижают реабсорбцию в различных сегментах канальцевой системы нефрона. Классификация диуретиков и механизмы их действия на канальцы приведены в **табл. 32–1**.

СНИЖЕНИЕ ОСМОТИЧЕСКИМИ ДИУРЕТИКАМИ РЕАБСОРБЦИИ ВОДЫ

Введение в кровоток веществ, которые плохо реабсорбируются в канальцах, например мочевины, маннитола и сахарозы, вызывает увеличение выделения молекул этих осмотически активных веществ в просвет почечных канальцев. Высокое осмотическое давление, вызванное этими веществами, снижает реабсорбцию воды, способствуя попаданию большого количества жидкости в конечную мочу.

Большой объем мочи также образуется при определенных заболеваниях, когда избыток растворенных веществ не способен реабсорбироваться из просвета канальцев. Например, при увеличении концентрации глюкозы в крови, достигающей высокого уровня при сахарном диабете, высокая фильтрационная нагрузка превышает возможность клеток канальцев реабсорбировать глюкозу из жидкости внутри просвета

канальцев, т.е. превышает значение *максимального транспорта* для глюкозы. При уровне глюкозы в крови около 250 мг/дл клетки эпителия канальцев способны лишь незначительно усилить реабсорбцию. Избыток глюкозы остается в просвете канальца, и она действует подобно осмотическим диуретикам, вызывая быструю потерю жидкости с выделяемой мочой. Одним из признаков сахарного диабета является *полиурия* (увеличенное образование мочи), которая вследствие развивающегося обезвоживания, увеличения осмолярности внеклеточной жидкости и последующей активации механизма жажды компенсируется высоким потреблением жидкости (*полидипсией*).

СНИЖЕНИЕ ПЕТЛЕВЫМИ ДИУРЕТИКАМИ АКТИВНОЙ РЕАБСОРБЦИИ ИОНОВ Na⁺, Cl⁻ И K⁺ В ТОЛСТОМ СЕГМЕНТЕ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА ПЕТЛИ ГЕНЛЕ

Фуросемид, этакриновая кислота и буметанид — мощные мочегонные средства, которые уменьшают активную реабсорбцию в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, блокируя деятельность белка-переносчика, расположенного на апикальной мембране клеток эпителия канальцев и совместно транспортирующего 1 ион Na⁺, 2 иона Cl⁻ и 1 ион K⁺. Петлевые диуретики являются наиболее эффективными препаратами, используемыми в клинике.

Блокируя котранспортный механизм в апикальной мембране клеток петли Генле, петлевые диуретики увеличивают выделение с мочой ионов Na⁺, Cl⁻, K⁺, других электролитов, а также воды следующим образом: (1) существенно увеличивают количество растворенных веществ в

Табл. 32–1

Классификация диуретиков, механизм действия, область приложения в канальцевой системе нефрона

Тип диуретика	Механизм действия	Область приложения в канальцевой системе
Осмотические (маннитол)	Тормозят реабсорбцию воды и растворенных веществ, увеличивая осмолярность жидкости в просвете канальцев	В основном проксимальные канальцы
Петлевые (фуросемид, буметанид)	Тормозят котранспорт ионов Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ на апикальной мембране клеток эпителия канальцев	Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле
Тиазидные (гидрохлоротиазид, хлорталидон)	Тормозят котранспорт ионов Na ⁺ , Cl ⁻ на апикальной мембране клеток эпителия канальцев	Начальный отдел дистальных канальцев
Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид)	Тормозят секрецию ионов H ⁺ и реабсорбцию ионов HCO ₃ ⁻ , что снижает реабсорбцию ионов Na ⁺	Проксимальные канальцы
Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон)	Тормозят действие альдостерона на рецепторы в эпителии канальцев, снижают реабсорбцию ионов Na ⁺ , уменьшают секрецию ионов K ⁺	Собирательные трубочки
Блокаторы натриевых каналов (триамтерен, амилорид)	Блокируют вход ионов Na ⁺ через натриевые каналы апикальной мембраны, уменьшают реабсорбцию ионов Na ⁺ и секрецию ионов K ⁺	Собирательные трубочки

просвете дистальных сегментов нефрона, действуя как осмотические вещества, препятствуя таким образом реабсорбции воды; (2) влияют на противоточно-множительный механизм, уменьшая абсорбцию ионов из петли Генле мозговым веществом почки и снижая осмолярность межклеточной жидкости.

Итак, диуретики снижают способность почек образовывать концентрированную или разведенную мочу. Образование разведенной мочи нарушается вследствие снижения реабсорбции ионов Na^+ и Cl^- в петле Генле, что способствует выделению большого количества этих ионов, а также соответствующего объема жидкости с конечной мочой. Способность почек концентрировать мочу нарушается вследствие снижения содержания этих ионов, а значит, и низкой осмолярности межклеточной жидкости в мозговом веществе почки. В результате снижаются реабсорбция жидкости из собирательных протоков и способность почек образовывать максимально концентрированную мочу. Кроме того, снижение осмолярности в мозговом веществе уменьшает реабсорбцию воды в нисходящем отделе петли Генле. Таким образом, при использовании диуретиков в конечную мочу поступает до 20–30% жидкости, прошедшей почечный фильтр, благодаря чему в случае необходимости можно в течение нескольких минут увеличить выделение мочи по сравнению с нормой в 25 раз.

ПОДАВЛЕНИЕ ТИАЗИДНЫМИ ДИУРЕТИКАМИ РЕАБСОРБЦИИ ИОНОВ Na^+ И Cl^- В НАЧАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Тиазидные диуретики (например, хлортиазид) действуют главным образом в начальном отделе дистальных канальцев, блокируя котранспорт натрия и хлора через апикальную мембрану клеток эпителия почечных канальцев. При благоприятных условиях эти препараты способны вывести 5–10% жидкости, прошедшей через почечный фильтр, что приблизительно соответствует объему жидкости, реабсорбируемой с ионами Na^+ в дистальных канальцах.

БЛОКИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРАМИ КАРБОАНГИДРАЗЫ РЕАБСОРБЦИИ ИОНОВ Na^+ И HCO_3^- В ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦАХ

Ацетазоламид тормозит активность фермента *карбоангидразы*, который необходим для реабсорбции ионов гидрокарбоната (HCO_3^-) в проксимальных канальцах (см. главу 31). Область проксимального канальца, где данный фермент присутствует в избытке, является основной

точкой приложения ингибиторов карбоангидразы. Их влияние может также распространяться и на другие отделы нефрона, например на вставочные клетки собирательных трубочек, где карбоангидраза также присутствует.

Поскольку секреция ионов водорода (H^+) и реабсорбция ионов HCO_3^- в проксимальных канальцах происходят совместно с ионами Na^+ благодаря механизму контртранспорта, снижение реабсорбции ионов HCO_3^- происходит совместно с ее снижением для ионов Na^+ . В результате блокады перемещения ионов Na^+ и HCO_3^- через мембрану эпителиоцитов эти ионы остаются в просвете канальцев, где действуют как осмотические диуретики. Очевидным недостатком препаратов этой группы является их способность в той или иной степени вызывать ацидоз вследствие выраженных потерь ионов HCO_3^- с мочой.

СНИЖЕНИЕ АНТАГОНИСТАМИ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ РЕАБСОРБЦИИ ИОНОВ Na^+ И СЕКРЕЦИИ ИОНОВ K^+ В СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов *спиронолактон* и *эплеренон* конкурируют с альдостероном за рецепторы в эпителии собирательных трубочек и способны уменьшать реабсорбцию ионов Na^+ и секрецию ионов K^+ в этом сегменте нефрона. Вследствие такого влияния натрий остается в просвете трубочек, действуя как осмотический диуретик. В результате происходит усиленное выделение натрия вместе с водой. Поскольку эти препараты также препятствуют усилению альдостероном секреции калия в просвет канальцев, выделение калия с мочой снижается. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов также вызывают перемещение калия из клеток во внеклеточную жидкость. В некоторых случаях это приводит к чрезмерной концентрации калия в жидких средах.

По этой причине *спиронолактон* и другие антагонисты минералокортикоидных рецепторов называют *калийсберегающими мочегонными средствами*. Иные мочегонные средства, напротив, главным образом вызывают потерю калия с мочой.

ПОДАВЛЕНИЕ РЕАБСОРБЦИИ ИОНОВ Na^+ ДИУРЕТИКАМИ, БЛОКИРУЮЩИМИ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ В СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ

Амилорид и *триамтерен*, подобно *спиронолактону*, также подавляют реабсорбцию натрия и секрецию калия в собирательных трубочках. Однако эти препараты непосредственно препят-

ствуют входу натрия в клетку, блокируя каналы на апикальной мембране. Снижение поступления натрия через апикальную мембрану эпителиоцитов собирательных трубочек уменьшает и транспорт ионов Na^+/K^+ -насосом на базолатеральной мембране клеток. Перенос калия в клетку снижается, что в итоге уменьшает секрецию ионов K^+ в жидкость внутри просвета канальцев и выделение их с мочой. По этой причине блокаторы натриевых каналов относят к группе калийсберегающих диуретиков.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Одной из наиболее распространенных причин нетрудоспособности и смерти людей во многих странах являются заболевания почек. Например, в 2014 г. свыше 10% взрослого населения США (более 26 млн человек) страдали хронической болезнью почек, а несколько миллионов человек имели острое поражение почек или почечную недостаточность средней степени.

Патологию почек можно разделить на две основные категории: (1) *острое поражение почек*, которое характеризуется быстрой (в течение нескольких дней) потерей их функции. Термин *острая почечная недостаточность* обычно используют для описания тяжелой патологии, при которой почки внезапно полностью (или почти полностью) перестают функционировать и возникает необходимость диализа. В ряде случаев функции почек восстанавливаются полностью; (2) *хроническая болезнь почек*, при которой происходит постепенная потеря активности все большего количества нефронов, приводящая к снижению функции почек.

Перечисленные категории включают множество заболеваний, поражающих сосуды почек, клубочки, канальцевую систему, межклеточное вещество, а также отделы мочевыводящей системы вне почек, в т.ч. патологию мочеточников и мочевого пузыря. В этой главе рассмотрены некоторые физиологические нарушения, которые встречаются как при тяжелой, так и при незначительной патологии почек.

ОСТРОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Острое поражение почек имеет три основные формы.

1. *Преренальная форма*. Причиной могут быть нарушения вне почек, например уменьшение их кровоснабжения вследствие сердечной недостаточности со снижением артериального давления и сердечного выброса, а также состояния, при которых снижаются объем циркулирующей крови и артериальное давление, например тяжелая кровопотеря.

2. *Интраренальная форма*, которая является следствием патологии структур почек, в т.ч. поражения сосудов, клубочков и канальцев.
3. *Постренальная форма*, включающая патологию мочевыводящих путей от почечных лоханок до мочевого пузыря и уретры. Наиболее частой причиной является физическое препятствие оттоку мочи в виде почечных камней, расположенных за пределами почек и образованных в результате осаждения солей кальция, уратов и цистина.

ПРЕРЕНАЛЬНАЯ ФОРМА, ВЫЗВАННАЯ СНИЖЕНИЕМ ПРИТОКА КРОВИ К ПОЧКАМ

В норме почки обильно кровоснабжаются, получая 1100 мл крови в минуту, что составляет около 20–25% сердечного выброса. Основной целью столь значительного кровоснабжения является обеспечение высокого уровня клубочковой фильтрации плазмы, что необходимо для эффективной регуляции объемов жидких сред и концентрации растворенных веществ. Низкий приток крови к почкам обычно сопровождается уменьшением СКФ, выделения мочи и растворенных веществ. При снижении притока крови к почкам развивается *олигурия* — состояние, при котором выделение мочи ниже уровня поступления в организм воды и растворенных веществ, которые накапливаются в жидких средах. При значительном снижении притока крови к почкам выделение мочи может полностью прекратиться; такое состояние называют *анурией*.

До тех пор пока приток крови к почкам остается на уровне не ниже 20–25% нормы, острое поражение почек является обратимым состоянием (если приток крови удастся восстановить до повреждений клеток). Почки отличаются от других органов сравнительно большей устойчивостью к снижению кровотока, т.к. уменьшение притока крови к почкам сопровождается снижением СКФ и общего количества ионов Na^+ и Cl^- , а также воды и других электролитов, прошедших через почечный фильтр. В свою очередь, снижается количество ионов Na^+ , которое необходимо реабсорбировать в канальцах, а следовательно, значительно уменьшаются затраты кислорода и энергии, в норме расходуемых тканями почек. Таким образом, при снижении притока крови к почкам и падении СКФ потребность тканей в кислороде также снижается. При СКФ, равной нулю, потребление кислорода в клетках, переставших реабсорбировать натрий, достигает минимального уровня, необходимого лишь для поддержания жизнедеятельности.

Когда кровоток становится ниже 20–25% нормы, в клетках почечной ткани развивается гипоксия. В случае длительной гипоксии начи-

нается повреждение и гибель клеток, особенно эпителиальных клеток канальцев.

Если причина преренальной формы острого поражения почек не устраняется в течение нескольких часов и ишемия почки продолжается, возможно развитие другой формы острого поражения почек — интратенальной (см. далее). У госпитализированных больных наиболее частой причиной острого поражения почек является резкое снижение притока крови к ним. Перечень наиболее частых причин преренальной формы острого поражения почек приведен в **табл. 32–2**.

ИНТРАТЕНАЛЬНАЯ ФОРМА, ВЫЗВАННАЯ НАРУШЕНИЯМИ ПОЧЕЧНЫХ СТРУКТУР

Нарушения почечных структур с резким снижением выделения мочи относят к интратенальной форме. При этой форме острого поражения почек возможны повреждения: (1) клубочковых капилляров или других небольших сосудов почки; (2) эпителия канальцев; (3) межклеточного пространства почечной ткани. Поскольку между кровеносными сосудами почек и канальцевой системой существует функциональная взаимосвязь, поражения сосудистой системы почек могут приводить к нарушениям в канальцах; и наоборот, первичная патология канальцев способна вызывать нарушения в сосудах почки. Наиболее частые причины интратенальной формы острого поражения почек перечислены в **табл. 32–3**.

Острый гломерулонефрит

Острый гломерулонефрит — поражение почечных клубочков, вызванное стойкой иммунопатологической реакцией. Примерно в 95% случаев острый гломерулонефрит развивается у боль-

Табл. 32–2

Наиболее частые причины преренальной формы острого поражения почек

Снижение объема циркулирующей крови Кровотечение (травматическое, в результате хирургических вмешательств, послеродовое, желудочно-кишечное) Диарея или рвота Ожоги
Сердечная недостаточность Инфаркт миокарда Поражение клапанного аппарата
Периферическая вазодилатация, ведущая к снижению давления Анафилактический шок Анестезия Сепсис, тяжелые инфекции
Первичные нарушения гемодинамики почек Стеноз, эмболия, тромбоз почечной артерии или вены

Табл. 32–3

Наиболее частые причины интратенальной формы острого поражения почек

Поражение мелких сосудов и/или почечных клубочков

Васкулиты (узелковый периартериит)
Атероэмболия
Злокачественная гипертоническая болезнь
Острый гломерулонефрит

Некроз почечных канальцев

Ишемия почки
Токсическое поражение (например, ядами, грибами, лекарственными препаратами, тяжелыми металлами, этиленгликолем, инсектицидами, четыреххлористым углеродом)

Поражение паренхимы почки

Острый пиелонефрит
Острый аллергический интерстициальный нефрит

ных, перенесших от 1 до 3 нед назад заболевание различной локализации, вызванное стрептококками типа Аβ. Причиной могут быть перенесенные фарингит, тонзиллит, а также стрептококковая инфекция кожи. Однако повреждающим фактором является не сама инфекция, а сформировавшиеся через несколько недель устойчивые комплексы антиген–антитело к стрептококкам. Циркулирующие в плазме комплексы улавливаются клубочками, оседая преимущественно на базальной мембране почечного фильтра.

Как только устойчивый комплекс откладывается в клубочках, в этой области возникает усиленное деление различных клеток, особенно мезангиальных, расположенных между эндотелием и эпителиоцитами. Кроме того, клубочками захватывается множество лейкоцитов. В результате развития воспалительной реакции многие клубочки блокируются, а сохранившие просвет обычно становятся чрезмерно проницаемыми как для белка, так и для эритроцитов, которые просачиваются в первичную мочу. В тяжелых случаях происходит резкое снижение клубочковой фильтрации вплоть до полной остановки.

Острое воспаление клубочков обычно стихает в течение примерно 2 нед. В большинстве случаев полное восстановление функций почек происходит в течение ближайших недель или месяцев. Тем не менее иногда после восстановления функции наблюдается разрушение клубочков, которое у небольшого количества больных принимает затяжной характер, постепенно приводя к развитию *хронической болезни почек*.

Некроз почечных канальцев

Под некрозом почечных канальцев подразумевается разрушение эпителиоцитов канальцевой системы почки. Наиболее распространенными причинами такого некроза являются: (1) тяжелая ишемия, в результате которой нарушается

доставка кислорода и питательных веществ к клеткам эпителия канальцев; (2) токсическое поражение клеток эпителия канальцев в результате воздействия ядов, токсинов и лекарственных препаратов, приводящее к разрушению данных клеток.

Некроз почечных канальцев, вызванный тяжелой ишемией почек. Тяжелое ишемическое поражение почек может быть следствием шока или других нарушений, способных значительно ухудшить кровоснабжение в почке. Если ишемия имеет выраженный и продолжительный характер, а доставка кислорода и питательных веществ к клеткам значительно нарушена, многие эпителиоциты почечных канальцев могут быть повреждены или полностью уничтожены. В таком случае масса погибших клеток механически перекрывает просвет канальцевой системы многих нефронов и препятствует выделению мочи. Даже при восстановлении кровотока выделение мочи из заблокированных нефронов не восстанавливается, пока не будет устранено препятствие. Наиболее частой причиной прerenальной формы острого поражения почек является ишемия, развившаяся вследствие циркуляторного шока.

Некроз почечных канальцев, вызванный токсинами и лекарственными препаратами. Существует обширный список ядов и лекарственных препаратов, которые способны повредить эпителий канальцев и вызвать острое поражение почек. Перечислим некоторые: *четырёххлористый углерод*, *тяжелые металлы* (например, ртуть и свинец), *этиленгликоль* (основной компонент антифриза), различные *инсектициды*, а также некоторые *лекарственные препараты* (например, тетрациклины и *цис-платина*, применяемая для лечения определенных злокачественных новообразований). Каждое из этих веществ оказывает токсическое воздействие на эпителий канальцев и вызывает гибель многих клеток. Погибшие эпителиальные клетки отслаиваются от базальной мембраны и перекрывают просвет канальцев. В некоторых случаях нарушается и целостность базальной мембраны, однако если она остается неповрежденной, то в течение 10–20 сут может произойти полное восстановление эпителия за счет образования новых клеток.

ПОСТРЕНАЛЬНАЯ ФОРМА, ВЫЗВАННАЯ НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Многочисленные нарушения мочевыводящих путей могут препятствовать оттоку мочи, приводя к острому поражению почек, несмотря на то что и кровоснабжение, и другие функции почек изначально не изменены. Если выделение мочи снижается только в одной почке, суще-

ственных изменений в составе жидких сред организма не произойдет, поскольку парная почка способна увеличить выделение мочи настолько, чтобы на относительно нормальном уровне поддерживать объем внеклеточной жидкости, а также содержание электролитов и других растворенных в ней веществ.

При этой форме острого поражения почек их функция может быть восстановлена, если основная причина будет устранена в течение нескольких часов. Однако если отток из мочевыводящих путей отсутствует в течение нескольких дней или недель, возможно необратимое повреждение почечных структур.

Причинами пострэнальной формы острого поражения почек могут быть: (1) двухсторонняя блокада почечных лоханок либо мочеточников почечными камнями больших размеров или кровяными сгустками; (2) препятствие в мочевом пузыре; (3) препятствие при выделении мочи из уретры.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ОСТРЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Основным физиологическим изменением на фоне острого поражения почек является задержка воды, продуктов метаболизма и электролитов в плазме и внеклеточной жидкости, что может способствовать увеличению ее объема и, как следствие, развитию отеков и артериальной гипертензии. Однако наиболее серьезным осложнением является чрезмерная задержка калия, т.к. увеличение концентрации калия в плазме более 8 мэкв/л (*гиперкалиемия*) может стать смертельно опасным. Поскольку у таких больных почки не в состоянии выделять и достаточное количество ионов H^+ , существует риск развития метаболического ацидоза, который может как усугубить состояние, вызванное гиперкалиемией, так и привести к летальному исходу.

При тяжелом остром поражении почек развивается анурия. Если в этой ситуации функцию почек не восстановить или не провести диализ, который освободит организм от избытка жидкости, электролитов и продуктов обмена, больной умрет через 8–14 сут.

Другие изменения, которые являются следствием снижения выведения мочи, а также лечение с помощью аппарата «искусственная почка» обсуждаются в следующем разделе.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Хронической болезнью почек обычно называют снижение их функций в течение как минимум трех месяцев. Хроническая болезнь почек часто

связана с постепенной и необратимой потерей значительного количества функционирующих нефронов. Тяжелая клиническая симптоматика обычно наблюдается лишь при снижении количества функционирующих нефронов на 70–75%. Таким образом, пока их количество не составит менее 25%, концентрация большинства электролитов и показатели объема жидких сред будут поддерживаться в пределах нормы. В **табл. 32–4** перечислены основные причины хронической болезни почек. И острое поражение, и хроническая болезнь почек могут развиваться в результате нарушений со стороны кровеносных сосудов, клубочков и почечных канальцев, межклеточного вещества и мочевыводящих путей. Несмотря на широкий спектр заболеваний, способных приводить к хронической болезни почек, результат один — уменьшение количества функционирующих нефронов.

ПОРОЧНЫЙ КРУГ, ПРИВОДЯЩИЙ К ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

В некоторых случаях изменения, первоначально возникшие в почках, играют ведущую роль в постепенном ухудшении их функций и сопровождаются значительной потерей функционирующих нефронов. В такой ситуации по жизненным показаниям приходится прибегать к лечению с помощью диализа или операции по

пересадке почки. Это состояние называют *терминальной стадией хронической болезни почек*.

Эксперименты на животных показали, что хирургическое удаление больших частей почек вызывает адаптивные изменения в оставшихся нефронах, что приводит к усилению кровоснабжения ткани почек, повышению СКФ и сопровождается увеличением выделения мочи оставшимися нефронами. Точные механизмы изменений до конца не понятны. Вероятно, в основе лежат гипертрофия (рост различных структур оставшихся нефронов) и функциональные изменения, вследствие которых снижаются сосудистое сопротивление и канальцевая реабсорбция. Эти адаптивные изменения позволяют организму больного выделять нормальное количество воды и растворенных веществ, даже когда масса почечной ткани составляет 20–25% нормы. Тем не менее адаптивные изменения в течение нескольких лет способны привести к дальнейшему повреждению оставшихся нефронов, особенно в области клубочков.

Причина дальнейшего повреждения до сих пор неизвестна. Некоторые исследователи полагают, что оно может частично обуславливаться высоким давлением или перерастяжением стенок оставшихся клубочков в результате функциональной вазодилатации или повышения артериального давления. Постоянно высокое давление, растяжение стенок небольших артериол и клубочковых капилляров способны вызвать повреждение и склерозирование этих сосудов (в т.ч. замену нормальной ткани соединительной).

Склеротические изменения могут стать причиной облитерации просвета клубочка и дальнейшего ухудшения функции почек и привести к новым адаптивным изменениям в оставшихся нефронах. Так замыкается *порочный круг*, и начинается терминальная стадия хронической болезни почек (**рис. 32–2**).

Наиболее эффективным способом, объективно замедляющим потерю почками своих функций, служит снижение артериального давления и гидростатического давления в клубочках. С этой целью применяют такие лекарственные препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В **табл. 32–5** перечислены наиболее частые причины, приводящие к терминальной стадии хронической болезни почек. В начале 80-х гг. XX в. основной причиной этой патологии считали различные формы *гломерулонефрита*. В последнее время основную роль отводят *сахарному диабету* и *артериальной гипертонии*, на долю которых приходится более 70% всех наблюдаемых терминальной стадии хронической болезни почек.

Табл. 32–4

Причины хронической болезни почек

Нарушения обмена веществ
Сахарный диабет
Ожирение
Амилоидоз
Гипертоническая болезнь
Заболевания сосудов почек
Атеросклероз
Гипертонический нефросклероз
Иммунные нарушения
Гломерулонефрит
Узелковый периартериит
Системная красная волчанка
Инфекции
Пиелонефрит
Туберкулез
Нарушения функции канальцев
Нефротоксические вещества (анальгетики, тяжелые металлы)
Заболевания мочевыводящих путей
Почечнокаменная болезнь
Гипертрофия предстательной железы
Сужение уретры
Врожденные заболевания
Поликистоз почек
Врожденное отсутствие почечной ткани (гипоплазия почек)



Рис. 32–2

Порочный круг, к развитию которого может привести первичная патология почек. Потеря нефронов вызывает увеличение давления и кровотока в сохранившихся клубочковых капиллярах, что способствует их постепенному склерозированию и новым потерям нефронов

Табл. 32–5

Наиболее частые причины развития терминальной стадии хронической болезни почек

Заболевание	%
Сахарный диабет	45
Гипертоническая болезнь	27
Гломерулонефрит	8
Поликистоз почек	2
Другие/неизвестные	18

Избыточная масса тела (*ожирение*) является самым важным фактором риска развития сахарного диабета и артериальной гипертензии, приводящих к терминальной стадии хронической болезни почек. В [главе 79](#) обсуждается тесная связь сахарного диабета II типа с ожирением: более 90% всех случаев сахарного диабета наблюдается у лиц с избыточной массой тела. С ожирением связывают и артериальную гипертензию, отводя ему роль фактора существенного (65–75%) риска в развитии заболевания у взрослых. Ожирение способно оказывать дополнительное или синергическое воздействие, угнетая деятельность почек на фоне уже существующей

почечной патологии, связанной с сахарным диабетом и гипертензией.

ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСУДОВ ПОЧКИ КАК ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

К ишемии ткани почек и некрозу может приводить различная сосудистая патология. Чаще всего наблюдаются: (1) *атеросклероз* крупных почечных артерий с постепенной склеротической облитерацией их просвета; (2) *фибромышечная гиперплазия* одной или нескольких крупных артерий почки, приводящая к сужению просвета; (3) *нефросклероз*, обусловленный склеротическими повреждениями мелких артерий, артериол и клубочков.

Артеросклеротические или гиперпластические повреждения крупных артерий часто асимметричны и поражают одну почку в большей степени, чем парную, приводя таким образом к нарушению функций с одной стороны. Повышенные давления, аналогичное возникающему при гипертензии Гольдблата с поражением обеих почек, часто встречается у больных при одностороннем сужении почечной артерии, в то время как проходимость артерий с другой стороны не нарушена ([см. главу 19](#)).

Доброкачественный нефросклероз — наиболее распространенная форма патологии почек. Ее обнаруживают у 70% умерших старше 60 лет. Поражения наблюдаются в мелких междольковых артериях и приносящих артериолах клубочков. Полагают, что началом патологических изменений служит утечка белков плазмы через интиму этих сосудов, что приводит к отложению фибриноидных масс в среднем слое сосудистой стенки. Стенка постепенно утолщается, а просвет сужается в некоторых случаях настолько, что перекрывается полностью. Почти полное отсутствие коллатерального кровотока в мелких артериях почки приводит к гибели значительного количества нефронов, сосуды которых поражены. Таким образом, большая часть ткани почек замещается небольшим количеством фиброзной ткани. Когда склеротические изменения происходят в клубочках, такое поражение называют *гломеруло-склерозом*.

Нефросклероз и гломеруло-склероз в известной степени характерны для большинства лиц, достигших 40-летнего возраста (почки каждое десятилетие теряют около 10% функционирующих клубочков) ([рис. 32–3](#)). Потеря клубочков и нефронов ведет к постепенному уменьшению как почечного кровотока, так и СКФ. У 80-летних людей, даже не страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией, плазмоток и СКФ снижены по сравнению с нормой на 40–50%.

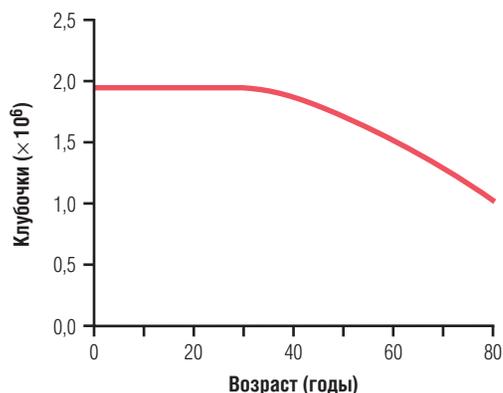


Рис. 32-3

Влияние процесса старения организма на количество функционирующих клубочков

Частота и тяжесть нефросклероза и гломерулосклероза существенно повышаются у больных *гипертонической болезнью* и/или *сахарным диабетом*. Как обсуждалось ранее, оба эти заболевания являются основными причинами терминальной стадии хронической болезни почек.

Таким образом, доброкачественный нефросклероз в сочетании с тяжелой формой артериальной гипертонии способен быстро привести к *злокачественному нефросклерозу*. Гистологические особенности этой формы поражения почек включают большое количество фибриноидных отложений, постепенное и значительное утолщение стенок артериол, приводящее к тяжелой ишемии пораженных нефронов. По неизвестным причинам частота злокачественной формы нефросклероза у людей с темным цветом кожи выше, чем у людей с белым цветом кожи той же возрастной группы и с одинаковой степенью гипертонической болезни и сахарного диабета.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ КАК ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Хронический гломерулонефрит может наблюдаться при заболеваниях, которые вызывают воспаление и повреждение клубочковых капилляров. В отличие от острой формы хронический гломерулонефрит относят к категории медленно прогрессирующих заболеваний, однако часто приводящих к необратимым изменениям в ткани почки. Причиной хронического гломерулонефрита может стать как острое поражение почек, так и вторичное поражение при системных заболеваниях, например при *системной красной волчанке*.

В большинстве случаев хронический гломерулонефрит начинается с отложения иммунных комплексов на базальной мембране клубочков. В противоположность острой форме заболевания стрептококковая инфекция составляет не-

большой процент среди причин хронического гломерулонефрита. В результате накопления комплексов антиген–антитело в мембранах клубочков развивается воспаление, приводящее к постепенному утолщению мембран, в итоге заканчивающееся разрастанием фиброзной ткани.

Последующие этапы заболевания характеризуются значительным снижением коэффициента фильтрации вследствие уменьшения количества функционирующих капилляров и утолщения мембран клубочков. Для конечных стадий заболевания характерна замена клубочков фиброзной тканью, что сопровождается снижением фильтрационной способности.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ КАК ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Первичное или вторичное (вызванное другим заболеванием) поражение паренхимы почки называют *интерстициальным нефритом*. Основными причинами развития данной патологии могут являться повреждения сосудов, клубочков и канальцев, в результате разрушаются отдельные нефроны. Непосредственное повреждающее действие на паренхиму почек оказывают также яды, лекарственные препараты и бактериальная инфекция.

Повреждение паренхимы почек, вызванное бактериальной инфекцией, называют *пиелонефритом*. Заболевание может быть вызвано различными бактериями, однако особая роль принадлежит *Escherichia coli*. Механизм инфицирования — загрязнение фекалиями мочевыводящих путей. Бактерии попадают в паренхиму почки с током крови или, что наиболее часто, восхождением инфекции по мочевыводящим путям.

В норме мочевой пузырь способен легко освобождаться от бактериальной инфекции, однако при патологии возникают условия, препятствующие этому: (1) невозможность полного опорожнения мочевого пузыря, что способствует скоплению в нем остаточной мочи; (2) наличие физической преграды, препятствующей истечению мочи.

Нарушение способности мочевого пузыря освобождаться от бактерий приводит к их размножению в просвете пузыря и его воспалению. Такое состояние называют *циститом*. Воспаление может оставаться местным, однако у некоторых больных бактерии достигают лоханок почки. Причиной этого служит патологический заброс мочи вверх по одному или обоим мочеточникам во время мочеиспускания. Обратное движение мочи называют *пузырно-мочеточниковым рефлюксом*. Этот рефлюкс является следствием недостаточного сокращения стенок пузыря в месте впадения мочеточников во время

мочеиспускания. В результате небольшое количество мочи, содержащей бактерии, направляется вверх к почке и может достичь лоханок, инфицируя мозговое вещество и способствуя развитию в нем воспалительной реакции.

Пиелонефрит развивается в мозговом веществе почки, поэтому на начальных этапах заболевания функция мозгового вещества страдает в большей степени, чем функция коркового вещества. Способность выделять концентрированную мочу у больных пиелонефритом часто нарушена, поскольку одной из главных функций мозгового вещества является обеспечение противотока жидкости, необходимого для концентрирования мочи.

При длительном течении заболевания бактериальное инфицирование оказывает повреждающее действие не только на мозговое вещество, но и на канальцы, клубочки и другие почечные структуры. В результате происходит потеря значительной части функционирующей ткани почек, что способствует развитию хронической болезни почек.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Для *нефротического синдрома* характерна значительная потеря белка с мочой. В некоторых случаях этот синдром является изолированным, однако наиболее часто ассоциируется с определенной стадией хронической болезни почек. Причиной потерь белка с мочой является повышенная проницаемость мембраны почечных клубочков, поэтому любая патология, которая увеличивает проницаемость данной мембраны, способна вызвать нефротический синдром.

Таковыми заболеваниями являются: (1) *хронический гломерулонефрит*, при котором происходит первичное поражение почечных клубочков, часто сопровождаемое существенным повышением проницаемости мембраны почечного фильтра; (2) *амилоидоз*, приводящий к отложению патологического белка в стенке кровеносного сосуда, что становится причиной тяжелых повреждений базальной мембраны почечных клубочков; (3) *болезнь минимальных изменений*, при которой в мембранах почечных клубочков не удается выявить значительной патологии при световой микроскопии. Болезнь минимальных изменений ассоциируется с потерей отрицательного заряда, которым в норме обладает базальная мембрана почечных клубочков (см. главу 27).

С помощью иммунологических методов также показано, что в некоторых случаях потеря отрицательного заряда может обуславливаться связыванием антител с базальной мембраной. Потеря отрицательного заряда базальной мембраной клубочков позволяет белкам плазмы, особенно альбумину, проходить в первичную

мочу. В норме белки плазмы не способны проходить через почечный фильтр, поскольку отрицательный заряд на поверхности базальной мембраны клубочков с помощью электростатических сил отталкивает отрицательно заряженные молекулы белков плазмы.

Болезнь минимальных изменений наиболее часто встречается у детей в возрасте от 2 до 6 лет, но может развиваться и у взрослых. Повышенная проницаемость мембраны клубочковых капилляров иногда приводит к потере до 40 г белка плазмы в сутки. Это крайне опасно для маленького ребенка, т.к. в этом случае содержание белка в плазме падает ниже 2 г/дл, а коллоидно-осмотическое давление — ниже 10 мм рт. ст. (норма — 28 мм рт. ст.). В результате такого падения давления большое количество жидкости переходит из капилляров в ткани, что приводит к тяжелым отекам (см. главу 25).

ФУНКЦИЯ НЕФРОНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Потеря функционирующих нефронов требует от еще сохранившихся выделять больше жидкости и растворенных веществ. Предположение о том, что снижение количества функционирующих нефронов, сопровождаемое падением СКФ, должно также сопровождаться значительным уменьшением выделения воды и растворенных веществ, кажется вполне обоснованным. Однако у больных, почки которых потеряли до 75% функционирующих нефронов, способность поддерживать выделение воды и электролитов, не накапливая их в жидких средах, сохраняется на нормальном уровне. Только в случае дальнейшего снижения количества функционирующих нефронов начинается задержка жидкости и электролитов. Состояние с количеством функционирующих нефронов ниже 5–10% считают фатальным.

В противоположность электролитам накопление некоторых продуктов метаболизма происходит практически пропорционально количеству пораженных нефронов. Накопление в организме мочевины и креатинина обусловлено тем, что их выделение в основном зависит от клубочковой фильтрации. Эти вещества не реабсорбируются так же интенсивно, как электролиты. Креатинин, например, не реабсорбируется совсем, скорость его выделения практически равна СКФ.

$$\begin{aligned} \text{Скорость фильтрации креатинина} &= \text{СКФ} \times \\ &\times \text{Концентрация креатинина в плазме} = \\ &= \text{Скорость выделения креатинина с мочой.} \end{aligned}$$

При снижении СКФ выделение креатинина с мочой временно снижается, что приводит к на-

коплению креатинина в жидких средах и плазме. Креатинин накапливается до тех пор, пока скорость его выделения с мочой не возвратится к величине, соответствующей скорости образования в организме (рис. 32–4).

Таким образом, при равновесии выделение креатинина, несмотря на уменьшение СКФ, будет равно количеству, образованному в организме. Восстановление нормальной скорости выведения креатинина происходит вследствие увеличения его концентрации в плазме (рис. 32–5). Выделение некоторых растворенных веществ, например ионов H^+ , фосфата и урата, часто поддерживается на нормальном уровне до тех пор, пока СКФ не составит 20–30% нормы. При дальнейшем падении СКФ концентрация этих веществ в плазме (см. рис. 32–5, кривая Б) растет непропорционально снижению СКФ. Поддержание относительно постоянной концентрации данных веществ в плазме при падении СКФ осуществляется за счет постепенного увеличения их выделения. Это происходит благодаря снижению реабсорбции, а в некоторых случаях — за счет увеличения секреции данных веществ в канальцах. Концентрация ионов Na^+ и Cl^- в плазме

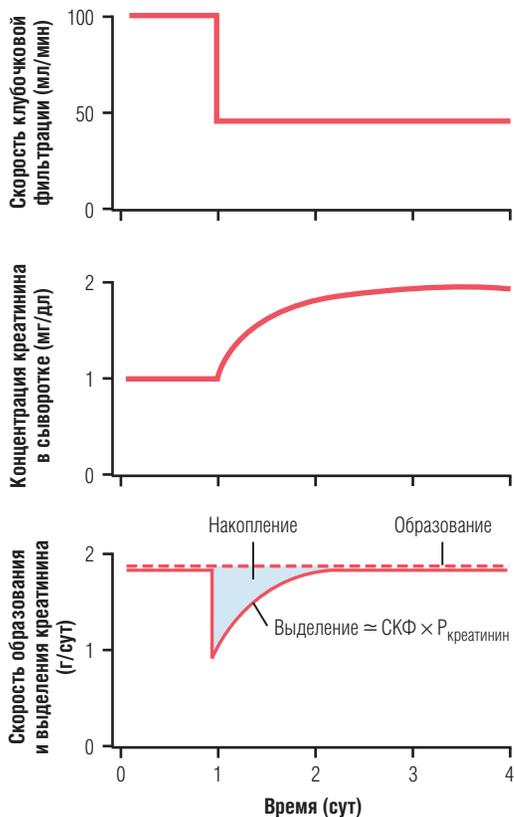


Рис. 32–4

Влияние снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 2 раза на концентрацию креатинина ($P_{\text{креатинин}}$) в сыворотке и скорость выведения его с мочой при постоянной скорости образования

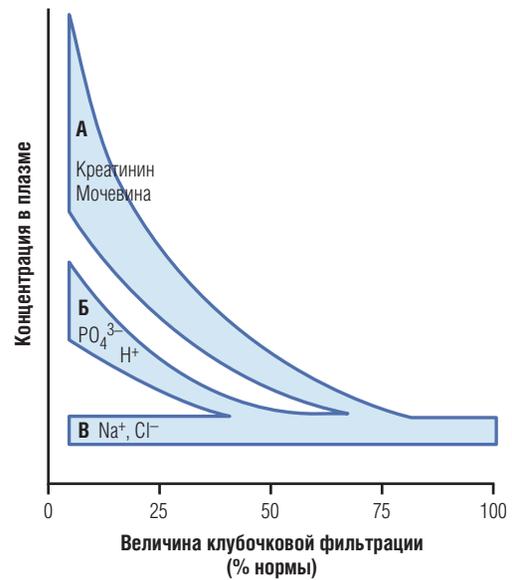


Рис. 32–5

Варианты адаптивных реакций выделения различных веществ при хронической болезни почек. Кривая А отражает изменения концентрации веществ, которые фильтруются, но плохо реабсорбируются, например креатинин и мочевина. Кривая Б соответствует концентрации таких растворенных веществ, как ионы H^+ , фосфаты и ураты. Кривая В соответствует содержанию ионов Na^+ и Cl^- (данные аппроксимированы)

ме поддерживается практически на постоянном уровне даже при значительном снижении СКФ (см. рис. 32–5, кривая В). Данная задача выполняется за счет существенного уменьшения канальцевой реабсорбции этих ионов.

При утрате 75% функционирующих нефронов каждый сохранившийся нефрон должен выделять натрия и воды в 4 раза больше нормы (табл. 32–6). Адаптация частично происходит в результате увеличения притока крови к почкам и возрастания СКФ в сохранившихся нефронах благодаря гипертрофии кровеносных сосудов и

Табл. 32–6

Показатели выделения одним нефроном и почкой в норме и при заболеваниях почек

Показатель	Норма	25% функционирующих нефронов
Количество нефронов	2 000 000	500 000
СКФ почки (мл/мин)	125	40
СКФ одного нефрона (нл/мин)	62,5	80,0
Объем мочи, выделенный почкой (мл/мин)	1,5	1,5
Объем мочи, выделенный одним нефроном (нл/мин)	0,75	3,00

СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

клубочков, а также функциональным изменениям, которые вызывают вазодилатацию. Даже при большом снижении суммарной СКФ показатели выделения благодаря снижению интенсивности реабсорбции воды и растворенных веществ в канальцах могут по-прежнему соответствовать норме.

Изостенурия – неспособность почек вырабатывать концентрированную или разведенную мочу. Важной особенностью быстрого образования мочи оставшимися нефронами в патологически измененной почке является потеря ее способности вырабатывать концентрированную или разведенную мочу.

Механизм концентрирования мочи нарушается вследствие ряда причин: (1) высокая скорость потока жидкости в просвете собирательных протоков препятствует реабсорбции необходимого количества воды; (2) высокая скорость перемещения жидкости как в петле Генле, так и в собирательных протоках не позволяет противоточно-множительному механизму эффективно справляться с задачей создания высокой осмолярности в мозговом веществе почки, поэтому по мере уменьшения количества нефронов способность почек к максимальной концентрации мочи падает, а осмолярность мочи и ее плотность (как мера общего количества растворенных в моче веществ) достигает значений, характерных для первичной мочи (рис. 32–6).

Механизм разведения мочи при значительном уменьшении числа нефронов нарушается также вследствие слишком быстрого перемещения по петле Генле жидкости, которая содержит растворенные вещества в относительно высокой концентрации. Примером таких веществ является мочевины. В этих условиях минимальная осмолярность конечной мочи и ее плотность будут такими же, как и в клубочковом

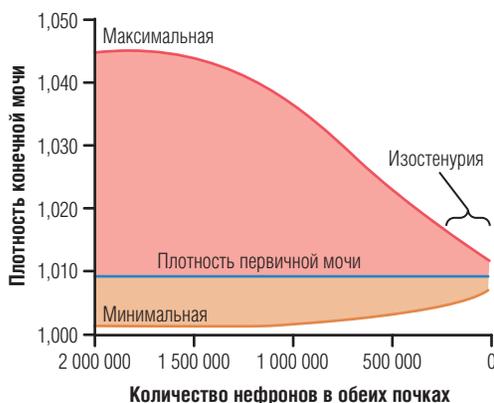


Рис. 32–6

Развитие изостенурии у пациента со сниженным количеством функционирующих нефронов

фильтрате. Поскольку при хронической болезни почек механизм концентрирования мочи нарушается в большей степени, чем механизм разведения, определение способности почек концентрировать мочу является важным диагностическим критерием. Условием для проведения этого исследования служит ограниченное поступление воды в организм больного в течение не менее 12 час.

Влияние хронической болезни почек на состояние жидких сред организма

Влияние хронической болезни почек на состояние жидких сред зависит от: (1) потребления воды и пищи; (2) степени нарушения функции почек. Предположим, что у больного с полным прекращением функции почек остается прежний уровень потребления воды и питательных веществ. Приблизительное содержание других веществ во внеклеточной жидкости в этом состоянии приведено на рис. 32–7. Проявлениями такого состояния, называемого *уремией*, могут быть: (1) *генерализованные отеки* в результате задержки воды и соли; (2) *ацидоз* вследствие невозможности почек удалять кислые продукты; (3) *высокая концентрация небелковых азотсодержащих соединений в плазме*, особенно мочевины, креатинина и мочевой кислоты, вследствие недостаточного выделения конечных продуктов метаболизма белков, нуклеиновых кислот; (4) *высокая концентрация и других веществ*, как правило, выделяемых почкой, в т.ч. фенолов, сульфатов, фосфатов, калия и гуанидиновых оснований.

Задержка воды и развитие отеков при хронической болезни почек. Если поступление воды в организм ограничивается сразу после начала острого поражения почек, количество жидкости в организме может возрасти лишь незначительно. В том случае, если потребление жидкости не ограничено и больной употребляет воду в ответ на активацию обычных механизмов жажды, объем жидких сред начинает немедленно возрастать.

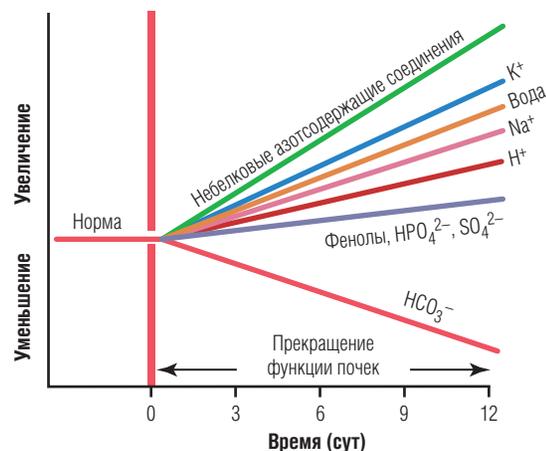


Рис. 32–7

Влияние хронической болезни почек на состав внеклеточной жидкости

При хронической болезни почек с неполным прекращением почечной функции (количество функционирующих нефронов более 25% нормы) задержка жидкости будет невелика, если потребление воды и соли не будет чрезмерным. Причиной этого, как уже обсуждалось, является способность сохранившихся нефронов выделять большое количество соли и воды. Даже небольшая задержка жидкости на фоне ишемии почки в сочетании с повышенной секрецией ренина и ангиотензина II часто вызывает тяжелую артериальную гипертонию. Пациентам с хронической болезнью почек, которым показан диализ, необходима постоянная профилактика повышения артериального давления. Для большинства таких больных резкое ограничение потребления соли и удаление избытка натрия и жидкости с помощью диализа — эффективные меры борьбы с артериальной гипертонией. У оставшейся части пациентов с хронической болезнью почек артериальная гипертония сохраняется даже после удаления избытка натрия и жидкости с помощью диализа. В этом случае удаление ишемизированных почек, как правило, приводит к снижению артериального давления, т.к. устраняется источник повышенного образования ренина, способствующего образованию ангиотензина II.

Азотемия — это увеличение содержания небелковых азотсодержащих соединений в плазме. Небелковые азотсодержащие соединения включают мочевину, мочевую кислоту, креатинин и ряд других. Эти соединения в основном представляют собой конечные продукты метаболизма белков и должны выводиться из организма для поддержания непрерывного белкового обмена в клетках. Концентрация данных соединений, особенно мочевины, может в 10 раз превышать норму в течение первых 2 нед с момента прекращения функционирования почек. При хронической болезни почек содержание небелковых азотсодержащих соединений в плазме приблизительно соответствует уменьшению количества функционирующих нефронов. В связи с этим измерение концентрации данных соединений, особенно мочевины и креатинина, играет важную роль в оценке тяжести хронической болезни почек.

Ацидоз при хронической болезни почек. В норме организм производит на 50–80 ммоль больше метаболитических кислот, чем оснований, поэтому при почечной недостаточности в жидких средах происходит накопление кислых продуктов. Буферные системы способны компенсировать от 500 до 1000 ммоль кислот, не позволяя концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости подниматься выше уровня, не совместимого с жизнью. Фосфаты, входящие в состав костей, также в состоянии дополнительно связать несколько тысяч ммоль ионов H^+ . Однако когда эти буферные емкости истощаются, рН плазмы резко падает, больной впадает в кому и может умереть, когда значение рН станет менее 6,8.

Анемия при хронической болезни почек, вызванная снижением образования эритропоэтина. Пациенты с тяжелой формой хронической болезни почек почти всегда страдают анемией. Основной при-

чиной анемии является снижение образования почкой *эритропоэтина*, необходимого для образования эритроцитов в красном костном мозге. При тяжелом поражении почки не в состоянии образовывать эритропоэтин в достаточном количестве, что приводит к снижению образования эритроцитов и развитию анемии. Средство лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек существует: с 1989 г. используют *рекомбинантный эритропоэтин*.

Остеомаляция при хронической болезни почек вызвана снижением образования активной формы витамина D и задержкой фосфатов почками. При длительном течении хроническая болезнь почек также приводит к *остеомаляции*, связанной с частичной резорбцией минеральных веществ, в результате вещество кости размягчается. Основная причина развития этой патологии заключается в следующем. Для образования *активной формы витамина D* (1,25-дигидроксиолекальциферола), необходимого для реабсорбции кальция из кишечника, предшественник этого витамина с помощью двухэтапного процесса должен преобразоваться сначала в печени, а затем в почках. Значительное поражение почек существенно уменьшает концентрацию в крови активной формы витамина D, что, в свою очередь, уменьшает реабсорбцию кальция в кишечнике и его доставку кости.

Другой важной причиной деминерализации скелета при хронической болезни почек является повышение содержания фосфатов в сыворотке, которое происходит в результате снижения СКФ. Избыток фосфатов связывает ионы Ca^{2+} , при этом в плазме снижается количество *ионизированного кальция*, что, в свою очередь, стимулирует секрецию гормона *паращитовидными железами*. Вторичный гиперпаратиреоз усиливает вымывание кальция из костей, приводя к их деминерализации.

Артериальная гипертония и заболевания почек

Как уже обсуждалось ранее, повышение давления способно усугубить поражение клубочковых капилляров и сосудов почек, что является основной причиной терминальной стадии хронической болезни почек. Нарушение функции почек (см. главу 19) также способствует развитию артериальной гипертонии. Таким образом, связь между артериальной гипертонией и заболеванием почек в некоторых случаях формирует порочный круг: первичная патология почек ведет к увеличению давления, которое, в свою очередь, приводит к дальнейшему поражению ткани почек. Это ведет к еще большему увеличению давления и т.д., вплоть до развития терминальной стадии хронической болезни почек.

Гипертензия сопутствует далеко не всей нефрологической патологии, поскольку поражение определенных отделов почки способно вызывать уремию без повышения артериального давления. Тем не менее при некоторых заболеваниях почек отмечается склонность к развитию гипертензии. Заболевания почек подразделяют на *гипертензивные* и *негипертензивные*.

Заболевания, снижающие способность почек выделять натрий и воду, способствуют повышению давления. Патология почек, при которой снижается их способность выделять натрий и воду, почти всегда приводит к повышению давления, поэтому патологические изменения, вызывающие *уменьшение СКФ* либо *увеличение канальцевой реабсорбции*, обычно сопровождаются гипертензией различной степени. Существует несколько причин, приводящих к повышению давления.

1. *Повышенное сопротивление сосудов почек*, которое снижает приток крови к почкам и СКФ. Пример — гипертензия вследствие стеноза почечной артерии.
2. *Низкий коэффициент фильтрации* в клубочковых капиллярах, что снижает СКФ. Пример — хронический гломерулонефрит, при котором развивается воспаление и происходит утолщение мембраны почечного фильтра, приводящее к снижению коэффициента фильтрации.
3. *Чрезмерная канальцевая реабсорбция натрия*. Пример — гипертензия, вызванная повышенной секрецией альдостерона, когда происходит усиление реабсорбции натрия преимущественно в корковом отделе собирательных трубочек.

После повышения давления выделение натрия и воды почками возвращается к норме, поскольку срабатывает механизм прессорного натрийуреза и прессорного диуреза, приводящий к соответствию поступление и выделение натрия и воды организмом. Даже при значительном увеличении сосудистого сопротивления или выраженном снижении коэффициента фильтрации благодаря повышению артериального давления СКФ все еще может вернуться к нормальной величине. Подобно этому при увеличении канальцевой реабсорбции, что происходит при чрезмерной секреции альдостерона, выделение мочи вначале снижается, а затем возвращается к норме по мере увеличения артериального давления.

Таким образом, после повышения давления явных признаков нарушений выделения натрия и воды, за исключением самого факта гипертензии, не отмечается. Нормальный уровень выделения натрия и воды на фоне повышенного давления означает, что в регуляции механизмов прессорного натрийуреза и диуреза происходит перенастройка на более высокий уровень артериального давления (см. главу 19).

Гипертензия, вызванная очаговым поражением почечной ткани и повышенной продукцией ренина. Если один участок почки ишемизирован, а кровоснабжение других участков не изменяется (например, при стенозе одной из почечных артерий), то ишемизированный участок выделяет большое количество ренина. Ренин способствует увеличению образования ангиотензина II, который может вызвать повышение давления.

Наиболее вероятная последовательность событий в развитии этой формы гипертензии (см. главу 19) следующая: (1) ишемизированная почечная ткань выделяет воды и соли меньше нормы; (2) секреция ренина пораженными участка-

ми ведет к увеличению образования ангиотензина II и задержке выделения воды и натрия участками неизменной ткани почек; (3) избыток воды и натрия в жидких средах приводит к повышению давления.

Схожий тип гипертензии возникает при очаговом атеросклеротическом или ином поражении сосудов почек. В этих случаях ишемизированные нефроны также выделяют меньше воды и натрия, но секретируют большое количество ренина, приводящего к образованию ангиотензина II, высокий уровень которого снижает способность соседних нефронов выделять натрий и воду, что в итоге приводит к повышению давления. В результате гипертензии равновесие между поступлением и выделением натрия и воды почками восстанавливается, но это происходит уже при более высоком уровне артериального давления.

Патология почек, при которой потеря функционирующих нефронов может не сопровождаться повышением артериального давления. Утрата значительного количества нефронов, например после удаления части органа или почки целиком, почти всегда приводит к хронической болезни почек. Существенного повышения давления при этом может не наблюдаться (если оставшиеся нефроны нормально функционируют, а количество потребляемой большим соли невелико), поскольку небольшое повышение артериального давления сопровождается увеличением СКФ и снижением канальцевой реабсорбции натрия, что обеспечивает достаточное выделение натрия и воды даже небольшим количеством оставшихся функционирующих нефронов.

Однако у больных с утратой значительного количества функционирующих нефронов на фоне неблагоприятных факторов, например при избыточном потреблении соли, возможно развитие тяжелой гипертензии. В этом случае даже при нормальном артериальном давлении почки просто не в состоянии выделить избыток соли с помощью оставшихся нефронов. Высокий уровень артериального давления восстанавливает процесс выделения соли и воды, что обеспечивает соответствие поступлению этих веществ.

Эффективное лечение повышенного артериального давления заключается в увеличении способности почек выделять соль и воду за счет уменьшения канальцевой реабсорбции или повышения СКФ. Таким образом, баланс между поступлением и выделением этих веществ почками может поддерживаться и при сниженном артериальном давлении. Желаемый эффект достигается назначением лекарственных препаратов, которые блокируют действие гормональных и нервных стимулов, обеспечивающих задержку почками воды и соли (например, β -адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента), а также препаратов, расширяющих сосуды почек и увеличивающих СКФ (например, блокаторов кальциевых каналов), либо диуретиков, непосредственно тормозящих реабсорбцию воды и соли почками.

Патология почечных канальцев

В главе 28 отмечалось, что транспорт веществ через мембраны эпителия канальцев осуществляется с помощью нескольких механизмов. В главе 3 также говорилось о том, что синтез любого белка в клетке кодируется определенным геном, расположенным в ядре клетки. Если необходимый ген отсутствует или является дефектным, эпителиоциты канальцев могут быть частично или полностью лишены белка, необходимого для транспорта растворенного вещества. В других случаях синтез фермента или белка-переносчика может быть избыточным. Таким образом, существует ряд наследственных нарушений транспорта отдельных веществ или целых групп соединений через мембраны эпителия канальцев. Кроме того, тяжелые нарушения функции канальцев могут быть вызваны повреждением мембраны эпителиоцитов в результате действия токсинов или ишемии ткани почки.

Глюкозурия — невозможность почек реабсорбировать глюкозу. При глюкозурии концентрация глюкозы в крови может быть нормальной, однако транспортный механизм канальцевой реабсорбции может быть существенно ограничен или отсутствовать. В связи с этим, несмотря на нормальный уровень глюкозы, она в большом количестве ежедневно выделяется с мочой. Глюкозурия является состоянием с относительно благоприятным течением, но ее следует дифференцировать от тяжелой патологии, которая также связана с присутствием глюкозы в моче — сахарным диабетом.

Аминоацидурия — нарушение реабсорбции аминокислот. Реабсорбция многих аминокислот осуществляется общими транспортерами, а для некоторых есть свои транспортные системы. Состояние, при котором нарушена реабсорбция всех аминокислот, называемое *неселективной аминоацидурией*, наблюдается редко; чаще отмечаются нарушения специфических транспортных систем, выражающиеся в виде: (1) *идиопатической цистинурии*, когда большое количество аминокислоты цистеина не реабсорбируется и кристаллизуется, формируя почечные камни; (2) *глицинурии*, при которой не реабсорбируется аминокислота глицин; (3) *β-аминоизомаляной ацидурии*, которая встречается приблизительно у 5% населения.

Гипофосфатемия, вызванная потерей фосфатов почками. При этой патологии возникает нарушение канальцевой реабсорбции фосфатов, что приводит к существенному снижению ионов фосфата в жидких средах. Это состояние обычно не вызывает тяжелых нарушений гомеостаза, поскольку концентрация данных ионов во внеклеточной жидкости может варьировать в широких пределах, не приводя к нарушению клеточных функций. Однако низкий уровень фосфатов в течение длительного времени приводит к снижению кальцификации костной ткани и развитию рахита у детей. Данная форма рахита в отличие от его обычной формы, быстро поддающейся лечению витамином D, резистентна к подобной терапии (см. главу 80).

Нефрогенный ацидоз, обусловленный неспособностью канальцев выделять ионы водорода. При данной форме ацидоза клетки канальцев не в состоянии секретировать в просвет канальцев необходимое количество ионов H^+ . В результате с мочой выделяется большое количество ионов HCO_3^- , что способствует установлению длительного метаболического ацидоза (см. главу 31). Данный вариант патологии может быть обусловлен наследственными заболеваниями или может возникать в результате обширного поражения почечных канальцев.

Нефрогенный несахарный диабет, который выражается нечувствительностью почек к действию антидиуретического гормона. Изредка встречается патология, при которой почечные канальцы не реагируют на присутствие антидиуретического гормона, в результате выделяется большой объем разведенной мочи. Если потребление жидкости не ограничивается, то подобное состояние осложняется редко. Однако если пациенту с данной патологией станет сложно удовлетворять свою потребность в воде, быстро возникают признаки обезвоживания.

Синдром Фанкони — общее нарушение канальцевой реабсорбции. К синдрому Фанкони обычно относят повышение выделения с мочой практически всех аминокислот, глюкозы и фосфатов. Тяжелой формой этой патологии соответствуют и другие нарушения: (1) снижение реабсорбции натрия гидрокарбоната, приводящее к метаболическому ацидозу; (2) повышенная секреция ионов K^+ , а иногда и Ca^{2+} ; (3) нефрогенная форма несахарного диабета.

К развитию синдрома Фанкони приводит ряд причин, объединенных общим свойством — нарушением способности эпителия канальцев реабсорбировать различные вещества. Перечислим некоторые факторы, способствующие развитию данного синдрома: (1) врожденные нарушения транспортных механизмов; (2) действие токсинов или лекарственных препаратов, повреждающих эпителии канальцев; (3) ишемические повреждения эпителиоцитов почечных канальцев. При синдроме Фанкони особенно страдают эпителиоциты проксимальных канальцев, поскольку они реабсорбируют и секретируют большое количество лекарственных препаратов и токсинов, обладающих повреждающими свойствами.

Синдром Барттера — уменьшение реабсорбции ионов натрия, хлора и калия в петле Генле. Синдром Барттера — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное нарушением функции белка-переносчика, обеспечивающего котранспорт 1 иона Na^+ , 2 ионов Cl^- и 1 иона K^+ , либо дефектами мембран эпителия канальцев в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (калиевых каналов апикальной мембраны или хлорных каналов базолатеральной мембраны). При этой патологии усиливается выделение почками воды, ионов Na^+ , Cl^- , K^+ и Ca^{2+} .

Потеря соли и воды приводит к умеренному снижению объема циркулирующей крови и последующей активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышенный уровень

альдостерона и увеличенный объем жидкости в дистальных канальцах, обусловленный нарушением реабсорбции в петле Генле, стимулируют секрецию ионов K^+ и H^+ в собирательных трубочках, что приводит к гипокалиемии и метаболическому алкалозу.

Синдром Гительмана — снижение реабсорбции хлорида натрия в дистальных канальцах. Синдром Гительмана — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором нарушен чувствительный к тиазидам котранспорт ионов Na^+ и Cl^- в дистальных канальцах. Некоторые симптомы этого заболевания схожи с симптомами синдрома Барттера (снижен объем циркулирующей крови, активирована ренин-ангиотензин-альдостероновая система), но менее выражены.

Поскольку патологию эпителия канальцев при синдромах Барттера и Гительмана скорректировать невозможно, лечение обычно направлено на возмещение потерь основных электролитов. С целью коррекции гипокалиемии у таких больных используют нестероидные противовоспалительные средства для блокады синтеза простагландинов и антагонисты альдостерона, например спиронолактон.

Синдром Лиддла — усиленная реабсорбция ионов натрия. Синдром Лиддла — редкое аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся вследствие мутаций белковых структур амилорид-чувствительного эпителиального натриевого канала ($ENaC$) в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Мутации вызывают чрезмерную активность $ENaC$, что приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды, развитию гипертензии и метаболического алкалоза, т.е. к изменениям, происходящим при гиперсекреции альдостерона (*первичном гиперальдостеронизме*). Однако у пациентов с синдромом Лиддла уровень альдостерона в крови снижен в результате задержки натрия, а также компенсаторного уменьшения секреции ренина и ангиотензина II. Низкий уровень ангиотензина II, в свою очередь, уменьшает секрецию альдостерона надпочечниками. К счастью, синдром Лиддла поддается терапии с помощью диуретика амилорида, тормозящего чрезмерную активность $ENaC$.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ДИАЛИЗА ИЛИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Тяжелая форма почечной недостаточности, возникшая остро или в результате хронического процесса, является угрожающим жизни состоянием, требующим удаления токсичных продуктов жизнедеятельности, восстановления объема и нормализации состава жидких сред организма. Эти задачи могут быть решены методом диализа с помощью аппарата «искусственная почка» или трансплантацией почки. В настоящее время в США лечение на терминальной стадии хронической болезни почек получают около 600 000 больных.

Сейчас в США жизнь около 400 000 человек с необратимым снижением почечных функций

или резекцией обеих почек поддерживается благодаря диализу с использованием аппарата «искусственная почка». При определенных видах острого поражения почек диализ может быть временным лечением, проводимым до тех пор, пока функция почек не восстановится. Если же поражение почек носит необратимый характер, то для поддержания жизни диализ необходимо проводить постоянно. Поскольку обеспечение нормального состава жидких сред, а также полная замена всех многочисленных функций почек с помощью одного лишь диализа невозможны, состояние этих больных остается тяжелым, поэтому наилучшим методом восстановления выделительной функции является пересадка почки.

Успешная трансплантация одной донорской почки таким больным способна восстановить утраченные функции до уровня, достаточного для поддержания практически нормальных состава жидких сред организма и уровней электролитов. Ежегодно в США проводят около 18 000 трансплантаций почек. Больные с пересаженными почками, как правило, имеют большую продолжительность жизни и лучшие показатели по сравнению с больными, жизнь которых поддерживается с помощью диализа. Практически все больные, перенесшие трансплантацию, для предотвращения острого отторжения трансплантата нуждаются в иммуносупрессивной терапии. Препараты, подавляющие иммунную систему, имеют различные побочные эффекты: повышенный риск развития инфекций и некоторых злокачественных опухолей. Со временем объем иммуносупрессивной терапии, как правило, уменьшается, что существенно снижает эти риски.

Принципы диализа

Действие аппарата «искусственная почка» заключается в пропускании крови пациента по системе тонкостенных трубок, другая сторона которых омывается *диализирующим раствором*, куда путем диффузии перемещаются подлежащие удалению вещества.

На **рис. 32–8** показаны компоненты одного из аппаратов «искусственная почка», в котором кровь непрерывно протекает между двумя тонкими мембранами, сделанными из целлофана. Диализирующий раствор омывает их снаружи. Целлофан достаточно хорошо проницаем и пропускает в обе стороны компоненты как плазмы, так и диализирующего раствора, за исключением белков. Если концентрация вещества в плазме выше, чем в окружающем растворе, происходит *эффективный перенос* данного соединения в диализирующую жидкость.

Скорость переноса растворенного вещества через диализную мембрану зависит от следующих показателей: (1) градиента концентрации растворенного вещества между двумя растворами; (2) проницаемости мембраны для растворенного вещества; (3) площади поверхности мембраны; (4) продолжительности контакта крови с диализирующим раствором через мембрану.

Таким образом, наибольшая скорость диффузии характерна для начала процесса диализа,

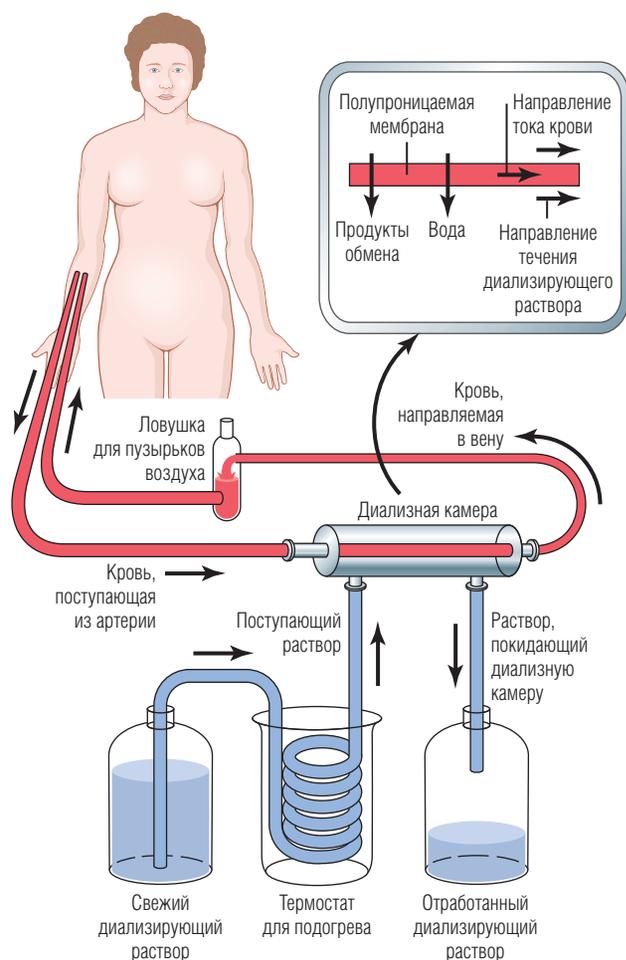


Рис. 32–8

Принципы диализа с помощью аппарата «искусственная почка»

когда градиент концентрации вещества по обе стороны мембраны имеет самое высокое значение. Эта скорость снижается по мере выравнивания концентрации вещества. В проточной системе аппарата, где кровь и диализирующий раствор постоянно движутся, снижения градиента концентрации удастся избежать благодаря увеличению скорости протекания крови или диализирующего раствора как в отдельности, так и вместе.

При обычном режиме работы аппарата «искусственная почка» кровь из артерии за счет непрерывного или пульсирующего тока снова возвращается в вену. Общий объем крови, который одновременно присутствует в аппарате, обычно не превышает 500 мл, объемная скорость может составлять несколько сотен миллилитров в минуту, общая диффузионная поверхность — 0,6–2,5 м². Небольшое количество гепарина, добавляемое в систему на входе, позволяет эффективно предотвращать свертывание крови в аппарате. Кроме диффузии обмен растворенных веществ и воды может быть дополнительно усилен созданием гидростатического давления по разные стороны диализирующей мембраны; такую фильтрацию называют *гемофильтрацией*.

Диализирующий раствор

В табл. 32–7 приведено сравнение типичного диализирующего раствора с нормальной плазмой и плазмой при уремии. Обратите внимание, что концентрация ионов и других веществ в диализирующем растворе отличается от их содержания в плазме. Содержание скорректировано таким образом, чтобы во время диализа вызывать перемещение воды и растворенных веществ в нужном направлении (в диализирующем растворе отсутствуют фосфаты, мочевина, ураты, сульфаты и креатинин). В плазме при уремии эти соединения присутствуют в большом количестве, поэтому при диализе значительное количество этих веществ переходит в раствор.

Эффективность аппарата «искусственная почка» выражается в количестве плазмы, очищенной от различных веществ за 1 мин. Аналогичный критерий, называемый *клиренсом*, используют для оценки эффективности функций почек в ведении нежелательных веществ (см. главу 28). Большинство аппаратов «искусственная почка» способны очищать плазму от мочевины со скоростью от 100 до 225 мл/мин, что в 2 раза выше, чем деятельность обеих почек вместе (клиренс мочевины в норме составляет 70 мл/мин). Режим диализа с помощью аппарата «искусственная почка» — только 3 раза в неделю по 4–6 час/сут.

Следовательно, процесс очищения плазмы от различных соединений с помощью диализа имеет весьма ограниченный характер по сравнению с процессом нормально функционирующих почек. Следует также помнить, что аппарат «искусственная почка» не в состоянии осуществлять другие важные функции почек, например секре-

Табл. 32–7

Сравнение диализирующего раствора с нормальной плазмой и плазмой при уремии

Соединение	Плазма в норме	Диализирующий раствор	Плазма при уремии
Электролиты (мэкв/л)			
Ионы Na ⁺	142	133	142
Ионы K ⁺	5	1	7
Ионы Ca ²⁺	3	3	2
Ионы Mg ²⁺	1,5	1,5	1,5
Ионы Cl ⁻	107	105	107
Ионы HCO ₃ ⁻	24,0	35,7	14,0
Ионы лактата ⁻	1,2	1,2	1,2
Ионы HPO ₄ ²⁻	3	0	9
Ионы урата ⁻	0,3	0	2
Ионы SO ₄ ²⁻	0,5	0	3
Неэлектролиты (мг/дл)			
Глюкоза	100	125	100
Мочевина	26	0	200
Креатинин	1	0	6

цию эритропоэтина, который необходим для образования эритроцитов.

Литература

- Blantz RC, Singh P. Glomerular and tubular function in the diabetic kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 21:297, 2014.
- Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 121:4210, 2011.
- Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 23:381, 2012.
- D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 365:2398, 2011.
- Denton JS, Pao AC, Maduke M. Novel diuretic targets. *Am J Physiol Renal Physiol* 305:F931, 2013.
- Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 17:1503, 2006.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 361:2153, 2009.
- Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 359:1477, 2008.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic renal disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* 27:4273, 2012.
- Jain G, Ong S, Warnock DG. Genetic disorders of potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 33:300, 2013.
- Molitoris BA. Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14:265, 2003.
- Ratliff BB, Rabadi MM, Vasko R, et al. Messengers without borders: mediators of systemic inflammatory response in AKI. *J Am Soc Nephrol* 24:529, 2013.
- Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 19:1855, 2008.
- Rossier BC. Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. *Curr Opin Pharmacol* 15C:33, 2014.
- Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME, Holford TR. Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. *Curr Hypertens Rep* 15:514, 2013.
- Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 23:1917, 2012.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 42:1050, 2003.
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis — a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366:1119, 2012.
- Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 367:2505, 2012.
- USRDS Coordinating Center. United States Renal Data System. <http://www.usrds.org/>.
- Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:798, 2002.

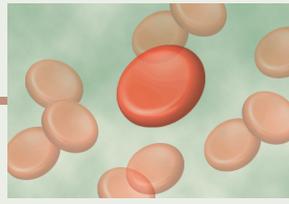


VI

ЧАСТЬ

Клетки крови, иммунитет и свертывание крови

- | | |
|-----------|--|
| 33 | Эритроциты, анемия и полицитемия |
| 34 | Устойчивость организма к инфекции:
I. Лейкоциты, гранулоциты,
моноцитарно-макрофагальная система
и воспаление |
| 35 | Устойчивость организма к инфекции:
II. Иммунитет и аллергия |
| 36 | Группы крови, переливание крови,
трансплантация органов и тканей |
| 37 | Гемостаз и свертывание крови |



Эритроциты, анемия и полицитемия

В этой главе мы начинаем обсуждение *клеток крови и клеток макрофагальной и лимфатической систем*. Сначала будут изложены функции эритроцитов — самых многочисленных клеток крови, необходимых для доставки кислорода к тканям.

ЭРИТРОЦИТЫ

Главной функцией *эритроцитов*, называемых также *красными клетками крови*, является транспорт *гемоглобина*, который переносит кислород от легких к тканям.

Чтобы эффективно выполнять свои функции в организме человека, гемоглобин должен находиться внутри эритроцитов. У некоторых животных гемоглобин циркулирует в плазме крови в виде свободного белка, не заключенного в эритроциты. Если свободный гемоглобин появляется в плазме у человека, всякий раз, когда кровь проходит по капиллярам, около 3% гемоглобина выходит через их стенки в тканевые пространства или через мембраны клубочковых капилляров в первичную мочу.

Эритроциты выполняют и другие функции. Например, они содержат большое количество *угольной ангидразы* — фермента, который катализирует обратимую реакцию между двуокисью углерода (CO_2) и водой (H_2O) с образованием угольной кислоты (H_2CO_3), увеличивая скорость этой реакции в несколько тысяч раз. Высокая скорость этой реакции делает возможным транспорт кровью из тканей в легкие громадного количества CO_2 в форме иона гидрокарбоната (HCO_3^-). В легких он снова превращается в CO_2 и выделяется в атмосферу как конечный продукт метаболизма. Гемоглобин в клетках является отличным *кислотно-щелочным буфером* (что справедливо для большинства белков), по-

этому эритроциты ответственны за основную часть буферной емкости цельной крови.

Форма и размер эритроцитов. Нормальные эритроциты (см. **рис. 33–3**) представляют собой двояковогнутые диски со средним диаметром 7,8 мкм и толщиной 2,5 мкм в самой толстой части и 1 мкм или менее в центре. Средний объем эритроцита 90–95 мкм³.

При прохождении эритроцитов по капиллярам форма эритроцитов может заметно изменяться. Фактически эритроциты представляют собой мешочек, который может деформироваться, принимая почти любую форму. Однако, поскольку нормальная клетка имеет избыток клеточной мембраны относительно веществ внутри клетки, мембрана при деформации растягивается незначительно и, следовательно, эритроцит не разрывается, как произошло бы в этой ситуации со многими другими клетками.

Концентрация эритроцитов в крови. У здорового мужчины среднее количество эритроцитов в 1 мм³ крови составляет 5 200 000 ($\pm 300\,000$), у здоровой женщины — 4 700 000 ($\pm 300\,000$). У людей, живущих на больших высотах, количество эритроцитов больше.

Количество гемоглобина в эритроцитах. Эритроциты способны накапливать гемоглобин в клеточной жидкости в количестве примерно до 34 г на каждые 100 мл клеток. Концентрация не поднимается выше этого значения, поскольку существует метаболическое ограничение механизма образования гемоглобина в клетке. Более того, у здоровых людей количество гемоглобина в каждой клетке почти всегда максимально. Однако при недостаточном образовании гемоглобина количество его в клетках может падать значительно ниже этого значения. В этом случае уменьшается и объем эритроцита, поскольку он со-

держит меньше гемоглобина. Когда гематокрит (содержание клеток крови, равное в норме 40–45%) и количество гемоглобина в каждом эритроците в норме, цельная кровь мужчины содержит в среднем 15 г гемоглобина на 100 мл; для женщин содержание гемоглобина составляет в среднем 14 г на 100 мл.

Известно, что каждый 1 г гемоглобина способен связывать 1,34 мл кислорода, когда насыщенность гемоглобина составляет 100% (см. главу 41). Следовательно, у здорового мужчины каждые 100 мл крови могут транспортировать максимум около 20 мл кислорода в виде соединения с гемоглобином, а у здоровой женщины то же количество крови транспортирует максимум около 19 мл кислорода.

ОБРАЗОВАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Области тела, где образуются эритроциты. В первые недели жизни эмбриона примитивные ядерные эритроциты образуются в желточном мешке. Примерно с конца второго месяца гестации (середина I триместра беременности) главным органом образования эритроцитов становится печень. Умеренное количество образуется также в селезенке и лимфатических узлах. Начиная с последнего месяца гестации и после рождения ребенка эритроциты образуются исключительно в костном мозге.

Как показано на рис. 33–1, у человека до 5-летнего возраста эритроциты образует костный мозг практически всех костей. Постепенно костный мозг длинных костей, за исключением проксимальных частей плечевых и большеберцовых костей, замещается жировой тканью и примерно после 20 лет больше не образует эритроциты. При этом большинство эритроцитов продолжают образовываться в костном мозге мембранных (плоских) костей, таких как позвоночник, грудина, ребра и подвздошная кость. Однако про-

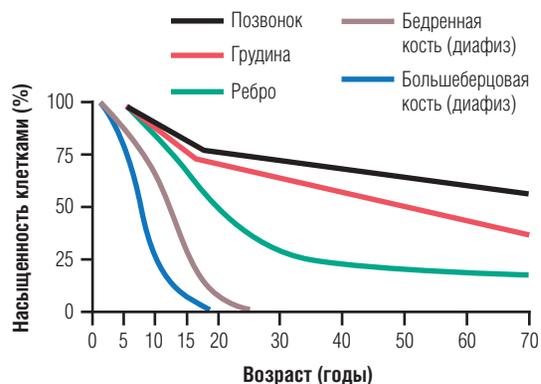


Рис. 33–1

Относительная скорость продукции эритроцитов в костном мозге разных костей в разном возрасте человека

дуктивность костного мозга даже в этих костях с возрастом снижается.

Происхождение клеток крови

Полипотентные гемопоэтические стволовые клетки, индукторы роста и дифференцировки. Все клетки циркулирующей крови начинают свою жизнь в костном мозге от единой полипотентной гемопоэтической стволовой клетки.

На рис. 33–2 показано последовательное деление полипотентных гемопоэтических стволовых клеток, в результате которого образуются разные клетки крови. По мере размножения этих клеток небольшое их количество остается в виде оригинальных полипотентных гемопоэтических стволовых клеток, которые сохраняются в костном мозге, но их количество с возрастом снижается.

Большинство воспроизводимых клеток дифференцируются и образуют другие типы клеток (см. рис. 33–2, справа). Клетки промежуточных стадий очень похожи на полипотентные гемопоэтические стволовые клетки, но стали особой линией клеток — коммитированными стволовыми клетками.

Когда дифференцированные коммитированные стволовые клетки растут в культуре, из них формируются колонии клеток крови специфического типа. Коммитированную стволовую клетку, из которой образуются эритроциты, называют колониеобразующей единицей эритроцитов. Аналогичным образом называют и другие колониеобразующие единицы (см. рис. 33–2).

Рост и воспроизведение различных стволовых клеток регулируются множеством белков, называемых индукторами роста. Известны по крайней мере четыре главных индуктора роста, каждый из которых имеет особые характеристики. Один из них — интерлейкин 3 — способствует росту и размножению практически всех типов коммитированных клеток, тогда как другие стимулируют рост только специфических типов клеток. Индукторы роста способствуют росту, но не дифференцировке клеток.

Дифференцировка является функцией других белков, называемых индукторами дифференцировки. Каждый из них заставляет коммитированную стволовую клетку специфического типа пройти один или несколько этапов дифференцировки по направлению к конечной зрелой клетке крови.

Образование самих индукторов роста и дифференцировки регулируется факторами, внешними по отношению к костному мозгу. Например, длительное снижение кислорода в крови способствует стимуляции роста, дифференцировки и продукции значительного количества эритроцитов (см. далее). Инфекционные болезни вызывают рост, дифференцировку и образо-

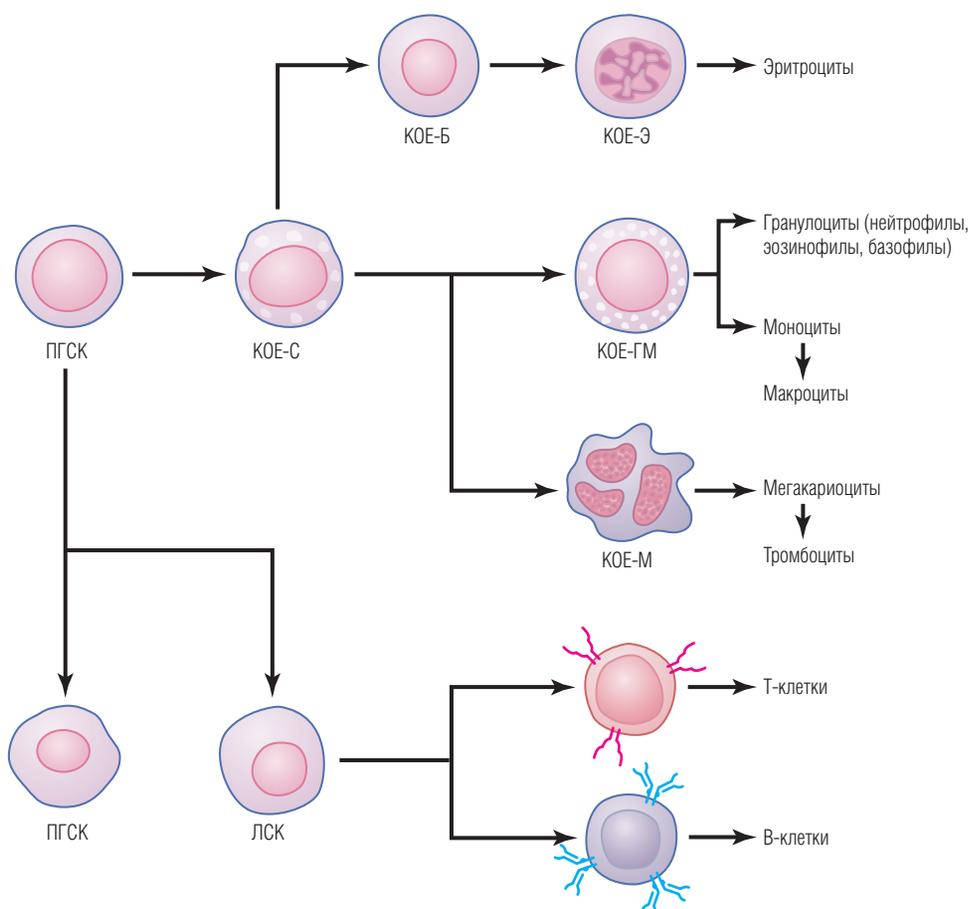


Рис. 33–2

Образование множества различных клеток крови из исходной полипотентной гемопоэтической стволовой клетки (ПГСК) в костном мозге. КОЕ-Б – колониобразующая единица бластов; КОЕ-ГМ – колониобразующая единица гранулоцитов и моноцитов; КОЕ-М – колониобразующая единица мегакариоцитов; КОЕ-С – колониобразующая единица селезенки; КОЕ-Э – колониобразующая единица эритроцитов; ЛСК – лимфоидная стволовая клетка

вание специфических типов лейкоцитов (белых клеток крови), необходимых для борьбы с инфекцией.

Стадии дифференцировки эритроцитов

Первой клеткой, которую можно идентифицировать как принадлежащую к группе эритроцитов, является *проэритробласт*, показанный на рис. 33–3 как отправная точка. При соответствующей стимуляции большие количества проэритробластов образуются из стволовых клеток колониобразующих единиц эритроцитов.

Сразу после образования проэритробласт делится много раз, в результате формируется множество зрелых эритроцитов. Клетки первой генерации называют *базофильными эритробластами*, поскольку они окрашиваются основными красителями. К этому времени клетка накапливает очень мало гемоглобина. В последующих генерациях, как показано на рис. 33–3, клетки наполняются гемоглобином до концентрации, равной примерно 34%, ядро сжимается до небольшого размера, и его конечный остаток аб-

сорбируется или выдавливается из клетки. В то же время абсорбируется эндоплазматический ретикулум. На этом этапе клетку называют *ретикулоцитом*, поскольку она все еще содержит небольшое количество базофильного материала, состоящего из остатков аппарата Гольджи, митохондрий и некоторых других цитоплазматических органелл. Во время этой ретикулоцитарной стадии клетки выходят из костного мозга в кровеносные капилляры путем *диapedеза* (просачиваясь сквозь поры мембраны капилляров).

Остаточный базофильный материал ретикулоцита в норме исчезает в течение 1–2 сут, и после этого клетка становится *зрелым эритроцитом*. В связи с короткой жизнью ретикулоцитов их концентрация среди всех клеток крови обычно немного ниже 1%.

Регуляция продукции эритроцитов эритропоэтином

Общая масса эритроцитов в системе кровообращения регулируется в узких пределах, поэтому, с одной стороны, всегда есть адекватное количе-

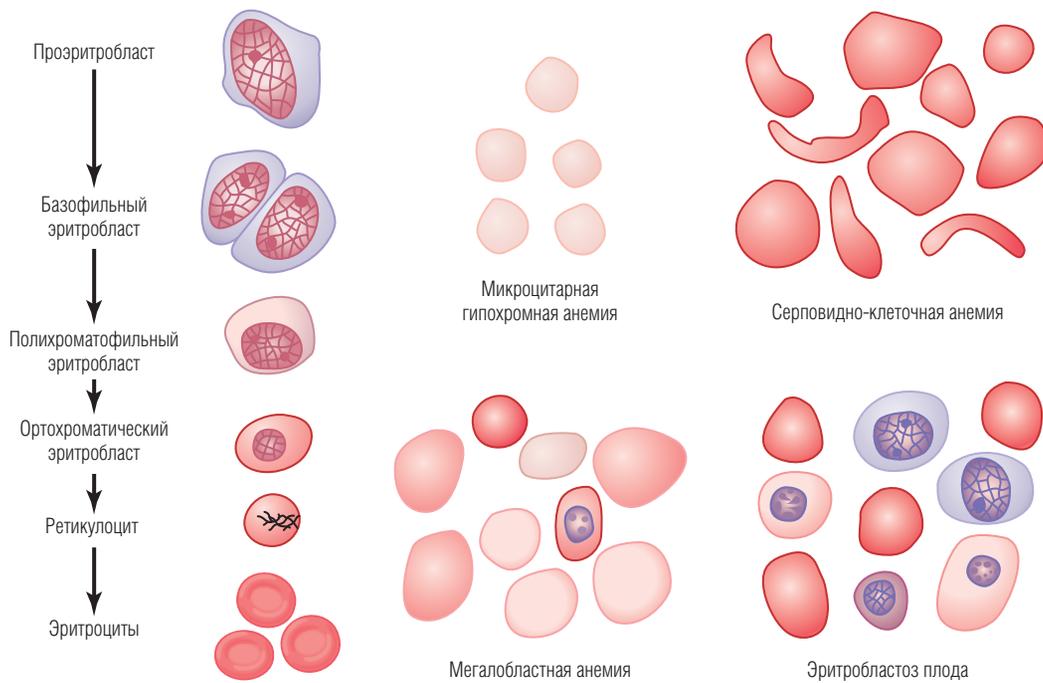


Рис. 33-3

Происхождение нормальных эритроцитов и их особенности при разных типах анемий

ство эритроцитов для обеспечения транспорта кислорода из легких к тканям, с другой стороны, клеток не становится так много, чтобы они мешали кровотоку. Известные в настоящее время данные об этом контроле представлены в виде схемы на рис. 33-4.

Оксигенация тканей является наиболее важным регулятором продукции эритроцитов. Любое состояние, ведущее к уменьшению доставки кислорода тканям, обычно увеличивает скорость образования эритроцитов. Следовательно, если в результате кровотечения или любого другого состояния у человека развивается *анемия*, костный мозг немедленно повышает продукцию эритроцитов. Кроме того, разрушение значительной объема костного мозга по любой причине, особенно после рентгенотерапии, ведет к гиперплазии оставшегося костного мозга, что отражает попытку удовлетворить потребности организма в эритроцитах.

На очень *больших высотах*, где количество кислорода в воздухе сильно снижено, снабжение тканей кислородом становится недостаточным и продукция эритроцитов резко возрастает. В этом случае образование эритроцитов регулирует не их концентрация в крови, а несоответствие между доставкой кислорода тканям и потребностями тканей в кислороде.

Скорость продукции эритроцитов возрастает также при различных болезнях системы кровообращения, сопровождаемых снижением кровотока, особенно на фоне недостаточности по-

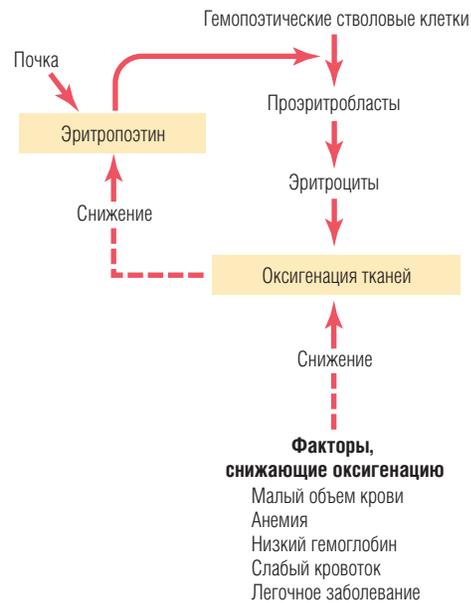


Рис. 33-4

Увеличение продукции эритроцитов, связанное с функцией механизма эритропоэтина при снижении оксигенации тканей

глощения кислорода кровью при прохождении ее через легкие. Так, тканевая гипоксия, характерная для *хронической сердечной недостаточности* и многих *легочных заболеваний*, стимулирует продукцию эритроцитов, что ведет к увеличению гематокрита и, как правило, общего объема крови.

Эритропоэтин стимулирует продукцию эритроцитов, а его образование возрастает в ответ на гипоксию. Главным стимулом для продукции эритроцитов при состояниях с низким содержанием кислорода является циркулирующий в крови гормон *эритропоэтин* — гликопротеин с молекулярной массой около 34 000. При отсутствии эритропоэтина гипоксия практически не стимулирует продукцию эритроцитов. Однако когда система эритропоэтина функционирует, гипоксия вызывает заметное усиление секреции эритропоэтина, а он, в свою очередь, увеличивает образование эритроцитов до тех пор, пока гипоксия не прекратится.

Эритропоэтин образуется главным образом в почках. В норме у здорового человека примерно 90% эритропоэтина синтезируется в почках, а остальная часть — преимущественно в печени. Пока точно не известно, где именно в почках синтезируется эритропоэтин. Согласно данным некоторых исследований, эритропоэтин секретируют главным образом фибробластоподобные клетки почечного интерстиция, окружающего канальцы коркового вещества и наружной зоны мозгового вещества, где поглощается основная часть потребляемого почкой кислорода. Вероятно, и другие клетки, включая клетки почечного эпителия, участвуют в секреции эритропоэтина в ответ на гипоксию.

Гипоксия почечной ткани ведет к увеличению тканевых уровней *индуцируемого гипоксией фактора 1*, который является фактором транскрипции для большого количества генов, индуцируемых гипоксией, в т.ч. гена эритропоэтина. Индуцируемый гипоксией фактор 1 связывается с *гипоксия-реактивным элементом* гена эритропоэтина, стимулируя транскрипцию матричной рибонуклеиновой кислоты и в конечном счете синтез эритропоэтина.

Иногда секрецию эритропоэтина почками стимулирует гипоксия не в почках, а в других частях тела, что позволяет предположить существование внепочечного сенсора, который посылает к почкам дополнительный сигнал, который стимулирует продукцию данного гормона. В частности, продукцию эритропоэтина стимулируют норадреналин, адреналин и некоторые простагландины.

Если у человека удалены или разрушены болезнью обе почки, неминуемо развивается тяжелая анемия, поскольку эритропоэтин, синтезируемый в других тканях (в основном в печени), составляет лишь 10% нормы и может обеспечить образование не более 50% эритроцитов, необходимых организму.

Эритропоэтин стимулирует продукцию проэритробластов из полипотентных гемопоэтических стволовых клеток. При помещении животного в среду с низким

парциальным давлением кислорода эритропоэтин начинает синтезироваться в течение нескольких минут или часов и достигает максимума через 24 час. Однако на протяжении примерно 5 сут новые эритроциты в циркулирующей крови практически не появляются.

На основании этого факта, а также результатов других исследований установлено, что важным эффектом эритропоэтина является стимуляция продукции проэритробластов из полипотентных гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Кроме того, сразу после образования проэритробластов эритропоэтин способствует более быстрому, чем в норме, прохождению этих клеток через разные эритробластические стадии, еще больше ускоряя продукцию новых эритроцитов. Быстрое образование клеток продолжается до тех пор, пока человек находится в условиях низкого давления кислорода или пока количество эритроцитов не станет достаточным для переноса адекватного количества кислорода к тканям, несмотря на низкое парциальное давление кислорода. В этом случае скорость продукции эритропоэтина снижается до уровня, способного поддерживать необходимое, но не избыточное количество эритроцитов.

При отсутствии эритропоэтина костный мозг синтезирует очень мало эритроцитов. С другой стороны, если эритропоэтина образуется много, а железо и другие необходимые питательные вещества представлены в избытке, скорость продукции эритроцитов может возрасти в 10 и более раз по сравнению с нормой. Таким образом, эритропоэтин является мощным стимулятором продукции эритроцитов.

СОЗРЕВАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

В связи с постоянной потребностью в поступлении новых эритроцитов в кровь эритропоэтические клетки костного мозга являются одними из наиболее быстрорастущих и размножающихся клеток в организме. Их созревание и скорость продукции в значительной степени зависят от питания человека.

Для окончательного созревания эритроцитов особенно важны два витамина: *витамин B₁₂* (цианокобаламин) и *фолиевая кислота* (птероилглутаминовая кислота). Для синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) необходимы оба витамина, поскольку каждый из них разным образом участвует в формировании тимидинтрифосфата — одного из важных стандартных блоков ДНК. Дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты ведет к синтезу аномальных и уменьшенных молекул ДНК и нарушению созревания ядер и клеточного деления. Более того, эритробластные клетки костного мозга не могут быстро размножаться и образуют в основном более

крупные эритроциты, называемые *макроцитами*. У данных клеток очень ломкая мембрана и неправильная овальная форма вместо обычной двояковогнутой формы. После выхода в циркулирующую кровь плохо сформированные клетки способны нормально переносить кислород, однако ломкость мембраны резко укорачивает их жизнь: до 1/2 или даже 1/3 нормального срока жизни эритроцитов. Таким образом, дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты ведет к *нарушению созревания* в процессе эритропоэза.

Нарушение созревания, связанное с недостаточным всасыванием витамина В₁₂ из желудочно-кишечного тракта. Распространенной причиной нарушения созревания эритроцитов является недостаточное всасывание витамина В₁₂ из желудочно-кишечного тракта. Это часто происходит на фоне *пернициозной анемии*, при которой основной патологией является *атрофический гастрит*, нарушающий нормальную секреторную функцию желудка.

Парietальные клетки желудочных желез секретируют гликопротеин, называемый *внутренним фактором*, который соединяется с витамином В₁₂ пищи и делает этот витамин доступным для всасывания в кишечнике. Это происходит таким образом: (1) внутренний фактор прочно связывается с витамином В₁₂. В связанном состоянии витамин В₁₂ защищен от переваривания желудочно-кишечными секретами; (2) находясь в связанном состоянии, внутренний фактор связывается со специфическими рецепторами на мембранах клеток щеточной каемки слизистой подвздошной кишки; (3) затем в течение следующих нескольких часов витамин В₁₂ транспортируется в кровь путем пиноцитоза; в результате внутренний фактор и витамин В₁₂ вместе переносятся через мембрану.

Таким образом, дефицит внутреннего фактора ведет к уменьшению доступности витамина В₁₂ из-за нарушения всасывания витамина.

Витамин В₁₂ сразу после всасывания из желудочно-кишечного тракта сначала накапливается в печени в большом количестве, затем медленно выделяется по мере потребности в нем костного мозга. Минимальное количество витамина В₁₂, необходимое ежедневно для поддержания нормального созревания эритроцитов, составляет всего 1–3 мкг, а нормальное накопление в печени и других тканях тела примерно в 1000 раз больше этого количества. Следовательно, для развития анемии в связи с нарушением созревания эритроцитов недостаточность всасывания В₁₂ должна продолжаться 3–4 года.

Нарушение созревания, связанное с дефицитом фолиевой кислоты. Фолиевая кислота содержится в овощах, некоторых фруктах и мясе. Особенно много ее в печени, но фолиевая кислота легко разрушается во время приготовления пищи. Кроме

того, люди с нарушением всасывания в желудочно-кишечном тракте, например при заболевании тонкой кишки, которое называют *спру*, обычно имеют серьезные затруднения всасывания как фолиевой кислоты, так и витамина В₁₂. Следовательно, во многих случаях причиной нарушений созревания клеток является недостаточное всасывание в кишечнике и фолиевой кислоты, и витамина В₁₂.

Синтез гемоглобина

Синтез гемоглобина начинается в проэритробластах и продолжается даже на стадии ретикулоцита. Когда ретикулоциты оставляют костный мозг и попадают в кровоток, они продолжают синтезировать гемоглобин в минимальных количествах в течение приблизительно одного дня до тех пор, пока не станут зрелыми эритроцитами.

На **рис. 33–5** показаны основные химические этапы синтеза гемоглобина. Сначала сукцинил-КоА, формируемый в метаболическом цикле Кребса (*см. главу 68*), связывается с глицином, образуя молекулу пиррола. В свою очередь, четыре молекулы пиррола объединяются, образуя протопорфирин IX, который затем соединяется с железом, образуя молекулу *гема*. Наконец, каждая молекула гема присоединяется к синтезируемому рибосомами длинному полипептиду *глобину*, формируя субъединицу гемоглобина, называемую *гемоглобиновой цепочкой* (**рис. 33–6**). Каждая цепочка имеет молекулярную массу около 16 000; в свою очередь, четыре такие цепочки свободно связываются вместе, формируя целую молекулу гемоглобина.

В зависимости от аминокислотного состава полипептидной части субъединицы существует несколько вариантов гемоглобиновых цепочек, которые обозначают *альфа* (α), *бета* (β), *гамма* (γ) и *дельта* (δ).

Наиболее распространенная форма гемоглобина взрослого человека — *гемоглобин А*. Он представляет собой комбинацию *двух α-цепочек* и

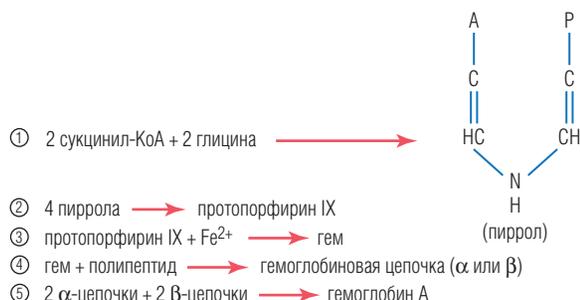


Рис. 33–5

Синтез гемоглобина

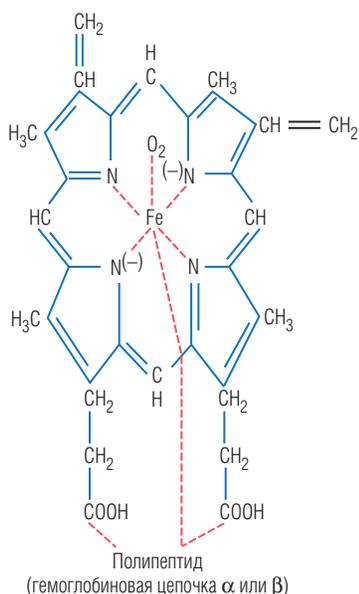


Рис. 33–6

Структура гема. Показана одна из четырех гемоглобиновых цепочек, которые связываются вместе, формируя молекулу гемоглобина

двух β-цепочек и имеет молекулярную массу 64 458.

Поскольку каждая гемоглобиновая цепочка имеет простетическую группу в виде гема, содержащего атом железа, ясно, что каждая молекула гемоглобина, состоящая из четырех таких цепочек, содержит четыре атома железа. Каждый атом железа может свободно связываться с одной молекулой кислорода, обеспечивая возможность транспортировки каждой молекулой гемоглобина четырех молекул (или восьми атомов) кислорода.

Типы гемоглобиновых цепочек в молекуле гемоглобина определяют сродство гемоглобина к кислороду. Патологические изменения цепочек могут менять физические характеристики молекулы гемоглобина. Например, при *серповидно-клеточной анемии* в одном участке каждой из двух β-цепочек аминокислота *валин* заменяется *глутаминовой кислотой*. При низком парциальном давлении кислорода этот тип гемоглобина формирует внутри эритроцитов вытянутые кристаллы, длина которых иногда может достигать 15 мкм. Они делают практически невозможным прохождение эритроцитов по мелким капиллярам, а острые концы кристаллов могут нарушать целостность клеточных мембран, способствуя развитию серповидно-клеточной анемии.

Обратимое связывание гемоглобина с кислородом. Наиболее важным свойством молекулы гемоглобина является ее способность свободно и обратимо связываться с кислородом. Эта способность де-

тально изложена в [главе 41](#) в связи с дыханием, поскольку главной функцией гемоглобина в организме является соединение его с кислородом в легких и затем высвобождение этого кислорода в тканевых капиллярах, где парциальное давление кислорода гораздо ниже, чем в легких.

Кислород *не* соединяется с двумя положительными связями железа в молекуле гемоглобина. Вместо этого он нежестко связывается с одной из координационных связей атома железа. Это чрезвычайно свободная связь, поэтому соединение легко обратимо. Более того, кислород не переходит в ионную форму и переносится в виде молекулярного кислорода (состоящего из двух атомов кислорода) к тканям, где легко высвобождается в межклеточную жидкость в форме молекулярного кислорода, а не иона кислорода.

Метаболизм железа

Поскольку железо необходимо для синтеза не только гемоглобина, но и других жизненно важных элементов (например, *миоглобина*, *цитохромов*, *цитохромоксидазы*, *пероксидазы*, *каталазы*), важно понять способы утилизации железа в организме. Общее количество железа в теле человека в среднем составляет 4–5 г, причем около 65% этого количества входит в состав гемоглобина. Примерно 4% железа входит в состав миоглобина, 1% находится в составе различных гем-соединений, способствующих внутриклеточному окислению, 0,1% связан с белком трансферрином в плазме крови и 15–30% накапливаются для последующего использования в основном в ретикулоэндотелиальной системе и клетках паренхимы печени главным образом в форме ферритина.

Транспорт и накопление железа. Транспорт, накопление и метаболизм железа в организме схематически представлены на [рис. 33–7](#). После всасывания из тонкой кишки железо немедленно связывается в плазме крови с β-глобулином (*апо-трансферрином*) и образует *трансферрин*, который затем транспортируется в плазме. Железо в трансферрине связано свободно и, следовательно, может высвободиться в любую клетку тканей в любом месте. Избыток железа в крови накапливается в основном в гепатоцитах и в меньшей степени — в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга.

В цитоплазме клетки железо связывается главным образом с белком *апоферритином*, образуя *ферритин*. Молекулярная масса апоферритина составляет около 460 000. С этой большой молекулой может соединяться в кластеры радикалов железа разное количество железа; следовательно, ферритин может содержать как большое, так и небольшое количество железа.

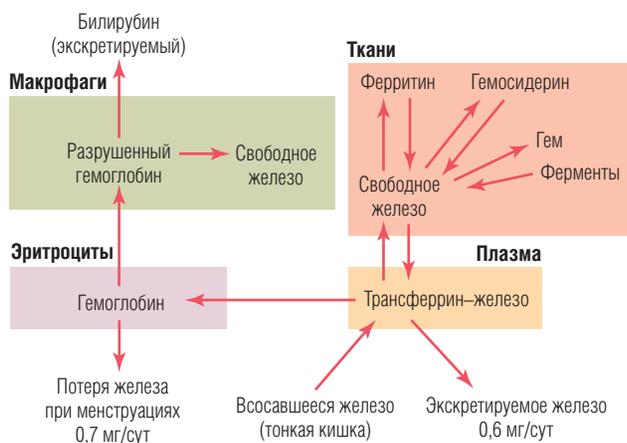


Рис. 33–7

Транспорт и метаболизм железа

Железо, которое накапливается в виде ферритина, называют *резервным железом*. Меньшая часть резервного железа хранится в нерастворимой форме в виде *гемосидерина*. Он в основном образуется, когда общее количество железа в организме больше, чем может связать апоферритин. Гемосидерин откладывается в клетках в виде больших кластеров, которые хорошо видны под световым микроскопом. Частицы ферритина рассеяны в цитоплазме клеток и так малы, что их можно увидеть только с помощью электронного микроскопа.

Когда уровень железа в плазме падает до низких значений, некоторое количество резервного железа в форме ферритина легко выделяется в плазму и транспортируется в виде трансферрина к нуждающимся в железе областям. Уникальной особенностью молекулы трансферрина является то, что она прочно связывается с рецепторами клеточной мембраны эритробластов в костном мозге. Затем вместе со связанным железом молекула поглощается эритробластом путем эндоцитоза. Внутри клетки трансферрин высвобождает железо прямо в митохондрии, где синтезируется гем.

При отсутствии в крови адекватного количества трансферрина недостаточность транспорта железа к эритробластам может вызвать у людей тяжелую *гипохромную анемию*, которая характеризуется наличием эритроцитов, содержащих гораздо меньше гемоглобина, чем в норме.

После разрушения эритроцитов (примерно через 120 дней) гемоглобин, высвободившийся из клеток, поглощается моноцитарно-макрофагальными клетками. Железо при этом высвобождается и накапливается преимущественно в виде ферритина, чтобы использоваться, когда необходимо, для синтеза нового гемоглобина.

Ежедневная потеря железа. Мужчина выделяет примерно 0,6 мг железа ежедневно, главным обра-

зом с фекалиями. Дополнительное количество железа теряется при кровотечении. У женщин дополнительная менструальная потеря крови дает долговременную потерю железа в среднем примерно до 1,3 мг/сут.

Всасывание железа в кишечнике. Железо всасывается во всех частях тонкой кишки в основном следующим образом. Печень секретирует умеренное количество *апоферритина* в желчь, которая по желчному протоку попадает в двенадцатиперстную кишку. Здесь апоферритин связывается со свободным железом, а также с некоторыми соединениями железа, например с гемоглобином и миоглобином мяса — двумя наиболее важными источниками железа в пище. В результате образуется соединение, называемое *трансферрином*. Оно, в свою очередь, связывается с рецепторами в мембранах эпителиальных клеток кишечника. Путем пиноцитоза молекула трансферрина, несущая запас железа, всасывается в эпителиальные клетки, затем выделяется в кровеносные капилляры и транспортируется кровью как *трансферрин плазмы*.

Всасывание железа из кишечника осуществляется чрезвычайно медленно, с максимальной скоростью только несколько миллиграммов в сутки. Следовательно, даже при наличии в пище громадных количеств железа всосаться может только небольшая его часть.

Регуляция общего содержания железа в организме путем изменения скорости всасывания. Когда организм насыщается железом в такой степени, что практически весь апоферритин оказывается связанным с железом в местах его хранения, скорость дополнительного всасывания железа в кишечнике резко снижается. Наоборот, когда запасы железа истощаются, скорость всасывания может возрасти, вероятно, в 5 раз или более по сравнению с нормой. Таким образом, общее количество железа в организме регулируется в основном путем изменения скорости всасывания.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЭРИТРОЦИТОВ

Когда эритроциты выходят из костного мозга в систему кровообращения, они в норме циркулируют в среднем 120 сут, прежде чем разрушатся. Зрелые эритроциты не имеют ядра, митохондрий или эндоплазматического ретикула, но имеют цитоплазматические ферменты, которые способны метаболизировать глюкозу и образовывать небольшое количество аденозинтрифосфата. Эти ферменты также: (1) поддерживают пластичность клеточной мембраны; (2) участвуют в транспорте ионов через клеточную мембрану; (3) удерживают железо гемоглобина в двухвалентной форме, не давая ему переходить

в трехвалентную форму; (4) предупреждают окисление белков эритроцитов. Даже при этих условиях активность метаболических систем старых эритроцитов постепенно снижается и клетки становятся все более хрупкими, вероятно из-за ослабления их жизненных процессов.

Если мембрана эритроцитов становится ломкой, клетки разрываются при прохождении через сужения круга кровообращения. Многие эритроциты подвергаются саморазрушению в селезенке во время перемещения через ее красную пульпу. Пространства между структурными трабекулами красной пульпы, через которые должно пройти большинство клеток, имеют ширину лишь 3 мкм, тогда как диаметр эритроцита равен 8 мкм. После удаления селезенки количество циркулирующих в крови старых, патологически измененных эритроцитов значительно возрастает.

Разрушение гемоглобина макрофагами. При нарушении целостности клеточной мембраны эритроцитов гемоглобин почти сразу же фагоцитируется во многих частях тела макрофагами, но особенно клетками Купфера печени и макрофагами селезенки и костного мозга. В течение нескольких следующих часов или дней макрофаги высвобождают железо из гемоглобина, и оно возвращается в кровь и переносится трансферрином либо в костный мозг для образования новых эритроцитов, либо в печень и другие ткани для хранения в форме ферритина.

Порфириновая часть молекулы гемоглобина превращается макрофагами через ряд стадий в желчный пигмент *билирубин*, который выделяется в кровь и позднее удаляется из организма путем секреции печенью в желчь (см. главу 71).

АНЕМИЯ

Анемия — это дефицит гемоглобина в крови. Причиной может быть слишком малое количество эритроцитов или слишком малое количество гемоглобина в этих клетках. Далее представлены некоторые типы анемий и их физиологические причины.

Анемия, связанная с потерей крови. После острой кровопотери организм возмещает жидкую часть плазмы в течение 1–3 сут, однако концентрация эритроцитов остается низкой. Концентрация эритроцитов обычно восстанавливается до нормы в течение 3–6 нед, если не происходит повторного кровотечения.

Часто при хронической кровопотере у человека железо из кишечника не может всасываться достаточно быстро, чтобы обеспечить адекватное возмещение теряемого с кровью гемоглобина. Образующиеся в этом случае эритроциты гораздо мельче нормальных эритроцитов и со-

держат слишком мало гемоглобина, что характерно для *микроцитарной гипохромной анемии* (см. рис. 33–3).

Апластическая анемия. Этот вид анемии является результатом дисфункции костного мозга. Утрату функционирующего костного мозга называют *аплазией костного мозга*. Повреждение стволовых клеток костного мозга с последующим развитием анемии в течение нескольких недель возможно в результате воздействия высоких доз радиации или химиотерапии при лечении злокачественного заболевания. Тот же эффект могут вызвать высокие дозы некоторых токсических веществ, например инсектицидов или бензола (входит в состав бензина).

При аутоиммунных заболеваниях, в частности системной красной волчанке, иммунная система начинает атаковать здоровые клетки, например клетки костного мозга, что также может привести к апластической анемии.

Причину примерно 50% случаев апластической анемии установить не удастся. В этом случае анемию называют *идиопатической апластической анемией*. Если пациенту с тяжелой апластической анемией не провести гемотрансфузию или трансплантацию костного мозга, то больной может умереть.

Мегалобластная анемия. На основании изложенного ранее обсуждения роли витамина В₁₂, фолиевой кислоты и внутреннего фактора, секретруемого слизистой желудка, легко понять, что дефицит любого из этих веществ может привести к замедлению репродукции эритроцитов в костном мозге. В результате образуются слишком крупные эритроциты необычной формы, которые называют *мегалобластами*. Следовательно, атрофия слизистой желудка, например при *пернициозной анемии*, или потеря всего желудка после хирургической тотальной гастрэктомии может привести к *мегалобластной анемии*. Мегалобластная анемия часто развивается у пациентов со спру, при которой плохо всасываются фолиевая кислота, витамин В₁₂ и другие соединения витаминов группы В, поскольку при этих состояниях эритробласты не могут пролиферировать достаточно быстро, чтобы образовать нормальное количество эритроцитов. Большинство эритроцитов, которые при этом образуются, увеличены в размерах, имеют неправильную форму и ломкие мембраны. Эти клетки легко разрываются, оставляя человека без необходимого количества эритроцитов.

Гемолитическая анемия. Различные аномалии эритроцитов (многие из которых наследственные) делают клетки настолько хрупкими, что эритроциты легко разрываются, проходя по капиллярам, особенно в селезенке. Даже если количество

эритроцитов в норме или значительно ее превышает, как при некоторых гемолитических болезнях, срок жизни хрупких эритроцитов так короток, что клетки разрушаются быстрее, чем образуются нормальные эритроциты; следствием этого является тяжелая анемия.

При *наследственном сфероцитозе* эритроциты очень маленькие и имеют *сферическую*, а не двояковогнутую форму. Такие клетки не выдерживают сдавливания, т.к. у них нет свободной мешкообразной клеточной мембраны, характерной для нормальных эритроцитов с двояковогнутой формой. При прохождении через пульпу селезенки и некоторые другие сосудистые ложа аномальные эритроциты легко ломаются даже при небольшом сдавливании.

При *серповидно-клеточной анемии*, которой болеют 0,3–1,0% коренных жителей Западной Африки, эритроциты содержат аномальный гемоглобин — *гемоглобин S* с поврежденными β-цепочками в его молекуле. Под действием низких концентраций кислорода этот гемоглобин осаждается в виде длинных кристаллов внутри эритроцита. Кристаллы удлиняют клетку и придают ей вид серпа, а не двояковогнутого диска. Кроме того, осажденный гемоглобин повреждает клеточную мембрану, в результате клетка становится очень хрупкой, что сопровождается тяжелой анемией. Такие больные часто переживают порочный круг, называемый *кризисом серповидно-клеточной анемии*, при котором низкое напряжение кислорода в тканях вызывает образование эритроцитов серповидной формы, что ведет к разрушению эритроцитов, а значит — к дальнейшему снижению напряжения кислорода, усилению образования эритроцитов серповидной формы и дальнейшему их разрушению. Сразу после начала процесс быстро прогрессирует, приводя в течение всего нескольких часов к резкому снижению количества эритроцитов, а в некоторых случаях — к смерти.

При *гемолитической болезни новорожденных* (*эритробластозе плода*) антитела от резус-отрицательной (Rh⁻) матери атакуют резус-положительные (Rh⁺) эритроциты плода. В результате резус-положительные эритроциты становятся ломкими, что ведет к их быстрому разрушению, способствуя развитию у новорожденного тяжелой анемии (см. главу 36). Чрезвычайно быстрое образование новых эритроцитов для возмещения разрушенных при гемолитической болезни новорожденных ведет к выделению в кровь из костного мозга большого количества молодых *бластных* форм эритроцитов.

Влияние анемии на функцию системы кровообращения

Вязкость крови почти полностью зависит от концентрации в крови эритроцитов (см. главу

14). При тяжелой анемии вязкость крови может снижаться до величины лишь в 1,5 раза выше вязкости воды вместо нормального значения около 3. Это снижает сопротивление току крови в периферических кровеносных сосудах, способствуя значительному увеличению кровотока через ткани и увеличению венозного возврата, в связи с чем значительно увеличивается сердечный выброс. Более того, гипоксия, связанная с уменьшением транспорта кислорода кровью, сопровождается расширением кровеносных сосудов в тканях, что является дополнительным фактором увеличения возврата крови к сердцу и подъему сердечного выброса до еще более высокого уровня, иногда в 3–4 раза выше нормы.

Таким образом, одним из основных эффектов анемии является значительное *увеличение сердечного выброса*, а также *возрастание нагрузки на насосную функцию сердца*.

Увеличенный сердечный выброс при анемии частично компенсирует обусловленное анемией уменьшение транспорта кислорода, т.к. скорость кровотока может повышаться настолько, что к тканям доставляется почти нормальное количество кислорода. Однако, когда больной анемией начинает выполнять физическую нагрузку, сердце его не способно перекачивать гораздо большее количество крови, чем оно уже нагнетает в сосудистую систему. Следовательно, во время физической нагрузки, значительно увеличивающей потребность тканей в кислороде, возникает крайняя степень тканевой гипоксии, и в результате развивается *острая сердечная недостаточность*.

ПОЛИЦИТЕМИЯ

Истинная полицитемия. *Истинная полицитемия*, или *эритремия*, — патологическое состояние, при котором количество эритроцитов может составлять 7–8 млн/мм³, а гематокрит — 60–70% вместо нормального показателя 40–45%. Истинная полицитемия ассоциируется с генетическими аномалиями полипотентных гемопоэтических стволовых клеток. При истинной полицитемии бластные клетки не прекращают дифференцироваться в эритроциты, даже когда их слишком много. Это приводит к избыточной продукции эритроцитов, как при доброкачественных опухолях. Обычно это сопровождается и избыточной продукцией лейкоцитов и тромбоцитов.

При истинной полицитемии увеличивается не только гематокрит, но и общий объем крови (в некоторых случаях — почти в 2 раза по сравнению с нормой). В результате вся сосудистая система переполняется кровью.

Кроме того, многие кровеносные капилляры закупориваются вязкой кровью, т.к. иногда вязкость крови при истинной полицитемии в 10 раз

превышает вязкость воды (в норме этот показатель лишь в 3 раза выше вязкости воды).

Вторичная полицитемия. Каждый раз при тканевой гипоксии, связанной со значительным снижением давления кислорода во вдыхаемом воздухе, например на больших высотах, или с недостаточной доставкой кислорода к тканям, как при сердечной недостаточности, кроветворные органы образуют большое количество дополнительных эритроцитов. Это состояние называют *вторичной полицитемией*, и количество эритроцитов обычно поднимается до 6–7 млн/мм³, т.е. примерно на 30% выше нормы.

Распространенный тип вторичной полицитемии, называемый *физиологической полицитемией*, развивается у людей, родившихся и постоянно живущих на высоте от 4000 до 5000 м, где в атмосфере очень мало кислорода. Количество эритроцитов у этих людей составляет обычно 6–7 млн/мм³, что позволяет им выполнять непрерывную работу с высоким уровнем нагрузки даже в разреженной атмосфере.

Влияние полицитемии на функцию системы кровообращения

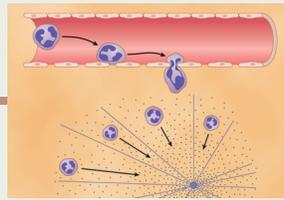
Часто при полицитемии скорость кровотока по периферическим сосудам очень замедляется в связи со значительным увеличением вязкости крови, соответственно *снижается венозный возврат* (см. главу 20). Однако при полицитемии существенно возрастает объем крови, способствуя *увеличению венозного возврата*. В результате сердечный выброс при полицитемии не очень отличается от нормы, поскольку эти два фактора более или менее нейтрализуют друг друга.

Артериальное давление у большинства людей с полицитемией также нормальное, только у 30% оно повышено. Это значит, что механизмы, регулирующие кровяное давление, обычно компенсируют связанную с увеличенной вязкостью крови тенденцию к росту сопротивления периферических сосудов, а значит, и артериального давления. Однако в определенных условиях эти механизмы регуляции оказываются недостаточными, и развивается гипертензия.

Цвет кожи больного полицитемией в большой степени зависит от количества крови в венозном сплетении сосочкового слоя кожи. При истинной полицитемии количество крови в этом сплетении увеличивается. Более того, поскольку кровь медленно течет по капиллярам, большее, чем в норме, количество гемоглобина теряет кислород прежде, чем войдет в венозное сплетение. Синий цвет дезоксигенированного гемоглобина преобладает над красным цветом оксигенированного гемоглобина, поэтому пациент с истинной полицитемией обычно имеет красноватый цвет кожи с синюшным оттенком.

Литература

- Alayash AI. Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov* 3:152, 2004.
- Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 13:565, 2014.
- Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med* 72C:23, 2014.
- Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood* 122:1122, 2013.
- Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev* 27:41, 2013.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 117:285, 2004.
- Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 589:1251, 2011.
- Kato GJ, Gladwin MT. Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy. *JAMA* 300:2638, 2008.
- Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest* 122:3799, 2012.
- Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaud C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood* 122:885, 2013.
- Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood* 111:485, 2008.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676, 2009.
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 358:1362, 2008.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med* 368:149, 2013.
- Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol* 87:795, 2012.
- Yoon D, Ponka P, Prchal JT. Hypoxia. 5. Hypoxia and hematopoiesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 300:C1215, 2011.



Устойчивость организма к инфекции: I. Лейкоциты, гранулоциты, моноцитарно-макрофагальная система и воспаление

Наш организм постоянно подвергается воздействию бактерий, вирусов, грибов и паразитов. В норме это происходит в коже, полости рта, дыхательных путях, кишечном тракте, покровных мембранах глаз и даже в мочевыводящих путях. Многие из этих инфекционных агентов способны вызывать серьезные нарушения физиологических функций и даже смерть, если попадают в глубокие ткани. Периодически мы подвергаемся воздействию весьма опасных бактерий и вирусов (исключая присутствующих в норме), которые могут вызывать острые фатальные заболевания, например пневмонию, стрептококковую инфекцию и брюшной тиф. Для борьбы с разными инфекционными и токсическими агентами организм человека имеет специфическую систему, к которой относятся *лейкоциты* и *клетки тканей, происходящие из лейкоцитов*. С целью предупреждения болезни эти клетки вместе: (1) непосредственно разрушают вторгшиеся бактерии или вирусы путем *фагоцитоза*; (2) формируют *антитела* и *активированные Т-клетки*, способные разрушать или инактивировать внедрившийся агент. В данной главе рассмотрим первый путь, а в [главе 35](#) — второй.

ЛЕЙКОЦИТЫ

Лейкоциты, называемые также *белыми клетками крови*, являются *подвижными единицами* защитной системы организма. Они образуются в костном мозге (*гранулоциты, моноциты* и некоторые *лимфоциты*) и в лимфоидной ткани (*лимфоциты* и *плазматические клетки*). После образования лейкоциты транспортируются с кровью к различным частям тела, где они необходимы. Важным свойством лейкоцитов является их способность перемещаться к областям инфицирования и воспаления, обеспечивая бы-

струю и мощную защиту против инфекционных агентов. Как мы увидим позже, гранулоциты и моноциты имеют особую способность «разыскивать и разрушать» внедрившихся инородных «оккупантов».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙКОЦИТОВ

Типы лейкоцитов. В норме в крови присутствуют следующие лейкоциты: *нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты* и *плазматические клетки* (иногда). Кроме того, существует большое количество *тромбоцитов*, представляющих собой фрагменты клеток другого типа — *мегакариоцитов*, которые присутствуют в костном мозге. Первые три типа клеток имеют зернистость (клетки 7, 10 и 12 на [рис. 34–1](#)), поэтому их называют *гранулоцитами* или, согласно клинической терминологии, *полиморфноядерными клетками* из-за различной формы ядра.

Гранулоциты и моноциты защищают организм от внедряющихся агентов главным образом путем их поглощения (*фагоцитоза*) либо выделения антимикробных и провоспалительных веществ, которые оказывают множественные влияния, способствующие разрушению патогенных организмов. Лимфоциты и плазматические клетки функционируют в основном в связи с иммунной системой ([см. главу 35](#)). Специфической функцией тромбоцитов является активация механизма свертывания крови ([см. главу 37](#)).

Концентрации разных типов лейкоцитов в крови. У взрослого человека около 7000 лейкоцитов на 1 *микролитр* крови (сравните с 5 млн эритроцитов на 1 микролитр крови). По отношению к общему количеству лейкоцитов нормальное процентное содержание разных их типов приблизительно следующее.

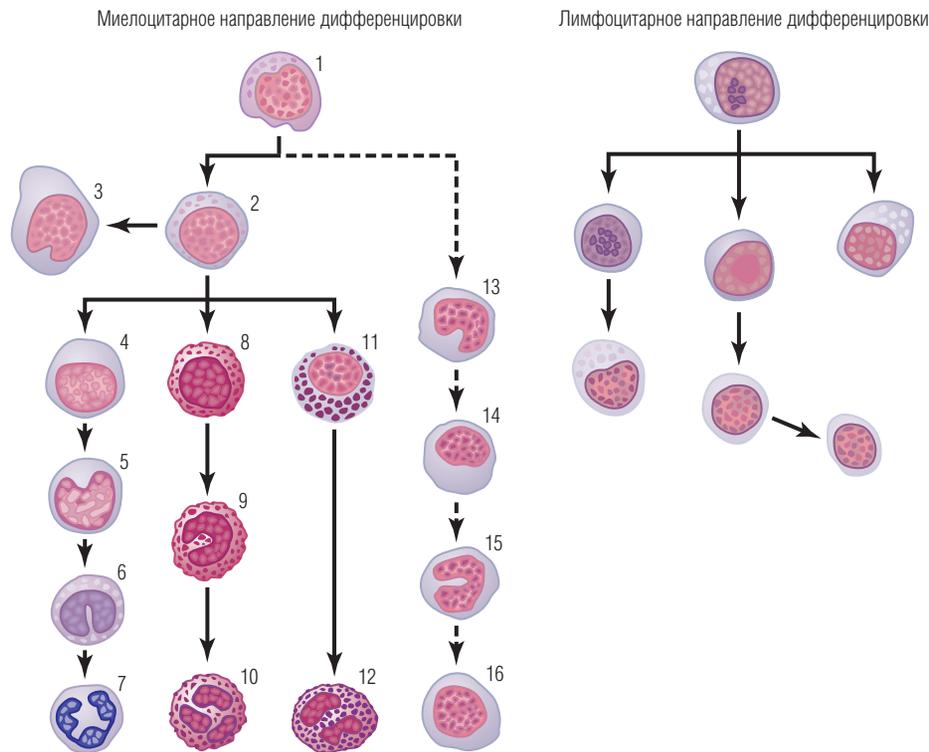


Рис. 34–1

Образование лейкоцитов. Разные клетки миелоцитарного ряда: 1 — миелобласт; 2 — промиелоцит; 3 — мегакариоцит; 4 — нейтрофильный миелоцит; 5 — молодой нейтрофильный метамиелоцит; 6 — палочкоядерный нейтрофильный метамиелоцит; 7 — полиморфноядерный нейтрофил; 8 — эозинофильный миелоцит; 9 — эозинофильный метамиелоцит; 10 — полиморфноядерный эозинофил; 11 — базофильный миелоцит; 12 — полиморфноядерный базофил; 13–16 — стадии дифференцировки моноцита

Полиморфноядерные нейтрофилы	62,0%
Полиморфноядерные эозинофилы	2,3%
Полиморфноядерные базофилы	0,4%
Моноциты	5,3%
Лимфоциты	30,0%

Количество тромбоцитов, которые являются лишь фрагментами клеток, в каждом микролитре крови в норме — около 300 000.

ОБРАЗОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ

Ранняя дифференцировка полипотентной гемопоэтической стволовой клетки в разные типы коммитированных стволовых клеток показана на **рис. 33–2**.

Помимо клеток, предназначенных для образования эритроцитов, формируются два основных направления дифференцировки лейкоцитов: миелоцитарное и лимфоцитарное.

На **рис. 34–1** слева показано *миелоцитарное направление дифференцировки*, начинающееся с *миелобласта*; справа — *лимфоцитарное направление дифференцировки*, начинающееся с *лимфобласта*.

Гранулоциты и моноциты образуются только в костном мозге. Лимфоциты и плазматические клетки образуются главным образом в лимфогенных тканях, особенно в лимфатических железах, селезенке, тимусе, миндалинах и скоплениях лимфоидной ткани в теле, например в костном мозге и так называемых *пейеровых бляшках* под эпителием кишечной стенки.

Лейкоциты, образованные в костном мозге, хранятся там до тех пор, пока не возникнет необходимость их выхода в систему кровообращения. Выход осуществляется под действием различных факторов (см. далее). В норме в костном мозге хранится примерно в 3 раза больше лейкоцитов по сравнению с количеством этих клеток, циркулирующих в крови. Это составляет примерно 6-суточный запас лейкоцитов.

Лимфоциты хранятся главным образом в различных лимфоидных тканях (за исключением небольшого количества, временно транспортируемого в кровь).

Как показано на **рис. 34–1**, мегакариоциты (клетка 3) также формируются в костном мозге. Они фрагментируются, и небольшие фрагменты, называемые *тромбоцитами*, затем выходят

в кровь. Тромбоциты очень важны для запуска процесса свертывания крови.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЛЕЙКОЦИТОВ

В норме жизнь гранулоцитов после их выделения из костного мозга продолжается 4–8 час в циркулирующей крови и еще 4–5 сут в тканях, которые в них нуждаются. Во время тяжелой тканевой инфекции этот срок жизни часто укорачивается до нескольких часов, поскольку гранулоциты поступают еще быстрее в инфицированную область, выполняют свои функции и в процессе этого саморазрушаются.

Моноциты также имеют короткий транзитный период, находясь в крови 10–20 час, затем выходят через мембраны капилляров в ткани. В тканях размер моноцитов значительно увеличивается, они становятся *тканевыми макрофагами* и в такой форме могут жить месяцами до тех пор, пока не разрушатся во время выполнения фагоцитарной функции. Тканевые макрофаги составляют основу *тканевой макрофагальной системы*, которая обеспечивает постоянную защиту против инфекции (см. далее).

Лимфоциты постоянно поступают в систему кровообращения вместе с дренажом лимфы из лимфатических узлов и из другой лимфоидной ткани. Через несколько часов лимфоциты выходят из крови в ткани путем диапедеза. Затем лимфоциты вновь входят в лимфу и возвращаются в кровь. Так происходит постоянная циркуляция лимфоцитов. Срок жизни лимфоцитов — несколько недель или месяцев в зависимости от потребности организма в этих клетках.

Тромбоциты в крови заменяются приблизительно каждые 10 сут, т.е. каждые сутки образуется около 30 000 тромбоцитов на микролитр крови.

НЕЙТРОФИЛЫ И МАКРОФАГИ

Именно нейтрофилы и тканевые макрофаги в основном атакуют и разрушают внедрившиеся бактерии, вирусы и другие вредоносные агенты. *Нейтрофилы* — зрелые клетки, способные атаковать и разрушать бактерии даже в циркулирующей крови. *Макрофаги*, наоборот, начинают жизнь как моноциты крови и, пока находятся в крови, являются незрелыми клетками с низкой способностью к борьбе с инфекционными агентами. Однако сразу после выхода в ткани моноциты начинают разбухать, иногда увеличиваясь в диаметре в 5 раз (до размера, видимо невооруженным глазом, — 60–80 мкм). Теперь эти клетки обладают очень высокой способностью бороться с болезнетворными агентами в тканях.

Выход в тканевые пространства путем диапедеза. Нейтрофилы и моноциты протискиваются через поры кровеносных капилляров путем *диапедеза*. Если пора меньше размера клетки, небольшая часть клетки вдвигается в нее и моментально сжимается до размера поры (рис. 34–2).

Перемещение по тканевым пространствам амебоидными движениями. И нейтрофилы, и макрофаги могут двигаться по тканям амебоидными движениями (см. главу 2). Некоторые клетки двигаются со скоростью, достигающей 40 мкм/мин, т.е. каждую минуту перемещаются на расстояние, равное их собственной длине.

Хемотаксис — направленное движение лейкоцитов к центру очага воспаления. Многие химические вещества в тканях заставляют нейтрофилы и макрофаги двигаться по направлению к источнику этого вещества. Данный феномен известен как *хемотаксис*, а химические вещества называют *хемотаксисом*, а химические вещества называют *хемотаксисом*, а химические вещества называют *хемотаксисом* (см. рис. 34–2). При воспалении ткани формируется по крайней мере десяток разных продуктов, способных вызывать хемотаксис. К таким веществам относят: (1) некоторые из бактериальных или вирусных токсинов; (2) продукты дегенерации самих воспаленных тканей; (3) некоторые продукты реакции системы комплемента (см. главу 35), активируемой в воспаленных тканях; (4) некоторые продукты взаимодействия, возникающие при свертывании плазмы в воспаленной области, и другие вещества.

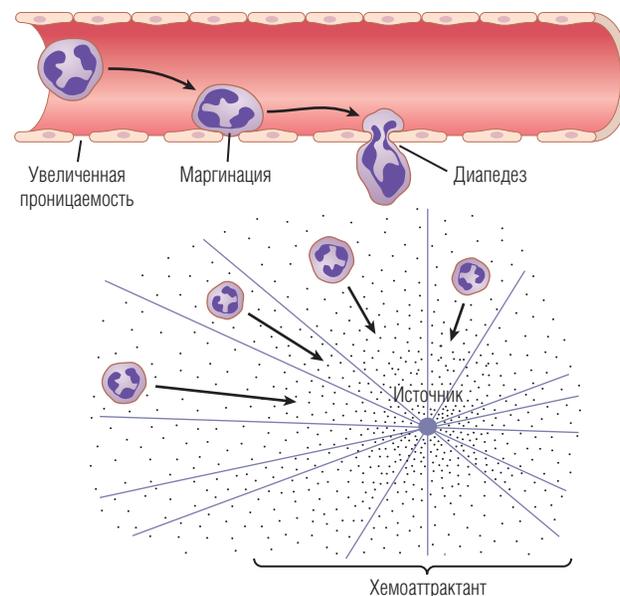


Рис. 34–2

Перемещение нейтрофилов путем диапедеза (выход через поры капилляров) и хемотаксиса (направленное движение к центру воспаления)

Как показано на **рис. 34–2**, хемотаксис зависит от градиента концентрации хемоаттрактанта. Самая высокая концентрация — около источника, который управляет однонаправленным движением лейкоцитов. Хемотаксис эффективен на расстоянии до 100 мкм от воспаленной ткани. Поскольку практически нет такой тканевой области, которая располагается на расстоянии более 50 мкм от капилляра, хемотаксический сигнал может легко перемещать массы лейкоцитов из капилляров в воспаленную область.

ФАГОЦИТОЗ

Наиболее важной функцией нейтрофилов и макрофагов является *фагоцитоз* — поглощение клеткой вредоносного агента. Фагоциты избирательны в отношении материала, который они фагоцитируют, иначе они бы фагоцитировали нормальные клетки и структуры организма.

Фагоцитоз зависит главным образом от трех условий. Во-первых, большинство естественных структур имеют гладкую поверхность, которая препятствует фагоцитозу. Однако если поверхность неровная, возможность фагоцитоза возрастает. Во-вторых, большинство поверхностей естественных структур имеют защитные белковые оболочки, которые отталкивают фагоциты. Однако большинство погибших тканей и инородных частиц лишены защитных оболочек, что делает их объектом фагоцитоза. В-третьих, иммунная система организма (**см. главу 35**) образует *антитела* к инфекционным агентам, например бактериям. Антитела прикрепляются к мембранам бактерий, и бактерии становятся особенно чувствительными к фагоцитозу. Для осуществления этой функции молекула антитела соединяется с молекулой C3 (продуктом *каскада системы комплемента* — дополнительной частью иммунной системы). Молекулы C3, в свою очередь, прикрепляются к рецепторам на мембране фагоцитов и инициируют процесс фагоцитоза. Подготовку патогена для фагоцитоза и разрушения называют *опсонизацией*.

Фагоцитоз, осуществляемый нейтрофилами. Нейтрофилы, входящие в ткани, являются зрелыми клетками, способными к немедленному фагоцитозу. При встрече с частицей, которая должна быть фагоцитирована, нейтрофил сначала прикрепляется к ней, а затем выпускает псевдоподии во всех направлениях вокруг частицы. На противоположной стороне частицы псевдоподии встречаются и сливаются друг с другом. Так образуется замкнутая камера, содержащая фагоцитируемую частицу. Затем эта камера погружается в цитоплазматическую полость и отрывается от наружной стороны клеточной мембраны, формируя внутри цитоплазмы свободно плавающий

фагоцитарный пузырек, также называемый *фагоцитарной везикулой* и *фагосомой*. Один нейтрофил обычно может фагоцитировать от 3 до 20 бактерий, прежде чем он сам инактивируется или погибнет.

Фагоцитоз, осуществляемый макрофагами. Макрофаги представляют собой конечную стадию развития моноцитов, входящих в ткани из крови. После активации иммунной системой (**см. главу 35**) они становятся гораздо более мощными фагоцитами, чем нейтрофилы, и нередко могут фагоцитировать до 100 бактерий. Макрофаги способны поглощать гораздо более крупные частицы, даже целые эритроциты и малярийных паразитов, тогда как нейтрофилы не могут фагоцитировать частицы, размер которых существенно превышает размер бактерии. После разрушения частиц макрофаги выталкивают конечные продукты и часто продолжают функционировать в течение многих месяцев.

Сразу после фагоцитоза большинство частиц перевариваются внутриклеточными ферментами. После фагоцитоза инородной частицы лизосомы и другие цитоплазматические гранулы нейтрофила или макрофага немедленно вступают в контакт с фагоцитарной везикулой. Их мембраны сливаются, и в везикулу вбрасываются многие лизосомальные ферменты и бактерицидные вещества. Таким образом, фагоцитарная везикула теперь становится *пищеварительной везикулой*, и сразу начинается расщепление фагоцитированной частицы.

И нейтрофилы, и макрофаги содержат громадное количество лизосом, наполненных *протеолитическими ферментами*, особенно приспособленными для переваривания бактерий и иных чужеродных белковых веществ.

Лизосомы макрофагов (но не нейтрофилов) содержат также большое количество *липаз*, которые разрушают толстые липидные мембраны, покрывающие некоторые бактерии, например туберкулезную палочку.

И нейтрофилы, и макрофаги могут уничтожать бактерии. Нейтрофилы и макрофаги содержат *бактерицидные агенты*, которые уничтожают большинство бактерий, если лизосомальные ферменты не могут их переварить. Это особенно важно, поскольку некоторые бактерии имеют защитную оболочку или другие факторы, предохраняющие их от разрушения ферментами. Основная часть «убивающего» эффекта связана с воздействием некоторых мощных *окислителей*, образующих в больших количествах ферментами мембраны фагоцитарной везикулы или специфической органеллы, называемой *пероксисомой*. Окислителями являются *супероксид* (O_2^-), *пероксид (перекись) водорода* (H_2O_2) и *гидроксиль-*

ные ионы (OH^-), которые даже в небольших количествах могут уничтожить большинство бактерий.

Кроме того, один из лизосомальных ферментов — *миелопероксидаза* — катализирует реакцию между H_2O_2 и ионами хлора (Cl^-) с образованием *гипохлорита* — мощного бактерицидного агента.

Некоторые бактерии, особенно туберкулезная палочка, имеют оболочку, устойчивые к лизосомальному перевариванию, и к тому же секретируют вещества, снижающие «убивающий» эффект нейтрофилов и макрофагов. Такие бактерии вызывают многие хронические болезни, в частности туберкулез.

МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНАЯ СИСТЕМА

В предыдущих разделах мы говорили о макрофагах в основном как о клетках, способных перемещаться в тканях. Однако большинство моноцитов после попадания их в ткани и превращения в макрофаги прикрепляется к тканям. Такие макрофаги остаются прикрепленными в течение нескольких месяцев и даже лет до тех пор, пока они не понадобятся для выполнения специфических местных защитных функций. Фиксированные макрофаги, как и мобильные, способны фагоцитировать большое количество бактерий, вирусов, некротических тканей или других инородных частиц. При соответствующей стимуляции фиксированные макрофаги могут отрываться от мест их прикрепления и вновь становиться мобильными макрофагами, реагирующими на хемотаксис и другие стимулы, связанные с воспалительным процессом.

Таким образом, организм имеет широко распространенную моноцитарно-макрофагальную систему фактически во всех тканевых областях.

Совокупность моноцитов, фиксированных и мобильных макрофагов и некоторых специализированных эндотелиальных клеток костного мозга, селезенки и лимфатических узлов называют *ретикулоэндотелиальной системой*. Однако все или почти все эти клетки происходят из моноцитарных стволовых клеток, поэтому термин *ретикулоэндотелиальная система* является практически синонимом термина *моноцитарно-макрофагальная система*, но первый термин более распространен в медицинской литературе.

Тканевые макрофаги в коже и подкожных тканях. Кожа в основном недоступна для инфекционных агентов, но после ее повреждения возможно развитие локального воспаления. Местные тканевые макрофаги (*гистиоциты*) могут делиться *in situ* (на своем месте) и образовывать еще больше

макрофагов. Затем эти макрофаги выполняют обычные функции, атакуя и разрушая инфекционные агенты.

Макрофаги в лимфатических узлах. По существу ни один корпускулярный материал, попавший в ткани, например бактерии, не может проходить непосредственно через мембраны капилляров в кровь. Если частицы не разрушились местно в тканях, они попадают в лимфу и текут к лимфатическим узлам, расположенным вдоль путей лимфооттока. Чужеродные частицы задерживаются в этих узлах, в сетчатой структуре их синусов, высланных *тканевыми макрофагами*.

На рис. 34–3 приведена функциональная схема лимфатического узла. Видно, что по *принносящим* лимфатическим сосудам лимфа проходит через капсулу лимфатического узла, затем течет через *синусы мозгового вещества лимфатического узла* и через ворота поступает в *выносящие* лимфатические сосуды, которые в итоге опорожняются в венозную кровь. В синусах лимфатических узлов находится много макрофагов, и когда частицы входят в синусы с лимфой, макрофаги фагоцитируют частицы и предупреждают их распространение по всему телу.

Макрофаги в альвеолах легких. Патогенные агенты часто попадают в организм через легкие. Тканевые макрофаги являются неотъемлемым компонентом альвеолярных стенок и могут фагоцитировать частицы, попавшие в альвеолы. Если частицы поддаются расщеплению, макрофаги переваривают их и выделяют конечные продукты в лимфу. Если частицы не поддаются перевариванию, макрофаги формируют вокруг них

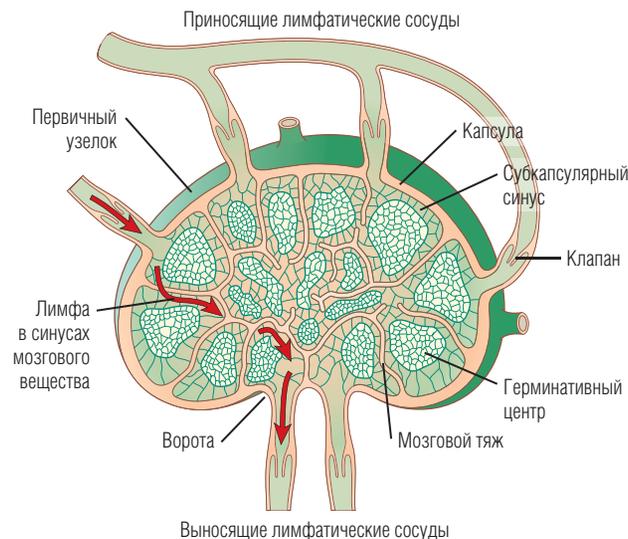


Рис. 34–3

Функциональная схема лимфатического узла

капсулу, создавая «гигантскую клетку», внутри которой частицы остаются до тех пор, пока они медленно не растворятся (если это когда-либо произойдет). Такие капсулы часто формируются вокруг туберкулезных палочек, частичек кремневой пыли и даже частичек угля.

Клетки Купфера в печеночных синусоидах. Еще одним распространенным путем проникновения бактерий в организм является желудочно-кишечный тракт. Большое количество бактерий из пищи проходит через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и поступает в кровь воротной вены. Прежде чем эта кровь попадает в систему кровообращения, она проходит через печеночные синусоиды, выстланные тканевыми макрофагами, или *клетками Купфера* (рис. 34–4). Эти клетки образуют такую эффективную систему фильтрации частиц, что практически ни одной бактерии из желудочно-кишечного тракта не удается попасть с кровью воротной вены в системный кровоток. Киносъемка процесса фагоцитоза клетками Купфера показала, что фагоцитоз одной бактерии осуществляется менее чем за 0,01 сек.

Макрофаги селезенки и костного мозга. Если патогенному организму удалось войти в общую систему кровообращения, существуют и другие «линии обороны» тканевой макрофагальной системы, представленные в основном макрофагами селезенки и костного мозга. Макрофаги захватываются ретикулярной сетью этих органов, и ино-

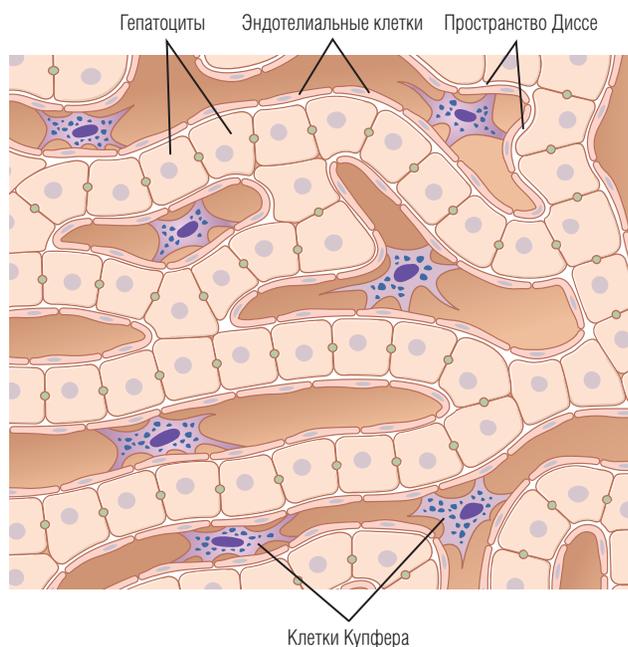


Рис. 34–4

Клетки Купфера, выстилающие печеночные синусоиды, показаны в виде клеток, которые фагоцитировали в цитоплазму частицы туши

родные частицы при контакте с макрофагами фагоцитируются.

Селезенка похожа на лимфатические узлы, за исключением того, что через ее тканевые пространства течет кровь, а не лимфа. На рис. 34–5 показан участок периферического сегмента ткани селезенки. Видна небольшая артерия, проникающая через селезеночную капсулу в *пульпу селезенки* и заканчивающаяся небольшими капиллярами. Данные капилляры имеют крупные поры, позволяющие цельной крови выходить из капилляров в *тяжи красной пульпы*. Затем кровь постепенно *просачивается* через трабекулярную сеть этих тяжей и в результате возвращается в кровоток через эндотелиальные стенки *венозных синусов*. Трабекулы красной пульпы, как и венозные синусы, выстланы огромным количеством макрофагов. Проход крови через тяжи красной пульпы обеспечивает чрезвычайно эффективный фагоцитоз нежелательных элементов, присутствующих в крови, включая старые и поврежденные эритроциты.

РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ И МАКРОФАГОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

ВОСПАЛЕНИЕ

В случае повреждения ткани, причем независимо от причины (бактерии, травма, химические агенты, тепло или любое другое явление), выделяется множество веществ, вызывающих существенные вторичные изменения в окружающих неповрежденных тканях. Весь комплекс тканевых изменений называют *воспалением*.

Воспаление характеризуется следующими признаками: (1) расширением местных кровеносных сосудов с последующим избыточным местным кровотоком; (2) увеличением проницаемо-

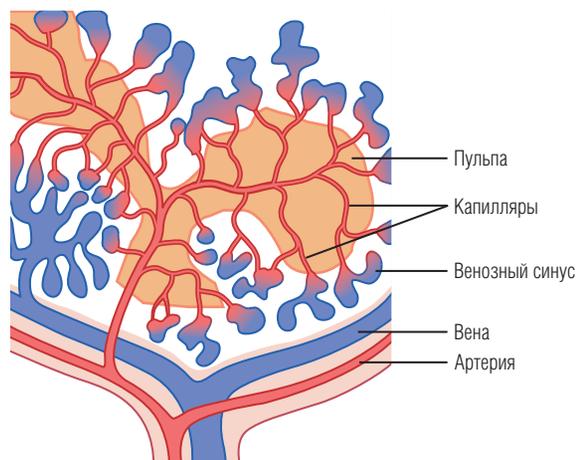


Рис. 34–5

Функциональные структуры селезенки

сти капилляров, способствующей утечке большого количества жидкости в интерстициальное пространство; (3) часто — свертыванием жидкости в интерстициальном пространстве в связи с избытком фибриногена и других белков, выходящих из капилляров; (4) миграцией большого количества гранулоцитов и моноцитов в ткани; (5) отеком клеток тканей.

К тканевым продуктам, вызывающим данные реакции, относятся *гистамин, брадикинин, серотонин, простагландины*, несколько *компонентов системы комплемента, факторы свертывающей системы крови* и множество веществ, называемых *лимфокинами*, которые выделяются активированными Т-клетками (см. главу 35). Некоторые из этих веществ мощно активируют макрофагальную систему, и в течение нескольких часов макрофаги начинают уничтожать поврежденные ткани. Однако иногда макрофаги повреждают еще живые клетки.

Отгораживающий эффект воспаления. Одним из первых результатов воспаления является «ограждение» области повреждения от остальных тканей. Тканевые пространства и лимфатические сосуды в воспаленной области блокируются сгустками фибрина, поэтому через небольшой промежуток времени жидкость с трудом протекает через интерстиций. Процесс отгораживания задерживает распространение бактерий или токсических продуктов.

Обычно интенсивность воспалительного процесса пропорциональна степени повреждения ткани. Например, когда *стафилококки* проникают в ткани, они выделяют опасные для клеток токсины. В результате воспаление развивается быстро, гораздо быстрее, чем стафилококки могут размножиться и распространиться. Следовательно, для локальной стафилококковой инфекции характерно быстрое отгораживание, что предохраняет организм от ее распространения. *Стрептококки*, напротив, не вызывают такого интенсивного локального разрушения тканей. Следовательно, процесс отгораживания развивается медленно, на протяжении многих часов, в течение которых стрептококки успевают размножиться и мигрировать. В результате стрептококки часто проявляют гораздо более выраженную тенденцию к распространению в организме и развитию смертельных состояний, чем стафилококки, несмотря на то что стафилококки гораздо более губительны для тканей.

РЕАКЦИИ МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛОВ НА ВОСПАЛЕНИЕ

Тканевые макрофаги — первая «линия обороны» против инфекции. В течение нескольких минут после начала воспаления макрофаги, присутствующие в

тканях (гистиоциты в подкожных тканях, макрофаги в альвеолах легких, микроглия в головном мозге или др.) начинают выполнять свои функции. После активации продуктами инфицирования и воспаления первым эффектом является быстрое увеличение каждого макрофага. Затем многие из фиксированных макрофагов отделяются от мест прикрепления и становятся мобильными, формируя в течение примерно первого часа первую «линию обороны». Количество рано мобилизуемых макрофагов часто незначительно, но они спасают жизнь.

Вторжение нейтрофилов в область воспаления является второй «линией обороны». В течение примерно первого часа после начала воспаления большое количество нейтрофилов из крови начинает внедряться в область воспаления. Это внедрение вызывается воспалительными цитокинами (например, фактором некроза опухолей и интерлейкином 1) и другими биохимическими продуктами, которые синтезируются воспаленными тканями и инициируют следующие реакции.

1. Усиление экспрессии молекул адгезии, таких как селектин и молекулы межклеточной адгезии 1, на поверхности эндотелиальных клеток капилляров и венул. Молекулы межклеточной адгезии 1 реагируют комплементарно с молекулами интегринов на нейтрофилах, способствуя их прилипанию к стенке капилляров и венул в области воспаления (рис. 34–6, см. рис. 34–2). Этот эффект называют *маргинацией*.
2. Разрыхление контактов между эндотелиальными клетками капилляров и небольших венул. В результате формируются достаточно большие отверстия для прохождения нейтрофилов путем *диapedеза* непосредственно из крови в тканевые пространства;
3. *Хемотаксис* нейтрофилов в направлении поврежденных тканей (см. ранее).

Таким образом, в течение нескольких часов после повреждения тканей область обильно заполняется нейтрофилами. Поскольку нейтрофилы крови — уже зрелые клетки, они готовы немедленно начать свои очистительные функции для уничтожения бактерий и удаления инородного материала.

Нейтрофилия — резкое увеличение в крови количества нейтрофилов. В течение нескольких часов после начала острого и тяжелого воспаления количество нейтрофилов в крови иногда возрастает в 4–5 раз, т.е. от нормального количества 4000–5000 до 15 000–25 000 нейтрофилов в 1 мкл. Это состояние называют *нейтрофилией*, что означает увеличение количества нейтрофилов в крови. Нейтрофилия вызывается продуктами воспаления, которые входят в кровоток, транспортируются к костному мозгу и там действуют на ре-

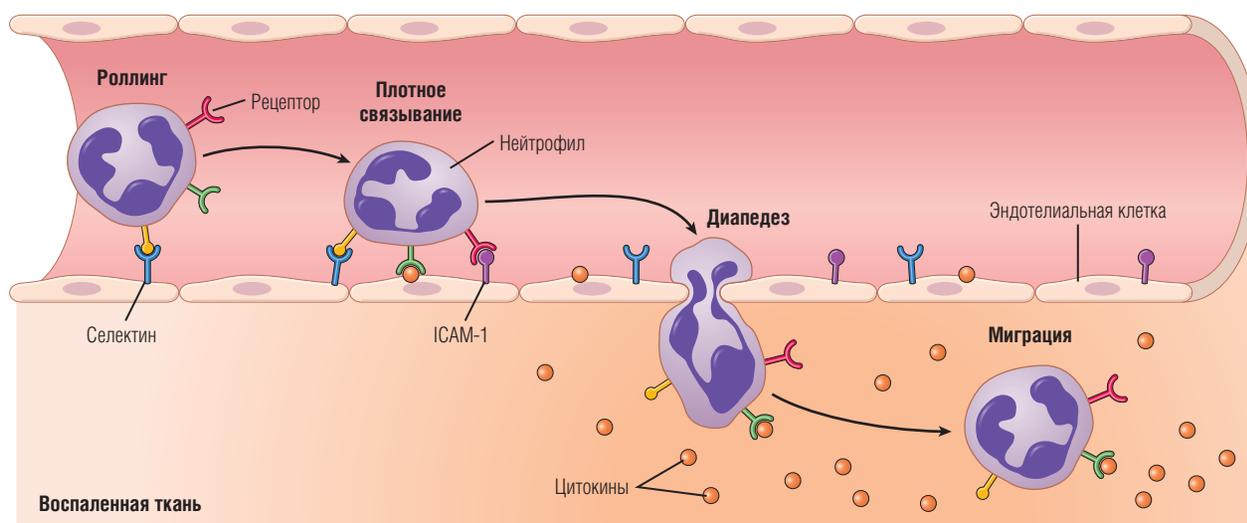


Рис. 34–6

Миграция нейтрофилов из крови в воспаленную ткань. Цитокины и другие биохимические продукты воспаленной ткани стимулируют усиленную экспрессию селектинов и молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток. Молекулы адгезии прикрепляются к комплементарным рецепторам на нейтрофилах, что обеспечивает их прикрепление к стенкам капилляра или вены. Затем нейтрофилы мигрируют через сосудистую стенку путем диапедеза в направлении поврежденной ткани.

зервные нейтрофилы костного мозга, заставляя их выходить в циркулирующую кровь. Это обеспечивает возможность доставки еще большего числа нейтрофилов в воспаленную тканевую область.

Вторичная инвазия макрофагов в воспаленную ткань является третьей «линией обороны». Вместе с инвазией нейтрофилов моноциты поступают из крови в воспаленную ткань и увеличиваются, становясь макрофагами. Однако количество моноцитов в циркулирующей крови низкое; запас моноцитов в костном мозге также гораздо меньше, чем запас нейтрофилов. Следовательно, увеличение количества макрофагов в воспаленной ткани происходит значительно медленнее, чем нейтрофилов, и требует нескольких дней, чтобы стать эффективным. Кроме того, даже после внедрения в воспаленную ткань моноциты являются еще незрелыми клетками, и нужно 8 час или более для разбухания их до значительных размеров и формирования огромного количества лизосом; только тогда они приобретают характерную для *тканевых макрофагов* высокую способность к фагоцитозу. В период от нескольких дней до нескольких недель макрофаги становятся преобладающими фагоцитарными клетками в воспаленной области из-за значительного увеличения продукции новых моноцитов костным мозгом (см. далее).

Как уже подчеркивалось, в сравнении с нейтрофилами макрофаги могут фагоцитировать гораздо больше бактерий (примерно в 5 раз) и значительно более крупные частицы, включая

даже сами нейтрофилы и большое количество некротизированной ткани. Кроме того, макрофаги играют важную роль в инициации образования антител (см. главу 35).

Увеличение продукции гранулоцитов и моноцитов костным мозгом является четвертой «линией обороны». Это происходит в связи со стимуляцией гранулоцитарных и моноцитарных клеток-предшественников костного мозга. Однако нужно 3–4 сут, прежде чем вновь сформированные гранулоциты и моноциты достигнут стадии, когда они покидают костный мозг. Если стимул из воспаленной ткани продолжает действовать, костный мозг может непрерывно производить эти клетки в огромных количествах в течение нескольких месяцев и даже лет, иногда со скоростью, в 20–50 раз превышающей норму.

Регуляция реакции макрофагов и нейтрофилов по механизму обратной связи

В настоящее время известно более 20 факторов, участвующих в регуляции реакции макрофагов на воспаление. Из них доминирующую роль играют 5 факторов (рис. 34–7): (1) фактор некроза опухоли; (2) интерлейкин 1; (3) гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор; (4) гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ); (5) моноцитарный колониестимулирующий фактор (М-КСФ).

Эти факторы формируются активированными макрофагами и в меньших количествах — другими клетками воспаленной ткани.

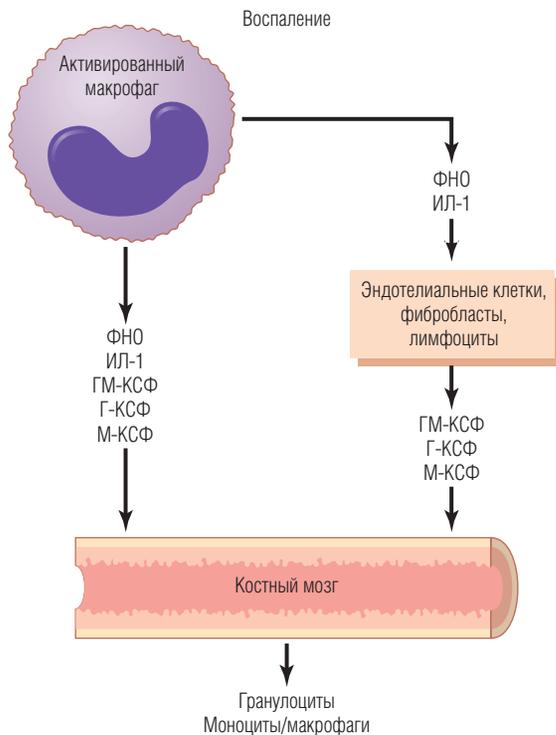


Рис. 34–7

Регуляция образования гранулоцитов и моноцитов/макрофагов костным мозгом с помощью множества факторов роста, выделяемых из активированных макрофагов в воспаленной ткани. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор; ИЛ-1 — интерлейкин 1; М-КСФ — моноцитарный колониестимулирующий фактор; ФНО — фактор некроза опухоли

Основными стимуляторами увеличения продукции гранулоцитов и моноцитов костным мозгом являются три колониестимулирующих фактора, один из которых (ГМ-КСФ) повышает продукцию и гранулоцитов, и моноцитов; два других (Г-КСФ и М-КСФ) усиливают продукцию гранулоцитов и моноцитов соответственно. Фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 и колониестимулирующие факторы обеспечивают мощный механизм обратной связи, который начинается с воспаления ткани и развивается до образования большого количества лейкоцитов, помогающих устранить причину воспаления.

Образование гноя

Когда нейтрофилы и макрофаги поглощают большое количество бактерий и некротической ткани, практически все нейтрофилы и многие макрофаги (но не большинство) погибают. Через несколько дней в воспаленной ткани часто формируется полость, содержащая части некротизированной ткани, погибшие нейтрофилы и макрофаги, а также тканевую жидкость. Такую смесь обычно называют *гноем*. После прекращения инфекционного процесса мертвые клетки и

некротическая ткань в гное постепенно, в течение нескольких дней, растворяются, а конечные продукты в итоге всасываются в окружающие ткани и лимфу до тех пор, пока большинство признаков повреждения ткани не исчезнут.

ЭОЗИНОФИЛЫ

В норме эозинофилы составляют около 2% всех лейкоцитов крови. Эозинофилы — слабые фагоциты. Они способны к хемотаксису, но в отличие от нейтрофилов значение эозинофилов в защите от обычных видов инфицирования сомнительно.

Однако у людей с паразитарными инфекциями часто образуется большое количество эозинофилов, которые мигрируют в ткани, пораженные паразитами. Хотя большинство паразитов слишком велики, чтобы их могли поглотить эозинофилы или другие фагоциты, эозинофилы способны с помощью специфических поверхностных молекул прикрепляться к паразитам и выделять вещества, губительные для многих паразитов.

Одной из наиболее распространенных паразитарных инфекций является *шистосомоз*, которым страдает 30% населения в некоторых развивающихся странах Азии, Африки и Южной Америки. Паразит, вызывающий эту инфекцию, может проникать в любую часть тела. Эозинофилы прикрепляются к незрелым формам паразитов и уничтожают многих из них несколькими способами: (1) выделением из гранул, представляющих собой модифицированные лизосомы, гидролитических ферментов; (2) выделением высокорективных форм кислорода, особенно губительных для паразитов; (3) выделением из гранул полипептида, убивающего личинки паразита. Этот полипептид называют *главным основным белком*.

В некоторых странах эозинофилию вызывает другое паразитарное заболевание — *трихинеллез*. Эта болезнь развивается в результате проникновения в мышцы тела паразита *Trichinella spiralis* («свиной червь») после того, как человек съедает плохо проваренную свинину.

Эозинофилы собираются также в тканях, где осуществляются аллергические реакции, например в перибронхиальных тканях легких у людей с астмой и в коже после аллергических кожных реакций. Частично это связано с участием в аллергических реакциях многих тучных клеток и базофилов (см. далее). Тучные клетки и базофилы выделяют *фактор хемотаксиса эозинофилов*, заставляющий эозинофилы мигрировать по направлению к воспаленной из-за аллергической реакции ткани. Полагают, что эозинофилы нейтрализуют некоторые из вызывающих вос-

паление веществ, выделяемых тучными клетками и базофилами и, вероятно, фагоцитируют и разрушают комплексы аллерген–антитело, предупреждая таким образом чрезмерное распространение воспалительного процесса.

БАЗОФИЛЫ

Базофилы в циркулирующей крови похожи на большие тканевые *тучные клетки*, которые локализируются непосредственно снаружи капилляров. И базофилы, и тучные клетки высвобождают в кровь *гепарин* — *вещество, способное предупредить свертывание крови*. Данные клетки выделяют также *гистамин* и небольшое количество *брадикинина* и *серотонина*. Именно тучные клетки высвобождают эти вещества в воспаленных тканях. Тучные клетки и базофилы играют важную роль в некоторых типах аллергических реакций, поскольку вызывающий эти реакции особый тип антител — иммуноглобулин Е — имеет специфическую способность прикрепляться к тучным клеткам и базофилам.

Когда специфический антиген реагирует с иммуноглобулином Е, происходящее в результате прикрепление антигена к антителу заставляет тучную клетку или базофил разрываться и выделять очень большие количества *гистамина*, *брадикинина*, *серотонина*, *гепарина*, *медленно действующей анафилактической субстанции* (смесь трех лейкотриенов) и некоторых *лизосомальных ферментов*. Выделенные вещества вызывают локальные сосудистые и тканевые реакции, лежащие в основе большинства *аллергических реакций* (см. главу 35).

ЛЕЙКОПЕНИЯ

В некоторых случаях костный мозг продуцирует очень мало лейкоцитов, оставляя организм не защищенным от многих бактерий и других агентов, способных проникать в ткани. Такое состояние называют *лейкопенией*.

В норме организм человека живет в симбиозе со многими бактериями, поскольку все слизистые мембраны тела постоянно подвергаются действию большого количества бактерий. Во рту почти всегда есть различные спирохетозные, пневмококковые и стрептококковые бактерии. Такие же бактерии, но в меньшем количестве присутствуют в дыхательных путях. В дистальном отделе желудочно-кишечного тракта особенно много кишечных палочек. Более того, всегда можно обнаружить бактерии на поверхности глаз, уретры и влагалища. Любое снижение количества лейкоцитов немедленно позволяет уже имеющимся бактериям внедриться в прилежащие ткани.

Обычно в течение 2 сут после прекращения продукции лейкоцитов костным мозгом у человека появляются язвы во рту и толстой кишке или развивается какая-либо тяжелая респираторная инфекция. Из язв бактерии быстро проникают в окружающие ткани и кровь. Без лечения человек часто умирает менее чем через неделю после развития острой тотальной лейкопении.

После облучения организма рентгеновскими или гамма-лучами либо под воздействием лекарств и химических веществ, содержащих бензолные или антраценовые ядра, возможно развитие аплазии костного мозга. Очень редко лейкопению и все инфекционные последствия этого поражения вызывают некоторые распространенные лекарства, например хлорамфеникол (антибиотик), тиюрацил (используемый для лечения тиреотоксикоза) и разные барбитураты (седативные препараты).

После умеренного лучевого поражения костного мозга некоторые стволовые клетки, например гемопоэтические, и миелобласты могут сохраниться в костном мозге, что дает ему возможность регенерировать. У больного, которого должным образом лечат переливаниями крови, а также антибиотиками и другими лекарственными средствами для предупреждения инфекции, обычно в течение нескольких недель или месяцев развивается достаточный объем нового костного мозга для возвращения концентрации клеток крови к нормальным значениям.

ЛЕЙКОЗ

Лейкоз (лейкемия) обычно характеризуется значительным увеличением в крови аномальных лейкоцитов. Неконтролируемая продукция лейкоцитов может быть вызвана канцерогенной мутацией миелогенной или лимфогенной клетки.

Типы лейкозов. Лейкозы делят на два основных типа: *лимфоцитарный лейкоз (лимфолейкоз)* и *миелоидный лейкоз (миелолейкоз)*. Лимфоцитарный лейкоз связан со злокачественной продукцией лимфоидных клеток, которая обычно начинается в лимфатическом узле или в другой лимфоцитарной ткани и распространяется на другие области тела. Миелоидный лейкоз начинается со злокачественной продукции молодых миелоидных клеток в костном мозге и затем распространяется по телу, в результате лейкоциты образуются во многих тканях за пределами костного мозга, особенно в лимфатических узлах, селезенке и печени.

При миелоидном лейкозе иногда могут образовываться дифференцированные клетки. В этом случае заболевание называют соответствующим образом — *нейтрофильным лейкозом*,

эозинофильным лейкозом, базофильным лейкозом или моноцитарным лейкозом. Однако чаще всего при лейкозе клетки низкодифференцированные или недифференцированные и не похожи ни на один из нормальных лейкоцитов, поэтому функционально недостаточны для обеспечения нормальной защиты от инфекций. Обычно чем менее клетки дифференцированы, тем более *острый* лейкоз, который без лечения часто приводит к летальному исходу в течение нескольких месяцев. При наличии более дифференцированных клеток процесс может стать *хроническим*, медленно развиваясь на протяжении 10–20 лет.

Влияние лейкоза на организм. Первым эффектом лейкоза является метастатический рост лейкозных клеток в необычных областях тела. В костном мозге лейкозные клетки могут столь значительно размножиться, что начинают проникать в окружающую кость, вызывая боль и способствуя частым переломам костей.

Почти при всех лейкозах поражаются селезенка, лимфатические узлы, печень и другие сосудистые области, независимо от того, находится ли источник опухоли в костном мозге или в лимфатических узлах.

Обычные симптомы лейкоза — инфекция, тяжелая анемия и склонность к кровотечениям, обусловленным тромбоцитопенией (дефицитом тромбоцитов). Эти симптомы являются в основном результатом замещения нормальных клеток костного мозга и лимфоидной ткани нефункционирующими лейкозными клетками.

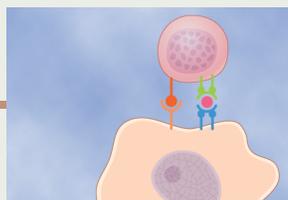
Вероятно, наиболее важное влияние лейкоза на организм — повышенное использование метаболических субстратов растущими злокачественными клетками. Опухоль воспроизводит новые клетки так быстро, что к резервам питательных веществ, специфических аминокислот и витаминов в организме предъявляются чрезмерные требования. В результате энергетические запасы организма значительно истощаются, а

избыточная утилизация аминокислот лейкозными клетками особенно быстро разрушает ткани, в норме богатые белком.

Итак, в то время как опухоль растет, другие ткани истощаются. Если метаболическое голодание продолжается достаточно долго, летальный исход неизбежен.

Литература

- Blander JM, Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 304:1014, 2004.
- Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest* 122:3432, 2012.
- Herter J, Zarbock A. Integrin regulation during leukocyte recruitment. *J Immunol* 190:4451, 2013.
- Huynh KK, Kay JG, Stow JL, Grinstein S. Fusion, fission, and secretion during phagocytosis. *Physiology (Bethesda)* 22:366, 2007.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 381:1943, 2013.
- Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 14:996, 2013.
- Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 13:159, 2013.
- Kunkel EJ, Butcher EC. Plasma-cell homing. *Nat Rev Immunol* 3:822, 2003.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454:428, 2008.
- Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Széles L. Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. *Physiol Rev* 92:739, 2012.
- Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 84:579, 2004.
- Pittman K, Kubes P. Damage-associated molecular patterns control neutrophil recruitment. *J Innate Immun* 5:315, 2013.
- Poon IK, Lucas CD, Rossi AG, Ravichandran KS. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. *Nat Rev Immunol* 14:166, 2014.
- Sigmundsdottir H, Butcher EC. Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. *Nat Immunol* 9:981, 2008.
- Smith KA, Griffin JD. Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology. *J Clin Invest* 118:3564, 2008.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83:835, 2003.
- Zullig S, Hengartner MO. Cell biology: tickling macrophages, a serious business. *Science* 304:1123, 2004.



Устойчивость организма к инфекции: II. Иммуитет и аллергия

Иммунитетом называют способность организма человека противостоять действию практически всех патогенных агентов и токсинов, повреждающих ткани и органы.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Врожденный иммунитет связан с общими процессами, не направленными на специфические патогенные организмы. Перечислим некоторые из этих общих процессов.

1. Фагоцитоз бактерий и других патогенных агентов лейкоцитами и клетками тканевой макрофагальной системы (см. главу 34).
2. Разрушение проглоченных микроорганизмов кислыми секретами желудка и пищеварительными ферментами.
3. Соппротивление кожи внедрению патогенных агентов.
4. Наличие в крови химических соединений и клеток, способных прикрепляться к инородным организмам или токсинам и разрушать их. К таким химическим соединениям и клеткам относят: (1) *лизоцим* — муколитический полисахарид, способствующий растворению бактерий; (2) *основные полипептиды*, реагирующие с некоторыми типами грамположительных бактерий и инактивирующие их; (3) *систему комплемента*, состоящую примерно из 20 белков, способных активироваться разными путями для разрушения бактерий (см. далее); (4) *натуральные (естественные) киллерные клетки (NK-клетки)*, способные распознавать и разрушать чужеродные и опухолевые клетки, а также некоторые инфицированные клетки.

Врожденный иммунитет делает организм человека устойчивым к некоторым паралитическим вирусным инфекциям животных, например к чуме свиней и рогатого скота, собачьей

чумке (вирусной болезни, от которой погибает большинство пораженных ею собак). И наоборот, животные устойчивы и даже невосприимчивы ко многим очень опасным для человека болезням, например к полиомиелиту, эпидемическому паротиту, холере, кори и сифилису.

ПРИБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Организм способен формировать чрезвычайно мощный иммунитет против специфических патогенных агентов, например смертельно опасных бактерий, вирусов, токсинов и чужеродных тканей. Этот иммунитет называют *приобретенным* (или *адаптивным*).

Приобретенный иммунитет обеспечивает иммунная система, которая формирует антитела и/или активированные Т-клетки, атакующие и разрушающие специфический патогенный микроорганизм или токсин. Как правило, на развитие такого иммунитета уходит несколько недель или месяцев. Приобретенный иммунитет часто обеспечивает защиту от патогенных агентов, когда они действуют на организм в больших дозах. Например, приобретенный иммунитет защитит от паралитического токсина ботулина или столбняка, когда они действуют на организм в дозах, превышающих в 100 000 раз летальные без наличия иммунитета. Именно поэтому так важен для защиты человека от болезней и токсинов способ лечения, известный как *иммунизация* (см. далее).

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ПРИБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА — ГУМОРАЛЬНЫЙ И КЛЕТочно-ОПОСРЕДОВАННЫЙ

В организме существует два разных, но тесно связанных типа приобретенного иммунитета. Один из них основан на продукции *антител*,

представляющих собой глобулиновые молекулы плазмы крови, способные атаковать внедрившиеся в организм агенты. Этот тип иммунитета называют *гуморальным* (или *В-клеточным*) *иммунитетом*, поскольку антитела вырабатываются *В-клетками*.

Второй тип приобретенного иммунитета связан с формированием большого количества *активированных Т-клеток*, которые специфически подготавливаются в лимфатических узлах для разрушения инородного агента. Этот тип иммунитета называют *клеточно-опосредованным* (или *Т-клеточным*) *иммунитетом*. Далее мы увидим, что в лимфоидных тканях тела формируются и антитела, и активированные Т-клетки.

ИНИЦИАЦИЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА АНТИГЕНАМИ

Поскольку приобретенный иммунитет развивается только после проникновения внутрь тела чужеродного микроорганизма или токсина, ясно, что должен существовать некий механизм их распознавания. Любой токсин или микроорганизм почти всегда содержит в своем составе специфические химические соединения, отличающиеся от всех других соединений. В основном это белки или крупные полисахариды, и именно они стимулируют формирование приобретенного иммунитета. Эти вещества называют *антигенами* (*генераторами антител*).

Чтобы быть антигеном, вещество, как правило, должно иметь большую молекулярную массу (8000 или выше). Более того, антигенность (способность вызывать синтез антител) обычно зависит от наличия на поверхности молекулы регулярно повторяющихся молекулярных групп, называемых *эпитопами*. Этим объясняется, почему белки и крупные полисахариды, которым присущ такой стереохимический признак, почти всегда являются антигенами.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ — РЕЗУЛЬТАТ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ

За формирование приобретенного иммунитета отвечают лимфоциты. У людей с дефицитом лимфоцитов, обусловленным либо генетическими причинами, либо воздействием радиации или химических веществ, разрушающих лимфоциты, приобретенный иммунитет не развивается. В течение нескольких дней после рождения такой ребенок умирает от скоротечной бактериальной инфекции, если не получает интенсивного лечения. Следовательно, лимфоциты необходимы для выживания человека.

Особенно много лимфоцитов локализируются в *лимфатических узлах*, но также обнаружива-

ются в специализированных лимфоидных тканях, таких как *селезенка*, *подслизистые области желудочно-кишечного тракта*, *тимус* (*вилочковая железа*) и *костный мозг*. Лимфоидная ткань распределяется в организме преимущественно таким образом, чтобы предупредить распространение вторгшихся в организм патогенных микроорганизмов или токсинов.

В большинстве случаев агент сначала попадает в тканевые жидкости и затем переносится по лимфатическим сосудам к лимфатическому узлу или другой лимфоидной ткани. Например, лимфоидная ткань стенок желудочно-кишечного тракта сразу подвергается воздействию антигенов из кишечника. Лимфоидная ткань горла и глотки (миндалины и аденоиды) задерживает антигены, входящие через верхние дыхательные пути. Лимфоидная ткань в лимфатических узлах взаимодействует с антигенами, проникающими в периферические ткани тела. Лимфоидная ткань селезенки, тимуса и костного мозга играет особую роль в улавливании антигенных агентов, которым удалось попасть в циркулирующую кровь.

Т-клетки обеспечивают клеточно-опосредованный иммунитет, В-клетки — гуморальный иммунитет. Хотя при исследовании под микроскопом большинство лимфоцитов в нормальной лимфоидной ткани выглядят одинаковыми, эти клетки подразделяют на две основные популяции: *Т-клетки* и *В-клетки*. Первые ответственны за формирование активированных Т-клеток, которые обеспечивают клеточно-опосредованный иммунитет, вторые — за формирование антител, обеспечивающих гуморальный иммунитет.

Оба типа лимфоцитов образуются из *полipotентных гемопоэтических стволовых клеток эмбриона*, формирующих при дифференцировке *общий предшественник лимфоидных клеток*. Почти все образованные лимфоциты заселяют лимфоидную ткань, однако перед этим они дополнительно дифференцируются или проходят предварительную обработку.

Общий предшественник лимфоидных клеток, который в результате станет активированной Т-клеткой, сначала мигрирует к *тимусу*, где подвергается предварительной обработке (см. далее). Ответственные за клеточно-опосредованный иммунитет лимфоциты также называют *Т-лимфоцитами*, что подчеркивает роль тимуса.

В-клетки, предназначенные для формирования антител, проходят предварительную обработку в печени плода в середине внутриутробного периода, а также в костном мозге плода в конце внутриутробного периода и после рождения ребенка. Эта популяция клеток впервые была открыта у птиц, имеющих специальный орган для их предварительной обработки, кото-

рый называют *бурсой Фабриция* (*фабрициевой сумкой*). Ответственные за гуморальный иммунитет лимфоциты также называют *В-лимфоцитами*, что подчеркивает роль бурсы.

На **рис. 35–1** показаны две лимфоцитарные системы для формирования: (1) активированных Т-клеток; (2) антител.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОБРАБОТКА Т-КЛЕТОК И В-КЛЕТОК

Все лимфоциты организма происходят от *коммитированных в лимфоцитарном направлении стволовых клеток* эмбриона, но эти клетки не могут непосредственно превратиться в активированные Т-клетки или антитела. Сначала лимфоциты должны подвергнуться предварительной обработке в соответствующих областях.

Т-клетки проходят предварительную обработку в тимусе.

После образования в костном мозге Т-клетки сначала мигрируют в тимус. Здесь они быстро делятся, становясь чрезвычайно разнообразными, предназначенными для реакции на различные специфические антигены.

Это значит, что один лимфоцит, обработанный в тимусе, проявляет специфическую реактивность в отношении определенного антигена, а другой лимфоцит специфически реагирует на другой антиген. Это продолжается до тех пор, пока в тимусе не появятся тысячи разных типов лимфоцитов со специфической реактивностью в отношении тысяч разных антигенов. Эти разные типы предварительно обработанных Т-клеток оставляют тимус и распространяются с кро-

вью по всему телу, временно оседая в лимфоидной ткани.

Кроме того, благодаря обработке в тимусе любая оставляющая его Т-клетка не реагирует с белками или другими антигенами собственных тканей организма (иначе Т-клетки погубили бы собственное тело человека в течение всего нескольких дней). Тимус выбирает, какие Т-клетки могут его покинуть, сначала смешивая их практически со всеми специфическими аутоантигенами собственных тканей тела. Если Т-клетка реагирует, она разрушается и фагоцитируется, вместо того чтобы выделяться. Это происходит с основной частью клеток (вплоть до 90%). Таким образом, клетки, выделяющиеся из тимуса, не реагируют на собственные антигены тела, а реагируют на антигены внешних источников, например бактерий, токсинов или тканей, пересаженных от другого человека.

Основная предварительная обработка Т-клеток в тимусе происходит перед рождением ребенка и в течение нескольких месяцев после рождения. Удаление тимуса после этого периода ослабляет (но не исключает) клеточно-опосредованный иммунитет. Однако удаление тимуса за несколько месяцев до рождения может нарушить развитие клеточно-опосредованного иммунитета. Поскольку именно клеточный тип иммунитета в основном отвечает за отторжение трансплантированных органов, например сердца или почек, органы можно пересаживать с меньшей вероятностью отторжения, если у животного в соответствующее время до его рождения удалить тимус.

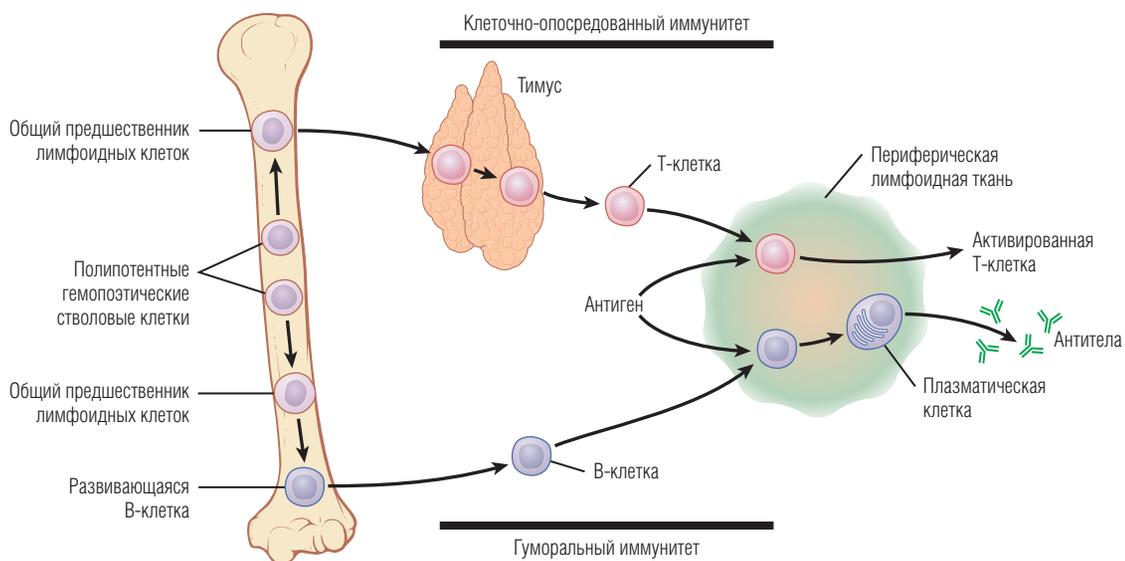


Рис. 35–1

Формирование антител и активированных Т-клеток в лимфатическом узле в ответ на действие антигенов. Этот рисунок также демонстрирует происхождение Т-клеток из тимуса и В-клеток из бурсы Фабриция, ответственных за клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет соответственно

В-клетки проходят предварительную обработку в печени и костном мозге. Как мы уже говорили, у людей В-клетки проходят предварительную обработку в печени (в середине периода внутриутробного развития) и в костном мозге (в конце этого периода и после рождения). Существуют два важных различия между В-клетками и Т-клетками.

Во-первых, В-клетки активно секретируют реактивные агенты, называемые *антителами*, в отличие от Т-клеток, реагирующих с антигеном непосредственно. Антитела — это крупные белки, способные соединяться с антигенной субстанцией и разрушать ее (см. далее и главу 34).

Во-вторых, разнообразие В-клеток выражено больше, чем Т-клеток, т.е. образуются миллионы антител с разными специфическими реактивностями.

После предварительной обработки В-клетки, как и Т-клетки, мигрируют в лимфоидную ткань, распределенную по всему телу, где располагаются рядом, но временно и обособленно от областей локализации Т-клеток.

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ Т-КЛЕТОК И АНТИТЕЛ, ОБРАЗОВАННЫХ В-КЛЕТКАМИ, НА ОПРЕДЕЛЕННЫЕ АНТИГЕНЫ

Когда специфические антигены вступают в контакт с Т-клетками и В-клетками в лимфоидной ткани, происходит активация некоторых Т-клеток, образующих активированные Т-клетки, и некоторых В-клеток, образующих антитела. Активированные Т-клетки и антитела, в свою очередь, реагируют высокоспецифически на особые антигены, которые инициировали их развитие. Механизм этой специфичности изложен далее.

Миллионы специфических типов лимфоцитов хранятся в лимфоидной ткани. В лимфоидной ткани хранятся миллионы разных типов заранее сформированных В-клеток и Т-клеток, способных образовывать высокоспецифические антитела или активированные Т-клетки. Каждая из заранее сформированных В-клеток и Т-клеток способна к образованию лишь одного типа антител или одного типа Т-клеток с уникальной специфичностью, которые активирует только определенный антиген. Сразу после активации специфическим антигеном лимфоцит очень интенсивно размножается, образуя огромное количество своих копий (рис. 35–2). Если это В-клетка, ее потомство будет секретировать специфические антитела, циркулирующие затем по всему телу. Если это Т-клетка, ее потомством будут специфически активированные Т-клетки, которые выделяются в лимфу, затем переносятся в кровь и попадают с ней во все тканевые жидкости, откуда

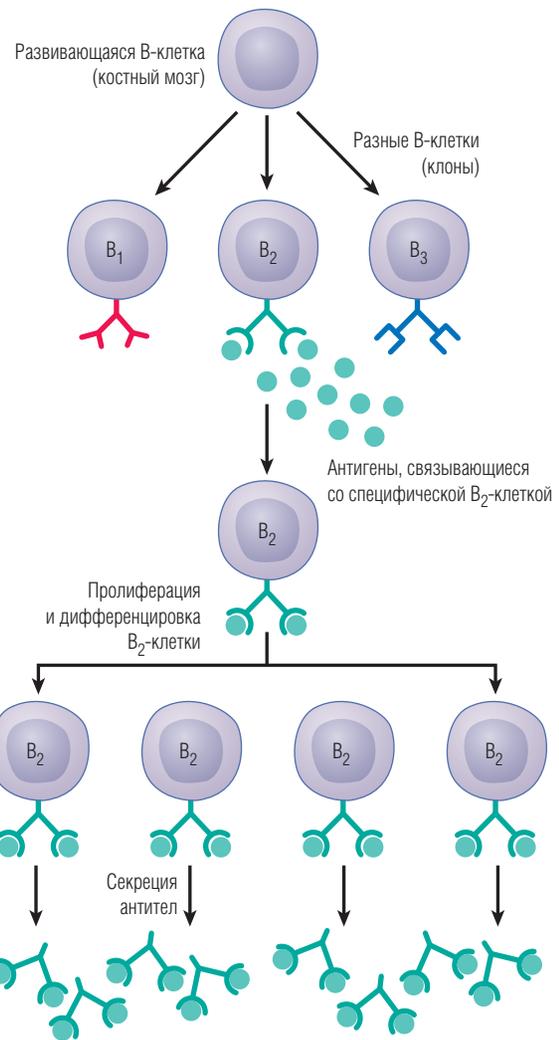


Рис. 35–2

Антиген активирует лишь те В-клетки, на поверхности которых есть рецепторы, комплементарные антигену (т.е. распознающие специфический антиген). Существуют миллионы клонов В-клеток (показаны как B₁, B₂ и B₃). Когда антиген активирует клон В-клетки (в этом примере B₂), он репродуцируется и формирует большое количество копий данного клона, которые затем секретируют антитела

возвращаются в лимфу. Иногда эти Т-клетки циркулируют в течение нескольких месяцев или лет. В-клетки и Т-клетки образуют *клоны лимфоцитов*. В каждом клоне лимфоциты идентичны и происходят от одного или нескольких ранних лимфоцитов, специфических для данного клона.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ КЛОНОВ ЛИМФОЦИТОВ

Количество генов, кодирующих миллионы разных типов антител и Т-клеток, гораздо меньше — от нескольких сотен до нескольких тысяч. Сначала было непонятно, как может такое не-

большое количество генов кодировать миллионы антител или Т-клеток, формируемых лимфоидной тканью, особенно если учесть, что для образования каждого особого белка обычно необходимо один ген. В настоящее время ответ на этот вопрос получен.

В исходных стволовых клетках, из которых образуются функционально активные иммунные клетки, нет целого гена для формирования каждого типа Т-клеток и В-клеток. Существуют лишь сотни генных сегментов. Во время предварительной обработки соответствующих Т-клеток и В-клеток эти генные сегменты соединяются друг с другом в случайных комбинациях, формируя в итоге целые гены. Поскольку существует несколько сотен генных сегментов, то возможны миллионы различных комбинаций, соответственно, появляются миллионы генетически разных типов клеток. Генетическая структура каждой функционально полноценной Т-клетки или В-клетки кодирует только одну антигенную специфичность. Зрелые Т-клетки и В-клетки являются высокоспецифичными клетками, которые распределяются по лимфоидной ткани.

Механизм активации клона лимфоцитов

Каждый клон лимфоцитов чувствителен только к одному типу антигена (или к нескольким сходным антигенам, имеющим практически те же стереохимические характеристики). Связано это с наличием на поверхности мембран этих клеток особых белков. Так, на поверхности клеточной мембраны каждой В-клетки есть около 100 000 молекул антител, которые будут высокоспецифически реагировать только с определенным антигеном. При появлении соответствующего антигена он немедленно прикрепляется к антителу на клеточной мембране; это ведет к процессу активации данной клетки (см. далее). На поверхности мембраны Т-клетки есть молекулы, подобные антителам и называемые *поверхностными белковыми рецепторами* (или *маркерами Т-клеток*). Они тоже высокоспецифичны для определенного активирующего антигена.

Следовательно, антиген стимулирует только те клетки, которые имеют рецепторы, комплементарные антигену, и уже подготовлены к реакции на него.

Роль макрофагов в процессе активации лимфоцитов. Помимо лимфоцитов в лимфоидной ткани также присутствуют миллионы макрофагов. Они выстилают синусоиды лимфатических узлов, селезенки и других лимфоидных тканей и контактируют со многими лимфоцитами лимфатических узлов. Большинство проникших в тело человека микроорганизмов сначала фагоцитируются и частично перевариваются макрофагами, причем антигенные продукты высвобождаются в цито-

золь макрофагов. Затем макрофаги передают эти антигены через клеточно-клеточные контакты непосредственно лимфоцитам, что ведет к активации определенных клонов лимфоцитов.

Макрофаги также секретируют особое активирующее вещество, способствующее дальнейшему росту и размножению специфических лимфоцитов. Данное вещество называют *интерлейкином 1*.

Роль Т-клеток в процессе активации В-клеток. Большинство антигенов активируют Т-клетки и В-клетки одновременно. Т-клетки, называемые *хелперными*, секретируют специфические вещества, которые называют *лимфокинами*. Лимфокины активируют специфические В-клетки. Без помощи хелперных Т-клеток количество антител, образуемых В-клетками, обычно незначительно.

Мы вернемся к обсуждению взаимодействия между Т-клетками и В-клетками при изучении механизмов клеточно-опосредованного иммунитета.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ В-КЛЕТОК: ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ И АНТИТЕЛА

Формирование антител плазматическими клетками. Клоны В-клеток до воздействия специфического антигена находятся в лимфоидной ткани в состоянии покоя. При входе инородного антигена макрофаги лимфоидной ткани его фагоцитируют и затем представляют В-клеткам. Одновременно антиген представляется и Т-клеткам, в результате образуются активированные Т-клетки. Хелперные Т-клетки также вносят вклад в мощную активацию В-клеток (см. далее).

В-клетки, специфичные для данного антигена, немедленно увеличиваются в размерах и принимают вид *лимфобластов*. Некоторые из них подвергаются дальнейшей дифференцировке и превращаются в *плазмобласты*, которые являются предшественниками *плазматических клеток*. В плазмобластах увеличивается объем цитоплазмы и очень сильно разрастается гранулярная эндоплазматическая сеть. Затем начинается деление плазмобластов со скоростью примерно 1 раз каждые 10 час, производя около 9 делений. Через 4 сут появляется популяция плазматических клеток (около 500 клеток на каждый исходный плазмобласт). После этого каждая зрелая плазматическая клетка синтезирует γ -глобулины с чрезвычайно высокой скоростью (около 2000 молекул в секунду). Эти антитела секретируются в лимфу и переносятся в циркулирующую кровь. Этот процесс продолжается в течение нескольких дней или недель до тех пор, пока в итоге не произойдут истощение и гибель плазматических клеток.

Формирование клеток памяти усиливает реакцию образования антител на последующее воздействие антигена. Небольшое количество лимфоцитов, сформированных при активации определенного клона В-клеток, в плазматические клетки не превращаются, а образуют умеренное количество новых В-клеток, подобных клеткам исходного клона лимфоцитов. Другими словами, популяция специфического активированного определенного клона В-клеток сильно увеличивается, и новые В-клетки добавляются к исходным лимфоцитам того же клона. Они также циркулируют по телу, заселяя все лимфоидные ткани; иммунологически эти лимфоциты не используются до тех пор, пока вновь не будут активированы новой порцией того же антигена. Такие лимфоциты называют *клетками памяти*. Последующее воздействие того же антигена вызовет гораздо более быструю и мощную реакцию образования антител, поскольку количество клеток памяти значительно превышает количество исходных В-клеток специфического клона лимфоцитов.

На **рис. 35–3** показаны различия между формированием антител в процессе *первичного ответа*, возникающего при первом воздействии специфического антигена, и *вторичного ответа*, происходящего после второй встречи организма с тем же антигеном. Видно, что первичный ответ появляется с задержкой в 1 нед, его мощность — слабая, а продолжительность — короткая. Вторичный ответ, наоборот, начинается быстро (часто в течение нескольких часов), его мощность — гораздо выше, а формирование антител осуществляется в течение многих месяцев, а не нескольких недель. Увеличенная мощность и длительность вторичного ответа объясняют, почему при *иммунизации* антиген

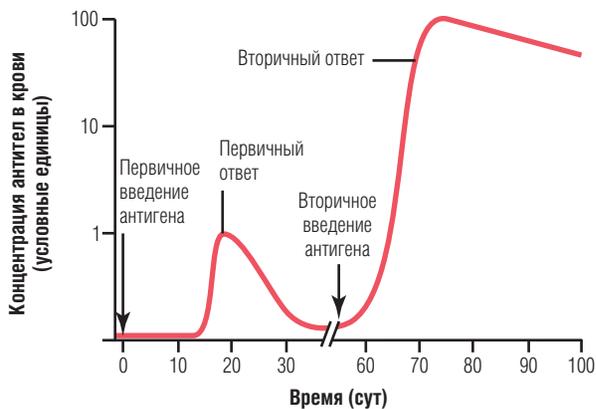


Рис. 35–3

Динамика изменений концентрации антител в циркулирующей крови в ответ на первичное введение антигена и на вторичное его введение через несколько недель

обычно вводят многократными дозами с промежутками между инъекциями длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев.

Природа антител

Антитела — это γ -глобулины с молекулярной массой между 160 000 и 970 000, которые называют *иммуноглобулинами* (Ig). Они обычно составляют примерно 20% всех белков плазмы.

Все иммуноглобулины представляют собой комбинацию *легких* и *тяжелых полипептидных цепочек*. Большинство иммуноглобулинов состоят из 2 легких цепочек и 2 тяжелых цепочек (**рис. 35–4**), однако некоторые имеют много цепочек (до 10 тяжелых и 10 легких), давая начало высокомолекулярным иммуноглобулинам. Во всех иммуноглобулинах один конец каждой тяжелой цепочки располагается параллельно легкой цепочке, благодаря чему формируется пара тяжелой и легкой цепочек. В каждой молекуле иммуноглобулина всегда есть по крайней мере от 2 до 10 таких пар.

На **рис. 35–4** обозначены *варибельная часть* легкой и тяжелой цепочек и *константная часть* тяжелой цепочки. Варибельные части специфических антител различаются. Именно эта часть прикрепляется к особому типу антигена. Константная часть антитела определяет другие его свойства в тканях, например сцепление антитела со специфическими структурами, прикрепление к *компоненту системы комплемента*, легкость, с которой антитело проходит через мембраны, и другие его биологические свойства. Легкая и тяжелая цепочки соединяются ковалентной и нековалентной (дисульфидной) связями.

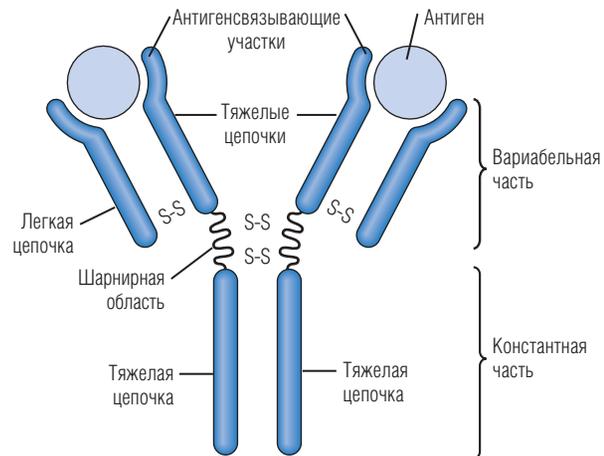


Рис. 35–4

Структура типичного IgG, демонстрирующая, что он состоит из двух тяжелых и двух легких полипептидных цепочек. Антиген прикрепляется к двум разным антигенсвязывающим участкам на варибельных частях цепочек

Специфичность антител. Каждое антитело специфично для определенного антигена. Это связано с уникальной структурной организацией аминокислот в вариабельных частях легких и тяжелых цепочек. Аминокислотная организация имеет разную пространственную конфигурацию для каждой специфичности антигена, поэтому, когда антиген вступает в контакт с антителом, многочисленные протестические группы антигена зеркально соответствуют таким же группам антитела, благодаря чему между антителом и антигеном происходит быстрое и тесное связывание. Если антитело высокоспецифично и имеет много связывающих участков, происходит мощное сцепление между антителом и антигеном посредством: (1) гидрофобных связей; (2) водородных связей; (3) ионного притягивания; (4) ван-дер-ваальсовых сил.

Комплекс антиген–антитело также подчиняется термодинамическому закону действия масс.

$$K_a = \frac{\text{Концентрация комплексов антиген–антитело}}{\text{Концентрация антигенов} \times \text{Концентрация антител}}$$

где K_a — константа ассоциации, которая является мерой прочности сцепления антитела с антигеном.

На рис. 35–4 представлено антитело, имеющее две вариабельные части для прикрепления антигенов; такие антитела называют *бивалентными*. Небольшое количество антител с числом комбинаций легких и тяжелых цепочек до 10 имеет до 10 *связывающих участков*.

Пять основных классов антител. Существует пять основных классов антител, называемых *IgM*, *IgG*, *IgA*, *IgD* и *IgE*.

Для данного краткого обсуждения особенно важны два класса антител: *IgG*, являющийся бивалентным антителом и составляющий примерно 75% антител здорового человека, и *IgE*, представляющий лишь небольшой процент антител, но имеющий особое отношение к аллергии. Класс *IgM* также интересен, поскольку большое количество антител, образуемых во время первичного ответа, относится к этому типу. Эти антитела имеют 10 связывающих участков, что делает антитела чрезвычайно эффективными в защите организма от патогенных агентов, несмотря на то что количество *IgM* невелико.

Механизмы действия антител

Для защиты организма от внедрившихся патогенных агентов антитела действуют главным образом двумя путями: (1) прямым воздействием на патогенный агент; (2) активацией системы комплемента, которая имеет множество соб-

ственных способов разрушения внедрившегося в организм агента.

Прямое воздействие антител на патогенный агент. На рис. 35–5 показаны антитела, реагирующие с антигенами. В связи с бивалентной природой антител и множеством антигенных участков на большинстве патогенных агентов антитела могут инактивировать патогены одним из следующих способов.

1. **Агглютинация**, при которой многочисленные крупные частицы с антигенами на их поверхности, например бактерии или эритроциты, связываются вместе, образуя комок.
2. **Преципитация**, при которой молекулярный комплекс растворимого антигена (например, столбнячный токсин) и антитела становится таким большим, что переходит в нерастворимое состояние и выпадает в осадок.
3. **Нейтрализация**, при которой антитела закрывают токсические участки антигенного агента.
4. **Лизис**, при котором некоторые антитела способны непосредственно атаковать мембраны клеточных агентов и вызывать их разрушение.

Этих прямых действий антител часто недостаточно, чтобы защитить организм от патогенного агента. Более мощная защита обеспечивается за счет эффектов системы комплемента.

Активация системы комплемента. Система комплемента состоит примерно из 20 белковых компонентов, многие из которых являются предшественниками ферментов, т.е. *проферментами*.

Главные компоненты системы комплемента — 11 белков: C1–C9, B и D (рис. 35–6). Все они присутствуют в норме среди белков плазмы и

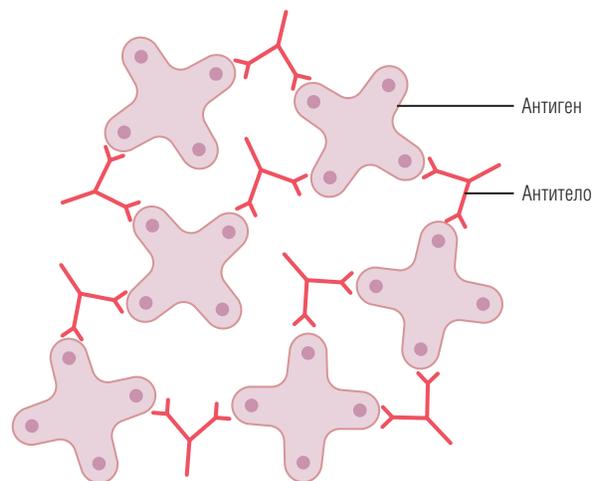


Рис. 35–5

Связывание молекул антигена друг с другом бивалентными антителами

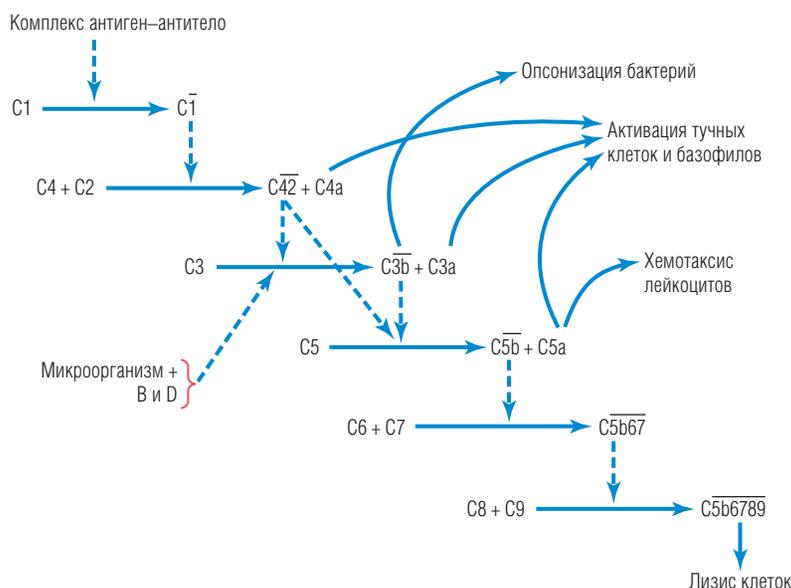


Рис. 35–6

Каскад реакций при активации системы комплемента по классическому пути

среди белков, просочившихся из капилляров в тканевые пространства. Проферменты в норме не активны, но могут активироваться *классическим путем*.

Классический путь инициируется реакцией антиген-антитело. Это значит, что при связывании антитела с антигеном на константной части антитела раскрывается (активируется) специфическая реактивная зона. Эта зона непосредственно связывается с молекулой C1 системы комплемента, запуская каскад реакций, показанных на **рис. 35–6**, начиная с активации профермента C1.

Сформированные при этом ферменты C1 *последовательно активируют все возрастающее количество ферментов* на более поздних этапах, и происходит чрезвычайно большое «умножение» реакции, незначительной в начале. Формируется множество конечных продуктов, как показано справа на рисунке, и некоторые из них вызывают важные эффекты, помогающие предупредить повреждение тканей внедрившимися микроорганизмами или токсинами.

Наиболее значимыми являются следующие эффекты.

1. *Опсонизация и фагоцитоз*. Один из продуктов каскада реакций системы комплемента C3b резко усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, заставляя эти клетки поглощать бактерии, к которым прикреплены комплексы антиген-антитело. Этот процесс, называемый *опсонизацией*, в сотни раз увеличивает количество бактерий, которые могут быть разрушены.
2. *Лизис*. Одним из наиболее важных продуктов каскада реакций системы комплемента явля-

ется *литический комплекс*, представляющий собой комбинацию многочисленных компонентов системы комплемента и обозначаемый как C5b6789. Он оказывает прямое действие, разрушающее клеточные мембраны бактерий или других патогенных организмов.

3. *Агглютинация*. Продукты каскада реакций системы комплемента также изменяют поверхность внедряющихся микроорганизмов, способствуя их прилипанию друг к другу.
4. *Нейтрализация вирусов*. Ферменты и другие продукты каскада реакций системы комплемента могут атаковать структуры некоторых вирусов, в результате последние теряют свою вирулентность.
5. *Хемотаксис*. Фрагмент C5a инициирует хемотаксис нейтрофилов и макрофагов, заставляя большое количество этих фагоцитов мигрировать в тканевые области, прилежащие к антигенному агенту.
6. *Активация тучных клеток и базофилов*. Фрагменты C3a, C4a и C5a активируют тучные клетки и базофилы, заставляя их выделять гистамин, гепарин и некоторые другие вещества в местные ткани. Эти вещества, в свою очередь, ведут к увеличению локального кровотока, усилению просачивания жидкости и белков плазмы в ткань и вызывают другие местные тканевые реакции, способствующие инактивации или обездвиживанию антигенного агента. Те же факторы играют большую роль в воспалительных (см. главу 34) и аллергических реакциях (см. далее).
7. *Воспалительные эффекты*. Кроме воспалительных эффектов, связанных с активацией

тучных клеток и базофилов, вклад в местное воспаление вносят и другие продукты каскада реакций системы комплемента, что приводит к: (1) еще большему увеличению уже повышенного кровотока; (2) усилению утечки белков из капилляров; (3) коагуляции белков интерстициальной жидкости в тканевых пространствах, что предотвращает движение внедрившихся микроорганизмов по тканям.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ Т-КЛЕТОК: КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ И АКТИВИРОВАННЫЕ Т-КЛЕТКИ

Выделение активированных Т-клеток из лимфоидной ткани и формирование Т-клеток памяти. При контакте с соответствующим антигеном, представленным прилежащими макрофагами, Т-клетки специфического клона лимфоцитов размножаются, выделяя большое количество специфически реагирующих активированных Т-клеток, что соответствует выделению антител активированными В-клетками. Основное различие состоит в том, что в лимфу выделяются не антитела, а активированные Т-клетки. Затем они выходят в кровоток и распределяются по телу, проходя через капиллярные стенки в тканевые пространства, оттуда — назад в лимфу и снова в кровь, циркулируя так по всему телу иногда в течение нескольких месяцев и даже лет.

Т-клетки памяти формируются так же, как формируются В-клетки памяти в системе антител. Это означает, что, когда антиген активирует клон Т-клеток, многие из вновь образованных лимфоцитов сохраняются в лимфоидной ткани, становясь дополнительными Т-клетками данного специфического клона. Т-клетки памяти равномерно распределяются по лимфоидной ткани всего тела. При последующем появлении того же антигена в любой части тела активированные Т-клетки выделяются гораздо быстрее и в большем количестве, чем во время первого воздействия.

Антигенпредставляющие клетки, белки главного комплекса гистосовместимости и рецепторы к антигенам на Т-клетках. Реакции Т-клеток в высшей степени антигенспецифичны, как и реакции антител, выделяемых В-клетками, и так же важны в защите против инфекции. Действительно, Т-клетки необходимы как для запуска приобретенного иммунитета, так и для ликвидации внедрившихся патогенов.

В-клетки распознают интактные антигены, в то время как Т-клетки реагируют на антигены только после их связи на поверхности *антигенпредставляющих клеток* в лимфоидных тканях со специфическими молекулами, называемыми

белками главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) (рис. 35–7).

К трем главным типам антигенпредставляющих клеток относятся *макрофаги*, *В-клетки* и *дендритные клетки*. Дендритные клетки, наиболее мощные из антигенпредставляющих клеток, локализуются в теле повсюду, и единственная известная их функция — представлять антигены Т-клеткам. Для активации Т-клеток их связь с антигенпредставляющими клетками должна быть достаточно продолжительной, и решающее значение для реализации этого условия имеет взаимодействие белков *межклеточной адгезии*.

Белки ГКГ кодируются группой генов, которую называют *главным комплексом гистосовместимости*. Белки ГКГ связывают пептидные фрагменты антигенных белков, которые разрушаются внутри антигенпредставляющих клеток, затем транспортируют их к клеточной поверхности.

Существует два типа белков ГКГ: (1) *белки ГКГ-I*, представляющие антигены *цитотоксическим Т-клеткам*; (2) *белки ГКГ-II*, представляющие антигены *хелперным Т-клеткам*. Специфические функции цитотоксических Т-клеток и хелперных Т-клеток обсуждаются далее.

Антигены на поверхности антигенпредставляющих клеток связываются с *рецепторами* на поверхности Т-клеток так же, как с антителами в плазме. Эти рецепторы состоят из варибельного элемента, подобного варибельной части гуморального антитела, но в этом случае стволовой участок варибельного элемента прочно

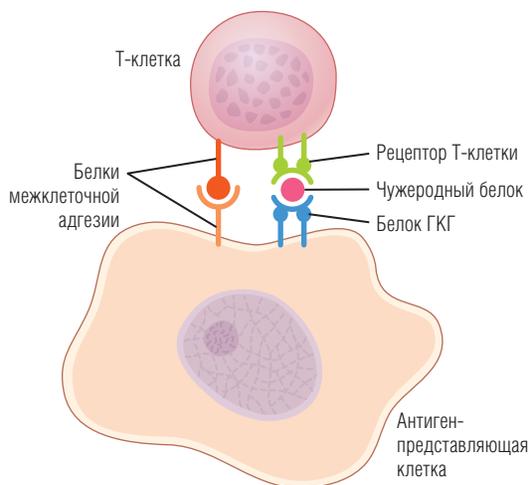


Рис. 35–7

Активация Т-клеток требует взаимодействия их рецепторов с антигеном (чужеродным белком), который транспортируется к поверхности антигенпредставляющей клетки белком главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Белки межклеточной адгезии позволяют Т-клетке связываться с антигенпредставляющей клеткой на достаточно продолжительный период времени, чтобы Т-клетка успела активироваться

связан с мембраной Т-клетки. На одной Т-клетке может быть до 100 000 рецепторов.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ Т-КЛЕТОК И ИХ ФУНКЦИИ

Сейчас ясно, что существует много типов Т-клеток. Их подразделяют на три основных группы: (1) *хелперные*; (2) *цитотоксические*; (3) *супрессорные*. Функции каждой группы клеток различны.

Хелперные Т-клетки

Общепризнано, что хелперные Т-клетки — наиболее многочисленные Т-клетки. Они обычно составляют более 75% всех Т-клеток. Согласно названию, эти клетки *помогают* функционированию иммунной системы. Фактически они являются главным регулятором почти всех иммунных функций, как показано на **рис. 35–8**. Такое действие хелперных Т-клеток связано с формированием ими ряда белковых медиаторов, называемых *лимфокинами*, которые действуют на другие клетки иммунной системы, а также на клетки костного мозга.

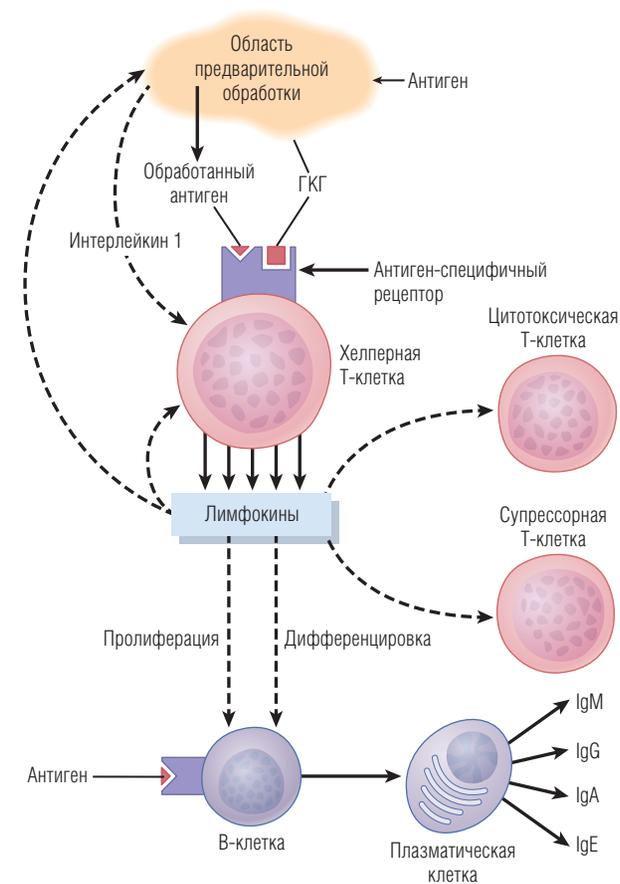


Рис. 35–8

Регуляция иммунной системы; демонстрируется центральная роль хелперных Т-клеток. Ig — иммуноглобулин; ГКГ — главный комплекс гистосовместимости

Перечислим важные лимфокины, секретируемые хелперными Т-клетками:

- интерлейкин 2;
- интерлейкин 3;
- интерлейкин 4;
- интерлейкин 5;
- интерлейкин 6;
- гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор;
- интерферон-γ.

Специфические регуляторные функции лимфокинов. При отсутствии лимфокинов, выделяемых хелперными Т-клетками, остальная иммунная система почти парализована. Действительно, именно хелперные Т-клетки инактивируются или разрушаются *вирусом иммунодефицита человека*, который оставляет организм почти полностью незащищенным от инфекционных заболеваний, что является причиной хорошо известных в настоящее время и губительных для организма эффектов *синдрома приобретенного иммунодефицита*.

Некоторые из специфических регуляторных функций изложены далее.

Стимуляция роста и размножения цитотоксических и супрессорных Т-клеток. При отсутствии хелперных Т-клеток клоны, формирующие цитотоксические и супрессорные Т-клетки, большинством антигенов активируются лишь незначительно. Лимфокин *интерлейкин 2* обладает особо сильным стимулирующим влиянием на рост и размножение цитотоксических Т-клеток и супрессорных Т-клеток. Некоторые другие лимфокины также оказывают влияние, но менее мощное.

Стимуляция роста и дифференцировки В-клеток до стадии формирования плазматических клеток и антител. Непосредственное действие антигенов, вызывающее рост и размножение В-клеток, образование плазматических клеток и секрецию антител, также незначительно без «помощи» хелперных Т-клеток. В реакции В-клеток участвуют почти все интерлейкины, особенно интерлейкин 4, интерлейкин 5 и интерлейкин 6. Эти интерлейкины оказывают на В-клетки такое мощное влияние, что их назвали *факторами, стимулирующими В-клетки* (или *факторами роста В-клеток*).

Активация макрофагальной системы. Лимфокины влияют также на макрофаги. Во-первых, замедляют или прекращают их миграцию после хемотаксического притяжения в область воспаленной ткани, в результате здесь происходит значительное скопление макрофагов. Во-вторых, лимфокины активируют макрофаги, резко увеличивая эффективность фагоцитоза, что позволяет макрофагам атаковать и разрушать большее количество внедрившихся бактерий или других агентов, повреждающих ткани.

Стимулирующее влияние на хелперные Т-клетки по механизму положительной обратной связи. Некоторые из лимфокинов, особенно интерлейкин 2, оказывают прямое влияние, стимулирующее активацию хелперных Т-клеток по механизму положительной обратной связи. Это означает, что лимфокин действует как усилитель, увеличивая реакцию хелперных Т-клеток и весь иммунный ответ на внедрившийся агент.

Цитотоксические Т-клетки

Цитотоксические Т-клетки способны непосредственно атаковать и уничтожать микроорганизмы, а иногда даже собственные клетки организма. По этой причине цитотоксические Т-клетки также называют *киллерными Т-клетками*. Рецепторы на поверхности этих клеток позволяют им плотно связываться с микроорганизмами или клетками, содержащими соответствующий специфический антиген. Затем атакуемая клетка уничтожается способом, показанным на **рис. 35–9**. После связывания цитотоксическая Т-клетка секретирует *перфорины* (белки, формирующие в мембране атакуемой клетки отверстия). Через эти отверстия из интерстициального пространства в клетку быстро течет жидкость. Кроме того, цитотоксическая Т-клетка выделяет токсические вещества прямо в атакуемую клетку. Почти немедленно атакуемая клетка сильно разбухает и обычно вскоре после этого разрушается.

Особенно важно, что после перфорации мембраны и выделения цитотоксических веществ цитотоксические Т-клетки могут отрываться от подвергшихся атаке клеток и нападать на другие

клетки, уничтожая их. Некоторые цитотоксические Т-клетки сохраняются в тканях на протяжении месяцев.

Некоторые цитотоксические Т-клетки особенно губительны для тканевых клеток, пораженных вирусами, поскольку многие вирусные частицы захватываются мембранами тканевых клеток, и к ним притягиваются Т-клетки в ответ на вирусную антигенность.

Цитотоксические Т-клетки также играют важную роль в разрушении злокачественных клеток, клеток трансплантированного сердца и других клеток, чужеродных собственному телу человека.

Супрессорные Т-клетки

О супрессорных Т-клетках известно существенно меньше, чем о других Т-клетках. Супрессорные Т-клетки способны угнетать функции и цитотоксических Т-клеток, и хелперных Т-клеток. Полагают, что целью этих подавляющих функций является предупреждение излишней активации цитотоксическими Т-клетками иммунных реакций, которые могут повредить собственные ткани тела человека. По этой причине супрессорные Т-клетки, как и хелперные Т-клетки, называют *регуляторными Т-клетками*. Супрессорные Т-клетки, вероятно, играют важную роль в ограничении способности иммунной системы атаковать собственные ткани тела человека, т.е. в увеличении *иммунологической толерантности*.

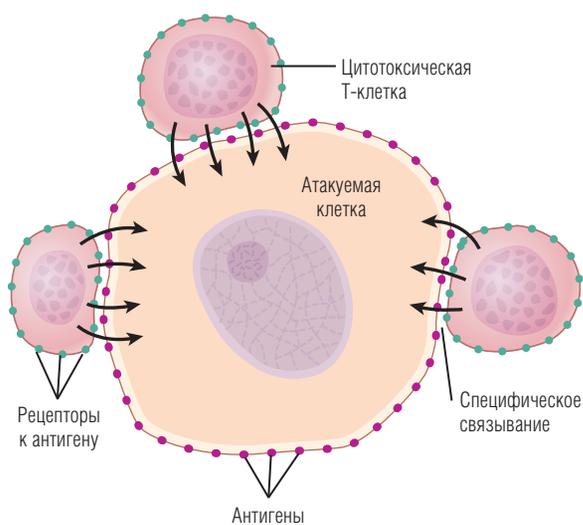


Рис. 35–9

Прямое разрушение патогенной клетки цитотоксическими Т-клетками. Стрелками показано поступление в патогенную клетку цитотоксических и переваривающих ферментов

ТОЛЕРАНТНОСТЬ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА К СОБСТВЕННЫМ ТКАНЯМ

Приобретенный иммунитет способен отличать собственные ткани организма от бактерий или вирусов, поэтому иммунная система человека практически не образует антител или активированных Т-клеток против его собственных антигенов.

Толерантность приобретенного иммунитета к собственным тканям организма формируется в результате отбора клонов во время предварительной обработки. Полагают, что такая толерантность формируется во время предварительной обработки Т-клеток в тимусе и В-клеток — в костном мозге. Такой вывод был сделан после введения в плод животного сильного антигена в период, когда лимфоциты проходят предварительную обработку в этих двух областях. Это предупреждало развитие в лимфоидной ткани специфических к введенному антигену клонов лимфоцитов.

Эксперименты показали, что под воздействием сильного антигена специфические незрелые лимфоциты в тимусе становятся лимфобластными, значительно пролиферируют, а затем соединяются со стимулирующим антигеном.

Считают, что такие лимфоциты разрушатся эпителиальными клетками тимуса прежде, чем успеют мигрировать к общей лимфоидной ткани и заселить ее.

Предполагают, что во время предварительной обработки лимфоцитов в тимусе и костном мозге все или большинство клонов лимфоцитов, которые могут повредить ткани собственного организма, саморазрушаются в связи с постоянным воздействием на них антигенов тела.

Нарушение механизма толерантности вызывает аутоиммунные заболевания. Иногда организм человека теряет иммунологическую толерантность к собственным тканям. Чем старше становится человек, тем больше такое проявляется. Обычно это происходит после разрушения некоторых тканей тела, когда высвобождается значительное количество аутоантигенов, которые циркулируют по телу и, предположительно, вызывают реакцию приобретенного иммунитета в форме активированных Т-клеток либо антител.

В результате аутоиммунных реакций развиваются специфические заболевания, например: (1) *ревматизм*, при котором организм иммунизируется против собственных тканей суставов и сердца, особенно сердечных клапанов, после воздействия особого стрептококкового токсина, имеющего в молекулярной структуре эпитоп, подобный структуре некоторых из собственных аутоантигенов тела; (2) один из видов *гломерулонефрита*, при котором человек становится иммунизированным против базальных мембран клубочков; (3) *миастения гравис*, связанная с развитием иммунизации против ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном соединении, что ведет к параличу; (4) *системная красная волчанка*, при которой человек иммунизируется против различных тканей тела одновременно. Болезнь приводит к обширным поражениям и даже летальному исходу.

ИММУНИЗАЦИЯ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ АНТИГЕНОВ

В течение многих лет для формирования приобретенного иммунитета к специфическим болезням проводят *иммунизацию*. Человека можно иммунизировать, вводя ему мертвые микроорганизмы, которые больше не способны вызывать болезнь, но еще сохранили некоторые из своих химических антигенов. Этот тип иммунизации используют для защиты от брюшного тифа, коклюша, дифтерии и многих других типов бактериальных болезней.

Приобретенный иммунитет можно выработать, вводя токсины, обработанные химическими веществами, подавившими их токсичность, но сохранившими интактными антигены, вы-

зывающие иммунитет. Такой метод используют для иммунизации против столбняка, ботулизма и других подобных токсических болезней.

Наконец, человека можно иммунизировать, инфицируя его живыми, но ослабленными микроорганизмами. Для этого их либо выращивают в специальных культуральных средах, либо последовательно заражают животных, пока микроорганизмы не изменятся в достаточной степени, чтобы не вызывать болезни, но продолжать нести специфические антигены, необходимые для иммунизации. Данный метод используют для защиты от оспы, желтой лихорадки, полиомиелита, кори и других вирусных болезней.

ПАССИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Как обсуждалось ранее, приобретенный иммунитет является *активным иммунитетом*. Это значит, что собственный организм человека вырабатывает антитела или активированные Т-клетки в ответ на внедрение в организм инородного агента. Однако у человека можно сформировать *пассивный иммунитет* без введения какого-либо антигена. Для этого вводят антитела, активированные Т-клетки или то и другое из крови другого человека либо какого-либо животного, которые были активно иммунизированы против данного антигена. Антитела остаются в организме реципиента 2–3 нед, в течение этого времени человек защищен от болезни. Если вводят активированные Т-клетки другого человека, они сохраняются несколько недель, а если они взяты от животного, то сохраняются в течение периода от нескольких часов до нескольких дней.

Итак, введение антител или Т-клеток осуществляют для создания *пассивного иммунитета*.

АЛЛЕРГИЯ И ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Нежелательным побочным эффектом иммунитета является развитие в некоторых условиях аллергической реакции или других типов *иммунных реакций*. Существует несколько типов аллергии и иных проявлений повышенной чувствительности. Некоторые из них встречаются только у людей, имеющих специфическую аллергическую предрасположенность.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ АКТИВИРОВАННЫМИ Т-КЛЕТКАМИ

Аллергические реакции, вызванные активированными Т-клетками, а не антителами, называют *аллергическими реакциями замедленного типа*. Например, токсин ядовитого плюща (сумах укореняющийся) сам по себе не наносит боль-

шого вреда тканям. Однако повторное воздействие токсина вызывает образование активированных хелперных Т-клеток и цитотоксических Т-клеток. После следующего воздействия того же токсина в течение примерно суток активированные Т-клетки в больших количествах диффундируют из циркулирующей крови в кожу, реагируя с токсином. Эти Т-клетки вызывают клеточно-опосредованную иммунную реакцию. Учитывая, что данный тип иммунитета сопровождается высвобождением из активированных Т-клеток многих токсических веществ, а также массовым проникновением макрофагов в ткани с соответствующими последующими эффектами, легко понять, что конечным результатом аллергической реакции замедленного типа может быть серьезное повреждение тканей. Обычно это происходит в тканях, где присутствует провоцирующий антиген, например в коже (в случае ядовитого плюща) или в легких с развитием отека легких или приступа астмы (при воздействии антигенов, находящихся в воздухе).

АТОПИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗБЫТКОМ IgE

Некоторые люди имеют предрасположенность к аллергическим реакциям. Такие реакции называют *атопическими*, поскольку они связаны с неадекватной реакцией иммунной системы. Эта предрасположенность передается от родителей ребенку и характеризуется наличием большого количества IgE в крови. Эти антитела называют *реагинами* (или *сенсibiliзирующими антителами*), в отличие от более распространенных IgG. Когда *аллерген* (т.е. антиген, специфически реагирующий с особым типом IgE) попадает в организм, происходит реакция аллерген–реагин, лежащая в основе аллергических проявлений.

Особым свойством реагинов IgE является выраженная склонность прикрепляться к тучным клеткам и базофилам. Одна тучная клетка или базофил может связать до полумиллиона молекул IgE. Когда аллерген, имеющий многочисленные места связи, соединяется с несколькими IgE, уже прикрепленными к тучной клетке или базофилу, это немедленно приводит к изменению мембраны тучной клетки или базофила, вероятно, в результате физической деформации клеточной мембраны под влиянием антител.

После изменения мембраны многие тучные клетки и базофилы разрываются и выделяют особые вещества, среди которых — *гистамин*, *протеаза*, *медленно действующая анафилактическая субстанция*, *эозинофильная хемотаксическая субстанция*, *нейтрофильная хемотаксическая субстанция*, *гепарин* и *факторы активации тромбоцитов*. Эти вещества вызывают локаль-

ное расширение кровеносных сосудов, привлечение эозинофилов и нейтрофилов к месту реакции, увеличение проницаемости капилляров с выходом жидкости в ткани и сокращение местных гладкомышечных клеток. Следовательно, в зависимости от типа ткани, в которой осуществляется реакция аллерген–реагин, может развиться несколько различных реакций.

Анафилактический шок. Когда специфический аллерген попадает прямо в кровь, он может реагировать с базофилами крови и тучными клетками в тканях, расположенных снаружи мелких кровеносных сосудов, если данные клетки уже активированы прикрепленными к ним реагинами IgE. В результате начинается распространенная аллергическая реакция по всей сосудистой системе и в прилежащих тканях. Такую реакцию называют *анафилактическим шоком*. В циркулирующую кровь выделяется *гистамин*, который вызывает повсеместное расширение сосудов и повышает проницаемость капилляров с выходом плазмы из крови в ткани. Без введения адреналина, способного противостоять эффектам гистамина, человек, у которого развивается анафилактическая реакция, иногда умирает от циркуляторного шока в течение буквально нескольких минут.

Из активированных базофилов и тучных клеток выделяется и *медленно действующая анафилактическая субстанция*, состоящая из трех лейкотриенов. Эти лейкотриены могут вызывать спазм гладких мышц бронхиол, приводя к приступу, похожему на астму, иногда с летальным исходом из-за удушья.

Крапивница. Крапивница развивается под воздействием антигена, который внедряется в специфические кожные области и вызывает локальные анафилактоидные реакции. Местное выделение *гистамина* приводит к: (1) расширению сосудов и к немедленному *покраснению кожи*; (2) повышенной проницаемости капилляров, что сопровождается появлением в течение нескольких минут ограниченных областей припухлости на коже. Введение человеку антигистаминных препаратов перед воздействием антигена предупреждает развитие крапивницы.

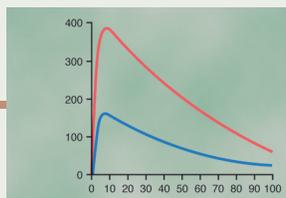
Поллиноз. При поллинозе (или *сенной лихорадке*) реакция аллерген–реагин происходит непосредственно в носу. Выделяемый в ответ на реакцию *гистамин* вызывает локальное расширение сосудов слизистой носа, в результате повышаются капиллярное давление и проницаемость капилляров. Оба эффекта приводят к быстрому просачиванию жидкости в полости носа и прилежащие к ним глубже расположенные ткани носа; слизистая оболочка носа становится отечной и выделяет секрет. В этом случае использование

антигистаминных препаратов может предупредить набухание слизистой. Однако другие продукты реакции аллерген–реагин могут вызвать в носу раздражение, приводя к типичному синдрому чихания.

Астма. Астма часто развивается у человека с предрасположенностью к аллергическим реакциям. При этом реакция аллерген–реагин происходит в бронхиолах легких. Считают, что важным продуктом этой реакции является высвобождаемая из тучных клеток *медленно действующая анафилактическая субстанция*, которая вызывает спазм гладких мышц бронхиол. До тех пор пока действующие продукты аллергической реакции не будут устранены, человек испытывает приступ затруднения дыхания. Введение антигистаминных препаратов оказывает менее выраженное влияние на течение астмы, поскольку гистамин, по-видимому, не является главным фактором, вызывающим астматическую реакцию.

Литература

- Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 18:736, 2012.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
- Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest* 118:413, 2008.
- Bel EH. Clinical practice. Mild asthma. *N Engl J Med* 369:549, 2013.
- Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. *J Clin Invest* 124:943, 2014.
- Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 18:693, 2012.
- Heath WR, Carbone FR. The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol* 14:978, 2013.
- Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest* 122:2741, 2012.
- Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med* 18:705, 2012.
- Kemper C, Köhl J. Novel roles for complement receptors in T cell regulation and beyond. *Mol Immunol* 56:181, 2013.
- Liu Z, Davidson A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med* 18:871, 2012.
- Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 449:819, 2007.
- Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest* 123:958, 2013.
- Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet* 382:809, 2013.
- Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Engl J Med* 368:551, 2013.
- Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest* 122:1164, 2012.
- Theofilopoulos AN. TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. *J Clin Invest* 122:3464, 2012.
- Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 382:819, 2013.
- Welner RS, Pelayo R, Kincade PW. Evolving views on the genealogy of B cells. *Nat Rev Immunol* 8:95, 2008.



Группы крови, переливание крови, трансплантация органов и тканей

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ КРОВИ В ОТВЕТ НА АНТИГЕНЫ

При первых попытках переливания крови от человека к человеку сразу или с задержкой происходили агглютинация и гемолиз эритроцитов, в результате развивались трансфузионные реакции, часто приводившие к смерти. Вскоре открыли, что кровь разных людей имеет различные антигенные и иммунные свойства, поэтому антитела в плазме одной крови реагируют с антигенами на поверхности эритроцитов другой крови. При соответствующих мерах предосторожности всегда можно заранее определить возможность реакции между антителами и антигенами крови донора и реципиента при переливании.

МНОЖЕСТВЕННОСТЬ АНТИГЕНОВ КЛЕТОК КРОВИ

В клетках крови человека, особенно на поверхности их мембран, обнаружено по крайней мере 30 часто встречающихся антигенов и сотни других редких антигенов. Большинство антигенов слабые, однако каждый может при определенных условиях вызвать реакцию антиген–антитело. Слабые антигены особенно важны для изучения наследования генов при установлении близкого родства (отцовство, материнство, происхождение). Два типа антигенов гораздо чаще, чем другие, вызывают трансфузионные реакции: антигены системы *O-A-B* и системы *Rh*.

ГРУППЫ КРОВИ СИСТЕМЫ O-A-B

АНТИГЕНЫ А И В

На поверхности эритроцитов у многих людей встречаются два антигена — А и В. Именно с

этими антигенами (также называемыми *агглютиногенами*, поскольку они часто вызывают агглютинацию клеток крови) ассоциируется большинство трансфузионных реакций крови. В связи со способом наследования этих антигенов на клетках людей могут или отсутствовать оба антигена, или присутствовать оба либо один из них.

Основные группы крови системы O-A-B. При переливании крови от одного человека другому кровь доноров и реципиентов в норме подразделяют на 4 основные группы по системе O-A-B в зависимости от наличия или отсутствия антигенов А и В (табл. 36–1). Если нет антигенов ни А, ни В, кровь относят к *группе 0*. Если присутствует только антиген А, кровь относят к *группе А*, если присутствует только антиген В — к *группе В*, когда присутствуют оба антигена — к *группе АВ*.

Генетическое определение антигенов. Генетический локус антигенов системы O-A-B имеет три аллеля. Эти три аллеля определяют три группы крови — А, В и 0, но генетики часто представляют аллели гена путем вариаций одного и того же символа (I^A , I^B и I^0). В данном случае общий символ I означает «иммуноглобулин».

Аллель I^0 почти или совсем не функционирует, т.е. он не вызывает образования антигена

Табл. 36–1

Группы крови системы O-A-B, их генотипы и соответствующие антигены и агглютинины

Генотип	Группа крови	Антигены	Агглютинины
OO	0	—	Анти-А и анти-В
OA или AA	А	А	Анти-В
OB или BB	В	В	Анти-А
AB	AB	А и В	—

на поверхности клеток. И наоборот, при аллелях I^A и I^B на поверхности клеток формируются сильные антигены. Таким образом, аллель I^O рецессивен по отношению к аллелям I^A и I^B, которые проявляют кодоминантность.

Человек имеет только два набора хромосом, поэтому у любого из нас только один из трех аллелей присутствует на каждой из двух хромосом. Однако наличие трех разных аллелей означает, что возможны 6 комбинаций аллелей (см. табл. 36–1): 00, 0A, 0B, AA, BB и AB. Эти комбинации аллелей известны как *генотипы*, и каждый человек принадлежит к одному генотипу.

Из табл. 36–1 легко понять, что человек с генотипом 00 не имеет антигенов и, следовательно, его группа крови 0. Человек с генотипом 0A или AA имеет антигены A, следовательно, его группа крови A. Генотипы 0B и BB дают кровь группы B, а генотип AB — группу крови AB.

Относительная распространенность разных групп крови. Изучение распространенности разных групп крови среди людей дало следующий приблизительный результат.

0	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

Видно, что группы крови 0 и A встречаются часто, а группа крови B — редко.

АГГЛЮТИНИНЫ

Если эритроциты человека *не имеют* антигена A, в плазме его крови формируются антитела, называемые *анти-A агглютинином*. При отсутствии антигена B формируются антитела, называемые *анти-B агглютинином*. Обратившись к табл. 36–1, отметим, что группа крови 0, хотя и не имеет антигенов, содержит и *анти-A*, и *анти-B агглютинины*; группа крови A содержит антигены A и *анти-B агглютинины*; группа крови B содержит антигены B и *анти-A агглютинины*. Наконец, группа крови AB содержит антигены A и B, но не имеет в плазме агглютининов.

Титр агглютининов в разном возрасте. Сразу после рождения количество агглютининов в плазме ребенка практически равно нулю. Через 2–8 мес после рождения начинается продукция агглютининов: анти-A агглютининов — при отсутствии антигенов A в клетках и анти-B агглютининов — при отсутствии антигенов B. На рис. 36–1 показано изменение титра анти-A и анти-B агглютининов с возрастом. Максимальный титр обычно достигается к 8–10 годам, затем в течение жизни постепенно снижается.

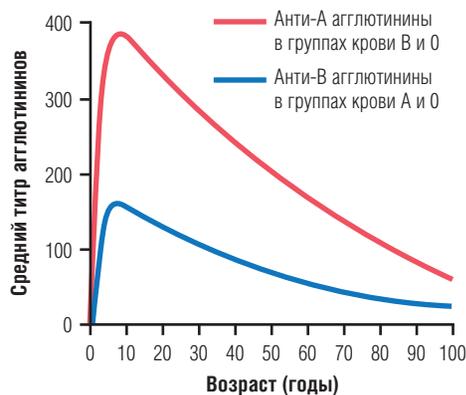


Рис. 36–1

Средние значения титра анти-A и анти-B агглютининов в плазме у людей с разной группой крови

Происхождение агглютининов плазмы. Агглютинины, как почти все антитела, являются γ -глобулинами и формируются теми же клетками костного мозга и лимфатических желез, которые создают антитела к любым другим антигенам. Большинство агглютининов являются иммуноглобулинами (Ig), а именно IgM и IgG.

Но почему эти агглютинины формируются у людей, не имеющих соответствующих антигенов в эритроцитах? Ответом на этот вопрос является тот факт, что небольшое количество антигенов групп крови A и B попадает в организм с пищей, бактериями и другими путями. Эти вещества инициируют формирование анти-A и анти-B агглютининов.

Например, введение антигена группы A реципиенту, в крови которого нет этого антигена, вызывает типичный иммунный ответ с формированием большего количества анти-A агглютининов, чем присутствует постоянно. Практическое отсутствие у новорожденного агглютининов доказывает, что их образование происходит почти полностью после рождения.

ПРОЦЕСС АГГЛЮТИНАЦИИ ПРИ ТРАНСФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЯХ

При несовместимости крови, когда анти-A или анти-B агглютинины плазмы крови смешиваются с эритроцитами, содержащими антигены A или B соответственно, эритроциты агглютинируют в результате присоединения к ним агглютининов. Поскольку агглютинины имеют 2 связывающих участка (γ IgG) или 10 связывающих участков (γ IgM), один агглютинин может прикрепляться к двум или более эритроцитам одновременно, связывая их вместе. Это ведет к формированию комков из клеток, т.е. к *агглютинации*. Комки закупоривают мелкие кровеносные сосуды по всему ходу системы кровообращения. В течение следующих часов или дней физиче-

ская деформация клеток или атака их фагоцитирующими лейкоцитами разрушает мембраны агглютинированных клеток, высвобождая гемоглобин в плазму. Этот процесс называют *гемолизом эритроцитов*.

При некоторых трансфузионных реакциях происходит немедленный гемолиз. При несовместимости крови реципиента и донора иногда происходит *немедленный (острый) гемолиз эритроцитов* в циркулирующей крови. В этом случае антитела вызывают лизис эритроцитов путем активации системы комплемента, в результате выделяются протеолитические ферменты (*литический комплекс*), разрушающие клеточные мембраны (см. главу 35). *Немедленный гемолиз* бывает гораздо реже, чем агглютинация с последующим *задержанным гемолизом*, поскольку для немедленного гемолиза не только необходим высокий титр антител, но также, по-видимому, нужен другой тип антител, главным образом IgM, которые называют *гемолизинами*.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ КРОВИ

Прежде чем переливать кровь человеку, необходимо определить группу крови реципиента и группу крови донора для оценки их совместимости. *Определение группы крови и групповой совместимости* выполняют следующим образом. Эритроциты сначала отделяют от плазмы и разводят физиологическим раствором. Одну часть затем смешивают с анти-А агглютинидами, а другую — с анти-В агглютинидами. Через несколько минут смеси исследуют под микроскопом. Если эритроциты собрались в комочки, т.е. агглютинировались, ясно, что произошла реакция антиген-антитело.

В табл. 36–2 указано наличие (+) или отсутствие (–) агглютинации для четырех групп крови. Эритроциты группы крови 0 не подвергаются агглютинации и, следовательно, не реагируют ни с анти-А, ни с анти-В агглютинидами. Кровь группы А имеет антигены А и, следовательно, ее эритроциты агглютинируются при контакте с

анти-А агглютинидами. Кровь группы В имеет антигены В, и агглютинация произойдет при реакции с анти-В агглютинидами. Кровь группы АВ имеет антигены А и В, поэтому ее эритроциты агглютинируются в присутствии обоих типов антигенов.

ГРУППЫ КРОВИ СИСТЕМЫ Rh

Для переливания крови также важны группы крови по системе Rh. Главное различие между системой 0-А-В и системой Rh состоит в следующем. В системе 0-А-В агглютинины плазмы, ответственные за осуществление трансфузионных реакций, развиваются спонтанно, тогда как в системе Rh спонтанных агглютининов почти никогда не бывает. Чтобы у человека появились анти-Rh агглютинины в количестве, достаточном для вызова выраженной трансфузионной реакции, человек должен сначала подвергнуться массивному воздействию антигена Rh, например при переливании содержащей его крови.

Антигены Rh. Существует 6 типов антигенов Rh, называемых *резус-факторами (Rh-факторами)* и обозначаемых *C, D, E, c, d, e*. Человек, имеющий антиген *C*, не имеет антигена *c*, но человек без антигена *C* всегда имеет антиген *c*. То же справедливо для антигенов *D, d* и *E, e*. Кроме того, из-за способа наследования этих факторов любой человек имеет только один антиген из каждой пары.

Антиген *D* преобладает в популяции и имеет более выраженные антигенные свойства, чем другие антигены Rh. О человеке, имеющем антиген *D*, говорят, что он *резус-положительный (Rh+)*, тогда как человека без антигена *D* считают *резус-отрицательным (Rh–)*. Однако следует отметить, что даже у резус-отрицательных людей некоторые другие антигены все же могут вызывать трансфузионные реакции, но обычно более слабые.

Примерно 85% людей с белым цветом кожи являются резус-положительными, а 15% — резус-отрицательными. Среди американцев с темным цветом кожи резус-положительных примерно 95%, тогда как среди африканцев с темным цветом кожи этот показатель фактически равен 100%.

ИММУННЫЙ RH-ОТВЕТ

Образование анти-Rh агглютининов. Когда резус-отрицательному человеку вводят эритроциты, содержащие резус-фактор, анти-Rh агглютинины развиваются медленно, достигая максимальной концентрации примерно через 2–4 мес. У некоторых людей данный иммунный ответ выражен гораздо сильнее, чем у других. При многочис-

Табл. 36–2

Определение группы крови

Группа крови (антигены эритроцитов)	Анти-А агглютинин	Анти-В агглютинин
I (0)	–	–
II (A)	+	–
III (B)	–	+
IV (AB)	+	+

Примечание. Наличие (+) или отсутствие (–) агглютинации эритроцитов в результате реакции с анти-А и анти-В агглютинидами сыворотки крови.

ленных воздействиях резус-фактора резус-отрицательный человек в результате становится сенсибилизированным к резус-фактору.

Особенности трансфузионных реакций, связанных с резус-фактором. Если резус-отрицательный человек никогда прежде не подвергался воздействию резус-положительной крови, переливание ему такой крови, вероятно, не вызовет немедленной реакции. Однако в течение следующих 2–4 нед анти-Rh антитела могут сформироваться в достаточном количестве, чтобы вызвать агглютинацию тех перелитых клеток, которые еще циркулируют в крови. Эти клетки затем гемолизуются системой тканевых макрофагов. Таким образом, происходит *задержанная* трансфузионная реакция, хотя обычно слабая. При последующем переливании резус-положительной крови тому же человеку, который к этому времени уже иммунизирован к резус-фактору, трансфузионная реакция значительно усиливается и может быть немедленной и такой же тяжелой, как трансфузионная реакция, вызываемая несовместимостью крови группы А или В.

Эритробластоз плода

Эритробластоз плода (или *гемолитическая болезнь новорожденного*) — это болезнь плода и новорожденного ребенка, связанная с агглютинацией и фагоцитозом эритроцитов плода. В большинстве случаев мать — резус-отрицательная, а отец — резус-положительный. Ребенок имеет врожденный резус-положительный антиген от отца, и у матери формируются анти-Rh агглютинины под воздействием антигенов Rh плода. Агглютинины матери диффундируют через плаценту в кровь плода и вызывают агглютинацию его эритроцитов.

Распространенность заболевания. При первой беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом организм матери обычно не вырабатывает такого количества анти-Rh агглютининов, которое могло бы нанести вред плоду. Однако при второй беременности резус-положительным плодом примерно в 3% случаев выявляют признаки эритробластоза плода. При третьей беременности эритробластоз плода наблюдается уже в 10% случаев, а в последующих беременностях частота заболевания продолжает расти.

Влияние антител матери на плод. После того как у матери сформировались анти-Rh антитела, они медленно диффундируют через плацентарную мембрану в кровь плода. Там они вызывают агглютинацию эритроцитов плода, в результате которой происходит их гемолиз с выходом гемоглобина в кровь. Макрофаги плода затем превращают гемоглобин в билирубин, в результате

цвет кожи ребенка становится желтым. Антитела могут также атаковать и поражать другие клетки тела.

Клиническая картина эритробластоза плода. При эритробластозе плода желтушный новорожденный ребенок, как правило, анемичен, а материнские анти-Rh агглютинины обычно циркулируют в его крови в течение 1–2 мес, разрушая все большее количество эритроцитов.

Кроветворные ткани ребенка пытаются заместить гемолизированные эритроциты. Печень и селезенка сильно увеличиваются и формируют эритроциты так же, как они делают это в норме в середине внутриутробной жизни. В связи с быстрой продукцией эритроцитов из костного мозга ребенка в систему кровообращения выходит много ранних форм эритроцитов, включая *ядерные бластные формы* (именно из-за наличия таких клеток данное заболевание назвали эритробластозом плода).

Обычно тяжелая анемия при эритробластозе плода служит причиной его гибели. У выживших детей выявляют, как правило, умственную недостаточность или поражение моторных зон мозга в связи с осаждением билирубина в нервных клетках, в результате многие из них разрушаются, т.е. развивается *билирубиновая энцефалопатия* (или *ядерная желтуха*).

Лечение новорожденных с эритробластозом плода. Одним из способов лечения эритробластоза плода является замещение крови новорожденного резус-отрицательной кровью. В течение 1,5 час и более новорожденному вливают 400 мл резус-отрицательной крови, в то время как его собственную резус-положительную кровь удаляют. Эту процедуру могут повторять несколько раз в течение первых недель жизни главным образом для поддержания низкого уровня билирубина, что позволяет предупредить билирубиновую энцефалопатию. К тому времени, когда введенные резус-отрицательные эритроциты замещаются собственными резус-положительными клетками ребенка (на что нужно 6 нед или более), анти-Rh агглютинины, попавшие в кровь ребенка от матери, разрушаются.

Предупреждение развития эритробластоза плода. Главным виновником иммунизации резус-отрицательной женщины, беременной резус-положительным плодом, является антиген D системы Rh. В 1970-х гг. резкое снижение распространенности эритробластоза плода было достигнуто в связи с появлением *Rh-иммуноглобулина (анти-D антитела)*, который вводят беременной женщине, начиная с 28–30 нед беременности. Анти-D антитела также вводят резус-отрицательным женщинам, родившим резус-положительных детей, для предупреждения сенсибилизации женщин к

антигену D. Это значительно снижает риск формирования большого количества анти-D антител во время второй беременности.

Механизм, с помощью которого Rh-иммуноглобулин глобин предупреждает активацию антигена D, не совсем ясен, но один из эффектов анти-D антитела состоит в торможении антигеном стимуляции продукции антител В-клетками беременной женщины. Введенные анти-D антитела прикрепляются к участкам антигена D на резус-положительных эритроцитах плода, которые могут входить в систему кровообращения беременной женщины, мешая таким образом развитию иммунного ответа на антиген D.

ТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ НЕСОВМЕСТИМОЙ ПО ГРУППЕ КРОВИ

Если донорскую кровь одной группы переливают реципиенту с другой группой крови, вероятно, произойдет трансфузионная реакция, в результате которой эритроциты *крови донора* агглютинируются.

Агглютинация *клеток реципиента* под действием переливаемой крови бывает редко по следующей причине. Плазма донорской крови сразу разводится всей плазмой крови реципиента, что снижает титр переливаемых агглютининов до уровня, обычно слишком низкого, чтобы вызвать агглютинацию. И наоборот, небольшое количество переливаемой крови слабо разбавляет агглютинины плазмы реципиента. Следовательно, агглютинины реципиента могут вызвать агглютинацию несовместимых донорских клеток.

Как объяснялось ранее, все трансфузионные реакции приводят к гемолизу либо сразу (в результате действия гемолизинов), либо позднее (в результате фагоцитоза агглютинированных клеток). Гемоглобин, высвобождаемый из эритроцитов, затем превращается фагоцитами в билирубин и впоследствии выделяется печенью с желчью (см. главу 71). Концентрация билирубина в жидкостях тела часто сильно увеличивается, проявляясь *желтухой*, т.е. внутренние ткани и кожа человека *окрашиваются желтым желчным пигментом*. Однако если печень функционирует нормально, желчный пигмент будет экскретироваться в кишечник вместе с желчью печени, и желтуха у взрослых людей обычно не проявляется, если гемолизу подвергается менее 400 мл крови в течение суток.

Острая почечная недостаточность после трансфузионных реакций. Одним из наиболее опасных осложнений трансфузионных реакций является *острая почечная недостаточность*, которая может начаться через несколько минут или часов после трансфузии и привести к летальному исходу.

Механизмы развития почечной недостаточности после трансфузионных реакций: (1) в результате реакции антиген–антитело из гемолизованных клеток высвобождаются токсические вещества, вызывающие мощное сужение почечных сосудов; (2) потеря циркулирующих эритроцитов реципиента наряду с выделением токсических веществ из гемолизованных клеток и в результате иммунной реакции часто ведет к циркуляторному шоку. Артериальное давление падает до очень низких значений, в связи с чем почечный кровоток и выделение мочи резко снижаются; (3) если количество свободного гемоглобина, высвобождаемого в циркулирующую кровь, превышает количество гемоглобина, которое может связаться с гаптоглобином (белком плазмы, связывающим небольшое количество гемоглобина), основной объем избытка гемоглобина фильтруется через гломерулярную мембрану в почечные канальцы.

Если количество профильтрованного гемоглобина небольшое, он может реабсорбироваться через канальцевый эпителий в кровь, не оказывая вреда. Если профильтрованного гемоглобина много, то будет реабсорбироваться только его небольшая часть. Поскольку вода продолжает реабсорбироваться, внутриканальцевая концентрация гемоглобина резко повышается и происходит его осаждение, в результате блокируются многие почечные канальцы.

Таким образом, острую почечную недостаточность вызывают сужение почечных сосудов, циркуляторный шок и блокада почечных канальцев. При полном прекращении функций почек больной умирает в течение 7–12 сут, если его не подключить к аппарату «искусственная почка» (см. главу 32).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Большинство антигенов эритроцитов, вызывающих трансфузионные реакции, широко распространены также в других клетках тела. Кроме того, каждая ткань организма имеет собственный дополнительный набор антигенов. Следовательно, вызывать иммунные реакции могут инородные клетки, трансплантированные в любой участок тела реципиента. Другими словами, организм большинства реципиентов способен противостоять внедрению инородных клеток так же, как противостоит внедрению инородных бактерий или эритроцитов.

Ауто трансплантат, изотрансплантат, аллотрансплантат, ксенотрансплантат. Трансплантат ткани или целый орган, пересаженный человеку из одной части его тела в другую, называют *ауто трансплантатом*; от одного идентичного близнеца к друго-

му — *изотрансплантатом*; от одного человека к другому или от одного животного другому животному того же вида — *аллотрансплантатом*; от животных к человеку или от животного одного вида животному другого вида — *ксенотрансплантатом*.

Трансплантация тканей. В случаях *ауто*трансплантата и *изот*трансплантата клетки трансплантата содержат фактически те же типы антигенов, что и ткани реципиента, и обычно живут нормально и неограниченно долго, если обеспечивается их адекватное кровоснабжение. В случае *ксенотрансплантатов* почти всегда возникают иммунные реакции, вызывающие гибель клеток трансплантата в течение от 1 сут до 5 нед после операции, если не используется специфическая терапия для предупреждения иммунных реакций. Кожа, почки, сердце, печень, железистые ткани, костный мозг и легкие представляют примеры клеточных тканей или органов, которые пересаживают как *аллотрансплантаты* (экспериментально или с целью лечения) от одного человека к другому. При соответствующей «совместимости» тканей между людьми многие почечные аллотрансплантаты успешно выживали по крайней мере 5–15 лет, аллотрансплантаты печени и сердца — в течение 1–15 лет.

ПОПЫТКИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

В связи с важностью трансплантации органов и тканей предпринимаются огромные усилия по предупреждению реакций антиген–антитело, развивающихся после вмешательства. Для этого используют с определенной степенью клинического или экспериментального успеха следующие специфические методы.

Типирование тканей

Наиболее важными антигенами, участвующими в отторжении трансплантата, являются антигены комплекса «человеческие лейкоцитарные антигены» (HLA). Шесть из этих антигенов присутствуют в мембранах тканевых клеток у каждого человека, но представляют собой выборку примерно из 150 разных антигенов HLA. Следовательно, существует более триллиона возможных комбинаций. В результате нет двух людей, имеющих одни и те же шесть антигенов HLA (исключение — однояйцевые близнецы). Развитие выраженного иммунитета против любого из этих антигенов может привести к отторжению трансплантата.

Антигены HLA экспрессируются на лейкоцитах и на клетках тканей. Для типирования тканей по этим антигенам (*гистотипирование*) из крови человека выделяют лимфоциты, которые

затем смешивают с соответствующими иммунными сыворотками (*антисыворотками*) и компонентами системы комплемента. После инкубации лимфоциты тестируют на повреждение их мембран по скорости захвата клетками специального красителя.

Некоторые из антигенов HLA имеют слабые антигенные свойства, в связи с чем для приживления аллотрансплантата не всегда необходимо точное соответствие антигенов донора и реципиента. При достижении максимального возможной совместимости между донором и реципиентом метод пересадки становится гораздо менее опасным. Наилучшие результаты по совместимости тканей были между сибсами (родными братьями и сестрами) и между родителями и их детьми. У идентичных близнецов совместимость точная, поэтому трансплантаты от идентичных близнецов почти никогда не отторгаются из-за иммунных реакций.

Подавление иммунной системы

При полном подавлении иммунной системы отторжения трансплантата не происходило бы. У людей с существенным угнетением иммунной системы трансплантация была бы успешной без специальной терапии для предупреждения отторжения. При отсутствии такой терапии аллотрансплантаты отторгаются в течение нескольких дней или недель, даже в случае максимальной тканевой совместимости.

Поскольку в уничтожении клеток трансплантата участвуют в основном Т-клетки, их подавление гораздо важнее, чем подавление антител плазмы крови.

Для этой цели используют следующие препараты.

1. *Глюкокортикоиды, выделенные из коры надпочечников, или лекарственные средства с активностью, подобной глюкокортикоидам.* Данные средства тормозят гены, кодирующие некоторые цитокины, особенно интерлейкин 2. Этот цитокин вызывает пролиферацию Т-клеток и формирование антител.
2. *Различные препараты, оказывающие токсическое влияние на лимфоидную систему и, следовательно, блокирующие формирование антител и Т-клеток (например, азатиоприн).*
3. *Циклоспорин и такролимус, которые специфически тормозят образование хелперных Т-клеток и, следовательно, особенно эффективны для блокады Т-клеточной реакции отторжения.* Доказано, что эти препараты — наиболее оптимальные средства, т.к. не подавляют другие реакции иммунной системы.
4. *Иммуносупрессивная терапия антителами, включая специфические антилимфоцитарные антитела или антитела к рецепторам интерлейкина 2.*

Использование этих препаратов часто оставляет человека беззащитным перед инфекцией. Иногда у таких людей бактериальные и вирусные инфекционные болезни становятся неуправляемыми. Кроме этого, риск злокачественного заболевания в несколько раз выше у человека с подавленной иммунной системой, возможно, в связи с тем, что эта система важна для разрушения многих злокачественных клеток до начала их пролиферации.

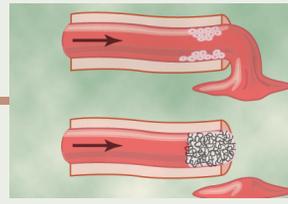
Таким образом, трансплантация живых тканей стала возможна благодаря разработке лекарственных препаратов, которые подавляют реакции иммунной системы. С введением в практику усовершенствованных иммуносупрессивных препаратов успешная трансплантация органов стала распространенным явлением.

Современный подход к иммуносупрессивной терапии состоит в попытке сбалансировать подавление реакции отторжения с нежелательными эффектами иммуносупрессивных препаратов.

Литература

Alpdogan O. Advances in immune regulation in transplantation. *Discov Med* 15:150, 2013.

- An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol* 141:367, 2008.
- Burton NM, Anstee DJ. Structure, function and significance of Rh proteins in red cells. *Curr Opin Hematol* 15:625, 2008.
- Dalloul A. B-cell-mediated strategies to fight chronic allograft rejection. *Front Immunol* 4:444, 2013.
- Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. *Nat Rev Immunol* 7:52, 2007.
- Nouël A, Simon Q, Jamin C, et al. Regulatory B cells: an exciting target for future therapeutics in transplantation. *Front Immunol* 5:11, 2014.
- Olsson ML, Clausen H. Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. *Br J Haematol* 140:3, 2008.
- Poluektov YO, Kim A, Sadegh-Nasseri S. HLA-DO and its role in MHC class II antigen presentation. *Front Immunol* 4:260, 2013.
- Safinia N, Leech J, Hernandez-Fuentes M, et al. Promoting transplantation tolerance; adoptive regulatory T cell therapy. *Clin Exp Immunol* 172:158, 2013.
- Shimizu K, Mitchell RN. The role of chemokines in transplant graft arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1937, 2008.
- Singer BD, King LS, D'Alessio FR. Regulatory T cells as immunotherapy. *Front Immunol* 5:46, 2014.
- Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage — mechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 369:2021, 2013.
- Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. *Semin Hematol* 44:42, 2007.
- Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML. Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles. *Curr Opin Hematol* 15:618, 2008.



Гемостаз и свертывание крови

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА

Термин *гемостаз* означает предупреждение кровопотери. Всякий раз при повреждении либо разрыве сосуда гемостаз обеспечивают несколько механизмов: (1) сужение сосуда; (2) образование *тромбоцитарной пробки*; (3) формирование *кровяного сгустка* в результате свертывания (*коагуляции*) крови; (4) врастание в сгусток фиброзной ткани, т.е. *организация кровяного сгустка*, что закрывает место разрыва в сосуде окончательно.

СУЖЕНИЕ СОСУДА

Сразу после перерезки или разрыва сосуда гладкая мышца его стенки сокращается, что мгновенно уменьшает вытекание крови из поврежденного сосуда. Сужение сосуда происходит в результате: (1) локального мышечного спазма; (2) действия местных факторов, выделяющихся из травмированных тканей и тромбоцитов крови; (3) рефлекторных влияний. Рефлекторное сужение сосуда происходит в ответ на импульсы от болевых или других рецепторов в травмированном сосуде или рядом расположенных тканях. Однако в большей степени сужение сосуда связано с *локальным сокращением его гладких мышц*, возникающим в ответ на прямое повреждение сосудистой стенки. При повреждении мелких сосудов за основную часть их сужения ответственны тромбоциты в связи с высвобождением из них сосудосуживающего вещества — *тромбоксана А₂*.

Чем сильнее травмирован сосуд, тем выше степень сосудистого спазма. Спазм может продолжаться в течение многих минут или даже часов, во время которых осуществляется процесс формирования тромбоцитарной пробки и свертывания крови.

ФОРМИРОВАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОЙ ПРОБКИ

При незначительной травме кровеносного сосуда (на самом деле много очень небольших отверстий ежедневно появляется в разных сосудах системы кровообращения) повреждение часто закрывается *тромбоцитарной пробкой*, а не кровяным сгустком. Чтобы понять это, следует обдумать природу тромбоцитов.

Физические и химические свойства тромбоцитов

Тромбоциты (или *кровяные пластинки*) представляют собой мелкие диски диаметром от 1 до 4 мкм. Они образуются в костном мозге из *мегакариоцитов* — очень крупных клеток гемопозитического ряда костного мозга; мегакариоциты фрагментируются на мелкие тромбоциты либо в костном мозге, либо вскоре после выхода мегакариоцитов в кровь, особенно во время их прохождения через капилляры. Нормальная концентрация тромбоцитов в крови составляет 150 000–300 000 в 1 мкл.

Хотя тромбоциты не имеют ядра и не могут делиться, они сохраняют многие функциональные характеристики целых клеток. В цитоплазме тромбоцитов находятся: (1) *молекулы актина и миозина*, подобные сократительным белкам мышечных клеток, а также сократительный белок *тромбостенин*, способный вызывать сокращение тромбоцитов; (2) остатки *эндоплазматического ретикулума* и *аппарата Гольджи*, где синтезируются различные ферменты и хранится большое количество ионов кальция (Ca^{2+}); (3) митохондрии и ферментные системы, способные формировать *аденозинтрифосфат* и *аденозиндифосфат*; (4) ферментные системы для синтеза *простагландинов* (локальных гормонов, вызывающих различные сосудистые и другие

местные тканевые реакции); (5) белок, называемый *фибринстабилизирующим фактором*, важную роль которого мы обсудим далее в связи со свертыванием крови; (6) *фактор роста*, стимулирующий рост и размножение сосудистых эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов, что способствует окончательному заживлению поврежденных сосудистых стенок.

Снаружи клеточная мембрана тромбоцитов покрыта оболочкой из *гликопротеинов*, которые препятствуют прилипанию тромбоцитов к нормальному эндотелию, но способствуют их адгезии к *поврежденным* областям сосудистой стенки, особенно к поврежденным эндотелиальным клеткам и обнаженному коллагену, расположенному в глубине сосудистой стенки. Кроме того, мембрана тромбоцитов содержит большое количество *фосфолипидов*, активирующих многие стадии процесса свертывания крови (см. далее).

Таким образом, тромбоцит — активная структура. Период его полужизни в крови составляет 8–12 сут, поэтому через несколько недель функциональные процессы в тромбоците прекращаются. Затем он удаляется из циркуляции в основном с помощью тканевой макрофагальной системы. Более 50% тромбоцитов удаляются макрофагами селезенки, когда кровь проходит через плотную решетку ее трабекул.

Механизм формирования тромбоцитарной пробки

Закрытие сосудистых дефектов основано на нескольких важных функциях тромбоцитов. При контакте тромбоцитов с поверхностью поврежденного сосуда, особенно с коллагеновыми волокнами сосудистой стенки, свойства тромбоцитов быстро изменяются. Тромбоциты увеличиваются в размере, принимают неправильную форму с множеством расходящихся псевдоподий, выступающих с их поверхности. Сократительные белки мощно сокращаются, способствуя выделению секрета, содержащего множество активных факторов. В результате тромбоциты становятся «липкими» и «приклеиваются» к коллагену в тканях и к белку, называемому *фактором Виллебранда*, который вытекает в травмированную ткань из плазмы.

Тромбоциты секретируют большое количество аденозиндифосфата, а их ферменты синтезируют *тромбоксан A₂*. Аденозиндифосфат и тромбоксан A₂ действуют на прилежащие тромбоциты, активируя их, и «липкость» этих тромбоцитов заставляет их «приклеиваться» к первоначально активированным тромбоцитам.

Таким образом, при повреждении стенки любого кровеносного сосуда стенка активирует нарастающее количество тромбоцитов, которые притягивают все больше дополнительных тром-

боцитов. В результате формируется *тромбоцитарная пробка*. Сначала она неплотная, однако успешно блокирует вытекание крови, если отверстие небольшое. Затем во время последующего процесса свертывания крови формируются *нити фибрина*. Они прочно прикрепляются к тромбоцитам, уплотняя пробку.

Важность механизма формирования тромбоцитарной пробки для закрытия мельчайших повреждений в мелких сосудах. В мелких кровеносных сосудах мельчайшие разрывы их стенок происходят много тысяч раз ежедневно. Множество мелких разрывов в самих эндотелиальных клетках часто закрываются тромбоцитами, которые буквально сливаются с эндотелием, формируя дополнительную мембрану эндотелиальной клетки. У человека с низким содержанием тромбоцитов в крови ежедневно происходят буквально тысячи точечных кровоизлияний под кожей и во всех внутренних тканях.

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ В РАЗОРВАННОМ СОСУДЕ

Третьим механизмом гемостаза является формирование кровяного сгустка через 15–20 сек при серьезной травме сосудистой стенки и через 1–2 мин — при незначительной. Запускают процесс свертывания крови вещества-активаторы, выделяющиеся из стенки травмированного сосуда, тромбоцитов и белков крови. Физические явления этого процесса показаны на **рис. 37–1**, а в **табл. 37–1** перечислены наиболее важные *факторы свертывания крови*.

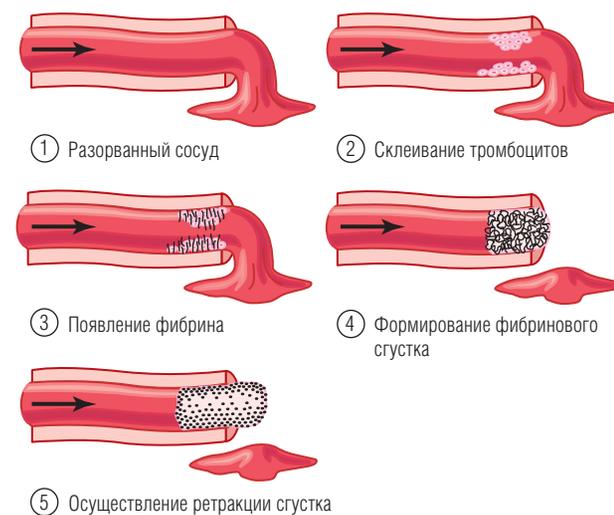


Рис. 37–1

Процесс свертывания в травмированном сосуде (стрелки указывают направление тока крови) [Seegers WH. Hemostatic Agents, 1948] (предоставлено Charles C. Thomas, Springfield, Illinois)

Табл. 37–1

Факторы свертывания крови и их синонимы

Фактор свертывания	Синоним
Фактор I	Фибриноген
Фактор II	Протромбин
Фактор III	Тканевой фактор; тканевой тромбопластин
Фактор IV	Кальций
Фактор V	Проакцелерин; лабильный фактор; Ас-глобулин
Фактор VII	Акцелератор конверсии сывороточного протромбина; проконвертин; стабильный фактор
Фактор VIII	Антигемофильный фактор; антигемофильный глобулин; антигемофильный фактор А
Фактор IX	Компонент тромбопластина плазмы; фактор Кристмаса; антигемофильный фактор В
Фактор X	Фактор Стюарта; фактор Стюарта–Прауэра
Фактор XI	Предшественник тромбопластина плазмы; антигемофильный фактор С
Фактор XII	Фактор Хагемана
Фактор XIII	Фибринстабилизирующий фактор
Прекалликреин	Фактор Флетчера
Высокомолекулярный кининоген	Фактор Фитцджеральда

Если отверстие в сосудистой стенке не слишком велико, в течение 3–6 мин после повреждения сосуда все отверстие или разорванный конец сосуда заполняются кровяным сгустком. Через 20–60 мин происходит *ретракция* (сжатие) кровяного сгустка, что способствует дальнейшему закрытию сосуда. В ретракции сгустка важную роль играют также тромбоциты.

РАСТВОРЕНИЕ КРОВЯНОГО СГУСТКА

После формирования кровяного сгустка возможно: (1) заполнение сгустка *фибробластами*, которые в дальнейшем формируют соединительную ткань на всем протяжении сгустка; (2) растворение сгустка. При небольшом отверстии в сосудистой стенке сгусток обычно заполняется фибробластами через несколько часов после его формирования (этому способствует, по крайней мере частично, *фактор роста*, секретлируемый тромбоцитами). Процесс продолжается в течение примерно 1–2 нед вплоть до полной организации сгустка в фиброзную ткань.

Наоборот, если в ткань вытекло много крови и образовались сгустки там, где в них нет необходимости, внутри сгустков обычно активи-

руются особые вещества, функционирующие как ферменты, растворяющие сгусток.

ПРОЦЕСС СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ

В крови и тканях обнаружены более 50 веществ, вызывающих свертывание крови или влияющих на этот процесс. Одни из веществ способствуют свертыванию крови, их называют *прокоагулянтами*, другие — тормозят, их называют *антикоагулянтами*. Останется ли кровь жидкой или произойдет ее свертывание, зависит от баланса между этими веществами. В норме преобладают антикоагулянты, поэтому кровь в кровеносных сосудах не свертывается. Однако в случае разрыва сосуда прокоагулянты из области повреждения ткани активируются и перекрывают действие антикоагулянтов, что способствует образованию сгустка.

В основе свертывания крови лежат три основных механизма: (1) в ответ на разрыв сосуда или повреждение самой ткани в крови происходит сложный каскад химических реакций с участием более 12 факторов свертывания крови. Итогом каскада реакций является образование комплекса активированных веществ, в совокупности называемых *активатором протромбина*; (2) активатор протромбина катализирует превращение *протромбина* в *тромбин*; (3) тромбин действует как фермент и превращает *фибриноген* в *нити фибрина*, которые задерживают тромбоциты, клетки крови и плазму, формируя сгусток.

Начнем с обсуждения механизма формирования кровяного сгустка, а именно с превращения протромбина в тромбин, затем вернемся к начальным стадиям процесса свертывания, в результате которых образуется активатор протромбина.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ПРОТРОМБИНА В ТРОМБИН

При разрыве кровеносного сосуда или активации определенных веществ в крови сначала формируется активатор протромбина. В присутствии достаточного количества ионов кальция активатор протромбина вызывает превращение протромбина в тромбин (**рис. 37–2**). В течение следующих 10–15 сек тромбин вызывает полимеризацию молекул фибриногена в нити фибрина.

Таким образом, скорость свертывания крови обычно ограничивает образование активатора протромбина, а не последующие реакции, формирующие сам сгусток, поскольку в норме они осуществляются быстро.

Важную роль в превращении протромбина в тромбин играют также тромбоциты в связи с

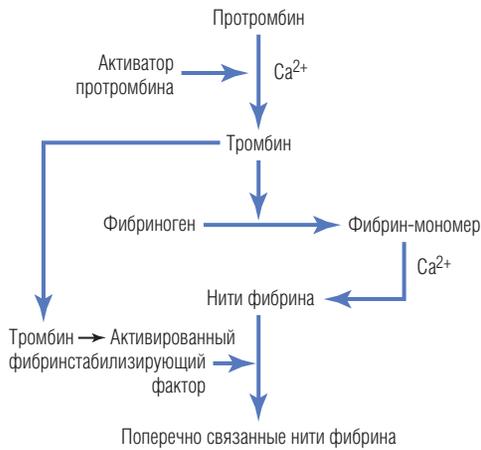


Рис. 37–2

Схема превращения протромбина в тромбин и полимеризации фибриногена с формированием нитей фибрина

прикреплении многих молекул протромбина к соответствующим рецепторам на тромбоцитах, уже связанных с поврежденной тканью.

Протромбин и тромбин. Протромбин представляет собой белок плазмы α_2 -глобулин с молекулярной массой 68 700. Он присутствует в нормальной плазме в концентрации примерно 15 мг/дл. Это нестабильный белок, который легко расщепляется на более мелкие соединения, одно из которых — *тромбин* с молекулярной массой 33 700, что составляет практически половину молекулярной массы протромбина.

Протромбин постоянно формируется печенью и постоянно используется в организме для свертывания крови. Если печень не способна синтезировать протромбин, примерно через сутки его концентрация в плазме снижается до значений, слишком низких для обеспечения нормального свертывания крови.

Для активации протромбина и некоторых других факторов свертывания печень нуждается в *витаминах К*. Следовательно, дефицит этого витамина или болезнь печени, при которой нарушается нормальный синтез протромбина, могут привести к такому снижению уровня протромбина, что проявится склонностью к кровотечениям.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ФИБРИНОГЕНА В ФИБРИН — ФОРМИРОВАНИЕ СГУСТКА

Фибриноген, синтезируемый в печени, важен для формирования сгустка. Фибриноген представляет собой высокомолекулярный белок (молекулярная масса 340 000), концентрация которого в плазме составляет 100–700 мг/дл. Фибриноген образу-

ется в печени, и при заболеваниях печени его концентрация в циркулирующей крови может снижаться, как и концентрация протромбина, о чем говорилось ранее.

В связи с большим размером молекулы фибриногена в норме практически не выходят из кровеносных сосудов в интерстициальную жидкость, и поскольку фибриноген является необходимым фактором для свертывания, эта жидкость обычно не свертывается. Однако в случае повышенной проницаемости капилляров фибриноген вытекает в тканевую жидкость в достаточных количествах, чтобы вызвать свертывание в этих тканях практически тем же путем, как свертываются плазма и цельная кровь.

Формирование фибрина при воздействии тромбина на фибриноген. Тромбин является *ферментом* со слабой протеолитической способностью. Тромбин действует на фибриноген, удаляя 4 низкомолекулярных пептида от каждой молекулы фибриногена, в результате образуются молекулы *фибрин-мономера*, способные объединяться между собой с формированием нитей фибрина. Таким образом, молекулы фибрин-мономера полимеризуются в *длинные нити фибрина*, составляющие основу *сети* кровяного сгустка.

На ранних этапах полимеризации молекулы фибрин-мономера удерживаются вместе слабыми нековалентными водородными связями, а вновь формирующиеся нити не скрепляются друг с другом поперечными связями. В результате сгусток получается слабым и легко «рассыпается» на отдельные нити. Однако в течение нескольких следующих минут осуществляется другой процесс, значительно укрепляющий сеть фибрина. Этот процесс требует участия особого вещества, называемого *фибринстабилизирующим фактором*. Небольшое количество этого фактора присутствует в крови в норме среди глобулинов плазмы и высвобождается из тромбоцитов, попавших в кровяной сгусток. На нити фибрина фибринстабилизирующий фактор влияет лишь после его активации, которая осуществляется под влиянием тромбина, вызывающего образование фибрина. Затем активированный фибринстабилизирующий фактор действует как фермент, который вызывает *ковалентное связывание* все большего количества молекул фибрин-мономера и поперечное связывание прилежащих нитей фибрина, чрезвычайно усиливая трехмерную структуру их сети.

Кровяной сгусток. Сгусток состоит из сети сложно переплетенных нитей фибрина и захваченных в эту сеть клеток крови, тромбоцитов и плазмы. Нити фибрина прикрепляются к пораженным поверхностям кровеносных сосудов. Кровяной сгусток прикрепляется к любому отверстию сосуда, предупреждая дальнейшую потерю крови.

Ретракция кровяного сгустка. Через несколько минут после формирования кровяной сгусток начинает сокращаться, и обычно в течение 20–60 мин из него выжимается основная часть жидкости. Эту жидкость называют *сывороткой*, поскольку в ней отсутствуют фибриноген и большинство других факторов свертывания. Из-за отсутствия этих факторов сыворотка в отличие от плазмы не может свертываться.

Для ретракции кровяного сгустка необходимы тромбоциты. Следовательно, отсутствие ретракции сгустка может быть показателем низкого количества тромбоцитов в циркулирующей крови. Электронные микрофотографии кровяных сгустков показывают, что тромбоциты в них прикрепляются к нитям фибрина, фактически связывая разные нити вместе. Более того, тромбоциты, захваченные в кровяной сгусток, продолжают выделять прокоагулянты, среди которых одним из наиболее важных является *фибринстабилизирующий фактор*, приводящий к образованию все большего количества поперечных связей между нитями фибрина. Кроме того, тромбоциты непосредственно участвуют в сокращении кровяного сгустка путем активации молекул тромбостенина, актина и миозина — сократительных белков тромбоцитов. В результате происходит мощное сокращение тромбоцитарных выростов, прикрепленных к нитям, и сеть фибрина сжимается до еще меньшего объема. Сокращение выростов активируется и ускоряется тромбином и ионами кальция, которые выделяются из кальциевых депо в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи тромбоцитов.

В результате ретракции сгустка концы разорванного кровеносного сосуда стягиваются вместе, что служит важным фактором, способствующим завершению гемостаза.

Механизм положительной обратной связи при формировании кровяного сгустка. После начала формирования кровяной сгусток в течение нескольких минут распространяется на окружающую его кровь. Это означает, что сам сгусток инициирует механизм положительной обратной связи, способствуя продолжению процесса свертывания, т.к. протеолитическое действие тромбина позволяет ему воздействовать на многие другие факторы свертывания (помимо фибриногена). Например, тромбин оказывает прямой протеолитический эффект на протромбин, способствуя превращению его в еще большее количество тромбина. Кроме того, тромбин влияет на некоторые факторы свертывания, ответственные за образование активатора протромбина.

Эти эффекты, изложенные в следующих разделах, включают ускорение действия факторов VIII, IX, X, XI и XII, а также агрегацию тромбо-

цитов. Сразу после образования критического количества тромбина формируется порочный круг, который ведет к еще большему свертыванию крови, в итоге образуется все больше тромбина. Таким образом, кровяной сгусток продолжает увеличиваться до тех пор, пока не прекратится кровотечение.

ИНИЦИАЦИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ: ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВАТОРА ПРОТРОМБИНА

Теперь, когда мы обсудили процесс свертывания, следует вернуться к более сложным механизмам, которые инициируют первую стадию процесса свертывания. Эти механизмы приводятся в действие: (1) травмой сосудистой стенки и прилежащих тканей; (2) повреждением форменных элементов крови; (3) контактом крови с пораженными эндотелиальными клетками или с коллагеном и другими тканевыми элементами, расположенными снаружи кровеносного сосуда. В любом случае это ведет к образованию *активатора протромбина*, который затем вызывает превращение протромбина в тромбин и все последующие стадии процесса свертывания.

Обычно считают, что активатор протромбина образуется двумя путями, постоянно взаимодействующими друг с другом: (1) *внешним путем*, который начинается с травмы сосудистой стенки и окружающих тканей; (2) *внутренним путем*, начинающимся в крови. Как во внешнем пути, так и во внутреннем пути большую роль играют белки плазмы, называемые *факторами свертывания крови*. Большинство из них являются *неактивными* формами протеолитических ферментов. При активации данных ферментов их действие вызывает каскад реакций механизма свертывания. Большинство факторов свертывания крови, перечисленных в **табл. 37–1**, обозначают римскими цифрами, а для указания на активированную форму фактора к римской цифре прибавляют маленькую букву «а».

Внешний путь

Внешний путь образования активатора протромбина инициируется травмой сосудистой стенки или внесосудистых тканей, которые вступают в контакт с кровью. Это ведет к следующим процессам (**рис. 37–3**).

1. *Высвобождение тканевого фактора.* Травмированная ткань выделяет комплекс различных веществ, называемых *тканевым фактором*, или *тканевым тромбопластином*. Тканевый фактор состоит главным образом из *фосфолипидов* мембран клеток тканей и *липопротеинового комплекса*, функционирующего в основном в качестве *протеолитического фермента*.

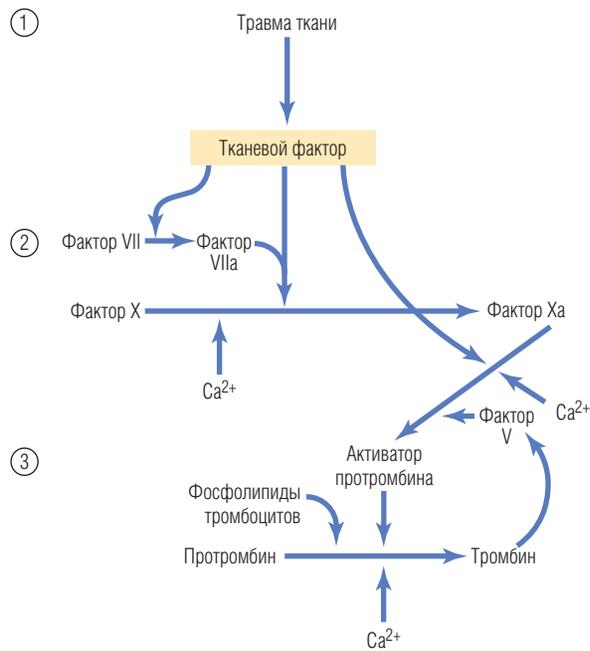


Рис. 37-3

Внешний путь инициации свертывания крови

2. **Активация фактора X фактором VII и тканевым фактором.** Липопротеиновый комплекс тканевого фактора соединяется с фактором VII и в присутствии ионов кальция ферментативно действует на фактор X, превращая его в активированный фактор X (фактор Xa).
3. **Влияние активированного фактора X на формирование активатора протромбина.** Активированный фактор X немедленно объединяется с фосфолипидами, выделяемыми из тканей и тромбоцитов, а также с фактором V, в результате формируется комплекс, называемый активатором протромбина. В течение нескольких секунд в присутствии ионов кальция этот комплекс расщепляет протромбин с формированием тромбина, и свертывание продолжается. Сначала фактор V в комплексе активатора протромбина неактивен, но после начала образования тромбина его протеолитическое действие активирует фактор V. Этот фактор затем становится мощным ускорителем активации протромбина. Таким образом, в окончательном комплексе активатора протромбина активированный фактор X является истинной протеазой, вызывающей расщепление протромбина с формированием тромбина. Активированный фактор V значительно ускоряет протеолитическую активность активированного фактора X, а фосфолипиды тромбоцитов действуют в качестве

посредника, еще больше ускоряющего процесс. Обратите внимание на *положительную обратную связь*, возникающую под влиянием тромбина через активацию фактора V, в результате весь процесс свертывания сразу после начала постоянно ускоряется.

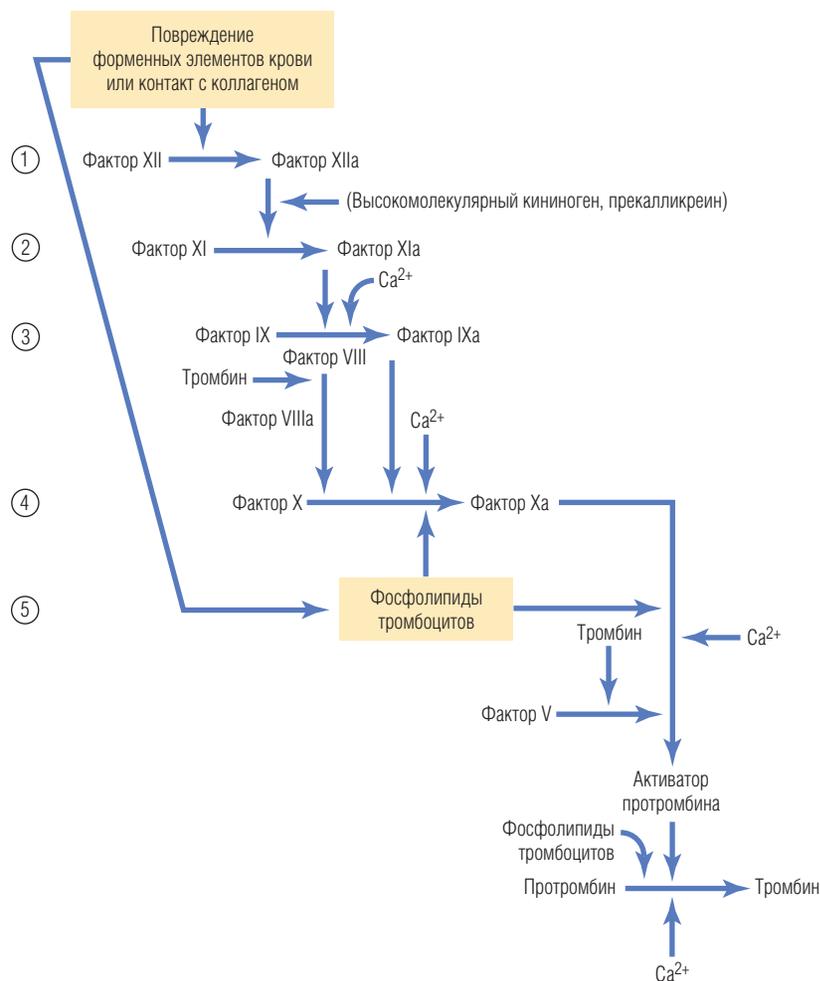
Внутренний путь

Внутренний путь образования активатора протромбина и, следовательно, запуска процесса свертывания *инициируется повреждением форменных элементов крови или контактом крови с коллагеном* травмированной стенки кровеносного сосуда. Затем процесс продолжается каскадом реакций (рис. 37-4).

1. **Повреждение форменных элементов крови вызывает активацию фактора XII и выделение фосфолипидов тромбоцитов.** Повреждение форменных элементов крови и контакт крови с коллагеном сосудистой стенки влияют на два важных компонента системы гемостаза: фактор XII и тромбоциты. При контакте фактора XII с коллагеном или любой смачиваемой поверхностью, например со стеклом, меняется молекулярная конфигурация этого фактора, что превращает его в протеолитический фермент, который называют *активированным фактором XII*. Одновременно происходит повреждение тромбоцитов в связи с их прикреплением к коллагену или смачиваемой поверхности (либо они повреждаются иным образом). Это ведет к высвобождению из тромбоцитов фосфолипидов, содержащих липопротеин, называемых *тромбоцитарным фактором 3*, который играет роль в последующих реакциях свертывания.
2. **Активация фактора XI.** Активированный фактор XII ферментативно действует на фактор XI и активирует его. Эта реакция требует также участия *высокомолекулярного кининогена* и ускоряется прекалликреином.
3. **Активация фактора IX.** Активированный фактор XI ферментативно действует на фактор IX и активирует его.
4. **Активация фактора X.** Активированный фактор IX, действуя вместе с активированным фактором VIII, фосфолипидами тромбоцитов и тромбоцитарным фактором 3, активирует фактор X. Понятно, что при дефиците фактора VIII или тромбоцитов этот этап нарушается. У человека с классической *гемофилией* отсутствует именно фактор VIII, поэтому этот фактор называют *антигемофильным фактором*. Дефицит тромбоцитов называется *тромбоцитопенией* и сопровождается повышенной кровоточивостью.
5. **Влияние активированного фактора X на образование активатора протромбина.** Данный этап внутреннего пути аналогичен послед-

Рис. 37–4

Внутренний путь инициации процесса свертывания крови



нему этапу внешнего пути: активированный фактор X объединяется с фактором V и фосфолипидами тромбоцитов и тканей, формируя комплекс, который называют *активатором протромбина*. Активатор протромбина, в свою очередь, в течение нескольких секунд инициирует расщепление протромбина с формированием тромбина, и начинается заключительная стадия процесса свертывания.

Участие ионов кальция во внутреннем и внешнем путях

За исключением двух первых этапов внутреннего пути, для развития и ускорения реакций процесса свертывания крови нужны ионы кальция. Следовательно, при их отсутствии свертывание крови по любому пути не происходит. В живом организме концентрация ионов кальция редко падает так низко, чтобы значительно влиять на кинетику свертывания крови. Свертывание крови, извлеченной из организма, можно предупредить путем снижения концентрации ионов кальция ниже порогового для свертывания уровня либо путем их связывания с такими веществами, как *ион цитрата*, либо путем осаждения кальция с помощью, например, *иона оксалата*.

Взаимодействие внешнего и внутреннего путей — суммарная инициация свертывания крови

На рис. 37–3 и 37–4 видно, что после повреждения кровеносного сосуда свертывание идет двумя путями одновременно: тканевой фактор запускает внешний путь, а контакт фактора XII и тромбоцитов с коллагеном сосудистой стенки инициирует внутренний путь.

Главным различием между внешним и внутренним путями является скорость их развития. *Внешний путь* имеет взрывной характер; сразу после того, как он инициируется, скорость его развития вплоть до образования сгустка ограничивается только количеством тканевого фактора, высвобождаемого из травмированных тканей, и количеством факторов X, VII и V в крови. При серьезной травме тканей свертывание происходит примерно в течение 15 сек. Внутренний путь осуществляется гораздо медленнее: сгусток обычно образуется в течение 1–6 мин.

Антикоагулянты и их роль в предупреждении свертывания крови

Факторы, действующие на поверхности эндотелия. Вероятно, наиболее важными факторами преду-

преждения свертывания в нормальной сосудистой системе являются: (1) *гладкая поверхность* эндотелиальных клеток, препятствующая контактной активации внутреннего пути свертывания; (2) слой *гликокаликса* на эндотелии (гликокаликс — это мукополисахариды, адсорбированные на поверхности эндотелиальных клеток). Гликокаликс отталкивает факторы свертывания и тромбоциты, предупреждая активацию свертывания крови; (3) *тромбомодулин* (белковое соединение с эндотелиальной мембраной), который связывает тромбин. Связывание тромбина с тромбомодулином замедляет свертывание не только путем удаления тромбина, но и потому, что комплекс тромбомодулин–тромбин активирует *протеин С*, который действует в качестве антикоагулянта, *тормозящего* активированные факторы V и VIII.

При повреждении эндотелиальной стенки ее поверхность утрачивает гладкость, а также слой гликокаликса и тромбомодулина, что активирует и фактор XII, и тромбоциты, запуская внутренний путь свертывания. Если фактор XII и тромбоциты вступают в контакт с субэпителиальным коллагеном, активация становится еще более мощной.

Антитромбиновое действие фибрина и антитромбина III.

К наиболее важным *антикоагулянтам* крови относят те, которые удаляют тромбин из крови. Самыми мощными из них являются: (1) *нити фибрина*, формирующиеся во время свертывания; (2) α -глобулин, называемый *антитромбином III* (или *антитромбин-гепариновым кофактором*).

При формировании кровяного сгустка около 85–90% тромбина, образованного из протромбина, адсорбируется нитями фибрина. Это помогает исключить распространение тромбина в остальной крови и предупреждает чрезмерное распространение тромба. Тромбин, не адсорбированный нитями фибрина, вскоре объединяется с антитромбином III, который дополнительно блокирует эффект тромбина, связанного с фибрином, а также инактивирует сам тромбин в течение следующих 12–20 мин.

Гепарин. Гепарин — другой мощный антикоагулянт. В норме его концентрация в крови низкая. Гепарин оказывает значительное противосвертывающее действие только в особых физиологических условиях. В медицине его широко используют в высоких концентрациях для предупреждения внутрисосудистого свертывания.

Молекула гепарина представляет собой сильно отрицательно заряженный конъюгированный полисахарид. Сам по себе гепарин практически не обладает антикоагулянтными свойствами, но при объединении с антитромбином III эффективность антитромбина III в отношении удале-

ния тромбина возрастает в сотни и даже тысячи раз, т.е. в присутствии избытка гепарина удаление антитромбином свободного тромбина из циркулирующей крови происходит практически мгновенно. Комплекс гепарина с антитромбином III, помимо тромбина, удаляет и некоторые другие активированные факторы (факторы XII, XI, X и IX), еще больше усиливая эффект антикоагуляции.

Гепарин синтезируется многими клетками, но в основном его выделяют *тучные клетки*, находящиеся в соединительной ткани, окружающей все капилляры. Эти клетки постоянно секретируют небольшое количество гепарина, который диффундирует в систему кровообращения. *Базофилы* в крови, функционально почти идентичные тучным клеткам, выделяют небольшое количество гепарина в плазму. Тучные клетки в избытке представлены в тканях, окружающих капилляры легких, и в меньшей степени — в тканях вокруг капилляров печени. Легко понять, почему в этих областях должно быть много гепарина: поскольку в капилляры легких и печени попадает много эмболических сгустков, формируемых в медленно текущей венозной крови, достаточное количество гепарина предупреждает дальнейший рост этих сгустков.

ПЛАЗМИН И ЛИЗИС СГУСТКОВ

Белки плазмы содержат эуглобулин, называемый *плазминогеном* (или *профибринолизинном*), который при активации становится *плазмином* (или *фибринолизинном*). Плазмин является протеолитическим ферментом, похожим на трипсин (наиболее важный протеолитический фермент пищеварительного секрета поджелудочной железы). Плазмин переваривает как нити фибрина, так и некоторые другие белковые коагулянты, например фибриноген, фактор V, фактор VIII, протромбин и фактор XII. Следовательно, всякий раз, когда формируется плазмин, он может растворить сгусток путем разрушения факторов свертывания, иногда приводя даже к гипокоагуляции (сниженной свертываемости крови).

Активация плазминогена с формированием плазмина и лизис сгустков. Когда сгусток сформирован, большое количество плазминогена захватывается в тромб наряду с другими белками плазмы. Плазминоген не превращается в плазмин и не вызывает лизис тромба, пока не активируется.

Поврежденные ткани и сосудистый эндотелий очень медленно выделяют мощный фактор, называемый *тканевым активатором плазминогена*, который через несколько дней после того, как сформированный сгусток прекратит кровотечение, превращает плазминоген в плазмин, удаляющий оставшуюся ненужную часть сгуст-

ка. С помощью этого механизма многие небольшие кровеносные сосуды, в которых кровоток был заблокирован сгустками, вновь открываются. Таким образом, самой важной функцией плазмينا является удаление мельчайших тромбов из мелких периферических сосудов, которые были бы заблокированы в случае отсутствия способа их очищения от кровяных сгустков.

УСЛОВИЯ, ПРИВОДЯЩИЕ К ПОВЫШЕННОЙ КРОВОТОЧИВОСТИ

Чрезмерная кровоточивость может возникать в результате дефицита любого фактора свертывания крови. Обсудим три хорошо изученные нарушения процесса свертывания: (1) дефицит витамина К; (2) гемофилию; (3) тромбоцитопению (дефицит тромбоцитов).

СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПРОТРОМБИНА, ФАКТОРОВ VII, IX И X, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА К

Почти все факторы свертывания крови, за небольшим исключением, синтезируются печенью. Следовательно, болезни печени, например *гепатит*, *цирроз* и *острая желтая атрофия печени* (дегенерация печени, вызванная инфекцией, токсинами или другими причинами), иногда так сильно угнетают функцию свертывающей системы, что у больного развивается склонность к кровотечениям.

Другой причиной угнетения синтеза факторов свертывания в печени может быть дефицит витамина К. Данный витамин является важным кофактором печеночной карбоксилазы, которая присоединяет карбоксильную группу к остаткам глютаминовой кислоты в 5 факторах свертывания: *протромбине*, *факторах VII, IX, X и протейне С*. После добавления карбоксильной группы к остаткам глютаминовой кислоты в незрелых факторах свертывания витамин К окисляется и становится неактивным. Другой фермент — *витамин К-эпоксиэдуктазный комплекс 1* — преобразует неактивный (окисленный) витамин К в активную (восстановленную) форму.

Возникающий в отсутствие витамина К дефицит факторов свертывания может привести к тяжелой кровоточивости.

Витамин К постоянно синтезируется в кишечном тракте бактериями, поэтому у здорового человека дефицит этого витамина редко бывает из-за его отсутствия в пище (за исключением новорожденных до формирования у них кишечной бактериальной флоры). Однако при заболеваниях желудочно-кишечного тракта дефицит витамина К может наблюдаться в резуль-

тате нарушения всасывания жиров, поскольку как любой жирорастворимый витамин он всасывается в кровь вместе с жирами.

Одной из наиболее распространенных причин дефицита витамина К является недостаточность секреции желчи в желудочно-кишечный тракт (что происходит в результате закупорки желчных протоков или из-за болезни печени). Недостаток желчи нарушает адекватное переваривание и всасывание жиров и, следовательно, снижает всасывание витамина К.

Таким образом, при болезнях печени продукция протромбина и некоторых других факторов свертывания часто падает как из-за слабого всасывания витамина К, так и в результате поражения гепатоцитов. В связи с этим перед операцией всем больным с поражением печени или с закупоркой желчных протоков назначают витамин К. Если витамин К ввести такому больному за 4–8 час до операции и клетки паренхимы печени в течение 30 мин будут функционировать нормально, сможет образоваться достаточное количество факторов свертывания для предупреждения избыточной кровоточивости во время операции.

ГЕМОФИЛИЯ

Гемофилия — геморрагическое заболевание, которое встречается почти исключительно у лиц мужского пола. В 85% случаев гемофилия обусловлена *аномалией или дефицитом фактора VIII*; данный тип гемофилии называют *гемофилией А* (или *классической гемофилией*). Эта болезнь поражает 1 из 10 000 мужчин в США. У 15% больных гемофилией склонность к кровотечениям вызывает *дефицит фактора IX*. Оба эти фактора передаются женской хромосомой. У женщин практически не бывает гемофилии, т.к. у них по крайней мере одна из X-хромосом имеет соответствующие гены. Если одна X-хромосома дефектна, женщина считается *носителем гемофилии* и передает болезнь 50% ее мужских потомков и состояние носительства 50% ее женских потомков.

Кровоточивость при гемофилии может быть выражена в разной степени в зависимости от характера генетической аномалии. Нарушение процесса свертывания крови обычно выявляется лишь после травмы. У некоторых больных травма, приводящая к массивному длительному кровотечению, может быть столь незначительной, что ее трудно обнаружить. У таких больных после удаления зуба кровотечение часто продолжается в течение нескольких дней.

Фактор VIII имеет два активных компонента: большой компонент с молекулярной массой в миллионы и малый компонент с молекулярной массой около 230 000. Малый компонент явля-

ется наиболее важным для внутреннего пути свертывания, и именно отсутствие этого компонента фактора VIII вызывает *классическую гемофилию*. Из-за отсутствия крупного компонента развивается другая геморрагическая болезнь — *болезнь Виллебранда*, которая имеет характерные особенности.

Когда у человека с классической гемофилией возникает массивное длительное кровотечение, практически единственным эффективным лечением является инъекция очищенного фактора VIII. Стоимость его очень высока, а доступность ограничена, поскольку этот фактор получают только из человеческой крови и в чрезвычайно малых количествах. Однако увеличение продукции рекомбинантного фактора VIII делает такую терапию доступной для большего количества пациентов с классической гемофилией.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Тромбоцитопения означает очень низкое количество тромбоцитов в циркулирующей крови. Как и больные гемофилией, люди с тромбоцитопенией склонны к кровоточивости, однако в этом случае кровь обычно течет из многих мелких венул и капилляров, а не из более крупных сосудов, как при гемофилии. В результате во всех тканях тела появляются мелкие точечные кровоизлияния. На коже такого больного хорошо видны многочисленные мелкие пурпурные точки, в связи с чем болезнь называют *тромбоцитопенической пурпурой*. Как указывалось ранее, тромбоциты особенно важны для устранения мельчайших разрывов капилляров и других мелких сосудов.

Обычно кровоточивости нет, пока количество тромбоцитов не станет менее 50 000/мкл (при норме 150 000–300 000). Уровни ниже 10 000/мкл часто являются летальными.

Даже без специального подсчета тромбоцитов иногда можно предположить наличие тромбоцитопении, если не происходит ретракции кровяного сгустка, поскольку ретракция в норме зависит от выделения факторов свертывания из большого количества тромбоцитов, захваченных в сеть фибрина.

Пациенты с тромбоцитопенией в основном имеют так называемую *идиопатическую тромбоцитопению*, т.е. причина которой неизвестна. У большинства из них формируются специфические антитела, которые реагируют с тромбоцитами, разрушая их. Для прекращения кровоточивости пациентам с тромбоцитопенией, как правило, через 1–4 сут *переливают свежую цельную кровь* с высоким содержанием тромбоцитов. Кроме того, часто бывает эффективным удаление селезенки (*спленэктомия*), иногда приводящее к практически полному излечению, по-

скольку селезенка в норме удаляет большое количество тромбоцитов из крови.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Тромбы и эмболы. Патологический кровяной сгусток, образовавшийся в кровеносном сосуде, называют *тромбом*. Как только сгусток сформировался, непрерывный кровоток отрывает сгусток от места прикрепления, и он начинает перемещаться по сосудам. Такие кровяные сгустки называют *эмболами*. Эмболы из крупных артерий или левых отделов сердца могут достичь периферии и закупорить артерии или артериолы головного мозга, почек и других органов. Эмболы из венозной системы или правых отделов сердца обычно попадают в легкие, вызывая эмболию легочных артерий.

Причина тромбоэмболических состояний. Развитию тромбоэмболических состояний у человека, как правило, способствуют: (1) *поврежденная, утратившая гладкость эндотелиальная поверхность сосуда*, что инициирует свертывание крови (например при атеросклерозе, инфекционном поражении или травме); (2) *замедление кровотока* по кровеносным сосудам, что ведет к образованию сгустков, поскольку в таких местах всегда образуется небольшое количество тромбина и других прокоагулянтов.

Использование тканевого активатора плазминогена в лечении внутрисосудистых тромбов. В настоящее время есть созданный методом генной инженерии тканевой активатор плазминогена. Если его по катетеру доставить непосредственно в тромбированную область, произойдет активация плазминогена с переходом его в плазмин, который, в свою очередь, начнет растворять внутрисосудистые сгустки. Например, введение тканевого активатора плазминогена в течение первого часа после окклюзии тромбом коронарной артерии может спасти сердце от тяжелого поражения.

ТРОМБОЗ БЕДРЕННОЙ ВЕНЫ И МАССИВНАЯ ЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Известно, что при длительном (в течение многих часов) затруднении кровотока в любом сосуде практически всегда происходит свертывание крови. В связи с этим у прикованных к постели больных (особенно в случае подкладывания им под колени подушек, что обычно принято в такой ситуации), часто происходит внутрисосудистое свертывание из-за длительного застоя крови в венах ног. Тромб растет главным образом в направлении медленно движущейся венозной крови, иногда вытягиваясь на всю длину вен ног и нижней полый вены. Примерно в 1 слу-

чае из 10 большая часть тромба отрывается от места прикрепления и перемещается с венозной кровью через правые отделы сердца в легочные артерии, вызывая их массивную блокаду, которую называют *массивной эмболией легочных артерий*. Если тромб достаточно большой, чтобы закупорить обе легочные артерии одновременно, смерть наступает немедленно. При блокаде только одной легочной артерии смерть может наступить не сразу, а лишь через несколько часов или дней из-за дальнейшего роста тромба в пределах легочных сосудов. В этом случае терапия с помощью тканевого активатора плазминогена может спасти больного.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ

Иногда механизм свертывания активируется в системе кровообращения повсеместно, вызывая состояние, называемое *диссеминированным внутрисосудистым свертыванием*. Это часто происходит при значительном количестве травмированных тканей, выделяющих в кровь большое количество тканевого фактора. В такой ситуации кровяные сгустки закупоривают многие мелкие кровеносные сосуды. Часто диссеминированное внутрисосудистое свертывание наблюдается у пациентов с сепсисом, когда циркулирующие в крови бактерии или бактериальные токсины, особенно *эндотоксины*, активируют механизмы свертывания крови. Окклюзия мелких сосудов значительно затрудняет доставку кислорода и других питательных веществ к тканям, что ведет к циркуляторному шоку или усугубляет его. Отчасти именно поэтому *септический шок* фатален в 85% случаев.

Специфическим эффектом диссеминированного внутрисосудистого свертывания является развитие кровоточивости. Это связано с активным потреблением факторов свертывания при формировании сгустков, что приводит к дефициту факторов свертывания для осуществления нормального гемостаза.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

При некоторых тромбоэмболических состояниях желательно задержать процесс свертывания. Для этой цели созданы разнообразные антикоагулянты. Наиболее часто в клинике используют *гепарин* и *кумарины*.

ГЕПАРИН

Используемый в клинике гепарин извлекают из некоторых тканей животных и очищают практически до беспримесной формы. Внутривенное

введение относительно небольшого количества (примерно 0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела) гепарина увеличивает время свертывания крови от нормы (6 мин) до 30 мин и более. Изменение времени свертывания происходит мгновенно, предупреждая или замедляя дальнейшее развитие тромбоэмболического состояния. Действие гепарина продолжается примерно 1,5–4 час. Введенный гепарин разрушается ферментом крови, называемым *гепариназой*.

КУМАРИНЫ

Когда пациент принимает кумарины, например *варфарин*, уровни протромбина и факторов VII, IX и X, формируемых печенью, начинают снижаться, т.е. варфарин подавляет синтез данных факторов печенью путем торможения действия витамин К-эпоксидредуктазного комплекса 1, преобразующего неактивный витамин К в активный. В результате торможения уменьшается количество активной формы витамина К и факторы свертывания больше не карбоксилируются, т.е. становятся биологически неактивными. В течение нескольких дней резервы активных факторов свертывания в организме разрушаются и замещаются неактивными факторами. Факторы свертывания продолжают синтезироваться, но их свертывающая активность крови значительно снижена.

После введения эффективной дозы варфарина свертывающая активность крови снижается примерно до 50% нормы через 12 час и примерно до 20% нормы — через 24 час. Другими словами, процесс свертывания крови не блокируется немедленно, поскольку прежде должна произойти деградация активного протромбина и других факторов свертывания, уже присутствующих в плазме, на которые действует варфарин. Нормальное свертывание крови обычно восстанавливается через 1–3 сут после прекращения терапии кумаринами.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, НАХОДЯЩЕЙСЯ ВНЕ ТЕЛА

Извлеченная из тела и хранящаяся в стеклянной пробирке кровь в норме свертывается примерно через 6 мин; кровь, собираемая в *силиконовые контейнеры*, не свертывается в течение 1 час и более. Причина такой задержки заключается в том, что обработка поверхностей контейнеров силиконом предупреждает контактную активацию тромбоцитов и фактора XII — двух главных факторов, запускающих внутренний путь свертывания. И наоборот, необработанные стеклянные сосуды способствуют контактной активации тромбоцитов и фактора XII с последующим быстрым формированием сгустков.

Свертывание крови как вне, так и внутри тела можно предотвратить с помощью *гепарина*. Особенно часто гепарин используют при хирургических операциях с применением аппаратов искусственного кровообращения и «искусственная почка», где кровь должна неоднократно проходить через аппарат и возвращаться к человеку.

Разные вещества, *снижающие концентрацию ионов кальция* в крови, также можно использовать для предупреждения свертывания крови, находящейся *вне* тела. Например, смешивание образца крови с небольшим количеством растворимого соединения *оксалата* приводит к осаждению оксалата кальция из плазмы, настолько снижая концентрацию ионов кальция, что свертывание крови блокируется.

Любое вещество, связывающее ионы кальция крови, будет предотвращать свертывание крови. Особенно эффективным является добавление к крови отрицательно заряженных *ионов цитрата*, обычно в форме *натриевой, аммониевой или калиевой соли лимонной кислоты*. Ион цитрата объединяется с ионом кальция и образуется неионизированный кальций, в результате свертывание крови предотвращается в отсутствие ионов кальция. Цитратные антикоагулянты имеют важное преимущество перед оксалатными антикоагулянтами, поскольку оксалат токсичен для организма, а цитратные антикоагулянты в умеренных количествах можно вводить внутривенно. После введения ион цитрата в течение нескольких минут удаляется из крови печенью и превращается в глюкозу или непосредственно используется в качестве энергетического материала для метаболизма. Следовательно, 500 мл крови, свертываемость которой была заблокирована цитратом, обычно можно вливать реципиенту в течение нескольких минут без нежелательных последствий. Однако если печень повреждена или большое количество цитратной крови или плазмы вводят слишком быстро (в течение долей минуты), ион цитрата не удаляется достаточно быстро и значительно снижает количество ионов кальция в крови, что может привести к тетании и смерти от судорог.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

ВРЕМЯ КРОВОТЕЧЕНИЯ

При проколе кожи пальца или мочки уха остро заточенным предметом, например скарификатором, кровотечение обычно продолжается в течение 1–6 мин. Время в основном зависит от глубины раны и степени гиперемии пальца и мочки уха. Дефицит любого фактора свертывания, особенно тромбоцитов, может увеличить время кровотечения.

ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ

Для определения времени свертывания крови разработано много методов. Вот наиболее широко используемый способ. Кровь собирают в химически чистую стеклянную пробирку, которую затем наклоняют назад и вперед с промежутками примерно в 30 сек до тех пор, пока кровь не свернется. При определении таким способом время свертывания составляет 6–10 мин. Для более точного определения времени свертывания разработаны методы, при которых используют множество пробирок.

К сожалению, время свертывания крови широко варьирует в зависимости от метода измерения, поэтому данный показатель во многих клиниках больше не используют. Вместо этого измеряют концентрацию самих факторов свертывания с помощью сложных химических методов.

ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ И МЕЖДУНАРОДНОЕ НОРМАЛИЗОВАННОЕ ОТНОШЕНИЕ

Протромбиновое время — это показатель концентрации протромбина в крови. На **рис. 37–5** показана связь между концентрацией протромбина в крови и протромбиновым временем, которое определяют следующим способом.

К крови, взятой у больного, немедленно добавляют оксалат, поэтому протромбин не может превратиться в тромбин. Затем избыток ионов кальция и тканевого фактора быстро смешивают с оксалатной кровью. Избыток кальция ней-

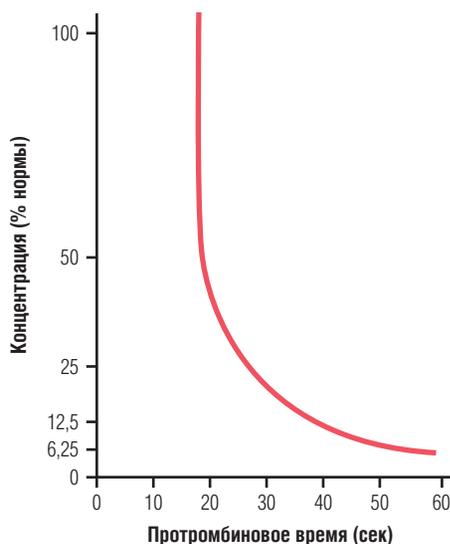


Рис. 37–5

Связь между концентрацией протромбина в крови и протромбиновым временем

трализирует эффект оксалата, а тканевой фактор активирует реакцию превращения протромбина в тромбин по внешнему пути свертывания крови. Время, необходимое для свертывания крови, называют *протромбиновым временем*. Уменьшение протромбинового времени связано в основном с концентрацией протромбина. Нормальное протромбиновое время составляет примерно 12 сек. В каждой лаборатории в зависимости от метода оценки протромбина в крови строят кривую, подобную кривой на **рис. 37–5**.

Показатели протромбинового времени могут значительно различаться даже у одного и того же человека при различной активности тканевого фактора и применения разных аналитических систем для выполнения теста. С целью стандартизации измерений протромбинового времени был введен показатель *международное нормализованное отношение* (МНО).

Для каждой партии тканевого фактора производитель определяет международный индекс чувствительности (МИЧ), который указывает на активность тканевого фактора по отношению к стандартизованному образцу. Показатель МИЧ обычно варьирует между 1,0 и 2,0. МНО равно отношению протромбинового времени данного человека ($PВ_{\text{тест}}$) к протромбиновому времени нормального контрольного образца ($PВ_{\text{норм}}$), возведенному в степень, равную МИЧ:

$$\text{МНО} = \left(\frac{PВ_{\text{тест}}}{PВ_{\text{норм}}} \right)^{\text{МИЧ}}.$$

Нормальные значения МНО у здорового человека находятся в диапазоне от 0,9 до 1,3. Высокий уровень МНО (например, 4,0 или 5,0) указывает на высокий риск кровотечения, тогда как низкий уровень МНО (например, 0,5) указывает на высокий риск тромбообразования. У пациентов, получающих варфарин, МНО обычно равно 2,0–3,0.

Тесты, подобные методу определения протромбинового времени и МНО, разработаны для

определения количества других факторов свертывания крови. В каждом из этих тестов к оксалатной крови сразу добавляют избыток ионов кальция и всех других факторов, *кроме тестируемого фактора*. Затем определяют время, необходимое для свертывания крови (так же, как это делают при определении протромбинового времени). При недостатке тестируемого фактора время свертывания удлинится. Это время можно потом использовать для количественного выражения концентрации фактора.

Литература

- Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 368:2113, 2013.
- Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 379:1447, 2012.
- Blomberg P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 5:15, 2014.
- Brass LF, Zhu L, Stalker TJ. Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *J Clin Invest* 115:3385, 2005.
- Crawley JT, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13:34, 2013.
- Fisher MJ. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Stroke* 44:3275, 2013.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 359:938, 2008.
- Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2507, 2007.
- He R, Chen D, He S. Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. *Thromb Res* 129:541, 2012.
- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 370:847, 2014.
- Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 364:861, 2011.
- Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med* 359:1261, 2008.
- Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:332, 2009.
- Schmaier AH. The elusive physiologic role of Factor XII. *J Clin Invest* 118:3006, 2008.
- Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 311:717, 2014.



VII

ЧАСТЬ

Дыхание

38	Легочная вентиляция
39	Легочное кровообращение, отек легких и плевральная жидкость
40	Физические основы газообмена, диффузия кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану
41	Транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью и тканевыми жидкостями
42	Регуляция дыхания
43	Дыхательная недостаточность: патофизиология, диагностика, оксигенотерапия



Легочная вентиляция

Задача дыхания — снабжение тканей кислородом и удаление из организма двуокиси углерода (CO_2). Направленный на выполнение этих целей процесс дыхания можно разделить на четыре главных компонента: (1) *легочная вентиляция*, т.е. поступление атмосферного воздуха в альвеолы легких и выведение его из альвеол обратно в атмосферу; (2) *диффузионный обмен кислорода (O_2) и двуокиси углерода* между альвеолами и кровью; (3) *транспорт кислорода и двуокиси углерода* кровью и жидкостями организма в клетки тканей и из них; (4) *регуляция легочной вентиляции* и других процессов дыхания. В этой главе речь пойдет о легочной вентиляции, а в следующих пяти главах — об остальных функциях

дыхания и физиологии некоторых отклонений в процессе дыхания.

МЕХАНИКА ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

МЫШЦЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РАСШИРЕНИИ И СЖАТИИ ЛЕГКИХ

Расширять и сжимать легкие можно двумя способами: (1) движением диафрагмы вниз и вверх, что удлиняет или укорачивает грудную клетку соответственно; (2) поднятием и опусканием ребер, что увеличивает или уменьшает переднезадний размер грудной клетки соответственно. Эти два способа показаны на **рис. 38–1**.

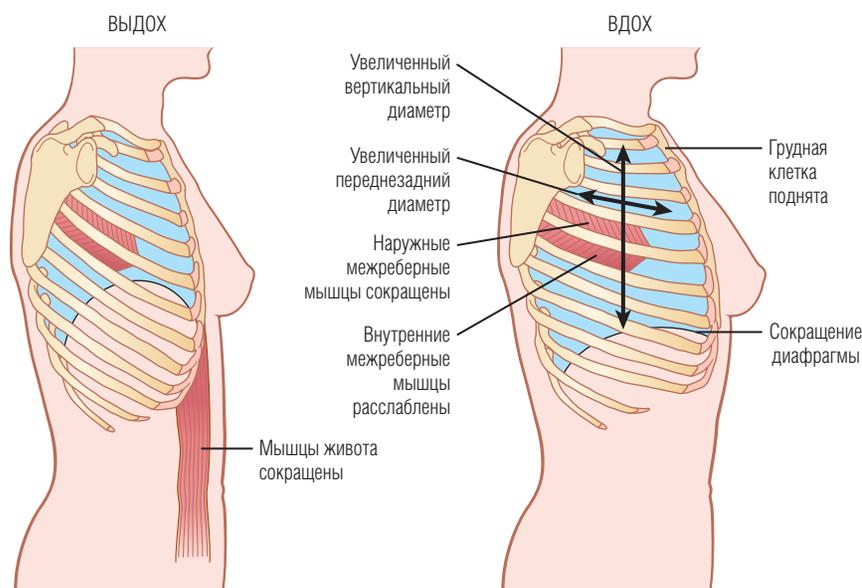


Рис. 38–1

Движения грудной клетки во время выдоха и вдоха (стрелки) и происходящие во время этого изменения диафрагмы, межреберных мышц и мышц живота

Нормальное спокойное дыхание совершается почти полностью первым способом, т.е. движением диафрагмы. Во время вдоха сокращение диафрагмы тянет за собой вниз нижние поверхности легких. Во время выдоха диафрагма расслабляется и, благодаря *эластическим силам легких* (см. далее), стенки грудной клетки и органы брюшной полости сжимают легкие и выдавливают из них воздух.

Однако при форсированном дыхании *эластические силы легких* оказываются недостаточно мощными для поддержания быстрого выдоха, и дополнительная мощность создается главным образом за счет сокращения *мышц живота*, что перемещает содержимое брюшной полости вверх к диафрагме и сжимает легкие.

Второй способ — поднятие грудной клетки, что расширяет легкие и позволяет грудине уйти назад ближе к позвоночнику (как правило, в состоянии покоя ребра наклонены вниз, это видно на **рис. 38–1** слева). При поднятии грудной клетки ребра располагаются почти горизонтально, при этом грудина движется вперед, удаляясь от позвоночника, что увеличивает переднезадний размер грудной клетки во время вдоха приблизительно на 20% по сравнению с таковым во время выдоха.

Мышцы, которые поднимают грудную клетку, называют *мышцами вдоха*, а мышцы, которые опускают грудную клетку, называют *мышцами выдоха*.

Наиболее важными мышцами, поднимающими грудную клетку, являются *наружные межреберные мышцы*. Им помогают: (1) *грудино-ключично-сосцевидные мышцы*, которые поднимают грудину; (2) *передние зубчатые мышцы*, которые поднимают большинство ребер; (3) *лестничные мышцы*, которые поднимают первые два ребра.

Среди мышц, опускающих грудную клетку вниз во время выдоха, основными являются: (1) *прямые мышцы живота*, которые мощно тянут нижние ребра вниз и одновременно вместе с другими мышцами живота придают содержимое брюшной полости вверх к диафрагме; (2) *внутренние межреберные мышцы*.

На **рис. 38–1** показан также механизм участия во вдохе и выдохе наружных и внутренних межреберных мышц.

Во время выдоха ребра направлены вниз, наружные межреберные мышцы растянуты вперед и вниз. При сокращении наружные межреберные мышцы подтягивают верхние ребра вперед по отношению к нижним ребрам, что приводит к поднятию ребер и способствует вдоху. Внутренние межреберные мышцы действуют как мышцы выдоха, т.к. они прикреплены к ребрам в обратном направлении и их сокращение вызывает противоположно направленное движение грудной клетки.

ДАВЛЕНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДВИЖЕНИЕ ВОЗДУХА В ЛЕГКИЕ И ИЗ НИХ

Легкие являются эластичной структурой, которая при отсутствии силы, поддерживающей ее в растянутом состоянии, спадается как воздушный шар и выдавливает весь содержащийся в ней воздух через трахею. При этом не существует никаких соединяющих легкие и стенки грудной клетки структур, кроме тех, которые прикрепляют их ворота к средостению (средняя часть грудной полости). Таким образом, легкие «плавают» в грудной полости, окруженные тонким слоем *плевральной жидкости*, которая облегчает их движение в полости.

Постоянное всасывание избытка жидкости в лимфатические сосуды создает слабое присасывание висцеральной поверхности плевральной листка легких к париетальному листку плевры стенки грудной полости, поэтому легкие как бы прилипают к грудной стенке и при ее расширении и сужении могут свободно скользить по ее внутренней поверхности.

Плевральное давление и его изменения во время дыхания.

Плевральное давление — это давление жидкости в узкой щели между легочным и париетальным листками плевры. Ранее было сказано, что в норме существует слабое присасывание листков плевры друг к другу, т.е. давление является слабо *отрицательным*. В начале вдоха нормальное плевральное давление составляет около -5 см вод. ст., при таком давлении легкие остаются открытыми в покое. При нормальном вдохе расширение грудной клетки тянет за собой и легкие, и развивается несколько большее отрицательное давление — около $-7,5$ см вод. ст.

На **рис. 38–2** показаны соотношения между плевральным давлением и изменениями легочного объема. На нижнем графике видно, что при вдохе отрицательное давление внутри плевральной полости увеличивается от -5 до $-7,5$ см вод. ст., а на верхнем графике видно увеличение легочного объема на 0,5 л. Во время выдоха события развиваются в обратном направлении.

Альвеолярное давление. Давление воздуха внутри альвеол называют *альвеолярным давлением*. При открытой гортани и отсутствии движения воздуха к легким или от них давление во всех частях дыхательных путей вплоть до альвеол одинаково и равняется атмосферному давлению, которое считается нулевым уровнем давления в дыхательных путях, т.е. равным 0 см вод. ст.

Во время вдоха воздух начинает входить в альвеолы только после того, как давление в альвеолах становится несколько ниже атмосферного давления (ниже нуля). На второй кривой (альвеолярное давление) на **рис. 38–2** видно, что во время нормального вдоха альвеолярное дав-

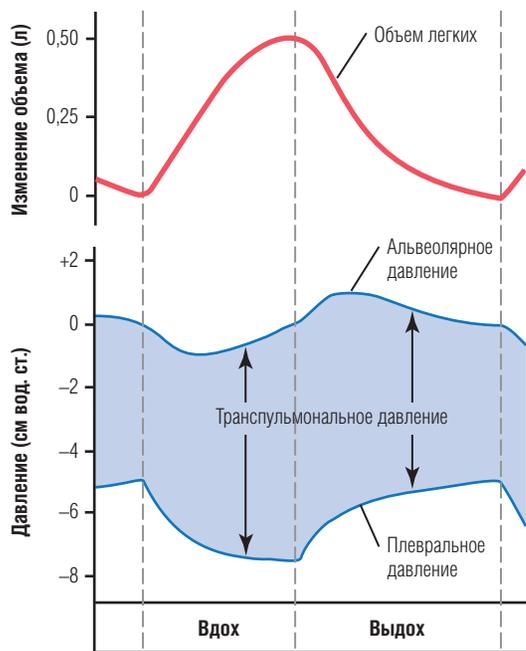


Рис. 38-2

Колебания значений легочного объема, альвеолярного давления, плеврального давления и транспульмонального давления во время нормального дыхания

ление снижается примерно до -1 см вод. ст. Этого небольшого отрицательного давления достаточно для того, чтобы в легкие во время спокойного вдоха за 2 сек вошло 0,5 л воздуха.

Во время выдоха альвеолярное давление повышается примерно до $+1$ см вод. ст., при этом за 2–3 сек выдоха из легких выходит 0,5 л воздуха.

Транспульмональное давление. Разницу между альвеолярным давлением и плевральным давлением называют *транспульмональным давлением* (см. рис. 38-2). Транспульмональное давление является мерой эластических сил в легких, стремящихся к уменьшению легочного объема в любой фазе дыхания. Это давление называют *давлением эластической отдачи*.

Податливость легких

Величину, на которую легкие растягиваются в ответ на каждую единицу увеличения транспульмонального давления (если для достижения равновесия есть достаточно времени), называют *податливостью легких*. У здорового взрослого человека податливость обоих легких составляет примерно 200 мл воздуха на 1 см вод. ст. транспульмонального давления. Таким образом, каждый раз, когда это давление увеличивается на 1 см вод. ст., через 10–20 сек легочный объем увеличивается на 200 мл.

Диаграмма податливости легких. На рис. 38-3 показана диаграмма соотношения изменений легочно-

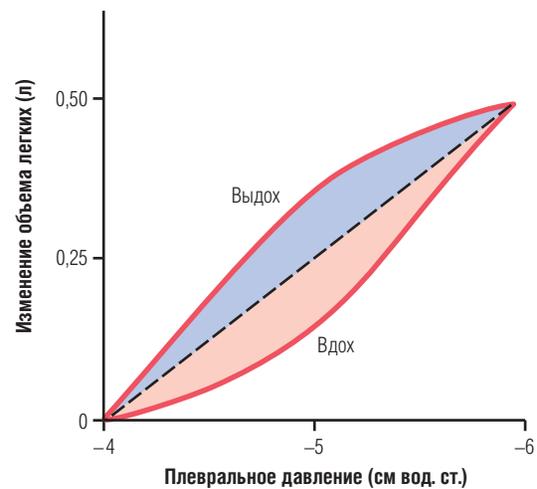


Рис. 38-3

Диаграмма податливости легких у здорового человека. Показаны изменения легочного объема и плеврального давления

го объема и изменений плеврального давления, что, в свою очередь, изменяет транспульмональное давление. Обратите внимание, что эти соотношения во время вдоха отличаются от таковых во время выдоха. Каждая кривая регистрируется при изменении плеврального давления на небольшую величину после установления легочного объема на постоянном для этого изменения уровне. Эти кривые называют, соответственно, *кривой инспираторной податливости* и *кривой экспираторной податливости*, а всю диаграмму — *диаграммой податливости легких*.

Характер кривой податливости определяется главным образом эластическими силами легких, которые разделяют на: (1) *эластическую силу легочной ткани*; (2) *эластическую силу поверхностного натяжения слоя жидкости на внутренней поверхности стенок альвеол* и других дыхательных путей легких.

Эластическая сила легочной ткани определяется в основном волокнами *эластина* и *коллагена*, вплетенными в паренхиму легких. В спавшихся легких эти волокна находятся в эластически сокращенном и скрученном состоянии, но, когда легкие расширяются, они растягиваются и расправляются, при этом удлиняются и развивают все большую эластическую силу.

Эластическая сила поверхностного натяжения является намного более сложной. Значение поверхностного натяжения показано на рис. 38-4, где сравниваются диаграммы податливости легких в случаях наполнения их солевым раствором и воздухом. При наполнении легких воздухом в альвеолах есть поверхность раздела между альвеолярной жидкостью и воздухом. В случае наполнения легких солевым раствором поверхности раздела нет, и поэтому отсутствует влияние эластической силы поверхностного натяже-

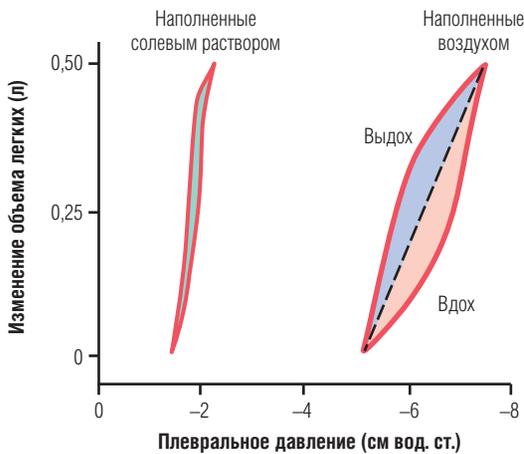


Рис. 38–4

Диаграммы податливости легких, наполненных солевым раствором, и легких, наполненных воздухом, когда альвеолярное давление остается равным атмосферному (0 см вод. ст.), а плевральное давление меняется, чтобы изменить транспульмональное давление

ния — в наполненных солевым раствором легких действует только эластическая сила легочной ткани.

Для растяжения наполненных воздухом легких понадобится транспульмональное давление, примерно в 3 раза превышающее необходимое для расширения наполненных солевым раствором легких. Можно сделать вывод, что эластическая сила легочной ткани, обуславливающая спадение наполненных воздухом легких, составляет только 1/3 всех эластических сил легких, в то время как эластическая сила поверхностного натяжения на границе жидкости и воздуха в альвеолах создает оставшиеся 2/3.

Эластическая сила поверхностного натяжения на границе жидкости и воздуха значительно увеличивается, когда в альвеолярной жидкости отсутствует особое вещество, называемое сурфактантом.

Сурфактант, поверхностное натяжение и спадение альвеол

Принцип поверхностного натяжения. Молекулы воды на поверхности водной среды, граничащей с воздухом, имеют между собой особо прочную связь. В результате такая поверхность воды всегда стремится к сокращению. Именно это явление формирует дождевые капли: в них образуется плотная стягивающая мембрана из молекул воды по всей поверхности дождевой капли.

Посмотрим на данную закономерность с обратной стороны и постараемся понять, что происходит на внутренних поверхностях альвеол. Здесь поверхность жидкости также стремится к сокращению. Появляется тенденция к выжиманию воздуха из альвеол к бронхам, в результате альвеолы начинают спадаться, и в легких об-

разуется сила сокращения, которую называют эластической силой поверхностного натяжения.

Сурфактант и его влияние на поверхностное натяжение.

Сурфактант — это поверхностно активное вещество, которое значительно уменьшает поверхностное натяжение воды. Сурфактант секретруется специальными эпителиальными клетками, которые составляют около 10% площади поверхности альвеол. Эти клетки называют альвеолярными эпителиальными клетками второго типа. Они являются гранулярными клетками, т.к. содержат липидные включения, которые в составе сурфактанта секретуются в альвеолы.

Сурфактант представляет собой смесь из нескольких фосфолипидов, белков и ионов. Самые важные составляющие сурфактанта — фосфолипид *дипальмитоилфосфатидилхолин*, *аполиптопротеины* и *ионы кальция* (Ca^{2+}). Поверхностное натяжение снижают именно дипальмитоилфосфатидилхолин и некоторые менее важные фосфолипиды. При этом в жидкости, покрывающей поверхность альвеол, растворяется только часть молекулы, а остальная часть распределяется по поверхности воды в альвеоле. Поверхностное натяжение такой поверхности составляет от 1/12 до 1/2 по сравнению с таковым чистой воды.

Количественные соотношения поверхностного натяжения для разных жидкостей выглядят примерно так: чистая вода — 72 дин/см, нормальная альвеолярная жидкость без сурфактанта — 50 дин/см, нормальная альвеолярная жидкость, содержащая нормальное количество сурфактанта, — от 5 до 30 дин/см.

Давление в закрытых альвеолах, вызванное поверхностным натяжением.

Когда дыхательные пути, идущие от легочных альвеол, закрыты, поверхностное натяжение в альвеолах обуславливает их спадение. Вследствие этого в альвеолах появляется положительное давление, действие которого направлено на выталкивание воздуха. Величину такого давления в альвеоле можно вычислить по формуле:

$$\text{Давление} = \frac{2 \times \text{Поверхностное натяжение}}{\text{Радиус альвеолы}}$$

Для альвеолы среднего размера, имеющей радиус около 100 мкм и высланной нормальным количеством сурфактанта, давление равно около 4 см вод. ст. Если альвеола была бы выслана слоем чистой воды без сурфактанта, расчетное давление составляло бы около 18 см вод. ст., т.е. в 4,5 раза больше. Отсюда видно, насколько важным является сурфактант для снижения поверхностного натяжения в альвеолах и, следовательно, для снижения усилия, которое потребуется от дыхательных мышц для растяжения легких.

Влияние радиуса альвеолы на вызванное поверхностным натяжением давление. Из приведенной формулы следует, что давление, возникающее в альвеоле вследствие поверхностного натяжения, обрат-

но пропорционально величине радиуса альвеолы, т.е. чем меньше альвеола, тем больше давление, вызванное поверхностным натяжением. Таким образом, если радиус альвеолы окажется в 2 раза меньше нормы (50 мкм вместо 100), давление увеличивается в 2 раза. Особое значение это имеет для недоношенных новорожденных, у которых радиус альвеол составляет менее 25% таковых у взрослых. Обычно секреция сурфактанта в альвеолах начинается на 6–7 мес внутриутробного развития, иногда даже позднее этого срока, поэтому у многих недоношенных детей на момент рождения в альвеолах еще нет сурфактанта или его очень мало, в результате их легкие имеют высокую тенденцию к спадению (иногда в 6–8 раз больше, чем у здорового взрослого). Такое состояние называют *респираторным дистресс-синдромом новорожденных*. Без интенсивной терапии (длительного искусственного дыхания под положительным давлением) такое состояние приводит к летальному исходу.

ВЛИЯНИЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ НА РАСТЯЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

До сих пор мы говорили только о растяжении самих легких, не учитывая при этом влияние грудной клетки. Грудная клетка имеет вязко-эластические характеристики, сходные с таковыми легких, поэтому для ее расширения также необходимо мышечное усилие.

Податливость системы грудная клетка — легкие

Податливость всей легочной системы (грудной клетки и легких) измеряют у полностью расслабленного человека. Для этого в легкие подают воздух малыми порциями, регистрируя легочный объем и давление в легких. Для наполнения легочной системы нужно давление примерно в 2 раза большее, чем для наполнения этих же легких после их извлечения из грудной клетки. Таким образом, податливость самих легких равна 200 мл/см, а податливость системы грудная клетка — легкие составляет 110 мл/см вод. ст. При растяжении легких до большого объема либо сдавлении их до малого объема ограничения со стороны грудной клетки становятся крайне существенными. Вблизи данных границ податливость системы грудная клетка — легкие может быть менее 20% податливости одних легких.

Работа при дыхании

Мы уже обсуждали, что во время нормального спокойного дыхания сокращение дыхательных мышц происходит во время вдоха; выдох является почти исключительно пассивным процессом, который обеспечивается эластическими силами легких и грудной клетки. Таким образом, в покое дыхательные мышцы в нормальных условиях «работают» только для вдоха и в выдохе не участвуют.

Работа при вдохе бывает трех видов: (1) для расширения легких и направленной против эластических сил легких и грудной клетки — *работа податливости*, или *эластическая работа*; (2) для преодоления вязкости легких и структур стенок грудной клетки — *работа против сопротивления ткани*; (3) для преодоления сопротивления дыхательных путей к движению воздуха в легкие — *работа для преодоления сопротивления дыхательных путей*.

Энергия, необходимая для дыхания. Во время нормального спокойного дыхания на легочную вентиляцию затрачивается только 3–5% всех энергозатрат тела. Однако во время тяжелой физической работы энергозатраты могут увеличиваться в 50 раз, особенно если наблюдается некоторое повышение сопротивления дыхательных путей или уменьшение податливости легких. В связи с этим способность организма человека обеспечивать энергией дыхательный процесс является одним из наиболее важных факторов, лимитирующих интенсивность выполняемой работы.

ЛЕГОЧНЫЕ ОБЪЕМЫ И ЕМКОСТИ

СПИРОМЕТРИЯ — РЕГИСТРАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГОЧНОГО ОБЪЕМА

Одним из методов изучения легочной вентиляции является *спирометрия* — регистрация объема воздуха, поступающего в легкие и выходящего из них. На **рис. 38–5** показан типичный простой спирометр. Он состоит из цилиндра, подвешенного над объемом с водой и уравновешенного гирей. В цилиндре содержится газ для дыхания, обычно это воздух или кислород; цилиндр с помощью трубки соединен с мундштуком. При дыхании газом из цилиндра через мундштук цилиндр поднимается и опускается, и эти движения записываются на движущейся бумажной ленте.

На **рис. 38–6** показана спирограмма, на которой записаны изменения легочного объема при

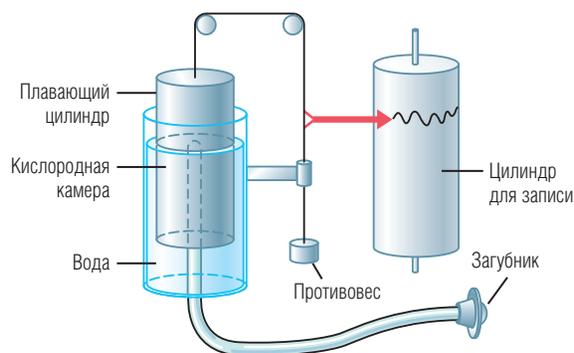


Рис. 38–5

Спирометр

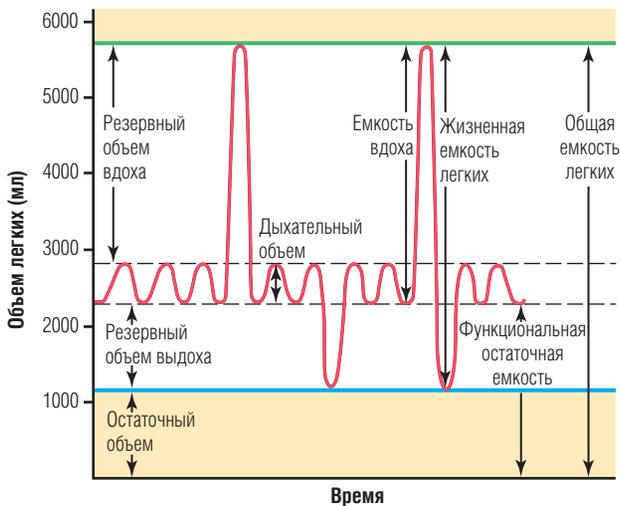


Рис. 38–6

Диаграмма максимальных дыхательных экскурсий во время спокойного дыхания, максимального вдоха (зеленая линия) и максимального выдоха (голубая линия)

разных условиях дыхания. В целях упрощения описания легочной вентиляции содержащийся в легких воздух разделен на 4 объема и 4 емкости, имеющих среднюю для молодого здорового мужчины величину. В табл. 38–1 приведены средние величины этих показателей.

Легочные объемы

На рис. 38–6 слева перечислены четыре легочных объема, которые в сумме равняются максимально возможному объему при растяжении легких. Эти четыре легочных объема характеризуются следующим образом.

1. **Дыхательный объем** — объем воздуха, вдыхаемый и выдыхаемый при каждом нормальном дыхании (у молодого здорового мужчины — около 500 мл).

Табл. 38–1

Усредненные значения легочных объемов и емкостей для молодого здорового мужчины

Легочные объемы и емкости	Нормальные значения (мл)
Объемы	
Дыхательный объем	500
Резервный объем вдоха	3000
Резервный объем выдоха	1100
Остаточный объем	1200
Емкости	
Емкость вдоха	3500
Функциональная остаточная емкость	2300
Жизненная емкость легких	4600
Общая емкость легких	5800

2. **Резервный объем вдоха** — дополнительный объем воздуха, который можно вдохнуть сверх нормального дыхательного объема, если сделать максимально форсированный вдох (как правило, около 3000 мл).
3. **Резервный объем выдоха** — максимальный дополнительный объем воздуха, который можно выдохнуть после спокойного выдоха (обычно около 1100 мл).
4. **Остаточный объем** — объем воздуха, который остается в легких после самого сильного выдоха (обычно 1200 мл).

Легочные емкости

При описании легочного цикла иногда возникает необходимость изучить изменения двух или более объемов вместе. Такие комбинации называют *легочными емкостями*. На рис. 38–6 справа перечислены четыре важные легочные емкости.

1. **Емкость вдоха**, которая равняется сумме дыхательного объема и резервного объема вдоха. Это объем воздуха (около 3500 мл), который человек вдыхает после нормального выдоха при максимальном расправлении легких.
2. **Функциональная остаточная емкость**, которая равняется сумме резервного объема выдоха и остаточного объема. Это объем воздуха, который остается в легких после нормального выдоха (около 2300 мл).
3. **Жизненная емкость легких** равняется сумме резервного объема вдоха, дыхательного объема и резервного объема выдоха. Это максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимального вдоха (около 4600 мл).
4. **Общая емкость легких** — максимальный объем, которого можно достичь при максимальном возможном растяжении легких (приблизительно 5800 мл); она равняется сумме жизненной емкости легких и остаточного объема.

У женщин все показатели легочных объемов и емкостей обычно на 20–25% меньше, чем у мужчин. У людей крупного и атлетического телосложения данные показатели всегда больше, чем у людей маленького роста и астенического телосложения.

СОКРАЩЕНИЯ И СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ

Спирометрия является только одним из измерительных методов, которые ежедневно использует пульмонолог. Многие из этих методов основаны на математических действиях. В целях упрощения расчетов и представления данных о функциях легких был принят ряд сокращений и символов. Наиболее важные из них приведены в табл. 38–2. Далее предлагаем ряд простых мате-

Табл. 38–2

Сокращения и символы, используемые в исследованиях функций легких

C	податливость
CaO ₂	концентрация кислорода в артериальной крови
C \bar{V} O ₂	концентрация кислорода в смешанной венозной крови
DL _{CO}	диффузионная емкость легких для окиси углерода
DL _{O₂}	диффузионная емкость легких для кислорода
ERV	резервный объем выдоха
FRC	функциональная остаточная емкость
IC	емкость вдоха
IRV	резервный объем вдоха
P _{aCO₂}	парциальное давление двуокиси углерода в артериальной крови
P _{ACO₂}	парциальное давление двуокиси углерода в альвеолярном воздухе
P _{AH₂O}	парциальное давление воды в альвеолярном воздухе
P _{alv}	альвеолярное давление
P _{aO₂}	парциальное давление кислорода в артериальной крови
P _{AO₂}	парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе
P _B	давление атмосферного воздуха
P _{CO₂}	парциальное давление двуокиси углерода
P _{N₂}	парциальное давление азота
P _{O₂}	парциальное давление кислорода
P _{pl}	плевральное давление
Q̇	сердечный выброс
R	дыхательный коэффициент
R _{AW}	сопротивление дыхательных путей току воздуха при вдохе
RV	остаточный объем
SaO ₂	процент насыщения (сатурация) гемоглобина кислородом в артериальной крови
So ₂	процент насыщения (сатурация) гемоглобина кислородом
TLC	общая емкость легких
V _A	объем альвеолярного воздуха
Ḃ _A	альвеолярная вентиляция в минуту
VC	жизненная емкость
Ḃ _{CO}	объем поглощенной окиси углерода в минуту
Ḃ _{CO₂}	объем выделенной двуокиси углерода в минуту
V _D	объем газа в мертвом пространстве
Ḃ _E	объем выдыхаемого газа в минуту
Ḃ _I	объем вдыхаемого газа в минуту
Ḃ _S	шунтирующий поток
V _T	дыхательный объем
Ḃ _{O₂}	объем поглощенного кислорода в минуту

матических упражнений по соотношениям легочных объемов и емкостей; студенту следует их обдумать и подтвердить.

$$\begin{aligned} VC &= IRV + V_T + ERV \\ VC &= IC + ERV \\ TLC &= VC + RV \\ TLC &= IC + FRC \\ FRC &= ERV + RV \end{aligned}$$

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ ЕМКОСТИ, ОСТАТОЧНОГО ОБЪЕМА И ОБЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ЕМКОСТИ МЕТОДОМ РАЗВЕДЕНИЯ ГЕЛИЯ

Функциональная остаточная емкость, равная объему воздуха, который остается в легких после каждого нормального выдоха, имеет важное значение для функций легких. Величина функциональной остаточной емкости на фоне некоторых болезней легких значительно меняется, поэтому часто возникает необходимость измерения этого показателя.

Функциональную остаточную емкость спирометром напрямую не измеряют, т.к. оставшийся в легких воздух невозможно выдохнуть в спирометр, а этот объем представляет собой около 50% остаточного объема. Для измерения функциональной остаточной емкости используют непрямую спирометрию, а именно *метод разведения гелия*.

Спирометр с известным объемом наполняют воздухом, смешанным с известным количеством гелия. До подключения к спирометру исследуемый делает нормальный выдох, после чего объем оставшегося в легких воздуха равен функциональной остаточной емкости. После выдоха исследуемый начинает дышать из спирометра. Гелий из спирометра смешивается с газами, содержащимися в функциональной остаточной емкости. В результате ее объем можно вычислить, исходя из степени разведения гелия с помощью формулы:

$$FRC = \left(\frac{C_{iHe}}{C_{fHe}} - 1 \right) V_{iSpir},$$

где FRC — функциональная остаточная емкость; C_{iHe} — начальная концентрация гелия в спирометре; C_{fHe} — конечная концентрация гелия в спирометре; V_{iSpir} — начальный объем спирометра.

После вычисления FRC можно определить остаточный объем (RV) путем вычитания из FRC измеренного при обычной спирометрии резервного объема выдоха (ERV). Можно также определить общую емкость легких (TLC), прибавив к FRC емкость вдоха (IC), т.е.

$$RV = FRC - ERV \text{ и } TLC = FRC + IC.$$

МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ ДЫХАНИЯ

Общее количество нового воздуха, входящего в дыхательные пути за каждую минуту, называют *минутным объемом дыхания*. Он равняется произведению *дыхательного объема на частоту дыхания в минуту*. В норме дыхательный объем составляет около 500 мл, частота дыхания — около 12 раз в минуту, следовательно, *минутный объем дыхания* — около 6 л/мин. Человек в течение короткого периода времени может жить при минутном объеме дыхания около 1,5 л/мин и частоте дыхания 2–4 раза в минуту. Иногда частота дыхания может увеличиться до 40–50 раз в минуту, а дыхательный объем у молодого мужчины может достигать примерно 4600 мл. При этом минутный объем дыхания может оказаться больше 200 л/мин, что более чем в 30 раз выше нормы. Большинство людей не способны поддерживать эти показатели даже на уровне 50–75% приведенных значений в течение более 1 мин.

АЛЬВЕОЛЯРНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ

Главной задачей легочной вентиляции является постоянное обновление воздуха в газообменных зонах легких, где воздух находится недалеко от легочных капилляров, наполненных кровью. К таким зонам относятся альвеолы, альвеолярные мешочки, альвеолярные протоки и дыхательные бронхиолы. Количество нового воздуха, достигающего этих зон за минуту, называют *альвеолярной вентиляцией*.

МЕРТВОЕ ПРОСТРАНСТВО И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА АЛЬВЕОЛЯРНУЮ ВЕНТИЛЯЦИЮ

Некоторое количество вдыхаемого человеком воздуха не доходит до газообменных зон, а просто наполняет дыхательные пути — нос, носоглотку и трахею, где газообмена нет. Этот объем воздуха называют *воздухом в мертвом пространстве*, т.к. он не участвует в газообмене.

При выдохе воздух, наполняющий мертвое пространство, выдыхается первым — до того, как в атмосферу возвращается воздух из альвеол, поэтому мертвое пространство является дополнительным элементом при удалении выдыхаемого воздуха из легких.

Измерение объема мертвого пространства. Приведем простой способ измерения объема мертвого пространства. Испытуемый делает резкий глубокий вдох чистым кислородом (100% O₂), наполняя им все мертвое пространство. Кислород смешивается с альвеолярным воздухом, но не заменяет его полностью. После этого испытуемый делает выдох через нитрометр, который сразу воспроизводит кривую изменения концентрации азота

(рис. 38–7). Первая порция выдыхаемого воздуха состоит из воздуха, который находился в мертвом пространстве дыхательных путей, где он был полностью заменен кислородом, поэтому в первой части записи присутствует только кислород и концентрация азота равна нулю. Когда до нитрометра начинает доходить альвеолярный воздух, концентрация азота резко возрастает, потому что содержащий большое количество азота альвеолярный воздух начинает смешиваться с воздухом из мертвого пространства. С выходом все большего количества выдыхаемого воздуха из дыхательных путей вымывается весь воздух, находившийся в мертвом пространстве, и остается только альвеолярный воздух, поэтому концентрация азота на правой части записи вырисовывается как плато на уровне содержания его в альвеолярном воздухе. Серая область на рисунке представляет собой воздух, который не содержит азота и является мерой объема воздуха в мертвом пространстве. Для точного измерения используют следующее уравнение:

$$V_D = \frac{\text{Серая область} \times V_E}{\text{Розовая область} + \text{Серая область}},$$

где V_D — воздух в мертвом пространстве; V_E — общий объем выдыхаемого воздуха.

Для примера: пусть площадь серой области на графике составляет 30 см², розовой области — 70 см², а общий объем выдоха — 500 мл. Мертвое пространство в этом случае равно:

$$30 : (30 + 70) \times 500 = 150 \text{ мл.}$$

Нормальный объем воздуха в мертвом пространстве.

Нормальный объем воздуха в мертвом пространстве у молодого мужчины составляет около 150 мл. С возрастом эта цифра немного увеличивается.

Анатомическое мертвое пространство и физиологическое мертвое пространство. Приведенный ранее способ измерения мертвого пространства позволяет измерить все пространство системы дыхания, где

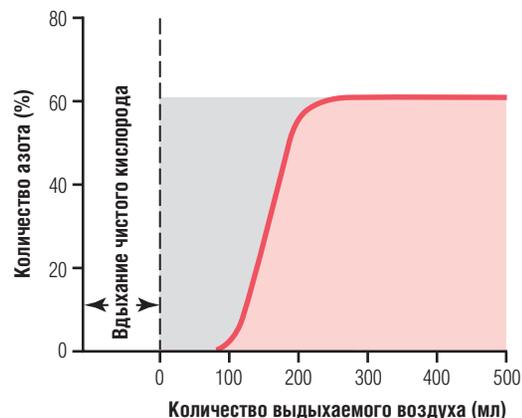


Рис. 38–7

Изменения концентрации азота в выдыхаемом воздухе после предварительного однократного вдоха чистого кислорода

нет альвеол и расположенных около них зон газообмена. Это пространство называют *анатомическим мертвым пространством*. Однако иногда некоторые из альвеол не функционируют или функционируют частично из-за отсутствия или уменьшения кровотока в близлежащих капиллярах. С функциональной точки зрения эти альвеолы также представляют собой мертвое пространство, но его называют *физиологическим мертвым пространством*. У здорового человека анатомическое и физиологическое пространства практически равны, однако, если у человека в некоторых участках легких часть альвеол не функционирует или функционирует не полностью, объем физиологического мертвого пространства может оказаться в 10 раз больше анатомического, т.е. 1–2 л. Эти проблемы будут рассматриваться далее в связи с газообменом в легких (см. главу 40) и некоторыми болезнями легких (см. главу 43).

ВЕЛИЧИНА АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Объем альвеолярной вентиляции в минуту — это общий объем воздуха, который за минуту входит в альвеолы и прилегающие к ним зоны газообмена. Он равен частоте дыхания, умноженной на количество воздуха, входящего в эти зоны с каждым вдохом:

$$\dot{V}_A = \text{Freq} \times (V_T - V_D),$$

где \dot{V}_A — объем альвеолярной вентиляции в минуту; Freq — частота дыхания в минуту; V_T — дыхательный объем; V_D — объем физиологического мертвого пространства.

Таким образом, при нормальном дыхательном объеме (500 мл), нормальном объеме мертвого пространства (150 мл) и частоте дыхания 12 раз в минуту альвеолярная вентиляция равна $12 \times (500 - 150)$, или 4200 мл/мин.

Альвеолярная вентиляция является одним из главных факторов, определяющих величину концентраций кислорода и двуокиси углерода в альвеолах, поэтому почти во всех обсуждениях газообмена в главах, посвященных дыхательной системе, придается особое значение альвеолярной вентиляции.

ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Трахея, бронхи и бронхиолы

На рис. 38–8 показаны дыхательные пути, по которым воздух проводится к легким по трахее, бронхам и бронхиолам.

Одним из самых важных условий функционирования дыхательных путей является их содержание в открытом виде, чтобы воздух мог

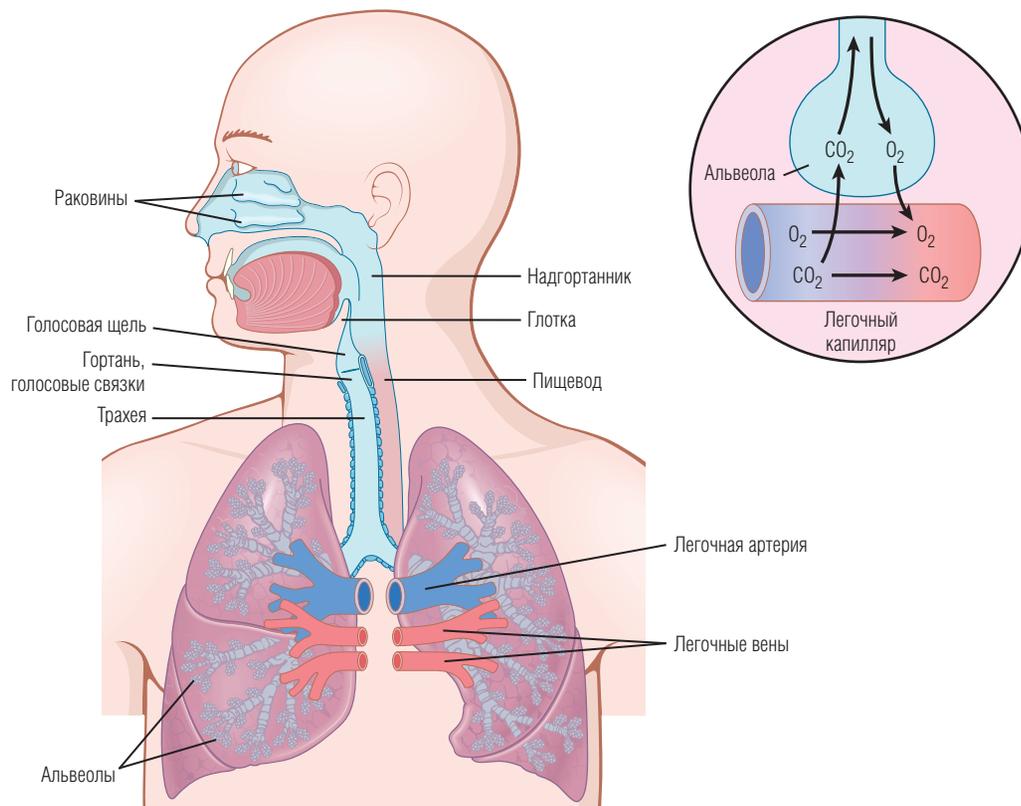


Рис. 38–8

Дыхательные пути

беспрепятственно входить в альвеолы и выходить из них. Для предотвращения спадения трахеи в ней находится большое количество хрящевых кругов, занимающих около 5/6 окружности трахеи. Наличие в стенках бронхов менее изогнутых хрящевых пластинок придает бронхам значительную ригидность, но в то же время позволяет легким в достаточной степени растягиваться и сокращаться. Размеры этих пластинок в последующих генерациях бронхов становятся все меньше, и в бронхиолах диаметром менее 1,5 мм их обычно уже нет. Спадение бронхиол не предотвращается ригидностью их стенок. Вместо этого они растягиваются тем же транспульмональным давлением, которое расширяет альвеолы, поэтому при растяжении альвеол бронхиолы также расширяются, но несколько меньше.

Мышечная стенка бронхов и бронхиол и контроль над ней. Все свободные от хрящевых пластинок части стенок трахеи и бронхов состоят в основном из гладких мышц. Стенки бронхиол состоят почти полностью из гладких мышц, за исключением самых конечных бронхиол, которые называют дыхательными бронхиолами. Стенки последних состоят главным образом из легочного эпителия, фиброзной ткани под ним и немногих волокон гладкой мышцы. Многие обструктивные болезни легких возникают в результате сужения мелких бронхов и более широких бронхиол, часто — из-за избыточного сокращения гладких мышц.

Сопротивление току воздуха в бронхиальном дереве.

При нормальных условиях дыхания воздух проходит через дыхательные пути так легко, что для обеспечения достаточного потока воздуха при спокойном дыхании между давлением в альвеолах и атмосферой достаточно градиента величины менее 1 см вод. ст. Сопротивление току воздуха оказывается наибольшим не в маленьких терминальных бронхиолах, а в некоторых более широких бронхиолах и бронхах вблизи трахеи. Причиной такого высокого сопротивления является малое количество широких бронхов по сравнению с 65 000 терминальных бронхиол, через каждую из которых должно пройти только небольшое количество воздуха.

При заболеваниях малые бронхиолы нередко имеют гораздо большее значение для сопротивления дыхательных путей, поскольку легко закрываются: (1) сокращением мышц в их стенках; (2) накоплением воды в стенках; (3) слизью, накопившейся в просвете бронхиол.

Нервный контроль и местный контроль мышц бронхов. Контроль бронхиол со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы является относительно слабым, т.к. в центральных части легких входит мало симпатических нервных волокон. Однако бронхиальное дерево находится под сильным влиянием *норадреналина* и *адреналина*, появляющихся в крови после симпатической стимуляции мозгового вещества надпочечников. Оба гормона (особенно адреналин из-за большего влияния его на β -адренергические рецепторы) вызывают расширение бронхиального дерева.

Парасимпатическое сокращение бронхиол. Некоторые идущие от блуждающих нервов парасимпатические нервные волокна проникают в паренхиму легких. Эти нервы секретируют *ацетилхолин*, а активация нервов вызывает сокращение бронхиол от слабой до умеренной степени. Если какая-нибудь болезнь легких, например астма, уже вызвала сокращение бронхов, то накладываемая на это стимуляция парасимпатических нервов часто приводит к ухудшению состояния. В таких случаях применение веществ, блокирующих действие ацетилхолина, например *атропина*, может расслабить стенки дыхательных путей и устранить обструкцию.

Иногда парасимпатические нервы активируются рефлексом, возникающими в легких. Большинство рефлексов вызывается раздражением эпителия дыхательных путей вредными газами, порошками, дымом или бронхиальной инфекцией. Сократительный рефлекс бронхов часто возникает при окклюзии малых легочных артерий микроэмболами.

Сокращение бронхиол могут вызвать местные секреторные факторы. Часто некоторые вещества, которые образуются в самих легких, активно влияют на сокращение бронхиол. Наиболее важными из них являются *гистамин* и *медленно действующая анафилактическая субстанция*. Оба вещества высвобождаются в легких из *тучных клеток* при разных аллергических реакциях, особенно вызванных цветочной пылью, содержащейся в воздухе. Гистамин и медленно действующая анафилактическая субстанция играют ключевую роль в развитии обструкции дыхательных путей при аллергической астме (прежде всего это относится к медленно действующей анафилактической субстанции).

Раздражители, которые вызывают парасимпатические сократительные рефлекс в дыхательных путях (дым, порошки, двуокись серы и кислотные составляющие смога), могут действовать непосредственно на ткани легких, вызывая местные (не нервного происхождения) реакции, ведущие к обструктивному сокращению дыхательных путей.

Выстилаящая дыхательные пути слизистая оболочка и роль ее ресничек в очищении дыхательных путей

Внутренняя поверхность всех дыхательных путей (от носа до конечных бронхиол) покрыта слоем слизи, которая поддерживает эту поверхность во влажном состоянии. Слизь вырабатывается слизистыми клетками, расположенными в слизистой оболочке дыхательных путей, и частично — маленькими железами, расположенными под слизистой оболочкой. Помимо увлажнения поверхностей слизь улавливает маленькие частицы из вдыхаемого воздуха до попадания в альвеолы. Сама слизь удаляется из дыхательных путей следующим образом.

Вся поверхность дыхательных путей как в носу, так и в нижних дыхательных путях до терминальных бронхиол выстлана ресничным эпителием, на каждой клетке которого расположено

около 200 ресничек. Эти реснички постоянно колеблются с частотой 10–20 раз в секунду (см. главу 2), и их «удар» всегда направлен к глотке, т.е. «удар» ресничек в легких направлен вверх, а в носу — вниз. Постоянное движение ресничек заставляет слой слизи медленно, со скоростью несколько миллиметров в минуту, двигаться по направлению к глотке. Там слизь и содержащиеся в ней частицы или проглатываются, или удаляются при кашле.

Кашлевый рефлекс. Бронхи и трахея настолько чувствительны к легкому прикосновению, что даже очень маленькие чужеродные тела или другие раздражители возбуждают кашлевый рефлекс. Гортань и бифуркация (место разделения трахеи на бронхи) обладают особо высокой чувствительностью, а конечные бронхиолы и даже альвеолы чувствительны к едким химическим раздражителям, например к газообразному диоксиду серы или хлору. Аfferентные нервные импульсы из дыхательных путей передаются по блуждающим нервам в продолговатый мозг.

В нервных центрах продолговатого мозга генерируется следующая последовательность действий: (1) осуществляется быстрый вдох объемом до 2,5 л; (2) закрывается надгортанник, и голосовые складки тесно прилегают друг к другу, чтобы задержать этот воздух в легких; (3) мощно сокращаются мышцы живота, поднимаясь к диафрагме, одновременно сокращаются и другие дыхательные мышцы (например, внутренние межреберные мышцы). В результате давление в легких быстро поднимается до 100 мм рт. ст. или даже выше; (4) внезапно и широко открываются голосовые складки и надгортанник так, что воздух, находящийся в легких под высоким давлением, резко выходит из них.

Иногда воздух выбрасывается со скоростью от 120 до 160 км/час. Важно и то, что высокое давление в легких вызывает спадение бронхов и трахеи путем инвагинации их нехрящевых частей в их полость, поэтому воздух на самом деле проходит через *целлеобразные полости бронхов и трахеи*. Обычно быстро выходящий воздух уносит с собой любое присутствующее в бронхах или трахее чужеродное вещество.

Дыхательные функции носа

Во время прохождения воздуха через нос носовая полость выполняет три различные функции, присущие нормальному дыханию: (1) воздух *согревается* на обширной площади носовых раковин и перегородки, общая площадь которых составляет около 160 см² (см. рис. 38–8); (2) воздух *увлажняется почти полностью* при прохождении через нос; (3) воздух *частично фильтруется*. Эти функции вместе называют *кондиционной функцией* верхних дыхательных путей.

Обычно до вхождения в трахею температура вдыхаемого воздуха поднимается и отличается от температуры тела не более чем на 0,36°C, а насыщение парами воды также увеличивается и отличается от полного насыщения только на 2–3%.

Если человек дышит воздухом через трубку (после трахеостомии), начинается охлаждение и

высушивание нижних отделов легких, что может привести к серьезным повреждениям легких и развитию инфекции.

Фильтрационная функция носа. Волосы на входе в нос играют роль фильтра для крупных частиц. Однако намного важнее процесс удаления частиц с помощью *турбулентной преципитации*. При прохождении через дыхательные пути носа воздух встречается с разными препятствиями: раковинами (которые также называются *турбинами*, поскольку они являются причиной возникновения турбулентности в токе воздуха), перегородкой и стенкой глотки. Каждый раз при встрече с одним из препятствий воздух вынужден менять направление движения. Взвешенные в воздухе частицы, которые имеют массу и инерцию намного больше, чем воздух, не могут изменить траекторию движения с такой же скоростью, как это делает воздух, поэтому продолжают движение вперед и ударяются о поверхности препятствий, где захватываются слизистой оболочкой, транспортируются с помощью ворсинок в глотку и проглатываются.

Размеры частиц, захваченных в дыхательных путях. Турбулентный механизм удаления частиц из воздуха, действующий в носу, очень эффективен, поэтому через нос в легкие почти не попадают частицы диаметром свыше 6 мкм (меньше диаметра эритроцитов). Из оставшихся частиц многие, имеющие диаметр 1–5 мкм, осаждаются в бронхиолах меньшего калибра в результате *гравитационной преципитации*. Например, среди шахтеров распространены заболевания, вызванные оседанием в конечных бронхиолах частиц пыли. Некоторые мельчайшие (диаметром менее 1 мкм) частицы *диффундируют* к стенкам альвеол и прилипают к альвеолярной жидкости.

Многие частицы диаметром менее 0,5 мкм остаются в суспензии в альвеолярном воздухе и удаляются при выдохе. Например, частицы сигаретного дыма имеют диаметр около 0,3 мкм. В дыхательных путях по пути к альвеолам эти частицы почти не осаждаются. К сожалению, до 30% этих частиц откладывается в альвеолах путем диффузии, в то время как оставшиеся в суспензии частицы выводятся воздухом во время выдоха. Многие частицы в альвеолах удаляются *альвеолярными макрофагами* (см. главу 34), а другие частицы выходят из легких по лимфатическим сосудам. Оставшиеся частицы могут вызывать рост фиброзной ткани в альвеолярных перегородках, что приводит к их повреждению.

Чихательный рефлекс. Этот рефлекс во многом похож на кашлевый рефлекс, однако он связан не с нижними дыхательными путями, а с носовыми ходами. Чихательный рефлекс обусловлен раздражением носовых ходов; аfferентные импульсы проходят по V паре черепных нервов в продолговатый мозг, где и запускается рефлекторный ответ. Появляется серия ответных реакций, похожих на кашлевый рефлекс; однако при этом язычок нёба направлен вниз так, что большое количество воздуха быстро проходит через нос, помогая таким образом вычистить носовые ходы от инородных веществ.



Рис. 38–9

(А) Анатомия гортани. (Б) Функция гортани в фокации, показаны положения голосовых связок во время разных типов фокации [Greene MC. The Voice and Its Disorders, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1980]

Вокализация

Речь создается не только дыхательной системой, но и: (1) специфическим центром речи в коре полушарий большого мозга (см. главу 58); (2) дыхательным центром в головном мозге; (3) структурами артикуляции и резонанса в полостях рта и носа. Речь обеспечивают: (1) *фокация*, производимая гортанью; (2) *артикуляция*, достигаемая с помощью структур рта.

Фокация. Гортань (рис. 38–9А) адаптирована для вибрации. Вибрирующими элементами являются *голосовые складки*. Голосовые складки выпячиваются из боковых стенок гортани в направлении центра голосовой щели. Голосовые складки натягиваются и меняют свое положение с помощью нескольких специфических мышц гортани.

На рис. 38–9Б изображены голосовые складки так, как их можно видеть во время исследования голосовой щели с помощью ларингоскопа. Во время нормального дыхания голосовые складки широко открыты, чтобы воздух мог легко пройти. Во время фокации голосовые складки смыкаются друг к другу так, чтобы прохождение воздуха между ними вызывало вибрацию. Интенсивность вибрации предопределяется степенью растяжения голосовых складок, а также тем, насколько тесно они сдвинуты и какова масса их краев.

На рис. 38–9А показан срез голосовых складок после удаления эпителия слизистой оболочки. Сразу под ней в каждой голосовой складке находится прочная эластичная струна, которую называют *голосовой связкой*. Она прикреплена спереди к широкому *щитовидному хрящу*. Данный хрящ выступает вперед на передней поверхности шеи, его называют *адамовым яблоком*. Сзади голосовая связка прикреплена к *вокальным отросткам двух черпаловидных хрящей*. Щитовидный и черпаловидные хрящи соединяются снизу с еще одним хрящом — *перстневидным*.

Голосовые связки могут растягиваться передней ротацией щитовидного хряща или задней ротацией черпаловидных хрящей, активированной мышцами, расположенными между щито-

видным и черпаловидным хрящами с одной стороны и перстневидным хрящом — с другой.

Щитовидно-черпаловидные мышцы, которые располагаются в голосовых связках латеральнее, могут притянуть черпаловидные хрящи к щитовидному хрящу и таким образом расслабить голосовые складки. Вкрапленные в состав голосовых складок полоски этих мышц могут изменять *форму и толщину краев голосовых складок*, делая их острыми при воспроизведении высоких тонов и закругляя для воспроизведения более низких тонов.

Между черпаловидными и перстневидным хрящами есть еще несколько небольших пучков мышц гортани, которые могут поворачивать эти хрящи внутрь или наружу, а также стягивать их основания вместе или раздвигать их, придавая голосовым складкам различные конфигурации (см. рис. 38–9Б).

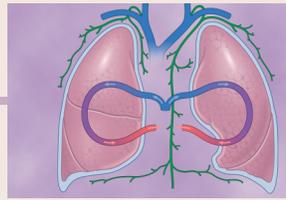
Структуры артикуляции и резонанса. *Губы, язык и мягкое нёбо* являются тремя главными органами артикуляции. Нет необходимости обсуждать их подробно, т.к. всем хорошо известны их движения во время речи и других вокализаций.

К резонаторам относят *рот, нос с носовыми пазухами, глотку и даже грудную полость*. Резонирующие свойства этих структур также известны. Функция резонаторов носа демонстрируется изменением голоса у сильно простуженного человека, у которого из-за болезни закрыт проход воздуха к этим резонаторам.

Литература

- Daniels CB, Orgeig S. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. *News Physiol Sci* 18:151, 2003.
- Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 363:2233, 2010.
- Hilaire G, Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 84:385, 2004.
- Lalley PM. The aging respiratory system — pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol* 187:199, 2013.

- Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta* 1838:1568, 2014.
- Powell FL, Hopkins SR. Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. *News Physiol Sci* 19:55, 2004.
- Strohl KP, Butler JP, Malhotra A. Mechanical properties of the upper airway. *Compr Physiol* 2:1853, 2012.
- Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al. Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. *Physiology (Bethesda)* 28:404, 2013.
- Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 135:505, 2009.
- West JB. Why doesn't the elephant have a pleural space? *News Physiol Sci* 17:47, 2002.
- Widdicombe J. Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. *J Appl Physiol* 101:628, 2006.
- Widdicombe J. Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. *Respir Physiol Neurobiol* 167:2, 2009.
- Wright JR. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J Clin Invest* 111:1453, 2003.



Легочное кровообращение, отек легких и плевральная жидкость

Легкие имеют 2 системы кровообращения: *высокого давления с низким кровотоком и низкого давления с высоким кровотоком*. Система высокого давления с низким кровотоком снабжает системной артериальной кровью трахею, бронхиальное дерево (включая терминальные бронхиолы), опорные ткани легких и наружное покрытие (адвентицию) легочных артерий и вен. Основная часть этой артериальной крови течет к легким под давлением, чуть ниже аортального, по бронхиальным артериям, которые являются ветвями грудного отдела аорты. По сосудам системы низкого давления с высоким кровотоком течет венозная кровь от всех частей тела к альвеолярным капиллярам, где в кровь добавляется кислород (O_2) и удаляется из нее двуокись углерода (CO_2). Для газообмена кровь течет к альвеолярным капиллярам по легочной артерии (которая получает кровь из правого желудочка) и ее артериальным ветвям, а затем легочные вены возвращают кровь к левому предсердию, и левый желудочек перекачивает ее в артериальную систему большого круга кровообращения. В этой главе мы обсудим специфические аспекты легочного кровообращения, важные для газообмена в легких.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Легочные сосуды. Легочная артерия идет от верхушки правого желудочка на расстоянии 5 см и затем делится на правую и левую ветви (правую и левую легочные артерии), которые снабжают кровью правое и левое легкие соответственно.

Толщина стенки легочной артерии составляет 1/3 толщины стенки аорты. Ветви легочных артерий очень короткие, и все части легочной артериальной системы, даже малые артерии и

артериолы, имеют диаметр больше, чем соответствующие им системные артерии. Эта особенность наряду с тем фактом, что эти сосуды тонкие и растяжимые, придает артериальному руслу легких *большую податливость* — около 7 мл/мм рт. ст., равную податливости всего системного артериального русла. Такая податливость позволяет легочным артериям приспособливаться к ударному объему правого желудочка.

Легочные вены так же коротки, как и легочные артерии. Легочные вены непосредственно передают текущую по ним кровь в левое предсердие, откуда она благодаря насосной работе левых отделов сердца выбрасывается в системное кровообращение.

Бронхиальные сосуды. Кровь попадает в легкие и по маленьким бронхиальным артериям. По ним в легкие входит приблизительно 1–2% общего сердечного выброса. Кровь в бронхиальных артериях является *оксигенированной* в отличие от частично деоксигенированной крови в легочных артериях. Оксигенированная кровь попадает в опорные ткани легких — соединительную ткань, септу, большие и малые бронхи. После того как артериальная кровь из бронхиальных артерий прошла опорные ткани, она попадает в легочные вены и *входит в левое предсердие* вместо возвращения в правое предсердие. Вследствие этого входящий в левое предсердие объем крови и выброс из левого желудочка окажутся на 1–2% больше выброса из правого желудочка.

Лимфатические сосуды. Лимфатические сосуды есть во всех опорных тканях легких. Лимфатические сосуды начинаются в соединительнотканых пространствах, окружающих терминальные бронхиолы, затем направляются к воротам легких, а потом главным образом — в *правый грудной лимфатический проток*. Часть попавших в альвеолы частиц выводятся по этим сосудам. Вы-

шедшие из легочных капилляров белки плазмы крови выводятся из легочной ткани этим же путем, что помогает предотвращать развитие отека легких.

ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ

Давление в правом желудочке. На рис. 39–1 внизу показаны кривые давления в правом желудочке и легочной артерии. Эти кривые отличаются от кривой давления в аорте (см. рис. 39–1, вверху). Систолическое давление в правом желудочке здорового человека составляет около 25 мм рт. ст., а диастолическое — около 0–1 мм рт. ст., что составляет только 20% этих величин, измеренных в левом желудочке.

Давление в легочной артерии. Как видно на рис. 39–1, во время систолы давление в легочной артерии в основном равно давлению в правом желудочке. Однако когда в конце систолы закрывается клапан легочной артерии, давление в желудочке резко падает, в то время как давление в легочной артерии по ходу прохождения крови по легочным капиллярам падает медленнее.

На рис. 39–2 видно, что у здорового человека систолическое давление в легочной артерии составляет около 25 мм рт. ст., диастолическое — около 8 мм рт. ст., а среднее давление в легочной артерии равно 15 мм рт. ст.

Давление в легочных капиллярах. Среднее давление в легочных капиллярах составляет около 7 мм рт. ст. (см. рис. 39–2). Значение низкого давления в легочных капиллярах будет подробно рассмотрено в этой главе далее, в связи с обменом жидкости в легочных капиллярах.

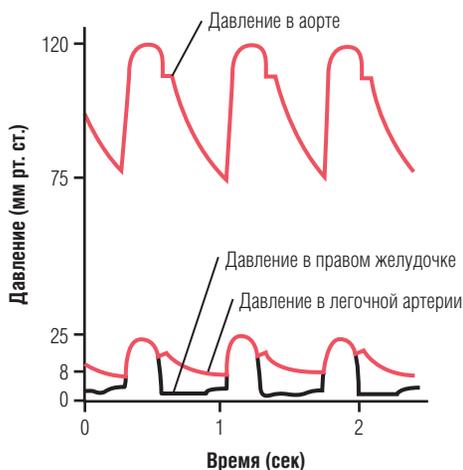


Рис. 39–1

Колебания давления в правом желудочке, легочной артерии и аорте

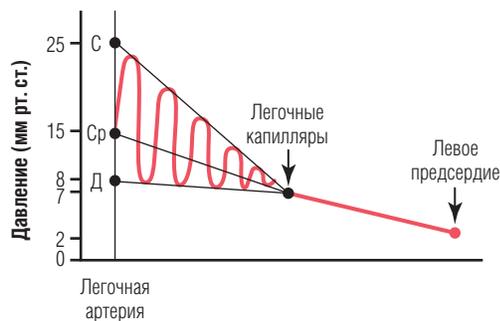


Рис. 39–2

Давление в разных сосудах легких и левом предсердии. Красная кривая — артериальная пульсация. Д — диастолическое давление; С — систолическое давление; Ср — среднее давление

Давление в левом предсердии и легочных венах. У лежащего человека среднее давление в левом предсердии и больших легочных венах составляет около 2 мм рт. ст. и может оказаться как на уровне 1 мм рт. ст., так и на уровне 5 мм рт. ст. Прямое измерение давления в левом предсердии у человека обычно невозможно, поскольку туда очень трудно провести катетер через камеры сердца. Однако часто можно с достаточной точностью определить давление в левом предсердии путем измерения так называемого *давления заклинивания легочной артерии*. При этом катетер проводят сначала по периферической вене в правое предсердие, а потом через правые отделы сердца и легочную артерию — в одно из мелких ответвлений легочной артерии, продвигая катетер вперед до *тесного вхождения в этот сосуд*. Измеренное таким способом давление составляет приблизительно 5 мм рт. ст. В заклиненной мелкой ветви легочной артерии остановлен весь кровоток, и кровеносные сосуды, находящиеся за этой артерией, соединены с легочными капиллярами напрямую.

Давление заклинивания обычно только на 2–3 мм рт. ст. выше, чем давление в левом предсердии. При значительном повышении давления в левом предсердии давление заклинивания в легких также повышается. В клинических условиях измерение давления заклинивания можно использовать для исследования изменений давления в легочных капиллярах и левом предсердии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

ОБЪЕМ КРОВИ В ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРАХ

Объем крови в легочных капиллярах равен примерно 450 мл, что составляет около 9% общего объема крови во всей кровеносной системе. В легочных капиллярах находится приблизительно

но 70 мл; оставшийся объем разделен между легочными артериями и венами примерно поровну.

Легкие как резервуар крови. При разных физиологических и патологических состояниях количество находящейся в легких крови может изменяться от половины до двукратного нормального объема. Если, например, человек выдувает воздух из легких с такой силой, что в них значительно повышается давление (это бывает при игре на трубе), из кровеносной системы легких в большой круг кровообращения может поступать 250 мл крови. Потеря крови из большого круга кровообращения при кровотечениях может частично компенсироваться перемещением в него крови из легочных капилляров.

Перемещение крови из большого круга кровообращения в легочные сосуды при патологии сердца. Левожелудочковая недостаточность или повышенное сопротивление кровотоку через митральный клапан при митральном стенозе либо митральной регургитации (или *недостаточности митрального клапана*) приводит к застою крови в легочных капиллярах, иногда вызывая увеличение объема крови в 2 раза и давления в легочных сосудах. Объем крови большого круга кровообращения превышает объем кровеносной системы легких примерно в 9 раз, поэтому перемещение крови из одной системы в другую оказывает большое влияние на легочную кровеносную систему, но действие на системное кровообращение остается незначительным.

КРОВОТОК В ЛЕГКИХ И ЕГО РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Кровоток в легких обычно равен сердечному выбросу, поэтому факторы, определяющие сердечный выброс (главным образом периферические факторы, см. главу 20), также определяют величину кровотока в легких. В большинстве случаев легочные сосуды действуют как пассивные растяжимые трубки, расширяющиеся в ответ на повышение и сужающиеся в ответ на понижение давления в них. Для адекватной аэрации крови важно направлять кровь в те сегменты легких, где альвеолы содержат больше кислорода. Это достигается с помощью следующего механизма.

Снижение количества кислорода в альвеолах уменьшает местный альвеолярный кровоток и регулирует распределение кровотока в легких. Когда концентрация кислорода в альвеолярном воздухе становится ниже нормы, особенно менее 70% (парциальное давление кислорода ниже 73 мм рт. ст.), соседние кровеносные сосуды сокращаются и сосудистое сопротивление растет (при очень низких

уровнях кислорода оно может увеличиться более чем в 5 раз). Эта реакция *противоположна* реакции системных сосудов, которые в ответ на низкий уровень кислорода расширяются, а не сокращаются.

Механизм, способствующий сужению легочных сосудов при гипоксии, до конца не ясен, но, возможно, в легочной ткани низкая концентрация кислорода стимулирует высвобождение сосудосуживающих веществ или снижает выделение сосудорасширяющих веществ, например оксида азота.

Некоторые исследования позволяют предположить, что гипоксия вызывает сужение сосудов путем торможения кислород-управляемых калиевых каналов в мембранах гладкомышечных клеток легочных сосудов. При низком парциальном давлении кислорода эти каналы блокируются, что ведет к деполяризации клеточной мембраны и активации кальциевых каналов, вызывая вход в клетки ионов кальция (Ca^{2+}). Повышение концентрации кальция и приводит к сужению небольших артерий и артериол.

Увеличение сопротивления в сосудах легких при низком уровне кислорода приводит к направлению кровотока в те места, где он более необходим. Если некоторые альвеолы плохо вентилируются и концентрация кислорода в них понижается, то местные сосуды сокращаются, и кровь направляется к другим участкам легких, которые вентилируются лучше. Так осуществляется автоматический контроль распределения кровотока в легких в зависимости от давления кислорода в альвеолах.

ВЛИЯНИЕ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ НА РЕГИОНАРНЫЙ КРОВОТОК

В главе 15 было показано, что *гидростатическое давление* крови в ногах стоящего человека может быть на 90 мм рт. ст. больше, чем на уровне сердца. Это различие обусловлено массой самой крови в сосудах. То же, хотя в меньшей степени, наблюдается и в легких. У здорового человека в положении стоя нижняя точка легких находится примерно на 30 см ниже высшей. Это создает разницу в давлении в 23 мм рт. ст., из которой 15 мм рт. ст. приходится на участок выше сердца и 8 мм рт. ст. — на участок ниже сердца. Таким образом, величина артериального давления в наиболее высоко расположенной части легких стоящего человека окажется на 15 мм рт. ст. меньше, а давление крови в артериях наиболее низко расположенных частей легких — на 8 мм рт. ст. выше, чем на уровне сердца. Такая разница в давлении имеет выраженный эффект на кровоток в разных отделах легких. Это хоро-

шо видно на **рис. 39–3**, где на нижней кривой показана величина кровотока на единицу легочной ткани на разных уровнях легкого у стоящего человека. В покое кровоток у человека в положении стоя в верхушках легких очень мал, а ниже — примерно в 5 раз больше. Для пояснения причин таких различий легкие принято делить на три функциональные зоны (**рис. 39–4**). Характеристики кровотока в каждой из зон заметно отличаются друг от друга.

ТРИ ЗОНЫ КРОВОТОКА В ЛЕГКИХ

Капилляры в стенках альвеол под влиянием давления крови в них расширяются, но в то же время они сдавливаются с наружной стороны под влиянием альвеолярного давления, поэтому каждый раз, когда альвеолярное давление становится больше, чем давление крови в капиллярах, капилляры закрываются и кровоток в них прекращается. При разных условиях как в нормальных, так и в патологически измененных легких можно обнаружить кровоток, обладающий характеристиками, присущими одной из трех перечисленных далее зон.

Зона 1. *Кровоток отсутствует в течение всего сердечного цикла*, т.к. давление в капиллярах альвеол в этой зоне легкого не поднимается выше альвеолярного давления.

Зона 2. *Прерывистый кровоток* существует только во время пиков подъема давления в легочных артериях, т.к. в этот момент систолическое давление становится больше, чем альвеолярное, а диастолическое давление остается ниже альвеолярного.

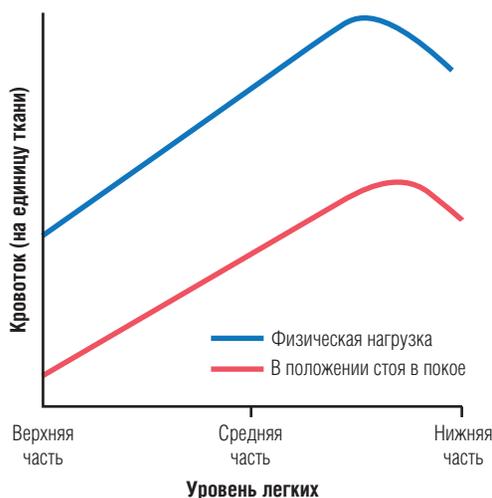


Рис. 39–3

Кровоток на разных уровнях легких у человека в положении стоя в покое и во время физической нагрузки. В покое кровоток в верхушках легких очень мал; большая часть крови проходит через основания легких

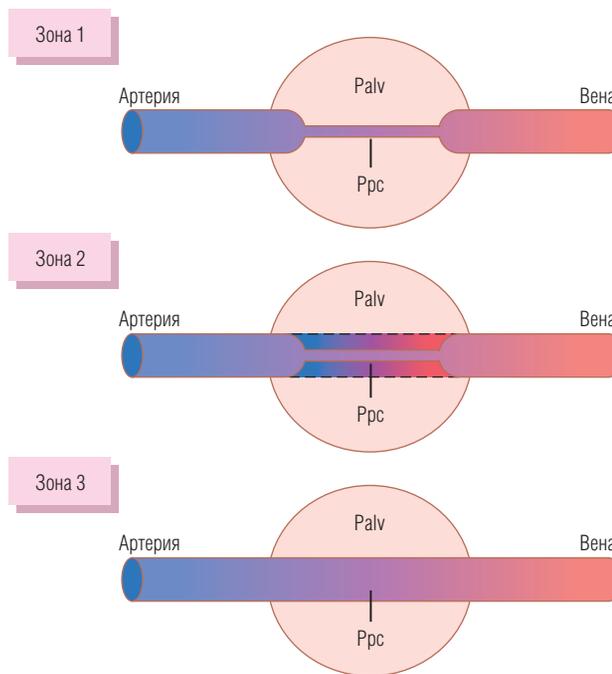


Рис. 39–4

Кровоток в трех зонах: 1 — кровоток отсутствует — альвеолярное давление (P_{alv}) больше артериального давления; 2 — прерывистый кровоток — систолическое артериальное давление поднимается выше альвеолярного давления, но диастолическое артериальное давление падает ниже альвеолярного давления; 3 — постоянный кровоток — артериальное давление и давление в легочных капиллярах (P_{pc}) остаются все время выше альвеолярного давления

Зона 3. *Постоянный кровоток* присутствует в капиллярах, т.к. давление крови в капиллярах остается выше альвеолярного давления на всем протяжении сердечного цикла.

Обычно в легких наблюдается только кровоток зон 2 и 3 — прерывистый кровоток в верхушках (зона 2) и постоянный кровоток во всех нижележащих участках (зона 3). Например, у человека в положении стоя давление в артериях верхушек легких примерно на 15 мм рт. ст. ниже, чем на уровне сердца, — 10 мм рт. ст. (25 мм рт. ст. на уровне сердца минус 15 мм рт. ст. гидростатического давления). Однако давление 10 мм рт. ст. в капиллярах верхушек легких больше, чем нулевое альвеолярное давление, и во время систолы кровь продвигается по капиллярам легочных верхушек вперед. Во время диастолы — наоборот, диастолическое давление на уровне сердца составляет только 8 мм рт. ст., что недостаточно для преодоления градиента гидростатического давления 15 мм рт. ст., необходимого для продвижения крови. В связи с этим в верхушках легких кровоток носит прерывистый характер (зона 2) и продвижение крови наблюдается только во время систолы, а во время диастолы кровоток останавливается. Характерный

для зоны 2 кровотоков наблюдается в нормальных легких, начинаясь на уровне около 10 см выше середины сердца и доходя до верхушек легких.

В нижней части легких, начиная с уровня, расположенного на 10 см выше уровня сердца, и до нижнего края легкого, давление крови в легочных артериях остается выше нулевого альвеолярного давления как во время систолы, так и во время диастолы, поэтому в альвеолярных капиллярах наблюдается постоянный кровоток, характерный для зоны 3. Если человек лежит, то верхние границы его легких оказываются выше уровня сердца не более чем на несколько сантиметров. В таком положении кровотоков в легких здорового человека полностью, включая верхушки, имеет характеристики кровотока зоны 3.

Отсутствие кровотока в течение всего сердечного цикла наблюдается только в аномальных ситуациях. Кровотоков зоны 1 бывает в тех случаях, когда систолическое давление в артериях легкого слишком мало или альвеолярное давление слишком велико. Например, если при дыхании человека в положении стоя в условиях положительного давления воздуха альвеолярное давление превышает норму не менее чем на 10 мм рт. ст., а систолическое давление крови в легочных артериях имеет нормальную величину, то в верхушках легких кровотоков будет отсутствовать (кровотоков зоны 1). Кровотоков зоны 1 может быть у человека в положении стоя с очень низким систолическим давлением в артериях легких, как это бывает при больших кровопотерях.

Физическая нагрузка увеличивает кровоток во всех участках легких. На рис. 39–3 видно, что во время физической нагрузки кровоток увеличивается во всех участках легких. В верхней части легких такое увеличение может достигать 700–800%, в то время как в нижней части оно может составлять не более 200–300%. Причина такого различия заключается в том, что давление в сосудах легких во время физической нагрузки поднимается настолько, что кровоток в верхушках легких имеет характеристики не зоны 2, а зоны 3.

АДАПТАЦИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ К ПОВЫШЕННОМУ СЕРДЕЧНОМУ ВЫБРОСУ ВО ВРЕМЯ ТЯЖЕЛОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Во время тяжелой физической нагрузки кровоток в легких может увеличиться в 4–7 раз. Легкие приспособляются к этому тремя способами: (1) увеличивая количество открытых капилляров (иногда в 3 раза); (2) растягивая все капилляры и увеличивая объем кровотока по каждому из них более чем в 2 раза; (3) увеличивая давление в артериях легких. У здорового человека первые два изменения снижают сосудистое со-

противление в легких настолько, что даже при максимальной нагрузке давление в артериях легких поднимается незначительно (рис. 39–5).

Способность легких приспособиться к значительному увеличению кровотока при физической нагрузке, не увеличивая при этом давление в артериях легких, сберегает энергию правых отделов сердца. Такая способность легких также предотвращает существенный подъем давления в легочных капиллярах, что, в свою очередь, предотвращает развитие отека легких.

ЛЕГОЧНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ПРИ ПОВЫШЕНИИ ДАВЛЕНИЯ В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ

У здорового человека давление в левом предсердии почти никогда, даже во время самой тяжелой физической нагрузки, не поднимается выше +6 мм рт. ст. Малые изменения давления в левом предсердии практически не отражаются на кровообращении в легких, где наблюдаются умеренное расширение венул и открытие большего числа капилляров, поэтому кровь продолжает вытекать из легочных артерий без особых усилий. При левожелудочковой недостаточности кровь начинает застаиваться в левом предсердии. В результате давление в левом предсердии может вырасти от нормального уровня 1–5 мм рт. ст. до 40–50 мм рт. ст. Подъем давления приблизительно до уровня 7 мм рт. ст. имеет очень маленькое влияние на кровообращение в легких. Однако когда давление в левом предсердии становится выше 7–8 мм рт. ст., давление в легочных артериях достигает такой же величины, что вызывает соответствующий рост нагрузки на правые отделы сердца. Любое повышение дав-

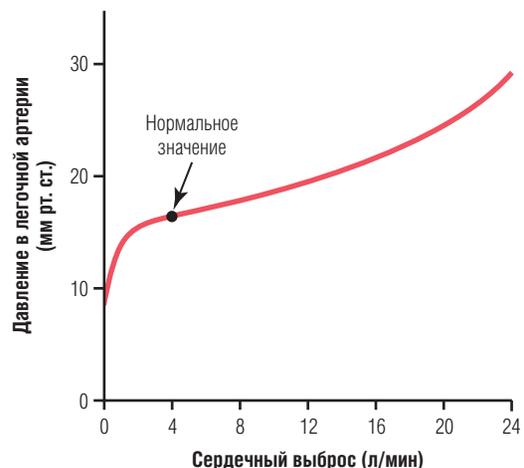


Рис. 39–5

Влияние повышения сердечного выброса во время физической нагрузки на среднее давление в легочной артерии

ления в левом предсердии более 7–8 мм рт. ст. приводит к почти такому же повышению давления в легочных капиллярах. Когда давление в левом предсердии становится выше 30 мм рт. ст., соответствующим образом изменяется и давление в капиллярах, в результате может развиваться отек легких (см. далее).

ДИНАМИКА КРОВОТОКА В ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРАХ

Обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью в альвеолярных капиллярах рассмотрен в главе 40. Однако здесь важно отметить следующее. В стенках альвеол такое большое количество капилляров, что они почти соприкасаются между собой, поэтому часто говорят — кровь в альвеолярных капиллярах течет «слоем», а не струйкой, как в отдельном капилляре.

Давление в легочных капиллярах. Данные о прямом измерении давления в легочных капиллярах в настоящее время отсутствуют. При изогравиметрическом измерении давления в легочных капиллярах (см. главу 16), оно оказалось равным 7 мм рт. ст. Можно допустить, что это близко к истине, т.к. среднее давление в левом предсердии равно приблизительно 2 мм рт. ст., а среднее давление в легочной артерии составляет только 15 мм рт. ст., и среднее давление в легочных капиллярах должно оказаться где-то между этими значениями.

Длительность пребывания крови в легочных капиллярах. Используя данные гистологических исследований общей площади сечения легочных капилляров, можно высчитать, что при нормальном сердечном выбросе кровь проходит по легочным капиллярам примерно за 0,8 сек. При увеличении сердечного выброса это время сокращается до 0,3 сек. Время было бы еще короче, если при увеличении притока крови не открывались бы дополнительные капилляры, которые обычно закрыты. Таким образом, кровь, проходя по легочным капиллярам, обогащается кислородом и теряет избыток двуокиси углерода за долю секунды.

ОБМЕН ЖИДКОСТИ В ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРАХ И ДИНАМИКА ОБМЕНА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ЛЕГКИХ

Динамика обмена воды через мембраны легочных капилляров качественно не отличается от таковой в других тканях. Однако количественная сторона имеет важные отличия.

1. Давление в легочных капиллярах небольшое (около 7 мм рт. ст.) по сравнению со значи-

тельно превышающим его функциональным давлением в капиллярах на периферии, где оно составляет около 17 мм рт. ст.

2. Давление интерстициальной жидкости в легких немного более отрицательно, чем в периферических подкожных тканях. Это было установлено двумя способами: с помощью микропипетки, введенной в интерстициальную ткань легких (около –5 мм рт. ст.) и при измерении абсорбционного давления альвеолярной жидкости (около –8 мм рт. ст.).
3. Легочные капилляры относительно легко пропускают молекулы белка, поэтому коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости легких составляет около 14 мм рт. ст., в то время как в периферических тканях оно составляет менее половины этой величины.
4. Стенки альвеол крайне тонкие, и эпителий, покрывающий поверхность альвеол, настолько слабый, что может порваться при любом положительном давлении интерстициальной жидкости, если оно окажется выше альвеолярного давления (больше 0 мм рт. ст.), что позволит интерстициальной жидкости перейти в альвеолы.

Теперь посмотрим, какое значение эти количественные различия имеют для динамики жидкости в легких.

Взаимосвязь между давлением интерстициальной жидкости и другими давлениями в легких. На рис. 39–6 показаны легочный кровеносный капилляр, легоч-

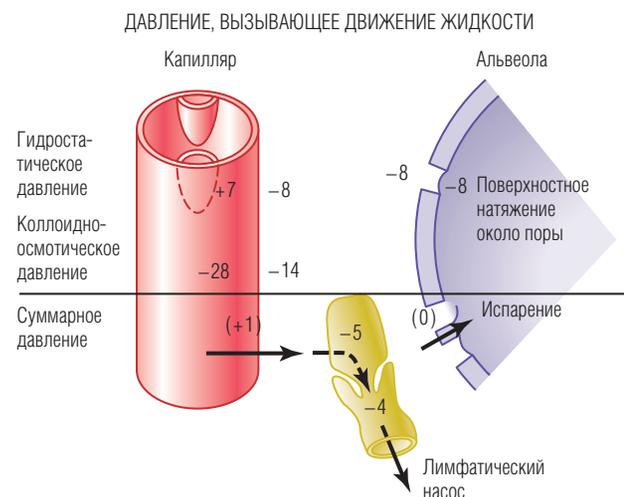


Рис. 39–6

Гидростатическое давление и коллоидно-осмотическое давление (мм рт. ст.) около капиллярной мембраны (слева) и альвеолярной мембраны (справа) легких. В центре — окончание лимфатического сосуда, которое всасывает жидкость из интерстициального пространства легких. Стрелки указывают направление движения жидкости

ная альвеола и лимфатический капилляр, дренирующий интерстиций между кровеносным капилляром и альвеолой. Обратите внимание на соотношение сил на мембране кровеносного капилляра.

	мм рт. ст.
Силы, создающие движение жидкости из капилляров в интерстициальную ткань легких	
Давление в капиллярах	7
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	14
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	8
СУММА СИЛ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ВЫХОД ИЗ КАПИЛЛЯРОВ	29
Силы, приводящие к всасыванию жидкости в капилляры	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови	28
СУММА СИЛ, НАПРАВЛЕННЫХ ВНУТРЬ КАПИЛЛЯРОВ	28

Итак, силы, направленные на выход из клетки, преобладают над силами, направленными внутрь клетки, создавая на мембране легочного капилляра среднее фильтрационное давление, величину которого вычисляют следующим образом.

	мм рт. ст.
Сумма сил, направленных на выход из капилляров	+29
Сумма сил, направленных внутрь капилляров	-28
СРЕДНЕЕ ФИЛЬТРАЦИОННОЕ ДАВЛЕНИЕ	+1

Это фильтрационное давление является причиной постоянного небольшого тока жидкости из легочных капилляров в интерстициальное пространство, откуда она полностью возвращается обратно в кровоток по лимфатической системе легких, если не учитывать то малое количество, которое испаряется в альвеолах.

Отрицательное давление в интерстициальной ткани легких и механизм, поддерживающий «сухость» альвеол. Одним из самых важных вопросов для понимания функции легких является вопрос: почему в нормальных условиях альвеолы не наполняются жидкостью?

Если вспомнить, что легочные капилляры и лимфатическая система легких в нормальных условиях поддерживают небольшое отрицательное давление в интерстиции, становится ясно, что при появлении в альвеолах лишней жидкости она механически всасывается в интерстициальную ткань легких через небольшие отверстия между эпителиальными клетками альвеол. После этого излишняя жидкость или транспортируется по лимфатической системе легких, или абсор-

бируется в легочные капилляры. Таким образом, в нормальных условиях альвеолы остаются «сухими», за исключением небольшого количества жидкости, выделяемой из эпителия на выстилаемую им поверхность альвеол и поддерживающей влажность этой поверхности.

Отек легких

Отек легких развивается так же, как отек в других частях тела. Любой фактор, который увеличивает фильтрацию жидкости из легочных капилляров или препятствует функции лимфатической системы легких и повышает давление интерстициальной жидкости, вызывает быстрое наполнение интерстициального пространства и альвеол большим количеством свободной жидкости.

Наиболее частыми причинами отека легких являются следующие.

1. Левожелудочковая недостаточность и поражение митрального клапана, которые сопровождаются большим подъемом венозного и капиллярного давлений в легких и появлением жидкости в интерстиции и альвеолах.
2. Инфекционное поражение мембран легочных кровеносных капилляров (воспаление легких) либо вдыхание ядовитых веществ, например хлора, сернистого газа (диоксида серы). В этих случаях происходит быстрый выход белков и жидкости из крови в интерстициальное пространство и альвеолы легких.

Коэффициент безопасности развития острого отека легких. В экспериментах на животных было показано, что для развития отека легких давление в легочных капиллярах обычно должно подняться по крайней мере на высоту коллоидно-осмотического давления плазмы крови в капиллярах. На рис. 39-7 видно, как разная величина давления в левом предсердии влияет на скорость развития отека легких. Вспомните, что каждый раз, когда давление в левом предсердии поднимается к высоким значениям, давление в легочных капиллярах становится на 1–2 мм рт. ст. выше, чем в левом предсердии. В эксперименте жидкость начала накапливаться в легких после того, как давление в левом предсердии поднялось выше 23 мм рт. ст. (при этом давление в легочных капиллярах стало выше 25 мм рт. ст.). При дальнейшем повышении давления в капиллярах жидкость стала собираться все быстрее. В эксперименте коллоидно-осмотическое давление плазмы крови составило 25 мм рт. ст., т.е. совпало с критической величиной давления в капиллярах.

На основе данных результатов можно предположить, что у человека при нормальном коллоидно-осмотическом давлении плазмы крови (28 мм рт. ст.) для развития отека легких давление в легочных капиллярах должно подняться от нормального уровня 7 мм рт. ст. до уровня выше 28 мм рт. ст. Коэффициентом безопасности развития острого отека легких называют разницу между давлением в легочных капиллярах, вызывающим отек, и нормальным давлением в легочных капиллярах. В последнем примере коэффициент безопасности составляет 21 мм рт. ст.

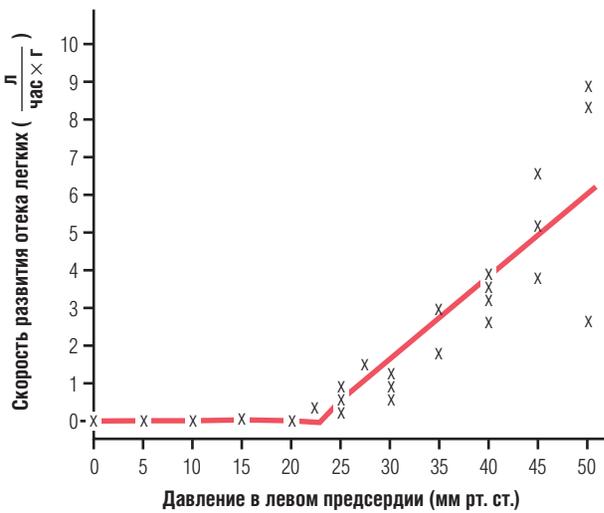


Рис. 39-7

Поступление жидкости в легочную ткань при повышении давления в левом предсердии (и в легочных капиллярах). Скорость развития отека легких равна объему отечной жидкости, образующейся за 1 час, деленному на сухой вес легкого [Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959]

Коэффициент безопасности развития отека легких при хроническом заболевании значительно больше. Когда давление в легочных капиллярах остается на повышенном уровне длительное время (не менее 2 нед), легкие становятся более резистентными к развитию отека — лимфатические сосуды значительно расширяются, что увеличивает их способность выводить жидкость из интерстиция до 10 раз, поэтому у пациентов с хроническим митральным стенозом можно зарегистрировать высокое (40–45 мм рт. ст.) давление в легочных капиллярах без фатального отека легких.

Смерть от острого отека легких. Если давление в легочных капиллярах поднялось немного выше коэффициента безопасности, то фатальный отек легких разовьется через несколько часов. Если давление резко поднялось выше коэффициента безопасности на 25–30 мм рт. ст., то фатальный отек легких может развиваться уже через 20–30 мин. В случае острой левожелудочковой недостаточности, если давление в легочных капиллярах поднимется до 50 мм рт. ст., смерть наступит менее чем через 30 мин после развития острого отека легких.

ЖИДКОСТЬ В ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ

Легкие, сокращаясь и растягиваясь в процессе нормального дыхания, скользят в *плевральной полости* между париетальным и висцеральным листками плевры. Между этими листками плевры есть тонкий слой мукоидной жидкости, облегчающий это скольжение.

На **рис. 39-8** показана динамика обмена жидкости в плевральной полости. Плевральная мем-

брана представляет собой пористую мезенхимальную серозную мембрану, через которую в плевральную полость постоянно проходят малые количества интерстициальной жидкости. С этой жидкостью переносятся и тканевые белки, которые придают плевральной жидкости мукоидные свойства, что обеспечивает крайне легкое скольжение движущихся легких.

Общее количество жидкости в каждой плевральной полости обычно незначительно и составляет только несколько миллилитров. При избытке жидкости в плевральной полости лишняя жидкость всасывается по открывающимся прямо в плевральную полость лимфатическим сосудам в: (1) средостение; (2) верхнюю поверхность диафрагмы; (3) латеральные поверхности париетальной плевры.

Плевральную полость называют *потенциальной полостью*, т.к. в норме она является настолько узкой, что считать ее физической полостью нельзя.

Отрицательное давление плевральной жидкости. Для удержания легких в растянутом состоянии всегда требуется приложение отрицательной силы к наружной поверхности легких. В нормальной плевральной полости этой силой является отрицательное давление. Главная причина появления этого отрицательного давления — выкачивание жидкости из плевральной полости лимфатическими сосудами, что служит причиной отрицательного давления и в большинстве тканевых полостей тела. Нормальная сила спадения легких составляет около -4 мм рт. ст., поэтому для удержания легких в растянутом состоянии

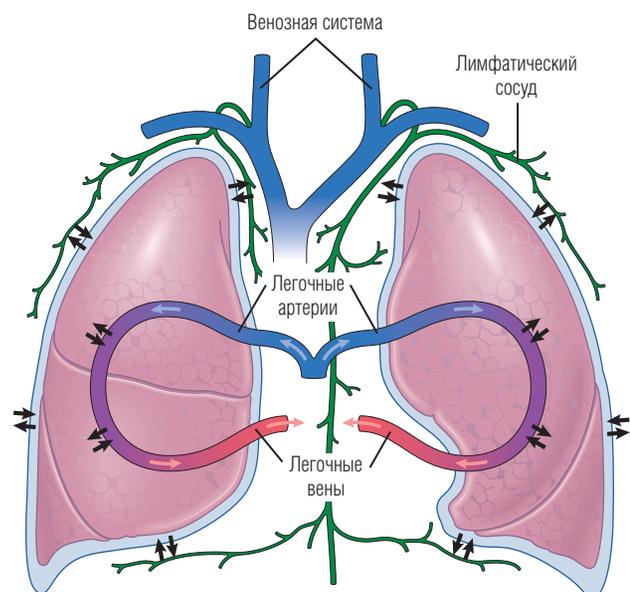


Рис. 39-8

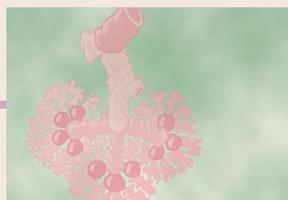
Динамика обмена жидкости (стрелки) в плевральной щели

давление плевральной жидкости должно быть не менее -4 мм рт. ст. Исследования показали, что обычно это давление составляет около -7 мм рт. ст., т.е. оно на несколько миллиметров ртутного столба ниже давления спадения легких. Таким образом, отрицательное давление плевральной жидкости удерживает здоровые легкие прижатыми к париетальному листку плевры и оставляет между ними место только для крайне тонкого слоя мукоидной жидкости, действующей как смазка.

Плевральный выпот. Плевральный выпот — это скопление в плевральной полости большого объема свободной жидкости. Плевральный выпот аналогичен отечной жидкости в тканях, поэтому его называют *плевральным отеком* (или *гидротораксом*). Причинами выпотевания жидкости служат те же обстоятельства, которые обуславливают развитие отека в других тканях (см. главу 25): (1) блокада лимфатического дренажа плевральной полости; (2) сердечная недостаточность, вызывающая крайне высокие периферическое давление и внутрикапиллярное давление в легких, что приводит к излишней транссудации жидкости в плевральную полость; (3) значительное уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы крови, что допускает излишнюю транссудацию жидкости; (4) инфекция или любая другая причина воспаления поверхностей плевральной полости, что увеличивает проницаемость капиллярных мембран капилляров, в результате и белки плазмы, и жидкость быстро выходят в плевральную полость.

Литература

- Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med.* 368:2294, 2013.
- Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 135:794, 2009.
- Effros RM, Parker JC. Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis. *Microvasc Res* 78:71, 2009.
- Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* 7:649, 1959.
- Herold S, Gabrielli NM, Vadász . Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 305:L665, 2013.
- Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU. Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol* 113:328, 2012.
- Hoschle S, Mairbaurl H. Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci* 18:55, 2003.
- Hughes M, West JB. Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. *J Appl Physiol* 104:1531, 2008.
- Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 84:385, 2004.
- Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 118:1486, 2008.
- Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol* 2:711, 2012.
- Parker JC. Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
- Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* 92:367, 2012.
- Townsend MI. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. *Compr Physiol* 2:675, 2012.
- West JB. Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304:R171, 2013.



Физические основы газообмена, диффузия кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану

После поступления воздуха в альвеолы начинается следующий этап процесса дыхания: *диффузия кислорода (O_2)* из альвеол в кровь и *диффузия двуокиси углерода (CO_2)* в обратном направлении — из крови в альвеолы.

Диффузия — это беспорядочное движение молекул во всех направлениях. В физиологии дыхания изучают диффузию газов через дыхательную мембрану и в окружающей ее жидкости. Однако нас интересуют не только механизмы диффузии, но и ее *скорость*, что является более сложной проблемой и требует более глубоких знаний в области физики диффузии и обмена газов.

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИФфуЗИИ И ПАРЦИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ГАЗА

Молекулярная основа диффузии газов

Все газы, представляющие интерес для физиологии дыхания, являются простыми молекулами, которые свободно перемещаются в смеси путем *диффузии*. Это справедливо и для газов, растворенных в жидкостях и тканях тела.

Для диффузии необходим источник энергии. Энергия производится кинетическим движением самих молекул. При температуре выше абсолютного нуля молекулы находятся в постоянном движении. Это значит, что свободные молекулы, не связанные с другими молекулами, двигаются линейно на высокой скорости до встречи с другими молекулами. После столкновения их движение получает новое направление — до следующего столкновения. Таким образом, молекулы находятся в быстром и случайном движении среди себе подобных.

Однонаправленная диффузия газа под влиянием градиента концентрации. Если в емкости или в растворе концентрация определенного газа в одной зоне высокая, а в другой — низкая (рис. 40–1), то суммарная диффузия этого газа будет направлена от зоны с высокой концентрацией в зону с

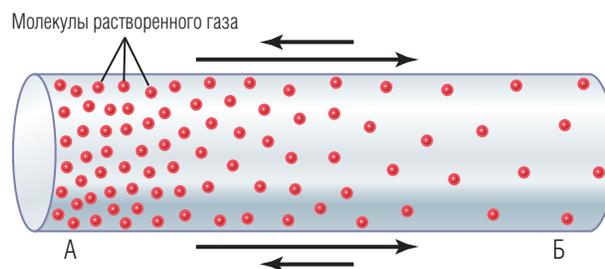


Рис. 40–1

Диффузия кислорода из зоны А в зону Б. Разница в длине стрелок отражает величину конечной диффузии

низкой концентрацией: на рисунке в зоне А находится больше молекул, способных двигаться в направлении зоны Б, чем молекул, которые могут переместиться в обратном направлении, поэтому диффузия в каждом из направлений пропорциональна концентрации молекул, что на рисунке демонстрирует длина стрелок.

Парциальное давление газа в газовой смеси

Давление создается многочисленными ударами движущихся молекул о поверхность, поэтому давление газа на поверхности дыхательных путей и альвеол пропорционально суммарной силе ударов о поверхность всех молекул данного газа в данный момент, т.е. *давление газа прямо пропорционально концентрации молекул газа*.

В физиологии дыхания мы имеем дело с газовой смесью, состоящей главным образом из *кислорода, азота и двуокиси углерода*. Скорость диффузии каждого из газов прямо пропорциональна давлению, создаваемому только этим газом. Это давление называют *парциальным давлением данного газа*. Далее приводим объяснение концепции парциального давления.

Воздух состоит примерно из 79% азота и 21% кислорода. Общее давление этой газовой смеси на уровне моря равно 760 мм рт. ст. Из приведенного ранее объяснения молекулярных основ

диффузии газов ясно, что доля давления, создаваемого каждым газом в общем давлении газовой смеси, прямо пропорциональна концентрации этого газа: 79% из 760 мм рт. ст. давления воздуха создается азотом и 21% — кислородом. Таким образом, парциальное давление азота (P_{N_2}) в газовой смеси составляет 600 мм рт. ст., парциальное давление кислорода (P_{O_2}) — 160 мм рт. ст., а общее давление (760 мм рт. ст.) является суммой парциальных давлений газов в газовой смеси.

Парциальное давление газа, растворенного в жидкости и тканях

Растворенные в жидкостях или тканях тела газы также оказывают давление, потому что молекулы растворенного газа находятся в хаотичном движении и обладают кинетической энергией. Если молекулы растворенного в жидкости газа ударяются о поверхность, например, клеточной мембраны, он оказывает такое же парциальное давление¹, как и газ в газовой смеси. Парциальное давление газа, растворенного в жидкости, обозначают так же, как парциальное давление газа в газовой смеси, т.е. P_{CO_2} , P_{O_2} , P_{N_2} , P_{He} и т.д.

Факторы, определяющие величину парциального давления газа, растворенного в жидкости. Парциальное давление растворенного газа зависит не только от его концентрации, но и от *коэффициента растворимости*, поскольку одни молекулы, например двуокиси углерода, физическим или химическим способом прикрепляются к молекулам воды, а другие — отталкиваются. В случае прикрепления молекул даже большое их количество в растворе не влияет на парциальное давление. И наоборот, в случае отталкивания молекул отмечается большее парциальное давление при меньшем количестве растворенных молекул. Эти отношения называют *законом Генри* и выражают следующей формулой:

$$\text{Парциальное давление} = \frac{\text{Концентрация растворенного газа}}{\text{Коэффициент растворимости}}$$

Если парциальное давление выразить в атмосферах (1 атмосфера = 760 мм рт. ст.), а концентрацию — объемом газа, растворенного в каждом объеме жидкости, то при температуре тела важные для процесса дыхания газы имеют следующие коэффициенты растворимости:

Кислород	0,024
Двуокись углерода	0,57
Окись углерода	0,018
Азот	0,012
Гелий	0,008

Видно, что растворимость двуокиси углерода более чем в 20 раз выше растворимости кислоро-

да, тем не менее парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) для определенной концентрации составляет менее 1/20 P_{O_2} .

Диффузия газов между газовой смесью в альвеолах и растворенными газами в крови легочных капилляров. Парциальное давление каждого газа в газовой смеси (альвеолярном воздухе) заставляет молекулы газа переходить в альвеолярные капилляры и там растворяться в крови. В то же время уже растворенные в крови молекулы газа свободно перемещаются в жидкой части крови, а некоторые попадают обратно в альвеолы. Количество растворенных в крови молекул прямо пропорционально парциальному давлению данного газа в крови.

Какое же *направление диффузии* будет для этого газа преобладающим? Оно зависит от разницы между парциальными давлениями газа в газовой смеси в альвеолах и в крови легочных капилляров. Если парциальное давление газа больше в газовой смеси в альвеолах (обычно у кислорода), то большее количество молекул будет переходить в кровь. Если парциальное давление газа больше в крови легочных капилляров (обычно у двуокиси углерода), то преобладающим направлением диффузии будет выход газа в альвеолы.

Давление паров воды

При вдыхании неувлажненного воздуха с поверхностей дыхательных путей вода немедленно испаряется и увлажняет воздух. Это происходит потому, что молекулы воды так же, как растворенные молекулы разных газов, постоянно переходят с поверхностного слоя воды в газовую смесь над ним. Давление, под воздействием которого молекулы воды переходят с поверхности, называют *давлением паров воды*. Поскольку при нормальной температуре тела (37°C) давление паров воды составляет 47 мм рт. ст., то при полном увлажнении газовой смеси, т.е. когда наступает равновесие воды в растворе и газовой смеси, парциальное давление паров воды (P_{H_2O}) в газовой смеси также составляет 47 мм рт. ст.

Давление паров воды полностью зависит от температуры воды. Чем выше температура, тем больше кинетическая активность молекул, следовательно, больше вероятность перехода молекул воды с ее поверхности в газовую смесь. Например, давление паров воды при 0°C составляет 5 мм рт. ст., а при 100°C — 760 мм рт. ст. Важно запомнить величину давления паров воды при нормальной температуре тела — 47 мм рт. ст.; эта величина будет упоминаться в дальнейших обсуждениях.

НАПРАВЛЕНИЕ ДИФФУЗИИ ГАЗОВ ЧЕРЕЗ ЖИДКОСТИ

Теперь вернемся к проблеме диффузии. Из предыдущих обсуждений ясно: когда парциальное давление газа в одной зоне больше, чем в другой, будет наблюдаться диффузия молекул из зоны высокого давления в направлении зоны низкого

¹ Для газов, растворенных в жидкостях, используют также термин «парциальное напряжение». — *Прим. научн. ред. перев.*

давления. На рис. 40–1 легко увидеть, что молекулы, находящиеся в зоне высокого давления, из-за большего их числа имеют больше шансов случайного попадания в зону низкого давления, чем молекулы, стремящиеся в противоположную сторону. Однако некоторые молекулы все же случайно попадают из зоны низкого давления в зону высокого давления, поэтому *общая диффузия* газа из зоны высокого давления в зону низкого давления равняется разнице между количеством молекул, перемещающихся в одном направлении, и количеством молекул,двигающихся в противоположную сторону. Это количество пропорционально разнице парциальных давлений газа в этих двух зонах — *диффузионному градиенту давления*.

Определение скорости диффузии в жидкостях. Помимо градиента давления на скорость диффузии газа в жидкости влияют и некоторые другие факторы: (1) растворимость газа в жидкости; (2) площадь поперечного сечения диффузионного пути; (3) диффузионный путь; (4) молекулярная масса газа; (5) температура жидкости. В живом организме температура остается относительно постоянной величиной, поэтому ее обычно не учитывают.

Чем больше растворимость газа, тем больше количество молекул, способных к диффузии при данной величине парциального давления. Чем больше поперечное сечение диффузионного пути, тем больше количество диффундирующих молекул. И наоборот, чем длиннее диффузионный путь, тем больше времени нужно молекулам для прохождения всего пути. И наконец, скорость диффузии газа тем больше, чем больше скорость кинетического движения молекул, которая обратно пропорциональна квадратному корню молекулярной массы. Все эти факторы можно объединить в одну формулу:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}}$$

где D — скорость диффузии; ΔP — градиент парциального давления между концами диффузионного пути; A — площадь поперечного сечения диффузионного пути; S — растворимость газа; d — диффузионный путь; MW — молекулярная масса газа.

Из формулы видно, что самым газом определяются два фактора: растворимость и молекулярная масса. Вместе эти факторы определяют величину *коэффициента диффузии*, который пропорционален S/\sqrt{MW} . Это значит, что относительная скорость, с которой будут диффундировать разные газы при одной и той же величине парциального давления, пропорциональна коэффициенту диффузии каждого из них.

Если принять коэффициент диффузии кислорода за единицу, *относительные коэффициенты* диффузии важных для процесса дыхания газов в жидкостях тела будут иметь следующие значения.

Кислород	1,0
Двуокись углерода	20,3
Окись углерода	0,81
Азот	0,53
Гелий	0,95

Диффузия газов в тканях

Все участвующие в процессе дыхания газы легко растворимы в липидах и, соответственно, в клеточных мембранах. Из-за этого движение газов в тканях лимитируется главным образом скоростью, с которой газы могут диффундировать через содержащуюся в тканях жидкость, а не скоростью прохождения клеточных мембран, поэтому диффузия газов в тканях, включая дыхательную мембрану, практически не отличается от диффузии газов в жидкости (см. ранее).

РАЗНЫЕ СОСТАВЫ АЛЬВЕОЛЯРНОГО И АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Концентрация газов в альвеолярном воздухе отличается от концентрации газов в атмосферном воздухе по всем составляющим, что легко увидеть в табл. 40–1, сравнив состав альвеолярного воздуха с составом атмосферного воздуха. Для такой разницы есть несколько причин.

Во-первых, при каждом вдохе альвеолярный воздух заменяется атмосферным только частично. Во-вторых, в легких кислород непрерывно абсорбируется из альвеолярного воздуха в кровь.

Табл. 40–1

Состав воздуха, концентрация и парциальное давление газов, входящих в состав воздуха (на уровне моря)

Состав	Атмосферный воздух		Увлажненный воздух		Альвеолярный воздух		Выдыхаемый воздух	
	Давление (мм рт. ст.)	Концентрация (%)						
N ₂	597,0	78,62	563,4	74,09	569,0	74,9	566,0	74,5
O ₂	159,0	20,84	149,3	19,67	104,0	13,6	120,0	15,7
CO ₂	0,3	0,04	0,3	0,04	40,0	5,3	27,0	3,6
H ₂ O	3,7	0,50	47,0	6,20	47,0	6,2	47,0	6,2
ИТОГО	760,0	100,0	760,0	100,0	760,0	100,0	760,0	100,0

В-третьих, двуокись углерода непрерывно диффундирует из крови в альвеолы. И в-четвертых, поступающий в дыхательные пути сухой атмосферный воздух насыщается влагой уже до момента достижения им альвеол.

УВЛАЖНЕНИЕ ВОЗДУХА В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

В табл. 40–1 видно, что атмосферный воздух состоит почти полностью из азота и кислорода, в нормальных условиях он практически не содержит двуокиси углерода и в нем очень мало паров воды. Однако, как только атмосферный воздух входит в дыхательные пути, он вступает в контакт с жидкостями, покрывающими дыхательные поверхности. Еще до проникновения в альвеолы он почти полностью увлажняется.

$\text{P}_{\text{H}_2\text{O}}$ при нормальной температуре тела 37°C составляет 47 мм рт. ст. и соответствует $\text{P}_{\text{H}_2\text{O}}$ в альвеолярном воздухе. Общее давление газов в альвеолах не может подниматься выше атмосферного давления (760 мм рт. ст. на уровне моря), поэтому пары воды просто увеличивают разведение других газов во вдыхаемом воздухе. В табл. 40–1 также видно, что увлажнение воздуха снижает P_{O_2} в атмосферном воздухе на уровне моря со среднего значения 159 до 149 мм рт. ст. и P_{N_2} — с 597 до 563 мм рт. ст.

СКОРОСТЬ ОБНОВЛЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВОЗДУХА

Средняя функциональная остаточная емкость (объем воздуха, оставшегося в легких после нормального выдоха) у мужчин составляет около 2300 мл (см. главу 38). Однако с каждым новым спокойным вдохом в легкие приходит только 350 мл нового воздуха и выходит столько же использованного альвеолярного воздуха. Отсюда следует, что с каждым вдохом только 1/7 часть общего объема альвеолярного воздуха заменяется новой порцией атмосферного воздуха, поэтому для замены большей части альвеолярного воздуха потребуется много вдохов. Малая скорость обновления альвеолярного воздуха наглядно показана на рис. 40–2, где в альвеолах присутствует избыток газа, который не был полностью удален из них и после 16 дыхательных циклов.

На рис. 40–3 приведен график скорости удаления избытка газа из альвеол в нормальных условиях. Видно, что при спокойной альвеолярной вентиляции за 17 сек выводится около 1/2 объема газа. Если объем альвеолярной вентиляции составлял только 50% нормы, то 1/2 объема газа удалялась за 34 сек, а в случае, когда скорость вентиляции удваивалась, для удаления 1/2 объема газа понадобилось около 8 сек.

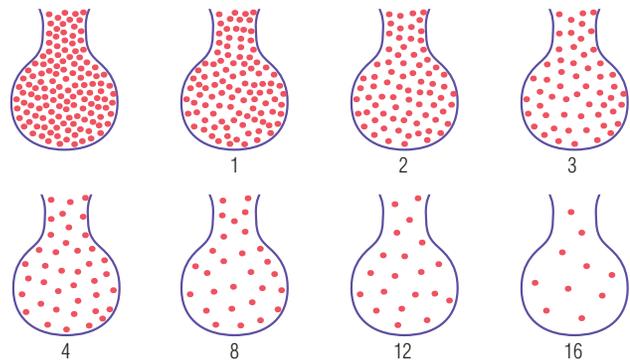


Рис. 40–2

Выход газа из альвеол во время последовательных дыхательных циклов (цифрами указано количество дыхательных циклов)

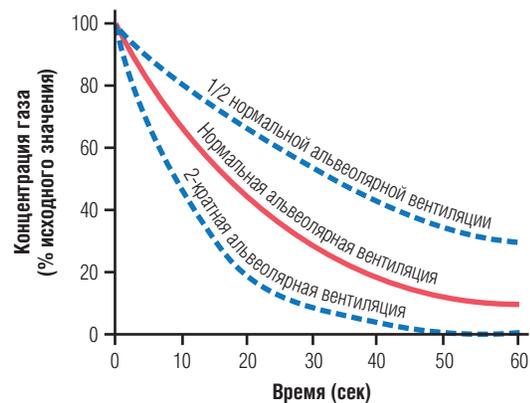


Рис. 40–3

Скорость удаления избытка газа из альвеол

Значение медленной замены альвеолярного воздуха. Медленная замена альвеолярного воздуха имеет большое значение для предотвращения внезапных изменений концентрации газов в крови. Это намного повышает стабильность механизмов, контролирующих процесс дыхания, и помогает предотвращать чрезмерные повышения и снижения оксигенации тканей, концентрации двуокиси углерода в тканях и pH тканей при временной остановке дыхания.

КОНЦЕНТРАЦИЯ КИСЛОРОДА И P_{O_2} В АЛЬВЕОЛАХ

Кислород постоянно абсорбируется из альвеол в кровь легочных капилляров, и также постоянно поступают из атмосферы в альвеолы новые порции кислорода. Чем быстрее абсорбируется кислород, тем ниже становится его концентрация в альвеолах. И наоборот, чем быстрее вдыхается кислород из атмосферы, тем выше становится его концентрация в альвеолах. Таким образом, концентрация кислорода в альвеолах, а также его парциальное давление контролируют-

ся: (1) скоростью абсорбции кислорода в кровь; (2) скоростью доставки новых порций кислорода в легкие путем вентиляции.

На **рис. 40–4** показано влияние альвеолярной вентиляции и скорости абсорбции кислорода на кровь на P_{O_2} в альвеолах. Одна кривая отражает абсорбцию кислорода со скоростью 250 мл/мин, другая — со скоростью 1000 мл/мин. При нормальной величине вентиляции (4,2 л/мин) и потреблении кислорода 250 мл/мин рабочей точкой на **рис. 40–4** является точка А. На рисунке также видно, что при абсорбции кислорода со скоростью 1000 мл/мин (как это бывает при умеренной физической нагрузке) для поддержания нормального P_{O_2} в альвеолах (104 мм рт. ст.) альвеолярная вентиляция должна увеличиться в 4 раза.

На **рис. 40–4** также показано, что даже максимальное увеличение альвеолярной вентиляции не может поднять P_{O_2} в альвеолах выше 149 мм рт. ст., если человек дышит нормальным атмосферным воздухом на уровне моря, т.к. для увлажненного воздуха при таком давлении это значение P_{O_2} является пределом возможного. Если человек дышит газовой смесью с P_{O_2} , превышающим 149 мм рт. ст., то при высокой скорости вентиляции P_{O_2} в альвеолах может сравниться с P_{O_2} вдыхаемой смеси.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА И P_{CO_2} В АЛЬВЕОЛАХ

Двуокись углерода образуется в организме человека постоянно и переносится кровью в альвеолы; из альвеол она также постоянно удаляется путем вентиляции. На **рис. 40–5** показано влияние альвеолярной вентиляции и двух разных скоростей выведения двуокиси углерода (200 и

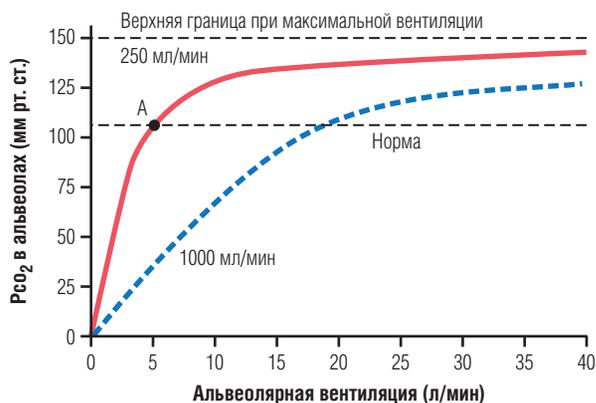


Рис. 40–4

Влияние альвеолярной вентиляции на парциальное давление кислорода в альвеолах при разной скорости абсорбции кислорода из альвеол (250 и 1000 мл/мин). Точка А — рабочая точка

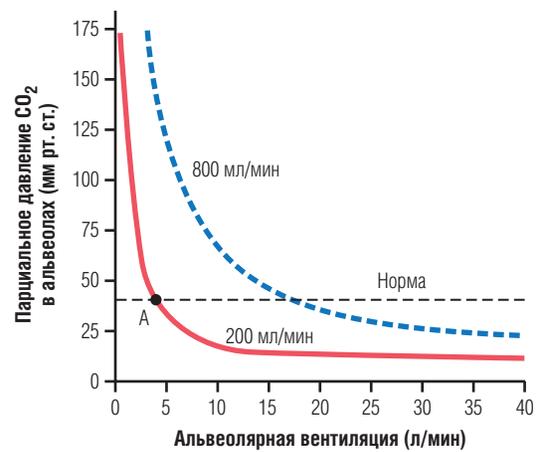


Рис. 40–5

Влияние альвеолярной вентиляции на парциальное давление двуокиси углерода в альвеолах при разной скорости выведения двуокиси углерода из крови (800 и 200 мл/мин). Точка А — рабочая точка

800 мл/мин) на P_{CO_2} в альвеолах. Нормальная скорость выделения двуокиси углерода составляет 200 мл/мин и на соответствующей кривой на **рис. 40–5** при альвеолярной вентиляции в 4,2 л/мин P_{CO_2} в альвеолах определяется точкой А, т.е. составляет 40 мм рт. ст.

На **рис. 40–5** показаны еще два факта. Во-первых, P_{CO_2} в альвеолах растет прямо пропорционально скорости выделения двуокиси углерода. Во-вторых, P_{CO_2} в альвеолах снижается обратно пропорционально альвеолярной вентиляции. Таким образом, концентрация кислорода и двуокиси углерода, а также P_{O_2} и P_{CO_2} в альвеолах определяются скоростью абсорбции или выделения этих газов и объемом альвеолярной вентиляции.

Выдыхаемый воздух

Выдыхаемый воздух является смесью воздуха мертвого пространства и альвеолярного воздуха. Состав выдыхаемого воздуха определяется: (1) количеством воздуха мертвого пространства; (2) количеством альвеолярного воздуха. На **рис. 40–6** показаны изменения P_{O_2} и P_{CO_2} в выдыхаемом воздухе в течение одного выдоха. Первая порция этого воздуха (воздух мертвого пространства дыхательных путей) является типичным увлажненным воздухом (см. **табл. 40–1**). В последующих порциях к воздуху мертвого пространства примешивается все большее количество альвеолярного воздуха, пока из мертвого пространства не вымывается весь воздух, содержащийся там до начала выдоха. В конце выдоха выходит только альвеолярный воздух, поэтому для сбора альвеолярного воздуха можно просто собрать последнюю порцию выдыхаемого воздуха после форсированного выдоха, вытолкнувшего из мертвого пространства весь воздух, содержащийся там до начала выдоха.

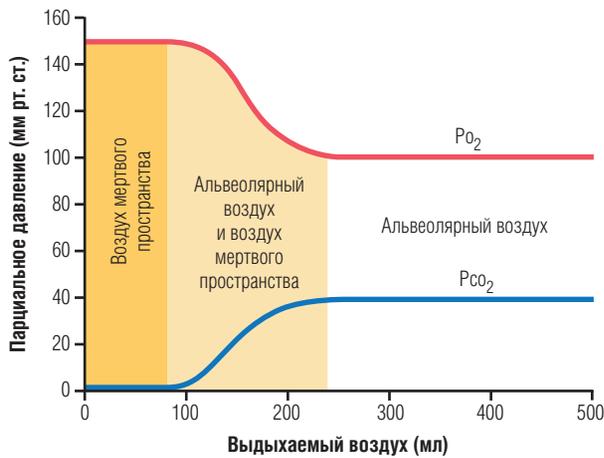


Рис. 40–6

Парциальное давление кислорода (P_{O_2}) и парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в разных порциях выдыхаемого воздуха при спокойном дыхании

При нормальном выдохе выдыхаемый воздух содержит воздух мертвого пространства и альвеолярный воздух, а концентрация и парциальное давление газов в нем приблизительно соответствуют данным, приведенным в табл. 40–1, т.е. они находятся в диапазоне между показателями состава альвеолярного воздуха и увлажненного атмосферного воздуха.

ДИФФУЗИЯ ГАЗОВ ЧЕРЕЗ ДЫХАТЕЛЬНУЮ МЕМБРАНУ

Дыхательная единица. На рис. 40–7 показана дыхательная единица (называемая также *дыхательной долькой*), состоящая из *дыхательной бронхиолы*, *альвеолярных ходов*, *преддверий* и *альвеол*. В двух легких есть около 300 млн альвеол, каждая из них имеет диаметр в среднем около 0,2 мм. Стенки альвеолы очень тонкие, а между альвеолами лежит почти непрерывная сеть из соединяющихся между собой капилляров (рис. 40–8). Из-за большой площади переплетенных капилляров о кровотоке в стенках альвеол иногда говорят, как о «слое» текущей крови. Очевидно, что альвеолярные газы находятся на очень близком расстоянии от крови в легочных капиллярах. Обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью происходит не только в самих альвеолах, но и во всех терминальных частях легких. Все мембраны, участвующие в обмене газов, вместе называют *дыхательной мембраной* (или *легочной мембраной*).

Дыхательная мембрана. На рис. 40–9 слева представлена ультраструктура разреза дыхательной мембраны, а справа — эритроцит. Показана диффузия кислорода из альвеолы в эритроцит и диффузия двуокиси углерода в противоположную

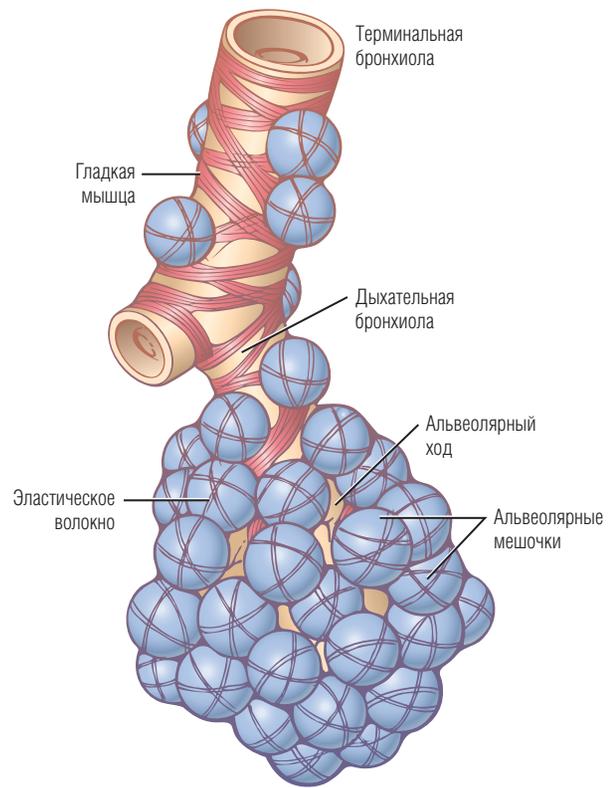


Рис. 40–7

Дыхательная единица

сторону. Обратите внимание на слои, составляющие дыхательную мембрану.

1. Слой жидкости, который выстилает альвеолу и содержит сурфактант, снижающий поверхностное натяжение альвеолярной жидкости.
2. Альвеолярный эпителий, состоящий из тонких эпителиальных клеток.
3. Эпителиальная базальная мембрана.
4. Узкое интерстициальное пространство между альвеолярным эпителием и мембраной капилляра.
5. Базальная мембрана капилляра, которая во многих местах сливается с базальной мембраной альвеолярного эпителия.
6. Эндотелий капилляра.

Несмотря на большое количество слоев, общая толщина дыхательной мембраны в некоторых местах не превышает 0,2 мкм, а в среднем составляет около 0,6 мкм, кроме мест, где расположены клеточные ядра. В гистологических исследованиях было установлено, что общая площадь поверхности дыхательной мембраны у здорового взрослого мужчины составляет около 70 м². Общее количество крови в капиллярах легких варьирует от 60 до 140 мл. Представив такое малое количество крови распределенным на площадь размером 70 м², легко понять, почему обмен кислорода и двуокиси углерода происходит с такой быстротой.

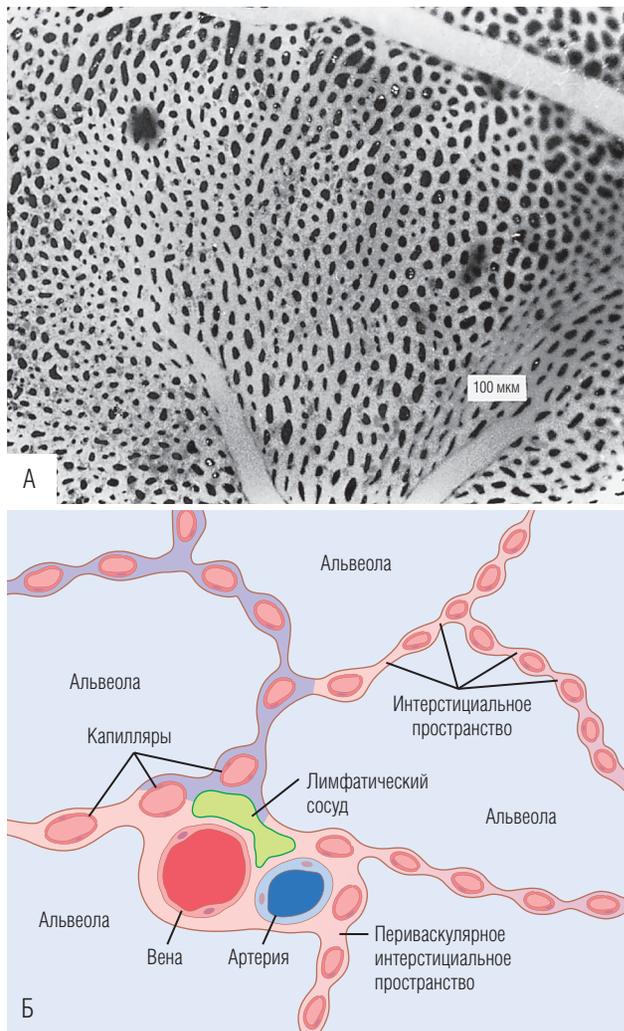


Рис. 40–8

(А) Поверхность альвеолярной стенки с капиллярами. (Б) Альвеолярные стенки и сосуды (поперечное сечение) [Maloney JE, Castle BL. Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. *Respir Physiol* 7:150, 1969 – А]

Средний диаметр легочных капилляров составляет около 5 мкм. Это означает, что эритроциты буквально продавливаются через них, и мембрана эритроцита соприкасается со стенкой капилляра, поэтому кислороду и двуокиси углерода при диффузии из альвеолы в эритроцит нет необходимости проходить через значительное количество плазмы, что также увеличивает скорость диффузии.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СКОРОСТЬ ДИФфуЗИИ ГАЗОВ ЧЕРЕЗ ДЫХАТЕЛЬНУЮ МЕМБРАНУ

Возвращаясь к приведенным ранее разъяснениям механизмов диффузии газов в жидкости, следует сказать, что те же принципы можно использовать при объяснении диффузии газов

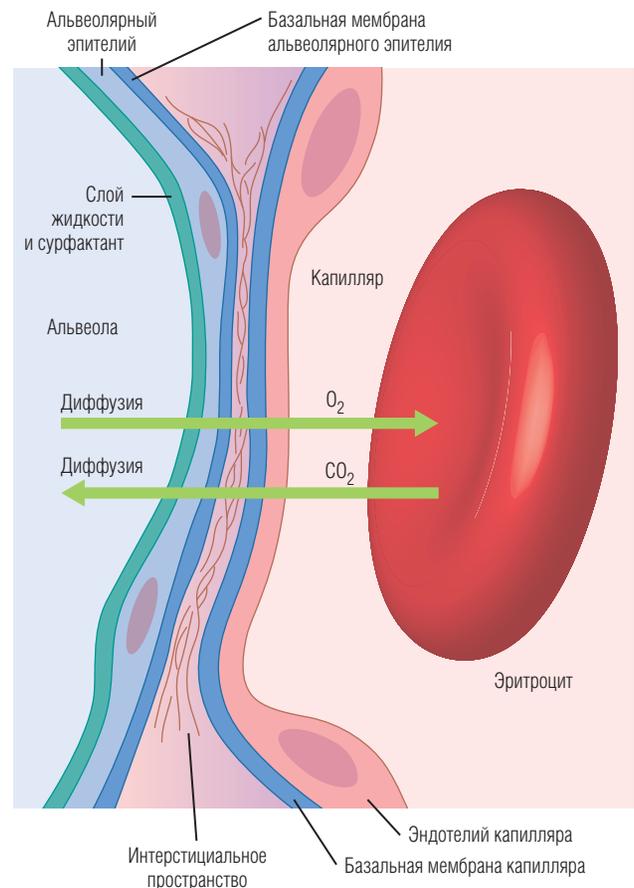


Рис. 40–9

Ультраструктура альвеолярной дыхательной мембраны (поперечное сечение)

через дыхательную мембрану. Факторами, которые определяют скорость перемещения газа через мембрану, являются: (1) *толщина мембраны*; (2) *площадь поверхности мембраны*; (3) *коэффициент диффузии газа в веществе мембраны*; (4) *градиент парциальных давлений газа между двумя сторонами мембраны*.

Толщина дыхательной мембраны может иногда становиться больше, например в результате появления в интерстициальном пространстве мембраны и в альвеолах отечной жидкости, поэтому газы должны диффундировать не только через мембрану, но и через эту жидкость. Кроме того, при некоторых болезнях легких возникает фиброз легких, что может увеличивать толщину некоторых участков дыхательной мембраны. Скорость диффузии через мембрану обратно пропорциональна толщине мембраны, поэтому любой фактор, способный увеличить толщину мембраны более чем в 2–3 раза, может существенно изменить процесс обмена газов.

Площадь поверхности дыхательной мембраны может значительно уменьшаться при воздействии многих факторов. Например, удаление одного легкого уменьшает общую площадь ды-

хательной мембраны в 2 раза. При *эмфиземе легких* многие альвеолы соединяются, альвеолярные стенки разрушаются. Образуются новые альвеолярные камеры, которые намного больше обычных, но общая площадь поверхности дыхательной мембраны часто снижается примерно в 5 раз из-за разрушения альвеолярных стенок. Когда общая площадь поверхности легких снижается до 30% нормы, обмен газов через мембрану *даже в условиях покоя* сильно замедляется, а во время спортивных соревнований и других тяжелых физических нагрузок малейшее снижение площади поверхности легких может вызвать серьезные нарушения газообмена.

Величина *коэффициента диффузии* при переходе каждого газа через дыхательную мембрану находится в прямой зависимости от растворимости газа в мембране и в обратной зависимости от *квадратного корня молекулярной массы* этого газа.

Скорость диффузии газа в дыхательной мембране по причинам, объясненным ранее, почти равна таковой в жидкости, поэтому при данном градиенте давления двуокись углерода диффундирует примерно в 20 раз быстрее, чем кислород, а кислород — в 2 раза быстрее, чем азот.

Градиент давления между сторонами дыхательной мембраны представляет собой разницу между парциальным давлением газа в альвеолах и капиллярной крови легких. Парциальное давление является мерой общего количества молекул данного газа, которые ударяются о единицу площади альвеолярной поверхности мембраны в единицу времени.

Напряжение газа в крови — это количество молекул, стремящихся к выходу из крови в обратном направлении, поэтому разница между этими давлениями является мерой *суммарной тенденции* движения молекул газа через мембрану.

Если парциальное давление газа в альвеолах больше, чем его напряжение в крови, как это бывает с кислородом, диффузия происходит в направлении из альвеол в кровь; если напряжение газа в крови больше его парциального давления в альвеолах, что справедливо для двуокиси углерода, то происходит диффузия газа из крови в альвеолы.

ДИФфуЗИОННАЯ ЕМКОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

Способность дыхательной мембраны участвовать в газообмене между альвеолярным воздухом и кровью в легочных капиллярах выражается как *диффузионная емкость*, которая равна *объему газа, диффундирующего через дыхательную мембрану за 1 мин при разнице парциального давления в 1 мм рт. ст.* Все перечисленные

ранее факторы, способные повлиять на диффузию через дыхательную мембрану, оказывают влияние и на диффузионную емкость.

Диффузионная емкость для кислорода. В среднем у молодого мужчины в покое *диффузионная емкость для кислорода* равна 21 мл/мин/мм рт. ст. Что это означает в функциональном смысле? Средняя величина градиента давления кислорода на дыхательной мембране во время нормального спокойного дыхания составляет около 11 мм рт. ст. Умножив градиент давления на диффузионную емкость мембраны (11 × 21), узнаем, что через дыхательную мембрану в каждую минуту диффундирует около 230 мл кислорода; это равно скорости потребления кислорода человеком в состоянии покоя.

Увеличение диффузионной емкости для кислорода во время физической нагрузки. Во время напряженной физической нагрузки или в других условиях, значительно увеличивающих кровоток в легких и альвеолярную вентиляцию, диффузионная емкость для кислорода у молодых мужчин может максимально подняться до 65 мл/мин, что в 3 раза превышает диффузионную емкость в покое.

Такой подъем вызывает несколько факторов. Среди них: (1) открытие многих закрытых легочных капилляров или дополнительное расширение уже функционирующих, что увеличивает площадь поверхности, контактирующей с кровью; (2) улучшение соответствия альвеолярной вентиляции альвеолярному кровотоку (*вентиляционно-перфузионное отношение*, см. далее). Следовательно, при физической нагрузке оксигенация крови повышается за счет увеличения альвеолярной вентиляции и более высокой диффузионной емкости дыхательной мембраны, что улучшает транспорт кислорода в кровь.

Диффузионная емкость для двуокиси углерода. Диффузионную емкость для двуокиси углерода не удастся измерить напрямую из-за технических сложностей. Двуокись углерода диффундирует через дыхательную мембрану настолько быстро, что различия P_{CO_2} в крови и P_{CO_2} в альвеолярном воздухе ничтожно малы (в среднем менее 1 мм рт. ст.), а имеющиеся технические средства не способны измерить такие величины.

Однако измерение диффузии других газов показало, что диффузионная емкость меняется соответственно коэффициенту диффузии конкретного газа. Коэффициент диффузии двуокиси углерода превышает коэффициент диффузии кислорода более чем в 20 раз, поэтому можно ожидать, что диффузионная емкость для двуокиси углерода в условиях покоя составит 400–450 мл/мин/мм рт. ст., а во время физической нагрузки — 1200–1300 мл/мин/мм рт. ст. На **рис. 40–10** сравниваются полученные путем измере-

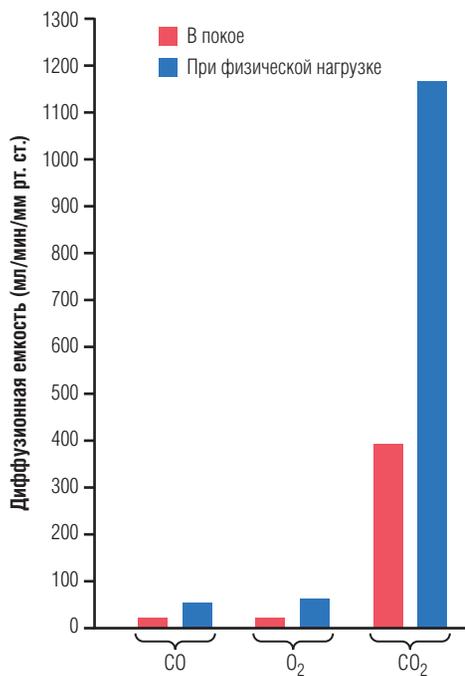


Рис. 40–10

Диффузионная емкость для окиси углерода (CO), кислорода (O₂) и двуокиси углерода (CO₂) в здоровых легких в покое и при физической нагрузке

ния либо расчета диффузионные емкости для окиси углерода, кислорода и двуокиси углерода в условиях покоя и при физической нагрузке. Обратите внимание на очень большую диффузионную емкость для двуокиси углерода и влияние физической нагрузки на диффузионную емкость для каждого газа.

Определение диффузионной емкости для кислорода. Диффузионную емкость для кислорода можно определить, измерив: (1) P_{O₂} в альвеолярном воздухе; (2) P_{O₂} в крови легочных капилляров; (3) количество поглощенного кровью кислорода. Однако прямое измерение P_{O₂} в крови легочных капилляров сложный и неточный метод, поэтому в клинической практике диффузионную емкость для кислорода прямым способом не измеряют (прямое измерение проводят только в экспериментах). Вместо этого обычно определяют диффузионную емкость для окиси углерода (CO) и уже на основе полученных данных высчитывают диффузионную емкость для кислорода.

Для этого в альвеолы вводят небольшое количество окиси углерода и измеряют ее парциальное давление в соответствующих образцах альвеолярного воздуха. Давление окиси углерода в крови близко к нулю, т.к. гемоглобин соединяется с этим газом с такой высокой скоростью, что давление просто не успевает повыситься, поэтому градиент давления окиси углерода на дыхательной мембране равен ее парциальному давлению в пробе альвеолярного воздуха. Далее, измерив объем поглощенной за короткий период окиси углерода и разделив полученную величину

на парциальное давление окиси углерода (P_{CO}) в альвеолярном воздухе, получают точную диффузионную емкость для окиси углерода.

Поскольку коэффициент диффузии кислорода в 1,23 раза больше коэффициента диффузии окиси углерода, полученную величину диффузионной емкости для окиси углерода умножают на 1,23. Таким образом, если средняя диффузионная емкость для окиси углерода у молодых людей в условиях покоя составляет 17 мл/мин/мм рт. ст., то диффузионная емкость для кислорода равна 21 мл/мин/мм рт. ст.

Влияние вентиляционно-перфузионного отношения на концентрацию газа в альвеолах

В начале этой главы мы узнали, что P_{O₂} и P_{CO₂} в альвеолах определяются: (1) скоростью альвеолярной вентиляции; (2) скоростью диффузии кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану. При этом предполагается, что все альвеолы вентилируются в равной степени и кровотоков в капиллярах одинаков во всех альвеолах. Однако иногда в некоторых участках легких кровотоков может почти отсутствовать даже при нормальной вентиляции, а некоторые участки легких могут иметь великолепный кровоток при сниженной или полностью отсутствующей вентиляции. Такое несоответствие наблюдается и у здоровых людей, но чаще выявляется при различных болезнях легких. В обоих случаях существенно снижается газообмен через дыхательную мембрану в результате нарушения соответствия альвеолярной вентиляции альвеолярному кровотоку, поэтому у человека может нарушиться процесс дыхания, несмотря на нормальные показатели *общей вентиляции* и *общего кровотока* в легких.

Для лучшего понимания механизма изменения дыхания при нарушении соответствия альвеолярной вентиляции альвеолярному кровотоку было введено понятие *вентиляционно-перфузионное отношение*.

Обозначают вентиляционно-перфузионное отношение как \dot{V}_A/\dot{Q} , где \dot{V}_A — альвеолярная вентиляция определенной альвеолы, \dot{Q} — кровотоков в этой альвеоле. Если \dot{V}_A и кровотоков \dot{Q} в данной альвеоле имеют нормальную величину, то и \dot{V}_A/\dot{Q} имеет нормальную величину. Если \dot{V}_A равна нулю, а в альвеоле есть кровотоков (\dot{Q}), то \dot{V}_A/\dot{Q} равно нулю. Если при адекватной альвеолярной вентиляции (\dot{V}_A) кровотоков отсутствует (равен нулю), то \dot{V}_A/\dot{Q} равно бесконечности. При \dot{V}_A/\dot{Q} , равном нулю или бесконечности, в данных альвеолах газообмен через дыхательную мембрану отсутствует. Перейдем к разъяснению процесса дыхания в этих крайних случаях.

P_{O₂} и P_{CO₂} в альвеолах, когда \dot{V}_A/\dot{Q} равно нулю. При \dot{V}_A/\dot{Q} равном нулю, т.е. при отсутствии альвеолярной вентиляции, воздух в альвеоле приходит в равновесие с кислородом и двуокисью углерода, находящимися в крови, т.к. эти газы распределяются между кровью и альвеолярным воздухом. Кровь в капиллярах является венозной кровью, возвращающейся к легким из системно-

го кровообращения, поэтому альвеолярные газы уравниваются с газами венозной крови. В главе 41 мы узнаем, что в нормальной венозной крови (\bar{v}) P_{O_2} составляет 40 мм рт. ст., а P_{CO_2} равно 45 мм рт. ст., поэтому величины парциального давления этих двух газов являются нормальными для альвеол, в которых есть кровоток, но нет вентиляции.

P_{O_2} и P_{CO_2} в альвеолах, когда \dot{V}_A/\dot{Q} равно бесконечности. Когда \dot{V}_A/\dot{Q} равно бесконечности, то отсутствует капиллярный кровоток, уносящий из альвеол кислород и приносящий в них двуокись углерода. Вместо уравнивания альвеолярных газов с венозной кровью альвеолярный воздух заменяется увлажненным вдыхаемым воздухом, т.е. кислород из вдыхаемого воздуха не идет в кровь и двуокись углерода не переходит из крови во вдыхаемый воздух. В нормальном увлажненном вдыхаемом воздухе P_{O_2} равно 149 мм рт. ст., а P_{CO_2} — 0 мм рт. ст., поэтому такими будут и парциальные давления этих двух газов в альвеоле.

Газообмен, P_{O_2} и P_{CO_2} в альвеолах при нормальном \dot{V}_A/\dot{Q} . Когда в альвеоле нормальная вентиляция и нормальный капиллярный кровоток, обмен кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану почти оптимален и P_{O_2} в альвеолах обычно составляет 104 мм рт. ст., т.е. находится в диапазоне между значениями P_{O_2} вдыхаемого воздуха (149 мм рт. ст.) и в венозной крови (40 мм рт. ст.). P_{CO_2} в альвеолах также находится между этими двумя крайними значениями; в норме составляет 40 мм рт. ст., в венозной крови P_{CO_2} имеет величину 45 мм рт. ст., во вдыхаемом воздухе — 0 мм рт. ст. Таким образом, в нормальных условиях P_{O_2} в альвеолах равно 104 мм рт. ст., а P_{CO_2} — 40 мм рт. ст.

Диаграмма соотношения P_{O_2} , P_{CO_2} и \dot{V}_A/\dot{Q}

Приведенные в предыдущих разделах концепции можно представить в графическом виде. На рис. 40–11 изображена диаграмма соотношения P_{O_2} , P_{CO_2} , \dot{V}_A/\dot{Q} . На диаграмме представлены все возможные комбинации P_{O_2} и P_{CO_2} в пределах

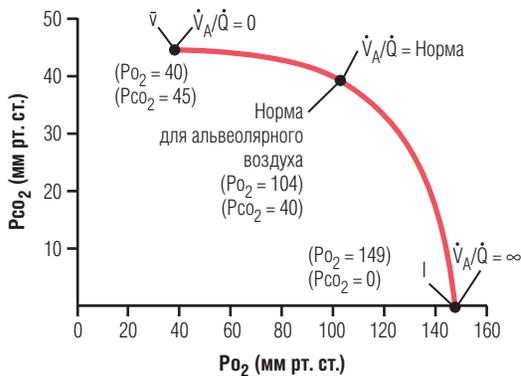


Рис. 40–11

Парциальное давление кислорода (P_{O_2}) и парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) и соответствующие им значения вентиляционно-перфузионного отношения (\dot{V}_A/\dot{Q}). I — вдыхаемый воздух; \bar{v} — венозная кровь

значений \dot{V}_A/\dot{Q} между нулем и бесконечностью в случае, когда давления газов в венозной крови в норме и человек дышит воздухом на уровне моря. Так, точка \bar{v} определяет значения P_{O_2} и P_{CO_2} при \dot{V}_A/\dot{Q} , равном нулю. P_{O_2} в этой точке равно 40 мм рт. ст., а P_{CO_2} — 45 мм рт. ст., что соответствует величине P_{O_2} и P_{CO_2} в венозной крови. На другом конце кривой, где \dot{V}_A/\dot{Q} равно бесконечности, точка I обозначает вдыхаемый воздух, P_{O_2} здесь равно 149 мм рт. ст., а P_{CO_2} — 0 мм рт. ст. На кривой обозначена и точка нормы для альвеолярного воздуха при нормальном \dot{V}_A/\dot{Q} . Здесь P_{O_2} равно 104 мм рт. ст., а P_{CO_2} — 40 мм рт. ст.

Концепция физиологического шунта

Причиной физиологического шунта (\dot{V}_A/\dot{Q} ниже нормы) является неадекватная вентиляция, т.е. вентиляция, не способная обеспечивать приток кислорода в количестве, необходимом для полной оксигенации крови, протекающей по альвеолярным капиллярам, поэтому какое-то количество проходящей по легочным капиллярам крови не оксигенируется. Эту порцию называют шунтированной кровью. Кроме того, дополнительное количество крови (в норме около 2% сердечного выброса) идет по бронхиальным сосудам, не заходя в альвеолярные капилляры. Эта порция тоже не оксигенируется и относится к шунтированной крови.

Общее количество шунтированной за 1 мин крови называют физиологическим шунтом. В клинических лабораториях, исследующих легочные функции, величину физиологического шунта измеряют путем определения концентрации кислорода в смешанной венозной крови и в артериальной крови с одновременным определением сердечного выброса. Зная эти величины, можно вычислить величину физиологического шунта с помощью следующей формулы:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{C_{iO_2} - C_{aO_2}}{C_{iO_2} - C_{\bar{v}O_2}}$$

где \dot{Q}_{PS} — объем шунтированного кровотока в минуту; \dot{Q}_T — сердечный выброс в минуту; C_{iO_2} — концентрация кислорода в артериальной крови при идеальном вентиляционно-перфузионном отношении; C_{aO_2} — фактическая концентрация кислорода в артериальной крови; $C_{\bar{v}O_2}$ — фактическая концентрация кислорода в смешанной венозной крови.

Чем больше физиологический шунт, тем больше объем крови, который при прохождении легких не оксигенируется.

Концепция физиологического мертвого пространства

Если в альвеолах вентиляция большая, а альвеолярный кровоток мал, в этих альвеолах присутствует больше кислорода, чем может транспортироваться из них кровотоком. Вентиляцию в таких альвеолах называют неэффективной.

Вентиляция дыхательных путей, входящих в состав анатомического мертвого пространства, также является неэффективной.

Сумму этих видов неэффективной вентиляции называют *физиологическим мертвым пространством* (\dot{V}_A/\dot{Q} ниже нормы). В клинических лабораториях для изучения функционального состояния легких физиологическое мертвое пространство измеряют после определения состава крови и выдыхаемого воздуха, пользуясь уравнением Бора:

$$\frac{\dot{V}_{Dphys}}{\dot{V}_T} = \frac{P_{aCO_2} - P_{Eco_2}}{P_{aCO_2}},$$

где \dot{V}_{Dphys} — физиологическое мертвое пространство; \dot{V}_T — дыхательный объем; P_{aCO_2} — парциальное давление двуокиси углерода в артериальной крови; P_{Eco_2} — среднее парциальное давление двуокиси углерода во всем объеме выдыхаемого воздуха.

При значительном объеме физиологического мертвого пространства *вентиляционная работа* неэффективна из-за того, что большая часть вентилируемого воздуха не доходит до дыхательной мембраны.

Отклонение вентиляционно-перфузионного отношения от нормы

Отклонение \dot{V}_A/\dot{Q} от нормы в верхних и нижних долях здоровых легких. У здорового человека в положении стоя капиллярный кровоток и альвеолярная вентиляция в верхних долях легких имеют значительно меньший объем, чем в нижних долях. При этом объем кровотока снижается в большей степени, чем объем вентиляции, поэтому в верхушках легких \dot{V}_A/\dot{Q} примерно в 2,5 раза больше идеального, в результате там возникает *физиологическое мертвое пространство* средней величины. В нижних долях легких вентиляция по сравнению с кровотоком незначительно снижена, и \dot{V}_A/\dot{Q} составляет только 0,6 от идеального. В нижних долях легких меньше нормы оксигенируется небольшая часть крови, т.е. присутствует *физиологический шунт*.

В обоих случаях несоответствие вентиляции кровотоку лишь незначительно снижает эффективность газообмена в легких. Однако во время физической нагрузки кровоток в верхних долях легких значительно возрастает, и физиологическое мертвое пространство уменьшается. В результате эффективность газообмена приближается к оптимальной.

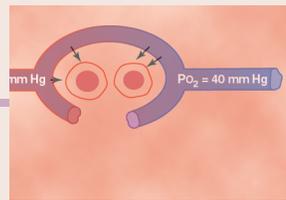
Отклонение \dot{V}_A/\dot{Q} от нормы при хронической обструктивной болезни легких. У многих активно курящих лиц со стажем отмечается бронхиальная обструкция разной степени. У некоторых это состояние достигает такой степени, что наблюдается серьезная задержка альвеолярного воздуха. В резуль-

тате развивается *эмфизема легких*, приводящая к разрушению стенок множества альвеол. Такие нарушения могут стать причиной отклонения \dot{V}_A/\dot{Q} от нормы. Во-первых, из-за обструкции многих мелких бронхиол альвеолы после места обструкции не вентилируются и \dot{V}_A/\dot{Q} приближается к нулю. Во-вторых, в тех участках легких, где стенки альвеол разрушены, но альвеолярная вентиляция продолжается, большая часть этой вентиляции неэффективна из-за неадекватного транспорта газов кровью.

Таким образом, при хронической обструктивной болезни легких в некоторых участках легких происходит *значительное физиологическое шунтирование*, а в других участках *увеличивается физиологическое мертвое пространство*. Оба эти фактора существенно снижают эффективность работы легких как органов газообмена (иногда эффективность может снизиться до 10% нормы). В настоящее время именно это является наиболее частой причиной легочной недостаточности.

Литература

- Glenny RW, Robertson HT. Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. *Compr Physiol* 1:375, 2011.
- Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. *Chest* 124:1090, 2003.
- Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU. Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol* 113:328, 2012.
- Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med* 186:132, 2012.
- MacIntyre NR. Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease. *Respir Care* 53:1177, 2008.
- Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol* 2:711, 2012.
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med* 35:51, 2014.
- Otis AB. Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In: Fenn WQ, Rahn H (eds): *Handbook of Physiology*. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 681.
- Rahn H, Farhi EE. Ventilation, perfusion, and gas exchange — the Va/Q concept. In: Fenn WO, Rahn H (eds): *Handbook of Physiology*. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 125.
- Robertson HT, Buxton RB. Imaging for lung physiology: what do we wish we could measure? *J Appl Physiol* 113:317, 2012.
- Tuder RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 122:2749, 2012.
- Wagner PD. Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility. *Crit Care* 11:182, 2007.
- Wagner PD. The multiple inert gas elimination technique (MIGET). *Intensive Care Med* 34:994, 2008.
- West JB. Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304:R171, 2013.



Транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью и тканевыми жидкостями

После диффузии кислорода из альвеол в капиллярную кровь его дальнейший транспорт в капилляры периферических тканей происходит почти полностью в связанной с гемоглобином форме. Гемоглобин позволяет крови транспортировать в 30–100 раз больше кислорода, чем могло бы транспортироваться в виде газа, растворенного в водной составляющей крови. В клетках тканей тела кислород взаимодействует с разными веществами, формируя большое количество *двуокиси углерода*, которая потом входит в капилляры ткани и транспортируется обратно в легкие. Двуокись углерода также связывается с разными химическими веществами, находящимися в крови, что увеличивает транспорт двуокиси углерода в 15–20 раз.

В этой главе изложены физические и химические принципы транспорта кислорода и двуокиси углерода в крови и тканевой жидкости как с количественной, так и с качественной стороны.

ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА ИЗ ЛЕГКИХ В ТКАНИ ТЕЛА

В главе 40 мы указали, что газы могут переместиться из одной точки в другую путем диффузии, и причиной такого перемещения всегда является градиент парциального давления между этими точками. Так, кислород диффундирует в легких из альвеол в капиллярную кровь, потому что парциальное давление кислорода (P_{O₂}) в альвеолах больше, чем в крови легочных капилляров. В других тканях тела P_{O₂} в капиллярной крови выше, чем в тканях легких, и это заставляет кислород диффундировать в ткани.

В метаболических процессах клеток кислород используется для образования двуокиси углерода, в результате внутриклеточное парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO₂}) повышается,

что приводит к диффузии двуокиси углерода в тканевые капилляры. Когда кровь доходит до легких, двуокись углерода диффундирует из крови в альвеолы, т.к. P_{CO₂} в крови легочных капилляров выше, чем в альвеолах. Таким образом, транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью зависит как от диффузии, так и от кровотока. Далее рассмотрим количественную сторону факторов, определяющих эти явления.

ДИФфуЗИЯ КИСЛОРОДА ИЗ АЛЬВЕОЛ В КАПИЛЛЯРНУЮ КРОВЬ ЛЕГКИХ

В верхней части рис. 41–1 изображена альвеола, расположенная рядом с легочным капилляром, и показана диффузия кислорода из альвеолар-

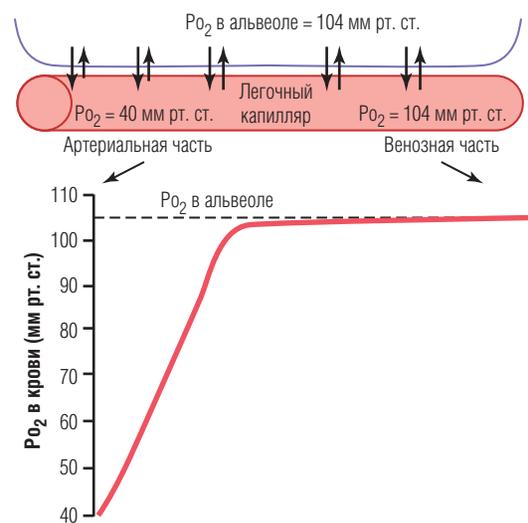


Рис. 41–1

Поглощение кислорода капиллярной кровью легких. P_{O₂} — парциальное давление кислорода [Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr. A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. *Biophys J.* 8:337, 1968]

ного воздуха в кровь. P_{O_2} в альвеолярной газовой смеси составляет 104 мм рт. ст., а P_{O_2} в венозной крови, входящей в легочный капилляр через его артериальную часть, составляет только 40 мм рт. ст., т.к. большое количество кислорода было поглощено из крови во время прохождения ее через периферические ткани.

Таким образом, начальная разница в парциальном давлении, являющаяся причиной диффузии кислорода в легочные капилляры, составляет: 104 – 40, или 64 мм рт. ст. На графике в нижней части рисунка виден резкий подъем P_{O_2} в крови во время прохождения ее по капилляру. К моменту прохождения 1/3 длины капилляра P_{O_2} в крови составляет около 104 мм рт. ст., т.е. почти достигает P_{O_2} в альвеолярном воздухе.

Поглощение кислорода кровью в легочных капиллярах во время физической нагрузки. При тяжелой физической нагрузке потребление кислорода может оказаться в 20 раз выше нормы. При этом из-за повышения сердечного выброса при такой нагрузке время прохождения легочного капилляра кровью может сократиться более чем в 2 раза. Однако в силу существования большого фактора надежности для диффузии кислорода через легочную мембрану кровь ко времени выхода из капилляра все же насыщается кислородом почти полностью. Это объясняется следующим.

Во-первых, во время физической нагрузки диффузионная емкость для кислорода возрастает почти в 3 раза (см. главу 40). Это происходит главным образом из-за увеличения площади поверхности капилляров, участвующих в процессе диффузии, а также вследствие приближения вентиляционно-перфузионного отношения в верхних частях легких к идеальной величине.

Во-вторых, при отсутствии физической нагрузки кровь достигает почти полного насыщения кислородом уже после прохождения первой трети легочного капилляра, и во время прохождения следующих двух третей обычно в нее добавляется очень мало кислорода, что показано на рис. 41–1. Можно сказать, что в покое кровь остается в легочных капиллярах в 3 раза дольше, чем это необходимо для полного насыщения ее кислородом, поэтому во время физической нагрузки кровь может полностью или почти полностью насыщаться кислородом и после сокращения времени пребывания в капиллярах.

ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВЬЮ

Около 98% объема крови, входящей в левое предсердие после прохождения через легкие, проходит по легочным капиллярам и оксигенируется до P_{O_2} , равного приблизительно 104 мм рт. ст. Оставшиеся 2% объема крови поступает из аор-

ты в бронхиальное кровообращение (снабжающее в основном глубокие ткани легких) и не входит в контакт с альвеолярным воздухом. Эту часть кровотока в легких называют *шунтируемой кровью*, т.к. она направляется мимо газообменных зон легких. На выходе из легких P_{O_2} в шунтированной крови находится примерно на уровне P_{O_2} в системной венозной крови — около 40 мм рт. ст. Смешивание этой крови в легочных венах с оксигенированной кровью из альвеолярных капилляров (так называемая *венозная примесь*) приведет к снижению P_{O_2} в крови, входящей в левые отделы сердца и выбрасываемой отсюда в аорту, примерно до 95 мм рт. ст. Данные изменения P_{O_2} в разных точках системы кровообращения показаны на рис. 41–2.

ДИФфуЗИЯ КИСЛОРОДА ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ В ИНТЕРСТИЦИАЛЬНУЮ ЖИДКОСТЬ

При достижении артериальной кровью периферических тканей P_{O_2} в ней находится на уровне 95 мм рт. ст. На рис. 41–3 видно, что в *интерстициальной жидкости* P_{O_2} достигает только 40 мм рт. ст. Таким образом, есть градиент давления, под влиянием которого кислород начинает настолько быструю диффузию из капиллярной



Рис. 41–2

Изменения парциального давления кислорода (P_{O_2}) в капиллярной крови легких, системной артериальной крови и системной капиллярной крови, демонстрирующие эффект «венозной примеси»

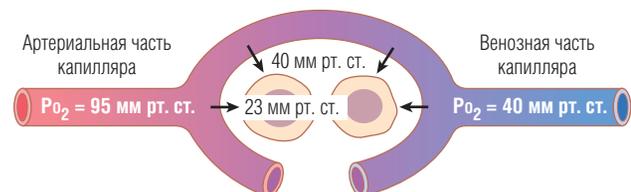


Рис. 41–3

Диффузия кислорода из периферического капилляра к клеткам (стрелки). Парциальное давление кислорода (P_{O_2}) в интерстициальной жидкости — 40 мм рт. ст., в клетках ткани — 23 мм рт. ст.

крови в ткани, что P_{O_2} в капиллярах практически уравнивается с P_{O_2} в интерстиции (40 мм рт. ст.), т.е. P_{O_2} в крови, покидающей капилляры и поступающей в системные вены, составляет около 40 мм рт. ст.

Увеличение скорости кровотока повышает P_{O_2} в интерстициальной жидкости. Если кровоток через какую-нибудь ткань увеличивается, в ткань поступает больше кислорода, и P_{O_2} в ткани повышается (рис. 41–4). Обратите внимание, что повышение кровотока до 400% относительно кровотока в покое повышает P_{O_2} от 40 мм рт. ст. (точка А на рисунке) до 66 мм рт. ст. (точка В). Однако верхняя граница для подъема P_{O_2} даже при максимальном кровотоке составляет 95 мм рт. ст., т.е. равна P_{O_2} в артериальной крови. Соответственно, при снижении скорости кровотока в ткани снижается и P_{O_2} (точка В).

Увеличение интенсивности тканевого метаболизма снижает P_{O_2} в интерстициальной жидкости. Если клеткам для метаболизма понадобится больше кислорода, чем обычно, то P_{O_2} в интерстициальной жидкости снижается. Это влияние также видно на рис. 41–4, где при повышении потребления кислорода клетками прослеживается снижение P_{O_2} в интерстициальной жидкости и повышение его при снижении потребления.

В итоге величина P_{O_2} в ткани определяется равновесием между: (1) скоростью транспорта кислорода кровью в ткани; (2) скоростью потребления кислорода тканями.

ДИФфуЗИЯ КИСЛОРОДА ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ В КЛЕТКИ ТКАНИ

Клетки потребляют кислород непрерывно, следовательно, P_{O_2} в клетках периферических тка-

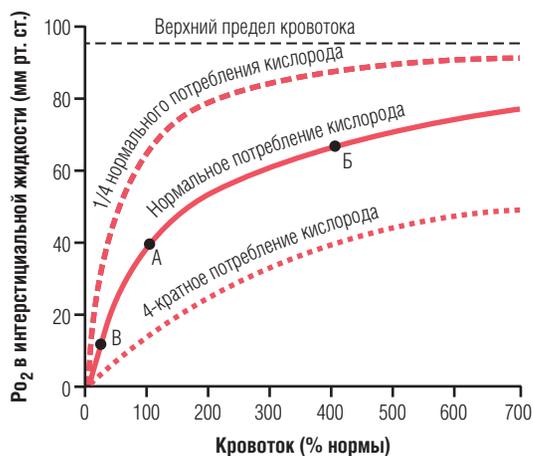


Рис. 41–4

Влияние кровотока и скорости потребления кислорода на парциальное давление кислорода (P_{O_2}) в интерстициальной жидкости

ней постоянно ниже, чем P_{O_2} в периферических капиллярах. Кроме того, во многих случаях существует значительное расстояние между капиллярами и клетками. В связи с этим нормальное P_{O_2} внутри клеток может быть как низким (5 мм рт. ст.), так и довольно высоким (40 мм рт. ст.) и в среднем составляет 23 мм рт. ст. (при прямом измерении у животных в эксперименте). Поскольку для полного обеспечения кислородом клеточных процессов достаточно внутриклеточного P_{O_2} , равного 1–3 мм рт. ст., понятно, что такой уровень, как 23 мм рт. ст., является более чем достаточным.

ДИФфуЗИЯ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА ИЗ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ В КАПИЛЛЯРЫ И ИЗ ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В АЛЬВЕОЛЫ

Кислород в клетках практически весь превращается в двуокись углерода, в результате в клетке повышается P_{CO_2} . Из-за повышения P_{CO_2} двуокись углерода диффундирует из клеток в тканевые капилляры и переносится кровью в легкие. Там она диффундирует из легочных капилляров в альвеолы и выводится из легких.

Таким образом, в каждой точке транспортно-го конвейера направление диффузии двуокиси углерода прямо противоположно направлению диффузии кислорода. Однако в процессе диффузии двуокиси углерода и кислорода есть одно большое различие: *скорость диффузии двуокиси углерода примерно в 20 раз выше, чем скорость диффузии кислорода*. В связи с этим градиенты давления, необходимые для диффузии двуокиси углерода, в каждой точке намного меньше таковых для диффузии кислорода. P_{CO_2} в разных точках имеет приблизительно следующие значения.

1. P_{CO_2} внутри клетки равно 46 мм рт. ст., P_{CO_2} в интерстиции — 45 мм рт. ст. Таким образом, градиент составляет только 1 мм рт. ст. (рис. 41–5).
2. P_{CO_2} в артериальной крови, поступающей в ткани, равно 40 мм рт. ст., P_{CO_2} в венозной крови, покидающей ткани, — 45 мм рт. ст.

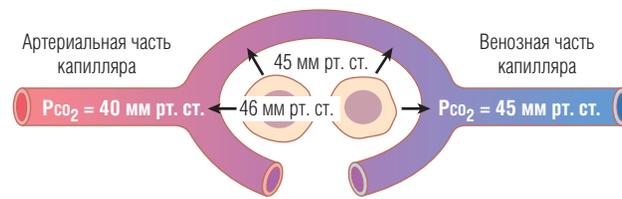


Рис. 41–5

Связывание двуокиси углерода кровью в капиллярах тканей. Парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в клетках ткани — 46 мм рт. ст., в интерстициальной жидкости — 45 мм рт. ст.

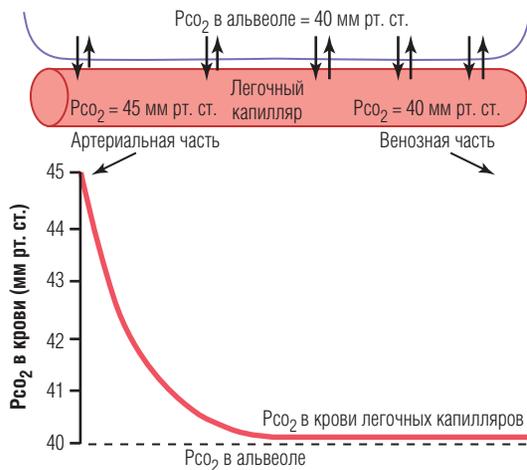


Рис. 41–6

Диффузия двуокиси углерода из капиллярной крови в альвеолу. P_{CO_2} — парциальное давление двуокиси углерода [Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr. A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J. 8:337, 1968]

Таким образом, P_{CO_2} в крови тканевых капилляров практически уравнивается с P_{CO_2} в интерстиции (45 мм рт. ст.) (см. рис. 41–5).

3. P_{CO_2} в крови, поступающей в артериальную часть легочных капилляров, — 45 мм рт. ст.; P_{CO_2} в альвеолярном воздухе — 40 мм рт. ст. Таким образом, для обеспечения необходимой диффузии двуокиси углерода из легочных капилляров в альвеолы достаточно градиента P_{CO_2} , равного 5 мм рт. ст. Далее (рис. 41–6) P_{CO_2} в крови легочных капилляров падает и становится практически равным P_{CO_2} в альвеолярном воздухе (40 мм рт. ст.) прежде, чем эта кровь пройдет по первой трети капилляра. Такую же картину мы наблюдали ранее при диффузии кислорода, но только в противоположном направлении.

Влияние интенсивности тканевого метаболизма и кровотока в тканях на P_{CO_2} в интерстиции. Капиллярный кровоток в ткани и тканевой метаболизм оказывают на P_{CO_2} действие, противоположное их влиянию на P_{O_2} в ткани. На рис. 41–7 показано, что:

1. Снижение кровотока от нормального уровня (точка А) до 25% нормы (точка Б) приводит к повышению P_{CO_2} в периферической ткани от нормы 45 мм рт. ст. до 60 мм рт. ст., а повышение кровотока в 6 раз относительно нормы (точка В) снижает P_{CO_2} в интерстиции от 45 до 41 мм рт. ст., что почти равно P_{CO_2} во входящей в тканевые капилляры артериальной крови (40 мм рт. ст.).
2. Повышение интенсивности тканевого метаболизма в 10 раз намного повышает P_{CO_2} в интерстициальной жидкости при всех уров-

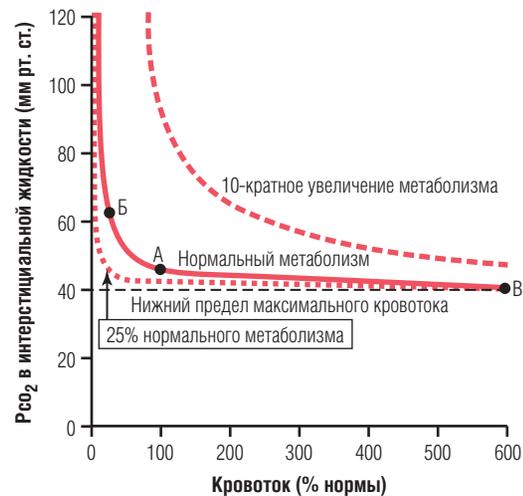


Рис. 41–7

Влияние кровотока и интенсивности метаболизма на парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в периферической ткани

нях кровотока, а снижение метаболизма до 25% нормального уровня вызывает падение P_{CO_2} в интерстициальной жидкости примерно до 41 мм рт. ст., что близко к уровню P_{CO_2} в артериальной крови (40 мм рт. ст.).

РОЛЬ ГЕМОГЛОБИНА В ТРАНСПОРТЕ КИСЛОРОДА

Обычно эритроциты переносят из легких в ткани около 97% кислорода, химически связанного с гемоглобином. Оставшиеся 3% кислорода транспортируются плазмой крови в физически растворенной форме.

Таким образом, в *нормальных условиях* почти весь кислород переносится в ткани, будучи связанным с гемоглобином.

ОБРАТИМАЯ СВЯЗЬ КИСЛОРОДА С ГЕМОГЛОБИНОМ

Химический состав гемоглобина представлен в **главе 33**, где говорилось, что молекула кислорода легко и обратимо связывается с гемом. При высоком P_{O_2} , как это бывает в легочных капиллярах, кислород связывается с гемоглобином, а при низком P_{O_2} , как в капиллярах тканей, кислород освобождается от связи с гемоглобином. Такой механизм обеспечивает почти весь транспорт кислорода из легких в ткани.

Кривая диссоциации оксигемоглобина. На рис. 41–8 приведена кривая диссоциации оксигемоглобина, демонстрирующая прогрессивный прирост процентной доли оксигемоглобина (процента насыщения гемоглобина кислородом) при увеличении P_{O_2} в крови. В крови, покидающей легкие

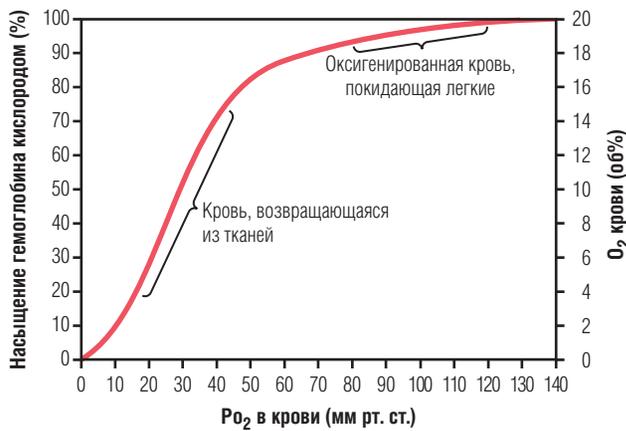


Рис. 41-8

Кривая диссоциации оксигемоглобина. P_{O_2} — парциальное давление кислорода

и входящей в системные артерии, P_{O_2} обычно составляет примерно 95 мм рт. ст., и на кривой диссоциации видно, что насыщение системной артериальной крови кислородом составляет 97%. В нормальной, возвращающейся из периферических тканей венозной крови P_{O_2} составляет около 40 мм рт. ст., а насыщение гемоглобина кислородом — 75%.

Максимальное количество кислорода, которое может быть связано с гемоглобином крови. В 100 мл крови здорового человека содержится около 15 г гемоглобина, и каждый грамм гемоглобина может связать максимально 1,34 мл кислорода (химически чистый гемоглобин может связать 1,39 мл кислорода, но примеси типа метгемоглобина снижают это количество). Итак, $15 \times 1,34 = 20,1$, значит, содержащееся в 100 мл крови количество гемоглобина при 100% насыщении может связать около 20 мл кислорода. Обычно это выражают в *объемных процентах* (в данном примере — 20 об%). Кривую диссоциации оксигемоглобина можно построить и по количеству объемных процентов (шкала справа на рис. 41-8).

Количество кислорода, высвобождаемого гемоглобином во время прохождения артериальной крови через ткани. В обычных условиях в системной артериальной крови, насыщенной кислородом на 97%, общее количество связанного с гемоглобином кислорода составляет около 19,4 мл на 100 мл крови (рис. 41-9). При прохождении по тканевым капиллярам этот объем снижается до 14,4 мл (P_{O_2} равно 40 мм рт. ст., насыщение гемоглобина кислородом — 75%). Итак, в нормальных условиях каждые 100 мл крови доставляют от легких к тканям около 5 мл кислорода.

Транспорт кислорода при тяжелой физической нагрузке заметно возрастает. При тяжелой физической нагрузке мышечные клетки потребляют кислород

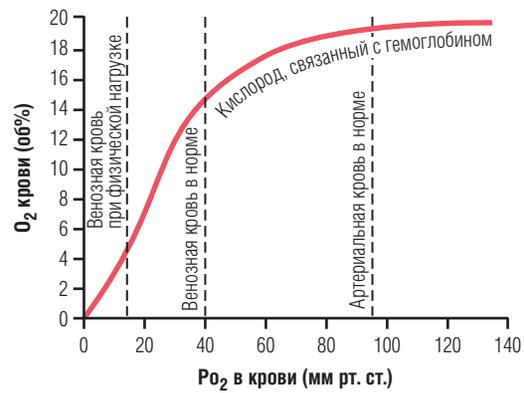


Рис. 41-9

Влияние парциального давления кислорода (P_{O_2}) в крови на количество кислорода, связанного с гемоглобином, на 100 мл крови

с повышенной скоростью, что может привести к падению P_{O_2} в интерстициальной жидкости мышцы от нормального уровня 40 мм рт. ст. до 15 мм рт. ст.

При таком низком P_{O_2} в каждых 100 мл крови остается только 4,4 мл связанного с гемоглобином кислорода (см. рис. 41-9). В этом случае каждые 100 мл крови отдают тканям 15 мл кислорода ($19,4 - 4,4 = 15$), т.е. каждый объем крови отдает тканям кислорода в 3 раза больше, чем в покое. Вспомните, что у хорошо тренированных бегунов-марафонцев сердечный выброс при нагрузке может увеличиться в 6–7 раз по сравнению с сердечным выбросом в покое. Если умножить увеличение сердечного выброса (6–7 раз) на увеличение высвобождения кислорода в тканях каждым объемом крови (3 раза), получается, что к тканям при физической нагрузке доставлено в 20 раз больше кислорода, чем в покое.

Таким образом, даже при очень напряженной физической нагрузке наблюдается только небольшое снижение P_{O_2} в мышечной ткани. Существуют и другие факторы, улучшающие доставку кислорода в ткани во время физической нагрузки, о которых вы узнаете далее.

Коэффициент утилизации. Процентный объем крови, отдающей содержащийся в ней кислород при прохождении капилляров ткани, называют *коэффициентом утилизации*.

Из предыдущего обсуждения следует, что в норме он составляет приблизительно 25%, т.е. 25% оксигемоглобина отдает кислород тканям. Во время тяжелой физической нагрузки коэффициент утилизации может вырасти до 75–85% во всем организме.

В некоторых участках, где кровоток чрезвычайно замедлен или интенсивность метаболизма очень высока, были зарегистрированы коэффициенты утилизации, приближающиеся к 100%,

т.е. кровь отдала тканям практически весь содержащийся в ней кислород.

ГЕМОГЛОБИН КАК БУФЕР КИСЛОРОДА В ТКАНЯХ

Гемоглобин необходим для транспорта кислорода в ткани. Кроме этого, гемоглобин выполняет еще одну жизненно важную функцию — функцию буфера кислорода в тканях. Это означает, что гемоглобин отвечает за стабилизацию уровня P_{O_2} в тканях.

Роль гемоглобина в сохранении практически постоянного уровня P_{O_2} в тканях. В обычных условиях ткани получают приблизительно 5 мл кислорода из каждых 100 мл крови, протекающей по капиллярам. Вернемся к **рис. 41–9**, где на кривой диссоциации оксигемоглобина видно, что для высвобождения из каждых 100 мл крови 5 мл кислорода P_{O_2} должно снизиться примерно до 40 мм рт. ст. Однако P_{O_2} в тканях обычно не может подниматься выше 40 мм рт. ст., поскольку тогда гемоглобин не отдает кислород в количестве, необходимом тканям.

Таким образом, в нормальных условиях гемоглобин устанавливает верхнюю границу давления кислорода в тканях около 40 мм рт. ст.

Во время тяжелой физической нагрузки гемоглобин должен доставлять к тканям намного больше кислорода (в 20 раз), но в таких условиях понадобится только небольшое снижение P_{O_2} в тканях по причинам: (1) крутого наклона кривой диссоциации; (2) увеличения кровотока в тканях из-за снижения P_{O_2} в них. В этих условиях даже небольшое снижение P_{O_2} вызывает высвобождение большого количества дополнительного кислорода из оксигемоглобина. Отсюда следует, что высвобождение кислорода из оксигемоглобина протекающей крови в диапазоне величин P_{O_2} в тканях между 15 и 40 мм рт. ст. регулируется автоматически.

При значительном изменении концентрации кислорода в атмосферном воздухе буферный эффект гемоглобина обеспечивает постоянный уровень P_{O_2} в тканях. В норме P_{O_2} в альвеолах составляет приблизительно 104 мм рт. ст., но при подъеме в горы или при полете в самолете P_{O_2} в альвеолах может легко снижаться более чем на 50%. При вхождении в пространство с повышенным давлением воздуха, например на глубине моря или в компрессионной камере, P_{O_2} в альвеолах может повыситься в 10 раз. Однако даже при этом P_{O_2} в тканях меняется незначительно.

На кривой диссоциации оксигемоглобина, приведенной на **рис. 41–8**, видно, что даже при понижении P_{O_2} в альвеолах до 60 мм рт. ст. артериальная кровь все еще насыщена кислородом на 89%, т.е. только на 8% ниже нормы (97%).

Ткани все еще получают из 100 мл протекающей крови около 5 мл кислорода; при этом P_{O_2} в венозной крови снижается до 35 мм рт. ст. (на 5 мм рт. ст. ниже нормы 40 мм рт. ст.). Таким образом, P_{O_2} в тканях изменится незначительно, несмотря на существенное снижение P_{O_2} в альвеолах (от 104 до 60 мм рт. ст.).

При повышении уровня P_{O_2} в альвеолах до 500 мм рт. ст. максимальное насыщение гемоглобина кислородом не может быть более 100%, т.е. может подниматься лишь на 3% выше нормального уровня 97%. В жидкой части крови растворяется очень мало кислорода (см. далее). После прохождения крови по капиллярам, где она отдает несколько миллилитров кислорода, P_{O_2} в капиллярной крови имеет величину только на несколько миллиметров ртутного столба больше, чем в норме (40 мм рт. ст.).

Следовательно, P_{O_2} в альвеолярной крови может варьировать в очень больших пределах — от 60 до 500 мм рт. ст. (и даже более). Однако отклонение от нормы P_{O_2} в периферических тканях не будет превышать нескольких миллиметров ртутного столба, что *демонстрирует функцию гемоглобина крови как буфера кислорода в тканях.*

ФАКТОРЫ, СДВИГАЮЩИЕ КРИВУЮ ДИССОЦИАЦИИ ОКСИГЕМОГЛОБИНА, И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА

Кривые диссоциации оксигемоглобина (см. **рис. 41–8, 41–9**) характерны для крови с нормальными средними показателями. Однако существует ряд факторов, которые могут сдвигать эту кривую в одну или другую сторону, как это показано на **рис. 41–10**. На рисунке видно, что при незначительном закислении крови (снижении pH от нормального уровня 7,4 до 7,2) кривая диссоциации смещается в среднем на 15% *вправо*, а повышение уровня pH от нормального уровня 7,4 до 7,6 смещает кривую на те же 15% *влево*.

Известны и другие факторы, которые могут сдвигать кривую диссоциации *вправо*: (1) повышение концентрации двуокиси углерода; (2) повышение температуры крови; (3) повышение концентрации 2,3-дифосфоглицерата (ДФГ) — важного для метаболизма фосфата, который в зависимости от метаболических условий присутствует в крови в разных концентрациях.

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина под влиянием ионов H^+ и двуокиси углерода

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина *вправо* в ответ на повышение в крови содержания двуокиси углерода и ионов водорода (H^+) свидетельствует об ускорении высвобождения

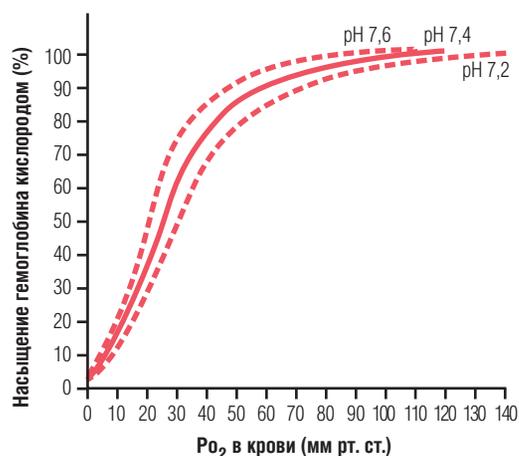


Рис. 41–10

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и влево. P_{O_2} — парциальное давление кислорода

кислорода из крови в тканях и увеличении оксигенации крови в легочных капиллярах. Такой сдвиг кривой происходит в результате *эффекта Бора*, и объясняют его следующим образом. При прохождении крови через ткань двуокись углерода диффундирует из клеток ткани в кровь. В результате в крови повышаются P_{CO_2} и концентрация угольной кислоты и ионов водорода. Эти изменения сдвигают кривую диссоциации оксигемоглобина вправо и вниз (см. рис. 41–10), уменьшая сродство кислорода к гемоглобину, и в результате увеличивается выход кислорода в ткани.

При диффузии двуокиси углерода из крови в альвеолы происходят противоположные процессы. В результате в крови снижаются P_{CO_2} и концентрация ионов водорода, что сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина влево и вверх. При этом значительно увеличивается количество кислорода, который связывается с гемоглобином при любом уровне P_{O_2} в альвеолах, что увеличивает транспорт кислорода к тканям.

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина под влиянием дифосфоглицерата

Нормальное содержание ДФГ в крови приводит к постоянному небольшому сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. В случае гипоксии, продолжающейся несколько часов, концентрация ДФГ в крови значительно возрастает, и кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо еще больше. В присутствии такой концентрации ДФГ кислород в тканях высвобождается при P_{O_2} , превышающем нормальный уровень на 10 мм рт. ст., поэтому в некоторых случаях такой механизм с участием ДФГ может

оказаться важным для адаптации к гипоксии, особенно если ее причиной является уменьшение кровотока в тканях.

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина во время физической нагрузки

Во время физической нагрузки некоторые факторы приводят к значительному сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, и выполняющие работу мышцы получают дополнительное количество кислорода.

Работающие мышцы, в свою очередь, высвобождают большое количество двуокиси углерода, что в совокупности с действием кислот, образующихся в мышцах, повышает концентрацию ионов водорода в капиллярной крови мышц.

Кроме этого, во время физической нагрузки температура мышц часто повышается на 2–3°C, что может еще больше увеличить доставку кислорода мышечным волокнам.

Все перечисленные факторы приводят к значительному сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина в капиллярной крови мышц вправо. Данный сдвиг свидетельствует о высвобождении кислорода в мышце при достаточно высоком значении P_{O_2} (40 мм рт. ст.) даже в случаях, когда из гемоглобина уже высвободилось 70% кислорода. Сдвиг кривой в другую сторону показывает, что легкие получают дополнительное количество кислорода из альвеолярного воздуха.

ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА В КЛЕТОЧНОМ МЕТАБОЛИЗМЕ

Влияние внутриклеточного P_{O_2} на скорость потребления кислорода. Для нормальных внутриклеточных химических реакций необходимо небольшое давление кислорода внутри клетки. Причина этого заключается в следующем.

Системы дыхательных ферментов клетки (см. главу 68) отрегулированы таким образом, что, после того как P_{O_2} внутри клетки поднимается выше 1 мм рт. ст., концентрация кислорода уже не является фактором, который лимитирует скорость химических реакций. Вместо этого основным лимитирующим фактором становится концентрация аденозиндифосфата (АДФ) в клетке. Такое влияние показано на рис. 41–11, где сопоставлены внутриклеточное P_{O_2} и скорость потребления кислорода при разных концентрациях АДФ.

Обратите внимание, что в случаях, когда внутриклеточное P_{O_2} выше 1 мм рт. ст., скорость потребления кислорода постоянна для любой концентрации АДФ. И наоборот, при изменении концентрации АДФ скорость потребления кислорода изменяется пропорционально изменению концентрации АДФ.

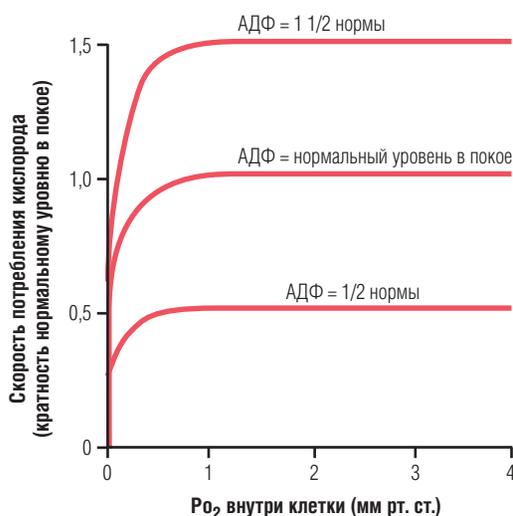


Рис. 41–11

Влияние внутриклеточного аденозиндифосфата (АДФ) и парциального давления кислорода (P_{O₂}) на величину потребления кислорода клетками. Обратите внимание, что пока P_{O₂} внутри клетки остается выше 1 мм рт. ст., фактором, контролирующим скорость потребления кислорода, является концентрация АДФ внутри клетки

Как говорилось в [главе 3](#), при использовании клетками для получения энергии аденозинтрифосфата (АТФ) он превращается в АДФ. Увеличение концентрации АДФ повышает потребление кислорода в метаболических процессах, т.к. кислород, соединяясь с разными питательными веществами, высвобождает энергию, превращающую АДФ обратно в АТФ. В нормальных условиях скорость потребления кислорода клетками жестко контролируется скоростью расхода энергии в клетках, т.е. скоростью превращения АТФ в АДФ.

Влияние диффузионного расстояния от капилляра до клетки на потребление кислорода. Клетки ткани редко находятся от капилляра на расстоянии более 50 мкм, и обычно кислород достаточно легко диффундирует к клетке в количестве, необходимом для метаболизма. Однако иногда некоторые клетки расположены дальше, в результате диффузия кислорода может происходить с такой низкой скоростью, что внутриклеточное P_{O₂} падает ниже критической величины, необходимой для поддержания внутриклеточного метаболизма на максимальном уровне. В этом случае говорят о *диффузионном ограничении* потребления кислорода клетками, которое уже не лимитируется количеством синтезированного в клетках АДФ. Однако такое происходит очень редко, обычно при наличии патологии.

Влияние кровотока на потребление кислорода в метаболических процессах. Общее количество кислорода, доступное для утилизации в каждую минуту

в любой отдельно взятой ткани, определяется: (1) количеством кислорода, которое может транспортироваться в ткань в 100 мл крови; (2) скоростью кровотока: при скорости кровотока, равной нулю, количество доступного кислорода тоже будет равным нулю. Таким образом, возможны ситуации, когда из-за снижения скорости кровотока P_{O₂} в ткани падает ниже критической величины (1 мм рт. ст.), необходимой для внутриклеточного метаболизма. В таких случаях скорость потребления кислорода тканью *ограничена кровотоком*.

Состояния, когда потребление кислорода лимитируется диффузией или кровотоком, не могут продолжаться долго, поскольку в этих случаях клетки получают меньше кислорода, чем необходимо для продолжения их жизни.

Транспорт кислорода в растворенном виде

При нормальном P_{O₂} в артериальной крови, равном 95 мм рт. ст., в каждой 100 мл жидкой части крови растворено около 0,29 мл кислорода, а при снижении P_{O₂} в капиллярах ткани до 40 мм рт. ст. в растворенном виде там остается только 0,12 мл кислорода. Другими словами, в нормальных условиях каждые 100 мл артериальной крови переносят к тканям 0,17 мл кислорода в растворенном виде, а в эритроцитах, в связанном с молекулой гемоглобина виде, 100 мл крови переносят к тканям 5 мл кислорода. Таким образом, количество кислорода, доставляемого к тканям в растворенном виде, в норме невелико (около 3% общего количества кислорода), т.е. 97% кислорода переносится в ткани, будучи связанным с гемоглобином. Во время напряженной физической нагрузки, когда доставка кислорода гемоглобином может повыситься в 3 раза, доля переносимого в растворенном виде кислорода составляет только 1,5%. Однако при вдыхании кислорода при очень высоком P_{O₂} в альвеолярном воздухе количество растворенного в крови кислорода может стать намного больше, тогда в тканях окажется лишнее количество кислорода и возникнет «отравление» кислородом, что часто приводит к судорогам и даже смерти. Подробно данное состояние рассмотрено в [главе 45](#), где говорится о вдыхании кислорода под высоким давлением при погружении на большую глубину.

Соединение гемоглобина с окисью углерода и вытеснение кислорода

Окись углерода присоединяется к гемоглобину в той же точке, где и кислород; она может вытеснить кислород из соединения с гемоглобином, снижая таким образом его способность переносить кислород. Прочность связи окиси углерода с гемоглобином превышает прочность связи кислорода с гемоглобином примерно в 250 раз, как это видно на кривой диссоциации соединения окись углерода — гемоглобин на [рис. 41–12](#). Форма этой кривой почти идентична таковой для оксигемоглобина, но при этом обозначенные на оси абсцисс величины давления окиси углерода со-

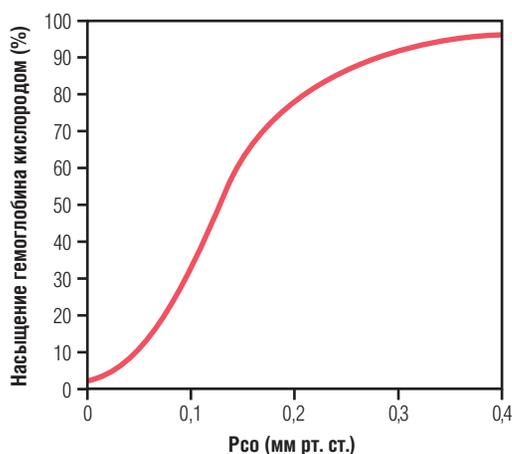


Рис. 41–12

Кривая диссоциации соединения окись углерода — гемоглобин. Обратите внимание на крайне низкие показатели давления окиси углерода, при которых он связывается с гемоглобином

ставляют только 1/250 таковых на кривой диссоциации оксигемоглобина на рис. 41–8. Парциальное давление окиси углерода (Pco) в альвеолах, составляющее только 0,4 мм рт. ст., что в 250 раз ниже P_{O₂} в альвеолах (100 мм рт. ст.), позволяет окиси углерода на равных «бороться» с кислородом за присоединение к гемоглобину. В результате 50% гемоглобина в крови окажется связанным с окисью углерода, а не с кислородом. Вследствие этого величина Pco в воздухе, равная 0,6 мм рт. ст. (т.е. при объемной концентрации менее 1/1000), может стать смертельной. Даже при большом снижении содержания кислорода в крови при отравлении окисью углерода P_{O₂} в крови иногда остается нормальным. В такой ситуации вдыхание окиси углерода особенно опасно, т.к. кровь сохраняет свой ярко-красный цвет, а визуальные симптомы гипоксемии — посинение кончиков пальцев или губ (цианоз) — отсутствуют. Поскольку P_{O₂} не снижается, не срабатывает механизм обратной связи, который обычно в ответ на дефицит кислорода (о чем сигнализирует снижение P_{O₂}) стимулирует частоту дыхания. В результате нехватки кислорода одним из первых пострадает головной мозг, поэтому человек может оказаться дезориентированным и потерять сознание до понимания опасности.

При серьезном отравлении окисью углерода пациенту нужно дать возможность дышать чистым кислородом, поскольку при высоком альвеолярном давлении кислород быстро вытеснит окись углерода из связи с гемоглобином. Состояние пациента может улучшить одновременное вдыхание 5% двуокиси углерода, которая сильно стимулирует дыхательный центр, что повышает альвеолярную вентиляцию и снижает содержание окиси углерода в альвеолах. При интенсивной терапии кислородом и двуокисью углерода окись углерода удаляется из крови в 10 раз быстрее, чем без такой терапии.

ТРАНСПОРТ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА КРОВЬЮ

С транспортом двуокиси углерода кровью возникает намного меньше проблем, чем с транспортом кислорода, поскольку даже в самых нетипичных условиях двуокись углерода может транспортироваться в гораздо больших количествах, чем кислород. Однако количество двуокиси углерода в крови и кислотно-щелочное равновесие в жидкостях тела взаимосвязаны (см. главу 31). В нормальных условиях в покое из тканей в легкие транспортируется в среднем 4 мл двуокиси углерода в 100 мл крови.

ХИМИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТРАНСПОРТА ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА

В начале процесса транспорта двуокись углерода диффундирует из клеток ткани в растворенном виде. При входе в тканевые капилляры двуокись углерода включается в ряд быстропротекающих физических и химических реакций (рис. 41–13), необходимых для ее транспорта.

Транспорт двуокиси углерода в растворенном виде

Небольшая часть двуокиси углерода транспортируется в легкие в растворенном виде. Помните, что P_{CO₂} в венозной крови составляет 45 мм рт. ст., а в артериальной крови — 40 мм рт. ст. При P_{CO₂}, равном 45 мм рт. ст., объем двуокиси углерода, растворенный в жидкой части крови, равен примерно 2,7 мл/дл (2,7 об%), а при P_{CO₂}, равном 40 мм рт. ст., — 2,4 мл/дл. Разница в объеме растворенной двуокиси углерода между артериальной и венозной кровью составляет 0,3 мл/дл. Таким образом, для выделения в лег-

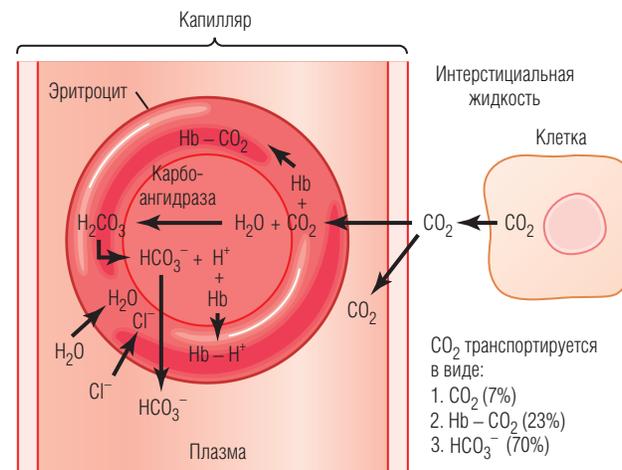


Рис. 41–13

Транспорт двуокиси углерода кровью

ких транспортируется в растворенном виде только 0,3 мл двуокиси углерода в 100 мл крови. Это составляет примерно 7% всего объема двуокиси углерода, транспортируемой кровью в нормальных условиях.

Транспорт двуокиси углерода в виде иона HCO_3^-

Реакция двуокиси углерода с водой в эритроцитах и влияние карбоангидразы. Растворенная в крови двуокись углерода вступает в реакцию с водой, образуя угольную кислоту. Эта реакция из-за медленной скорости не имела бы значения, если бы в ней не принимала участие находящаяся в эритроцитах карбоангидраза — фермент, который катализирует реакцию между двуокисью углерода и водой, ускоряя ее примерно в 5000 раз. Таким образом, реакция, которая в плазме крови продолжается несколько секунд или минут, в эритроцитах протекает с такой огромной скоростью, что почти полное равновесие достигается за долю секунды. Это позволяет большому количеству двуокиси углерода реагировать с водой в эритроците еще до того, как кровь покинет капилляры в тканях.

Диссоциация угольной кислоты на ионы HCO_3^- и H^+ . За еще одну долю секунды образовавшаяся угольная кислота (H_2CO_3) диссоциирует на ионы водорода (H^+) и гидрокарбоната (HCO_3^-). Затем большинство ионов водорода присоединяется к гемоглобину (мощному кислотнo-щелочному буферу), а многие ионы гидрокарбоната диффундируют из эритроцитов в плазму, откуда в эритроциты возвращаются ионы хлора (Cl^-).

Данные процессы обеспечивает специальный белок-переносчик ионов гидрокарбоната и хлора в мембране эритроцитов, который с большой скоростью перемещает эти ионы в противоположных направлениях. Содержание ионов хлора в эритроцитах венозной крови оказывается выше, чем в эритроцитах артериальной крови. Это явление называют хлорным сдвигом.

Обратимая комбинация двуокиси углерода с водой в эритроцитах с участием карбоангидразы обеспечивает около 70% транспорта двуокиси углерода из тканей в легкие. Таким образом, этот путь транспорта двуокиси углерода является наиболее важным. Действительно, если подопытному животному ввести ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид) и заблокировать ее действие в эритроцитах, то выведение двуокиси углерода из тканей снижается настолько, что Pco_2 в тканях может подняться до 80 мм рт. ст. вместо нормальных 45 мм рт. ст.

Транспорт двуокиси углерода совместно с гемоглобином и белками плазмы. Помимо реакции с водой, двуокись углерода напрямую реагирует с аминокислотными молекулами гемоглобина, образуя кар-

баминогемоглобин (CO_2Hb). Эта реакция обратима, т.к. образующиеся связи слабы, и двуокись углерода легко высвобождается в альвеолах, где Pco_2 ниже, чем в капиллярах легких.

Небольшое количество двуокиси углерода образует в капиллярах легких такие же соединения с белками плазмы. Для транспорта двуокиси углерода это не имеет большого значения, т.к. количество таких белков в плазме в 4 раза меньше, чем количество гемоглобина.

Количество двуокиси углерода, которое может переноситься из периферических тканей в легкие с помощью карбаминных связей с гемоглобином и белками плазмы, составляет примерно 30% общего количества двуокиси углерода, транспортируемого кровью (в норме около 1,5 мл двуокиси углерода в 100 мл крови). Однако поскольку эта реакция протекает намного медленнее, чем реакция двуокиси углерода с водой в эритроцитах, сомнительно, что в нормальных условиях с помощью карбаминного механизма переносится более чем 20% общего количества транспортируемой двуокиси углерода.

КРИВАЯ ДИССОЦИАЦИИ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА

Кривая на рис. 41–14, которую называют *кривой диссоциации двуокиси углерода*, отражает зависимость общего количества двуокиси углерода во всех формах связи в крови от Pco_2 . В норме предельными значениями Pco_2 являются 40 мм рт. ст. в артериальной крови и 45 мм рт. ст. в венозной крови, и диапазон между ними очень мал. Обратите внимание, что нормальная концентрация двуокиси углерода во всех формах этого газа составляет около 50 об%, но из них только 4 об% обменивается во время транспорта двуокиси углерода из тканей в легкие. Таким

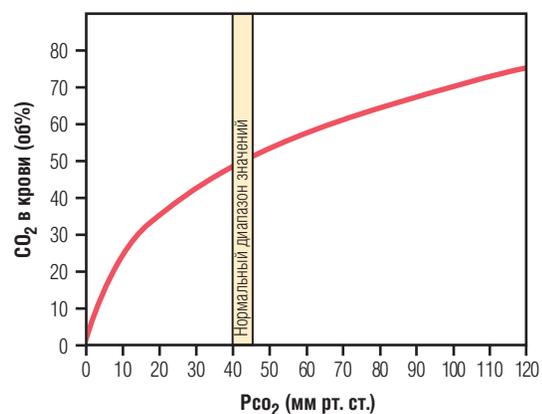


Рис. 41–14

Кривая диссоциации двуокиси углерода. Pco_2 — парциальное давление двуокиси углерода

образом, концентрация двуокиси углерода поднимается при прохождении тканей примерно до 52 об% и падает при прохождении легких примерно до 48 об%.

СВЯЗЫВАНИЕ КИСЛОРОДА С ГЕМОГЛОБИНОМ И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА

В этой главе говорилось, что увеличение в крови двуокиси углерода приводит к высвобождению кислорода из эритроцитов (согласно эффекту Бора), что имеет важное значение для увеличения транспорта кислорода. Справедливо и обратное: связывание кислорода с гемоглобином приведет к вытеснению двуокиси углерода из крови. Этот эффект называют *эффектом Холдейна*. В количественном отношении этот эффект гораздо важнее для увеличения транспорта двуокиси углерода, чем эффект Бора для увеличения транспорта кислорода.

Эффект Холдейна можно объяснить тем, что присоединение в легких кислорода к гемоглобину превращает гемоглобин в более сильную кислоту, которая вытесняет двуокись углерода из крови в альвеолы двумя способами: (1) более кислый гемоглобин обладает меньшей способностью связываться с двуокисью углерода и образовывать карбаминогемоглобин, в результате из крови вытесняется большая часть двуокиси углерода, находившейся в карбаминовых формах; (2) повышение кислотности гемоглобина приводит к высвобождению избытка ионов водорода, которые связываются с ионами гидрокарбоната и образуют угольную кислоту; кислота диссоциирует, образуя воду и двуокись углерода, а затем двуокись углерода переходит из крови в альвеолы и далее — в атмосферу.

На **рис. 41–15** показано значение эффекта Холдейна для транспорта двуокиси углерода из тканей в легкие. На рисунке есть две кривые диссоциации двуокиси углерода: (1) при P_{O_2} , равном 100 мм рт. ст., что бывает в капиллярах легких; (2) при P_{O_2} , равном 40 мм рт. ст., что отмечается в капиллярах тканей. Точка А показывает, что при нормальном P_{CO_2} , равном 45 мм рт. ст., гемоглобин связывает 52 об% двуокиси углерода.

В легких P_{CO_2} падает до 40 мм рт. ст., а P_{O_2} поднимается до 100 мм рт. ст. При отсутствии эффекта Холдейна (сдвига кривой диссоциации двуокиси углерода) содержание двуокиси углерода в крови упало бы до 50 об% и вышло бы 2 об% двуокиси углерода. Однако согласно эффекту Холдейна увеличение P_{O_2} в легких приводит к сдвигу кривой диссоциации двуокиси углерода, и содержание двуокиси углерода падает до 48 об% (точка Б). Дополнительное количество выведенной двуокиси углерода составляет 2 об%.

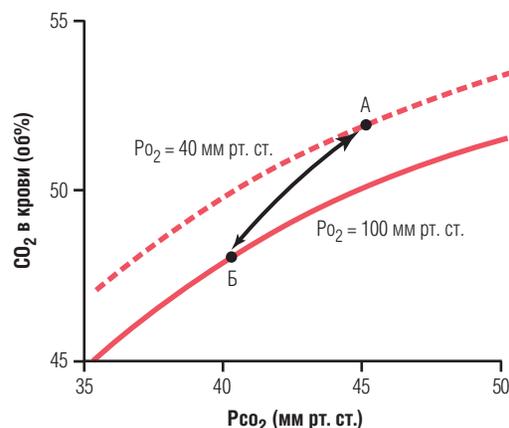


Рис. 41–15

Кривые диссоциации двуокиси углерода при парциальном давлении кислорода (P_{O_2}), равном 100 и 40 мм рт. ст. Стрелкой между точками А и Б обозначен эффект Холдейна. P_{CO_2} — парциальное давление двуокиси углерода

Таким образом, эффект Холдейна примерно в 2 раза увеличивает количество выведенной из крови в легкие двуокиси углерода и примерно в 2 раза увеличивает захват двуокиси углерода в тканях.

Изменение кислотности крови во время транспорта двуокиси углерода

Угольная кислота, образуемая в капиллярах периферических тканей при поступлении в кровь двуокиси углерода, снижает рН крови. Однако реакция данной кислоты с кислотно-щелочными буферами крови предотвращает слишком большое увеличение концентрации ионов водорода (и слишком большое падение рН). Обычно рН в артериальной крови составляет около 7,41, и при поступлении в кровь тканевых капилляров двуокиси углерода наблюдается снижение рН, в итоге рН венозной крови составляет около 7,37. Другими словами, происходит изменение величины рН на 0,04 единицы. При выходе двуокиси углерода из крови в легочных капиллярах происходит обратный сдвиг, и рН поднимается опять до его артериального значения — 7,41. При тяжелой физической нагрузке, повышенной метаболической активности иного рода или при замедлении кровотока в тканях снижение значения рН крови (и в самих тканях) может достигать 0,50, т.е. оказаться выше нормы в 12 раз и вызвать существенный ацидоз.

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ

Читатель, наверное, заметил, что в норме каждые 100 мл крови переносят от легких в ткани около 5 мл кислорода, в то же время из тканей в легкие переносится только около 4 мл двуокиси углерода. Таким образом, в нормальных усло-

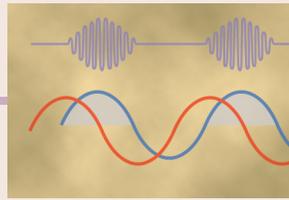
виях в покое объем выведенной через легкие двуокиси углерода составляет только 82% объема поглощенного в легких кислорода. Соотношение количества выведенной двуокиси углерода к количеству поглощенного кислорода называют *дыхательным коэффициентом* (ДК).

$$\text{ДК} = \frac{\text{Объем выведенной двуокиси углерода}}{\text{Объем поглощенного кислорода}}$$

С изменением условий обмена величина ДК изменяется. При наличии в пище только углеводов величина ДК достигает 1, и наоборот, при наличии в пище только жиров величина ДК снижается до 0,7. Причина этих изменений заключается в том, что при использовании одной молекулы кислорода в метаболизме углеводов образуется одна молекула двуокиси углерода; при реакции кислорода с жирами большое количество кислорода соединяется с атомами водорода жира, и вместо двуокиси углерода образуется вода. Другими словами, при обмене жиров *дыхательный коэффициент химических реакций* в тканях составляет около 0,7 вместо 1 (см. главу 72). Считается, что для человека, питающегося пищей, содержащей средние количества углеводов, жиров и белков, средняя величина ДК составляет 0,825.

Литература

- Amann M, Calbet JA. Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol* 104:861, 2008.
- Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol* 590:6321, 2012.
- Clanton TL, Hogan MC, Gladden LB. Regulation of cellular gas exchange, oxygen sensing, and metabolic control. *Compr Physiol* 3:1135, 2013.
- Geers C, Gros G. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol Rev* 80:681, 2000.
- Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiol Scand* 182:215, 2004.
- Jensen FB. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. *J Exp Biol* 212:3387, 2009.
- Maina JN, West JB. Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. *Physiol Rev* 85:811, 2005.
- Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol* 4:332, 2013.
- Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen transport by hemoglobin. *Compr Physiol* 2:1463, 2012.
- Piiper J. Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O₂ transfer in muscle. *Acta Physiol Scand* 168:603, 2000.
- Richardson RS. Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. *Adv Physiol Educ* 27:183, 2003.
- Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev* 83:933, 2003.



Регуляция дыхания

Нервная система обычно устанавливает скорость альвеолярной вентиляции, почти точно соответствующую потребностям тела, поэтому парциальное давление кислорода (P_{O_2}) и парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в артериальной крови мало изменяются даже при тяжелой физической нагрузке и в большинстве случаев респираторного стресса. В данной главе изложена функция этой нейрогенной системы регуляции дыхания.

мозга и вызывает вдох; (2) *вентральная группа дыхательных нейронов*, которая локализуется в вентролатеральной части продолговатого мозга и вызывает вдох и выдох; (3) *пневмотаксический центр*, расположенный дорсально в верхней части моста и контролирующей в основном скорость и глубину дыхания. Самую важную роль в контроле дыхания играет дорсальная группа дыхательных нейронов, поэтому сначала рассмотрим ее функции.

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР

Дыхательный центр состоит из трех зон, расположенных в стволе мозга по обе стороны продолговатого мозга и моста (рис. 42–1): (1) *дорсальная группа дыхательных нейронов*, которая находится в дорсальной части продолговатого

ДОРСАЛЬНАЯ ГРУППА ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Дорсальная группа дыхательных нейронов простирается на большую часть длины продолговатого мозга и играет основную роль в регуляции вдоха и ритма дыхания.

Большинство этих нейронов расположено в ядре одиночного тракта (*nucleus tractus solitarius*), хотя находящиеся в близлежащей ретикулярной формации продолговатого мозга дополнительные нейроны также имеют важное значение для регуляции дыхания.

Ядро одиночного тракта является сенсорным ядром для блуждающего и языкоглоточного нервов, передающих в дыхательный центр сенсорные сигналы от: (1) периферических хеморецепторов; (2) барорецепторов; (3) разных рецепторов легких.

Ритмические инспираторные разряды от дорсальной группы дыхательных нейронов. Базовый ритм дыхания генерируется в основном дорсальной группой дыхательных нейронов. Даже после перерезки всех входящих в продолговатый мозг периферических нервов и ствола мозга ниже и выше продолговатого мозга эта группа нейронов продолжает генерировать повторяющиеся залпы *потенциалов действия инспираторных нейронов*.

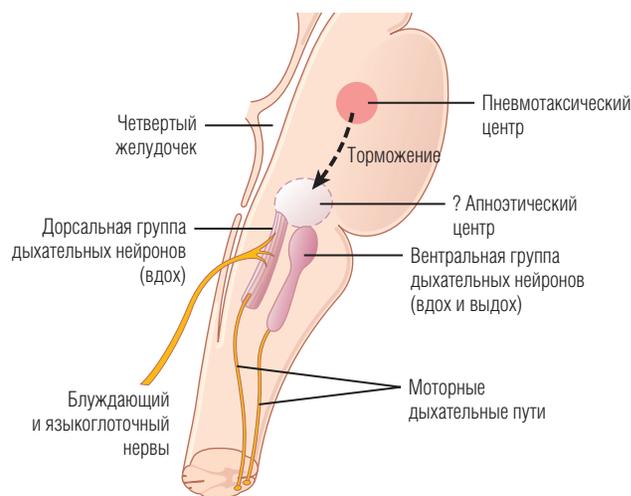


Рис. 42–1

Организация дыхательного центра

Основная причина возникновения этих залпов неизвестна.

У примитивных животных были обнаружены нервные сети, в которых активность одной группы нейронов активирует вторую группу, а активность второй группы тормозит первую. Через некоторое время схема активации повторяется, и так продолжается в течение всей жизни животного.

Большинство ученых, изучающих физиологию дыхания, полагают, что и у человека есть подобная сеть нейронов, расположенная в пределах продолговатого мозга (возможно, в нее входит не только дорсальная группа нейронов, но и прилегающие части продолговатого мозга) и что данная сеть нейронов отвечает за основной ритм дыхания.

Нарастающий инспираторный сигнал. Сигнал от нейронов, передающийся инспираторным мышцам, в основном диафрагме, не является мгновенным всплеском потенциалов действия. При нормальном дыхании сигнал увеличивается постепенно в течение примерно 2 сек. После этого происходит его резкое снижение примерно на 3 сек, что прекращает возбуждение диафрагмы и позволяет эластическим силам легких и грудной стенки выполнить выдох. Затем инспираторный сигнал начинается снова, и цикл повторяется, а в перерыве происходит выдох. Таким образом, инспираторный сигнал является *нарастающим сигналом*. Вероятно, нарастание сигнала обеспечивает постепенное увеличение объема легких во время вдоха вместо резкой инспирации.

Контролируются два показателя сигнала.

1. *Скорость прироста*, поэтому во время затрудненного дыхания сигнал быстро растет и вызывает быстрое наполнение легких.
2. *Лимитирующая точка, при достижении которой сигнал внезапно пропадает*. Это обычный способ контроля скорости дыхания; чем раньше прекращается нарастающий сигнал, тем меньше длительность вдоха. При этом сокращается и длительность выдоха, в результате дыхание учащается.

ПНЕВМОТАКСИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

Расположенный дорсально в парабрахиальном ядре (*nucleus parabrachialis*) верхней части моста *пневмотаксический центр* передает сигналы в область вдоха. Главным в деятельности данного центра является контроль точки «выключения» нарастающего инспираторного сигнала и за длительностью фазы наполнения легких.

При сильном пневмотаксическом сигнале вдох может укоротиться до 0,5 сек, чему соответствует очень малое наполнение легких; при слабом пневмотаксическом сигнале вдох может продол-

жаться 5 сек или более, и легкие наполняются большим количеством воздуха.

Функцией пневмотаксического центра является ограничение длительности фазы вдоха. При этом возникает вторичный эффект — увеличение скорости дыхания, поскольку ограничение длительности вдоха укорачивает длительность выдоха и общего периода каждого цикла дыхания. Сильный пневмотаксический сигнал может увеличивать частоту дыхания до 30–40 в мин, в то время как слабый пневмотаксический сигнал может снизить частоту до 3–5 дыхательных движений в минуту.

ВЕНТРАЛЬНАЯ ГРУППА ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

С двух сторон продолговатого мозга — около 5 мм впереди и латерально от дорсальной группы дыхательных нейронов — лежит *вентральная группа дыхательных нейронов*, расположенная в двойном ядре (*nucleus ambiguus*) роstralно и каудально — в его заднем отделе (*nucleus retroambiguus*).

Функции этой группы нейронов имеют некоторые важные отличия от функций дорсальной группы дыхательных нейронов.

1. Во время нормального спокойного дыхания дыхательные нейроны вентральной группы почти *неактивны*. Нормальное спокойное дыхание обусловлено лишь повторением инспираторных сигналов от дорсальной группы дыхательных нейронов, передающихся в основном в диафрагму, и выдох совершается под влиянием эластических сил легких и грудной клетки.
2. Дыхательные нейроны вентральной группы, вероятно, не участвуют в основной ритмической осцилляции, регулирующей дыхание.
3. Когда импульсация, которая вызывает усиление легочной вентиляции, становится больше нормы, генерация дыхательных сигналов начинает проводиться от основного осциллирующего механизма в дорсальной группе дыхательных нейронов к дыхательным нейронам вентральной группы. В результате дыхательные нейроны вентральной группы участвуют в создании дополнительной импульсации.
4. Электрическая стимуляция некоторых дыхательных нейронов вентральной группы вызывает вдох, стимуляция других — выдох. Следовательно, эти нейроны участвуют как во вдохе, так и в выдохе. Они особо важны для создания мощных экспираторных сигналов, передаваемых мышцам живота во время затрудненного выдоха. Таким образом, эта группа нейронов работает в основном как усиливающий механизм при необходимости

сильного увеличения легочной вентиляции, особенно при тяжелой физической нагрузке.

ОГРАНИЧЕНИЕ ВДОХА СИГНАЛОМ О РАСТЯЖЕНИИ ЛЕГКИХ

В дополнение к центральным нервным механизмам регуляции дыхания, находящимся в пределах ствола мозга, в регуляции дыхания принимают участие и сигналы от рецепторов в легких.

Наиболее важные рецепторы — *рецепторы растяжения*, которые расположены в мышечном слое стенок бронхов и бронхиол и в случае перерастяжения легких передают сигналы по блуждающим нервам в дорсальную группу дыхательных нейронов.

Сигналы действуют на вдох так же, как сигналы из пневмотаксического центра: при перерастяжении легких рецепторы растяжения активируют механизм обратной связи, который «выключает» импульсацию вдоха и приостанавливает вдох. Это называют *рефлексом растяжения Геринга–Брейера*. Данный рефлекс вызывает учащение дыхания так же, как и сигналы от пневмотаксического центра. Похоже, что у человека рефлекс Геринга–Брейера активируется только после того, как дыхательный объем увеличится более чем в 3 раза ($\geq 1,5$ л). Предполагают, что этот рефлекс представляет собой защитный механизм для предотвращения излишнего растяжения легких и не является важным компонентом при нормальной регуляции дыхания.

РЕГУЛЯЦИЯ ОБЩЕЙ АКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

До сих пор мы обсуждали основные механизмы, вызывающие вдох и выдох, но не менее важно знать, как меняется интенсивность сигналов, регулирующих вентиляцию в зависимости от потребностей организма. Например, при тяжелой физической нагрузке скорости потребления кислорода и образования двуокиси углерода часто повышаются по сравнению с состоянием покоя в 20 раз, что требует соответствующего увеличения легочной вентиляции. Остальная часть этой главы посвящена регуляции вентиляции в зависимости от потребностей организма.

ХИМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ

Высшей целью дыхания является поддержание в тканях нужных концентраций кислорода, двуокиси углерода и ионов водорода (H^+). К счастью, дыхательная активность очень чувствительна к изменениям этих показателей.

Избыток двуокиси углерода или ионов водорода в крови действует главным образом прямо

на дыхательный центр, вызывая значительное усиление моторных инспираторных и экспираторных сигналов к дыхательным мышцам.

Кислород, наоборот, не имеет значительного прямого влияния на дыхательный центр для регуляции дыхания. Кислород действует преимущественно на периферические *хеморецепторы*, которые расположены в *каротидных* и *аортальных тельцах*, а те, в свою очередь, передают соответствующие сигналы по нервам в дыхательный центр для регуляции дыхания.

ПРЯМАЯ ХИМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА ДВУОКИСЬЮ УГЛЕРОДА И ИОНАМИ H^+

Хемочувствительная зона дыхательного центра

Мы рассмотрели функции трех зон дыхательного центра: дорсальной группы дыхательных нейронов, вентральной группы дыхательных нейронов и пневмотаксического центра.

Считается, что на эти зоны изменения концентрации двуокиси углерода или ионов водорода прямого влияния не оказывают. Однако есть дополнительная зона, называемая *хемочувствительной зоной*, которая расположена билатерально под вентральной поверхностью продолговатого мозга на глубине 0,2 мм (рис. 42–2). Эта зона обладает высокой чувствительностью как к изменениям P_{CO_2} , так и к изменениям концентрации ионов водорода и, в свою очередь, возбуждает другие зоны дыхательного центра.

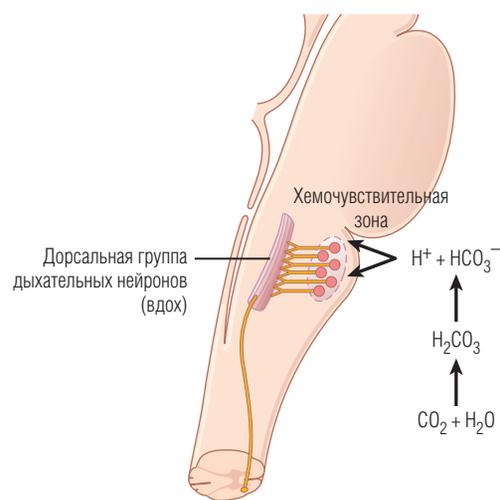


Рис. 42–2

Стимуляция дорсальной группы дыхательных нейронов ствола мозга сигналами из хемочувствительной зоны, расположенной по обе стороны продолговатого мозга, на долю миллиметра ниже его вентральной поверхности. Хемочувствительную зону стимулируют ионы водорода

Ионы H^+ — основной стимул для возбуждения нейронов хемочувствительной зоны

Сенсорные нейроны хемочувствительной зоны особенно чувствительны к ионам водорода. Считается, что ионы водорода — основной прямой стимул для этих нейронов. Однако ионам водорода нелегко преодолевать гематоэнцефалический барьер (между кровью и мозгом), поэтому изменения концентрации ионов водорода в крови значительно меньше стимулируют нейроны хемочувствительной зоны, чем изменения концентрации двуокиси углерода в крови, хотя двуокись углерода стимулирует данные нейроны опосредованно, вызывая сначала изменение концентрации ионов водорода.

Стимуляция хемочувствительной зоны двуокисью углерода

Прямое стимулирующее влияние двуокиси углерода на нейроны хемочувствительной зоны незначительно, однако двуокись углерода оказывает мощное не прямое воздействие. После присоединения воды к двуокиси углерода в тканях образуется угольная кислота, диссоциирующая на ионы водорода и гидрокарбоната (HCO_3^-); ионы водорода оказывают на дыхание мощный прямой стимулирующий эффект (см. рис. 42–2).

Содержащаяся в крови двуокись углерода стимулирует нейроны хемочувствительной зоны сильнее, чем находящиеся там же ионы водорода, поскольку гематоэнцефалический барьер малопроницаем для ионов водорода, а двуокись углерода проходит через него свободно. Следовательно, как только P_{CO_2} в крови повышается, оно повышается и в интерстициальной жидкости продолговатого мозга, и в спинномозговой жидкости. В этих жидкостях двуокись углерода немедленно реагирует с водой, и появляются новые ионы водорода.

Получается парадокс: повышение концентрации двуокиси углерода в крови в большей степени влияет на увеличение концентрации ионов водорода в хемочувствительной зоне продолговатого мозга, чем повышение концентрации этих ионов в крови. В результате активность дыхательного центра резко меняется. Далее мы вернемся к количественному анализу этого факта.

Снижение стимулирующего эффекта двуокиси углерода после первых 1–2 сут. Стимуляция дыхательного центра двуокисью углерода велика в первые несколько часов первичного повышения концентрации, а затем в течение последующих 1–2 сут она постепенно уменьшается до 20% начального подъема. Отчасти *снижение* обусловлено работой почек, которые стремятся после первичного подъема концентрации ионов водорода (вследствие повышения концентрации двуокиси уг-

лерода) нормализовать данный показатель. Для этого почки работают в сторону увеличения в крови количества ионов гидрокарбоната, которые соединяются с ионами водорода в крови и спинномозговой жидкости, снижая таким образом в них концентрацию ионов водорода.

Еще большее значение имеет тот факт, что через несколько часов ионы гидрокарбоната медленно диффундируют через гематоэнцефалический барьер (барьер между кровью и спинномозговой жидкостью) и соединяются с ионами водорода непосредственно около дыхательных нейронов, снижая концентрацию ионов водорода почти до нормы.

Таким образом, изменение концентрации двуокиси углерода оказывает мощное *немедленное* влияние на импульсацию дыхательного центра и только слабое *длительное* влияние после адаптации в течение нескольких дней.

Влияние P_{CO_2} и концентрации ионов H^+ на альвеолярную вентиляцию

На рис. 42–3 с приблизительной точностью показано влияние P_{CO_2} и pH крови на альвеолярную вентиляцию. Обратите внимание на резко выраженное усиление вентиляции вследствие повышения P_{CO_2} в диапазоне между 35 и 75 мм рт. ст. Это отражает огромное влияние изменения концентрации двуокиси углерода на регуля-

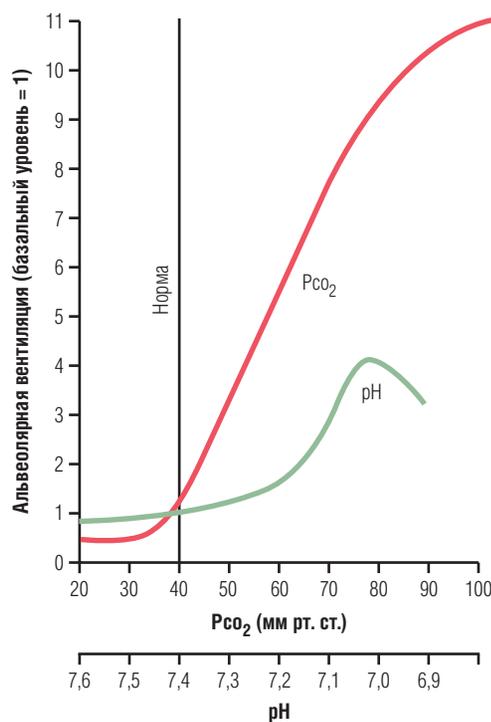


Рис. 42–3

Влияние повышенного парциального давления двуокиси углерода (P_{CO_2}) и сниженного pH артериальной крови на альвеолярную вентиляцию

цию дыхания. Напротив, изменение рН крови в нормальном диапазоне от 7,3 до 7,5 вызывает изменение дыхания в 10 раз меньше.

Незначительное прямое влияние кислорода на дыхательный центр

Изменения концентрации кислорода почти не имеют такого *прямого влияния* на дыхательный центр, которое могло бы изменить ритм дыхания, хотя оказывают непрямо влияние через периферические хеморецепторы (см. далее).

В **главе 41** мы узнали, что буферная система гемоглобин–кислород обеспечивает ткани почти нормальным количеством кислорода, даже когда P_{O_2} в легких изменяется в диапазоне от 60 до 1000 мм рт. ст. В связи с этим, несмотря на изменения легочной вентиляции в диапазоне от немного ниже 1/2 нормы до превышающего норму в 20 раз и более, возможно адекватное снабжение кислородом (исключая пребывание в особых условиях). Для двуокиси углерода это не так, поскольку изменение легочной вентиляции ведет к обратно пропорциональному изменению P_{CO_2} в тканях и крови, поэтому в процессе эволюции в качестве фактора регуляции дыхания была выбрана двуокись углерода, а не кислород.

Если ткани страдают от дефицита кислорода, есть специальный механизм регуляции дыхания, расположенный в периферических хеморецепторах вне дыхательного центра. Этот механизм включается при слишком большом снижении количества кислорода в крови — обычно при P_{O_2} ниже 70 мм рт. ст. (см. далее).

РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ХЕМОРЕЦЕПТОРАМИ

Помимо регуляции дыхания самим дыхательным центром есть еще один механизм регуляции дыхания — *периферические хеморецепторы* (**рис. 42–4**). Хеморецепторы — это специальные рецепторы, которые расположены в нескольких зонах за пределами головного мозга и воспринимают химические сигналы. Хеморецепторы особенно важны для контроля содержания кислорода в крови, хотя они реагируют и на изменения концентрации двуокиси углерода и ионов водорода, но с меньшей чувствительностью. Сигналы от хеморецепторов передаются по нервам в дыхательный центр и помогают регуляции дыхательной активности.

Большинство хеморецепторов находится в *каротидных тельцах*, небольшое количество — в *аортальных тельцах* (см. **рис. 42–4**), очень мало хеморецепторов локализуется в других артериях грудной и брюшной полостей.

Каротидные тельца локализируются билатерально в бифуркациях общих сонных артерий.

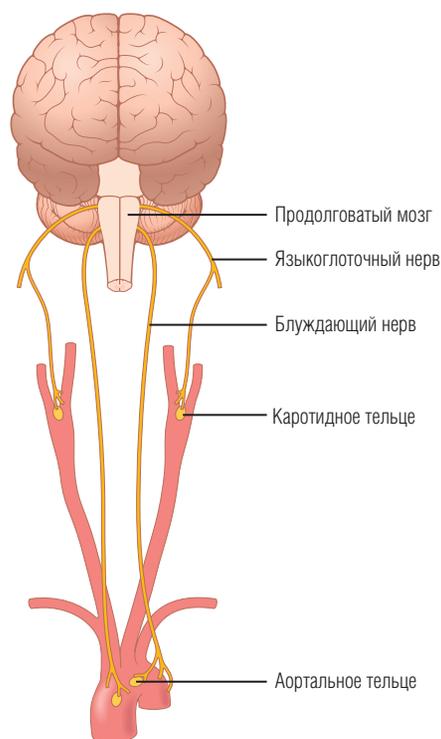


Рис. 42–4

Влияние на дыхание периферических хеморецепторов, расположенных в каротидных и аортальных тельцах

Афферентные нервные волокна от каротидных тельцев поступают по нервам Геринга в *языкоглоточные нервы* и далее — в дорсальную дыхательную зону продолговатого мозга.

Аортальные тельца расположены вдоль дуги аорты, и афферентные нервные волокна от них проходят в составе *блуждающих нервов* также в дорсальную дыхательную зону продолговатого мозга.

Каждое хеморецепторное тельце снабжается кровью маленькой артерией, которая отходит непосредственно от близлежащего артериального ствола. Кровоток в этих артериях очень интенсивный: масса протекающей в них за 1 мин крови превышает массу хеморецепторного тельца в 20 раз. В связи с этим потребление кислорода самими хеморецепторами не сказывается на P_{O_2} в протекающей через них крови, и *хеморецепторы соприкасаются только с артериальной*, а не венозной кровью.

Следовательно, P_{O_2} в хеморецепторах равно P_{O_2} в артериальной крови.

Снижение P_{O_2} в артериальной крови стимулирует хеморецепторы. Падение концентрации кислорода в артериальной крови ниже нормы сильно стимулирует хеморецепторы. Это хорошо видно на **рис. 42–5**, демонстрирующем влияние разных величин P_{O_2} в артериальной крови на количество импульсов, передаваемых от нерва каротидного тельца. Обратите внимание, что коли-

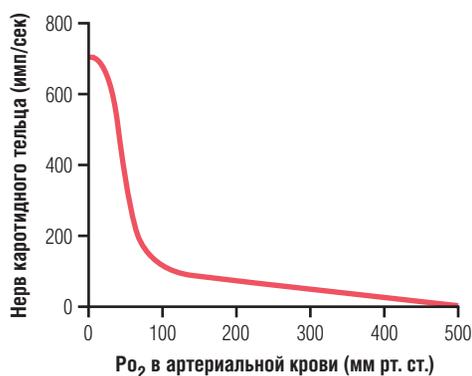


Рис. 42–5

Влияние парциального давления кислорода (P_{O_2}) в артериальной крови на количество импульсов в секунду от нерва каротидного тельца

чество импульсов особенно чувствительно к изменениям P_{O_2} в артериальной крови в пределах 60–30 мм рт. ст., т.е. в диапазоне, когда насыщение гемоглобина кислородом стремительно падает.

Повышение P_{CO_2} и концентрации ионов H^+ стимулирует хеморецепторы. Повышение P_{CO_2} и концентрации ионов водорода также стимулирует хеморецепторы, таким непрямым способом повышая дыхательную активность. Однако прямое воздействие данных факторов на дыхательный центр намного сильнее (примерно в 7 раз), чем опосредованное хеморецепторами. Есть одно различие между периферическим и центральным влиянием двуокиси углерода: стимуляция периферических хеморецепторов происходит в 5 раз быстрее, чем стимуляция центральных хеморецепторов, поэтому периферические хеморецепторы имеют важное значение для повышения скорости ответной реакции на двуокись углерода в начале физической нагрузки.

Основной механизм стимуляции хеморецепторов дефицитом кислорода. Точный механизм, с помощью которого низкое P_{O_2} стимулирует нервные окончания в каротидных и аортальных тельцах, до конца не понятен. В этих тельцах находится множество характерных железистоподобных клеток, называемых *гломусными клетками*, которые имеют прямую или непрямую синаптическую связь с нервными окончаниями. Некоторые исследователи полагают, что гломусные клетки могут работать хеморецепторами и стимулировать нервные окончания (рис. 42–6).

Гломусные клетки имеют кислород-чувствительные калиевые каналы, которые инактивируются в случае значительного снижения P_{O_2} в крови. Эта инактивация ведет к деполяризации клетки, что, в свою очередь, открывает потенциал-зависимые кальциевые каналы, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов каль-

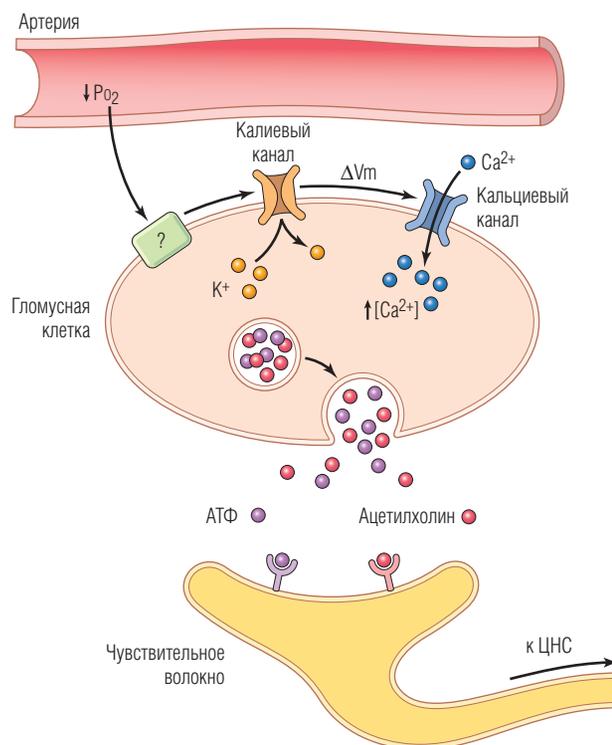


Рис. 42–6

Гломусные клетки каротидного тельца, чувствительные к кислороду. При парциальном давлении кислорода (P_{O_2}) менее 60 мм рт. ст. калиевые каналы закрываются, что приводит к деполяризации клетки и открытию кальциевых каналов. В результате в цитозоле увеличивается концентрация ионов кальция. Это стимулирует выделение медиаторов, из которых наиболее важный, вероятно, аденозинтрифосфат (АТФ), активирующих чувствительные волокна, посылающие сигналы в центральную нервную систему (ЦНС) и стимулирующие дыхание. Механизм, посредством которого низкий уровень P_{O_2} влияет на активность калиевых каналов, еще неясен. ΔV_m — изменение мембранного потенциала

ция (Ca^{2+}). Последнее стимулирует высвобождение нейромедиатора, активирующего чувствительные нейроны, которые посылают сигналы в центральную нервную систему и стимулируют дыхание.

Ранее к нейромедиаторам, выделяемым гломусными клетками, относили дофамин и ацетилхолин, но, по данным последних исследований, главным возбуждающим нейромедиатором при гипоксии может быть аденозинтрифосфат, также выделяемый гломусными клетками каротидного тельца.

Стимулирующее влияние сниженного P_{O_2} в артериальной крови на альвеолярную вентиляцию при нормальных концентрациях двуокиси углерода и ионов H^+ в артериях

На рис. 42–7 показано влияние низкого P_{O_2} в артериальной крови на альвеолярную вентиляцию в условиях, когда концентрация ионов водорода и P_{CO_2} поддерживаются на постоянном

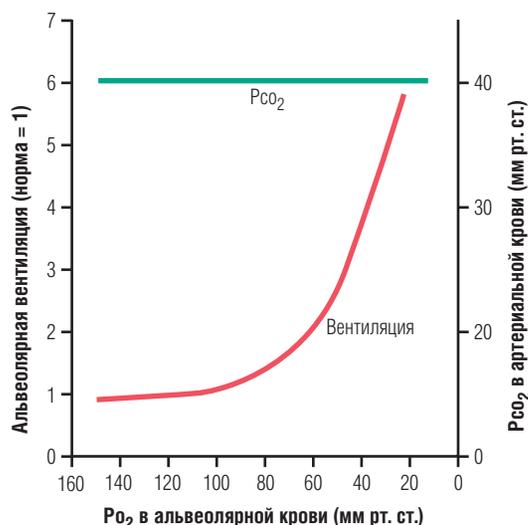


Рис. 42-7

Красная кривая — влияние уровня парциального давления кислорода (P_{O_2}) в артериальной крови на альвеолярную вентиляцию. Видно увеличение вентиляции в 6 раз в ответ на снижение P_{O_2} от нормального уровня 100 мм рт. ст. до 20 мм рт. ст. Зеленая линия показывает, что парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в артериальной крови (и pH) поддерживалось в этом опыте на постоянном уровне

уровне. Другими словами, в результате влияния низкой концентрации кислорода на хеморецепторы изменяется только вентиляция. Пока P_{O_2} в артериальной крови выше 100 мм рт. ст., вентиляция почти не меняется, но при давлении ниже 100 мм рт. ст. вентиляция увеличивается почти в 2 раза при снижении P_{O_2} в артериальной крови до 60 мм рт. ст., а при очень низких показателях P_{O_2} может оказаться повышенным в 5 раз. Очевидно, что в таких условиях низкое P_{O_2} в артериальной крови существенно влияет на процесс вентиляции.

В связи с тем что при $P_{O_2} > 60-80$ мм рт. ст. влияние гипоксии на вентиляцию незначительно, у здоровых людей на уровне моря за регуляцию вентиляции отвечает реакция на изменение P_{CO_2} и концентрации ионов водорода.

Стимуляция дыхательного центра при длительном дыхании воздухом с пониженным содержанием кислорода

При горных восхождениях было замечено, что при медленном подъеме (в течение нескольких дней, а не часов) люди дышат глубже, чем при быстром подъеме, и поэтому могут работать в условиях намного меньшей концентрации кислорода в атмосферном воздухе. Процесс адаптации к таким условиям называют *акклиматизацией*.

Причиной акклиматизации является следующее: в течение 2–3 сут дыхательный центр ствола мозга теряет около 80% чувствительности к изменениям P_{CO_2} и концентрации ионов водо-

рода. В связи с этим излишнее выведение двуокиси углерода, что в норме приостановило бы усиление вентиляции, не окажет такого эффекта, и низкое содержание кислорода может заставить дыхательную систему работать на более высоком уровне альвеолярной вентиляции, чем при быстром восхождении. Вместо повышения вентиляции на 70%, как это бывает при кратковременном пребывании в атмосфере с пониженным содержанием кислорода, альвеолярная вентиляция после 2–3-дневного пребывания в атмосфере с низким содержанием кислорода увеличивается на 400–500%. Это имеет огромное значение для альпинистов, т.к. снабжает их дополнительным кислородом.

Совместное влияние P_{CO_2} , pH и P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию

На рис. 42-8 показано совместное влияние химических факторов P_{CO_2} , pH и P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию. Обратите внимание на 4 красные линии. Они были получены при разных уровнях P_{O_2} в артериальной крови — 40, 50, 60 и 100 мм рт. ст. Для получения каждой из данных линий меняли величину P_{CO_2} от низких значений до более высоких. Таким образом, красные линии отражают комбинированное влияние P_{CO_2} и P_{O_2} на вентиляцию.

Красные линии были получены при pH крови 7,4, а зеленые — при pH 7,3. Обе группы линий показывают совместное влияние P_{CO_2} и P_{O_2} на вентиляцию при двух разных значениях pH. Другие линии показали бы смещение вправо при более высоких pH и смещение влево —

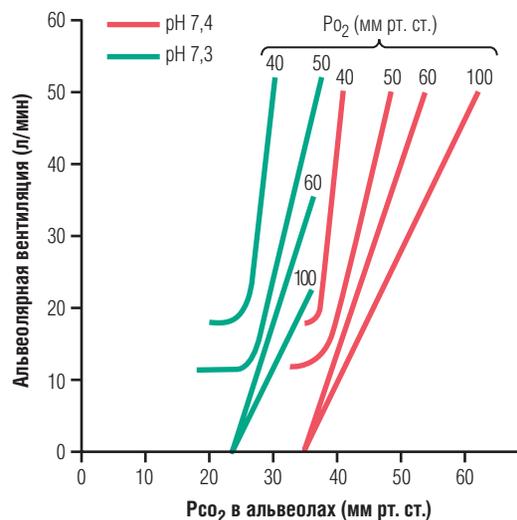


Рис. 42-8

Комбинированная диаграмма, демонстрирующая взаимовлияния pH в артериальной крови и парциального давления двуокиси углерода (P_{CO_2}), парциального давления кислорода (P_{O_2}) в альвеолах на альвеолярную вентиляцию [Cunningham DJ C, Lloyd BB. The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963]

при более низких рН. С помощью этой диаграммы можно предсказать уровень альвеолярной вентиляции для большинства комбинаций P_{CO_2} и P_{O_2} в альвеолах и рН в артериальной крови.

РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

При тяжелой физической нагрузке потребление кислорода и образование двуокиси углерода могут увеличиваться до 20 раз. Альвеолярная вентиляция у здорового атлета обычно увеличивается в почти точном соответствии с повышением уровня потребления кислорода (рис. 42–9). При этом P_{CO_2} , P_{O_2} и рН в артериальной крови остаются на почти нормальном уровне.

Усиление вентиляции во время физической нагрузки обычно склонны объяснять повышением концентраций двуокиси углерода и ионов водорода в крови, а также снижением содержания кислорода в ней. Однако это остается под вопросом, т.к. измерения P_{CO_2} , рН и P_{O_2} в артериальной крови показали, что ни один из данных показателей во время физической нагрузки существенно не изменяется, поэтому отсутствует отклонение от нормы, которое смогло бы стимулировать дыхание. Возникает вопрос: что является причиной усиления дыхания во время физической нагрузки? Предполагается, что мозг, передающий моторные импульсы к работающим мышцам, в то же время посылает импульсы в ствол мозга, где они возбуждают дыхательный центр. Это аналогично стимуляции сосудодвигательного центра в стволе мозга во время физической нагрузки, что вызывает сопутствующее повышение артериального давления.

Действительно, у человека в начале физической нагрузки большая часть общего прироста вентиляции наблюдается сразу после начала на-

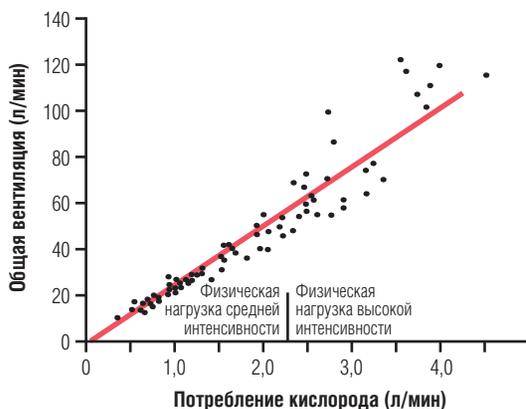


Рис. 42–9

Влияние физической нагрузки на потребление кислорода и скорость вентиляции [Gray JS. Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950]

грузки, т.е. раньше, чем успевают измениться химический состав крови. Похоже, усиление дыхания является в основном результатом нейрогенных сигналов, переданных прямо в дыхательный центр ствола мозга, одновременно с сигналами, вызывающими сокращение мышц тела.

Взаимодействие химических и нервных факторов в регуляции дыхания при физической нагрузке. Во время физической нагрузки нервные импульсы напрямую стимулируют дыхательный центр в степени, почти соответствующей уровню потребностей организма: потребление кислорода увеличивается пропорционально физической нагрузке, и выводится излишний объем двуокиси углерода. Однако иногда регулирующие дыхание нервные сигналы могут оказаться сильнее или слабее необходимого уровня. В таких случаях в окончательной адаптации дыхания к поддержанию концентраций кислорода, двуокиси углерода и ионов водорода в жидких средах как можно ближе к норме значительная роль принадлежит химическим факторам. Это видно на рис. 42–10, где на нижней кривой показано изменение альвеолярной вентиляции при физической нагрузке в течение 1 мин, а на верхней — изменения P_{CO_2} в артериальной крови. Обратите внимание, что при нагрузке альвеолярная вентиляция увеличивается почти немедленно и без повышения P_{CO_2} в артериальной крови в начале нагрузки. Это увеличение вентиляции обычно достаточно велико, чтобы первоначально даже *снизить* P_{CO_2} в артериальной крови ниже нормы.

Причиной усиления дыхания до повышения концентрации двуокиси углерода в крови счита-

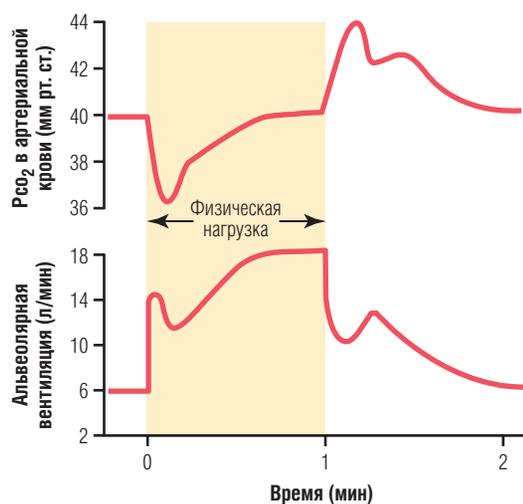


Рис. 42–10

Изменения альвеолярной вентиляции и парциального давления двуокиси углерода (P_{CO_2}) в артериальной крови во время физической нагрузки в течение 1 мин и после ее завершения [Bain-ton CR. Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1972]

ется запуск головным мозгом предупредительной стимуляции дыхания в начале работы, что приводит к усилению альвеолярной вентиляции еще до того, как в этом возникает потребность. Однако через 30–40 сек объем двуокиси углерода, высвобожденной из работающих мышц, приблизительно соответствует усилению вентиляции, и P_{CO_2} в артериальной крови устанавливается на нормальном уровне даже при продолжении работы.

На рис. 42–11 суммарная регуляция дыхания во время физической нагрузки показана другим способом. Нижняя кривая на этом рисунке демонстрирует влияние разных величин P_{CO_2} в артериальной крови на альвеолярную вентиляцию во время покоя. Верхняя кривая демонстрирует изменение вентиляции, вызванное нейрогенной импульсацией от дыхательного центра при тяжелой физической нагрузке. На кривых выделены точки, отражающие величину P_{CO_2} в артериальной крови сначала в покое, потом — при нагрузке. Обратите внимание, что в обоих случаях P_{CO_2} находится на нормальном уровне — 40 мм рт. ст. Другими словами, нейрогенный фактор сдвигает кривую вверх, увеличивая показатель в 20 раз, и вентиляция справляется с увеличением выделения двуокиси углерода — P_{CO_2} в артериальной крови остается в пределах нормы. Верхняя кривая на рис. 42–11 также демонстрирует, что отклонение P_{CO_2} в артериаль-

ной крови от нормы (40 мм рт. ст.) в сторону увеличения оказывает дополнительный стимулирующий эффект на вентиляцию, а в случае отклонения P_{CO_2} в сторону уменьшения вентиляция снижается.

Нейрогенный фактор регуляции вентиляции во время физической нагрузки является реакцией научения. Многие эксперименты приводят к мысли, что способность головного мозга сдвигать кривую альвеолярной вентиляции во время физической нагрузки (см. рис. 42–11) является, по крайней мере отчасти, *реакцией научения*, т.е. при повторении периодов работы мозг приобретает все большую способность генерировать точные сигналы, способные удерживать P_{CO_2} на нормальном уровне. Есть основания предполагать, что в этом научении участвует также кора полушарий большого мозга, т.к. в эксперименте блокирование только одной коры блокирует и реакцию научения.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДЫХАНИЕ

Волевое управление дыханием. До сих пор мы обсуждали не подчиняющуюся воле систему регуляции дыхания. Однако известно, что в течение коротких промежутков времени дыхание может подчиняться волевому усилию и человек способен гипервентилировать или гиповентилировать себя сам до появления серьезных отклонений в величинах P_{CO_2} , pH и P_{O_2} в крови.

Влияние со стороны ирритантных рецепторов в дыхательных путях. В эпителии трахеи, бронхов и бронхиол находятся окончания чувствительных нервов — *легочные ирритантные рецепторы*, активируемые многими стимулами. Стимуляция этих рецепторов вызывает кашель и чихание (см. главу 40), а также сужение бронхов у людей с астмой и эмфиземой легких.

Функция J-рецепторов легких. Известно о присутствии в стенках альвеол около капилляров (*juxta-position*) небольшого количества чувствительных нервных окончаний, которые называют J-рецепторами. Они стимулируются в ответ на растяжение легочных капилляров застойной кровью или при отеке легких, возникающем на фоне хронической сердечной недостаточности. Функциональное значение J-рецепторов не выяснено. Их стимуляция может сопровождаться ощущением удушья.

Отек головного мозга. Активность дыхательного центра может подавляться или прекращаться совсем при остром отеке головного мозга после его сотрясения. Например, после удара по голове твердым предметом поврежденные ткани головного мозга отекают, придавливая мозговые артерии к своду черепа и частично перекрывая мозговое кровоснабжение. Иногда подавление дыхания в результате отека головного мозга можно временно устранить внутривенным введением гипертонических растворов, например раствора маннитола в высокой концентрации. Такие растворы, действуя по осмотическим принципам,

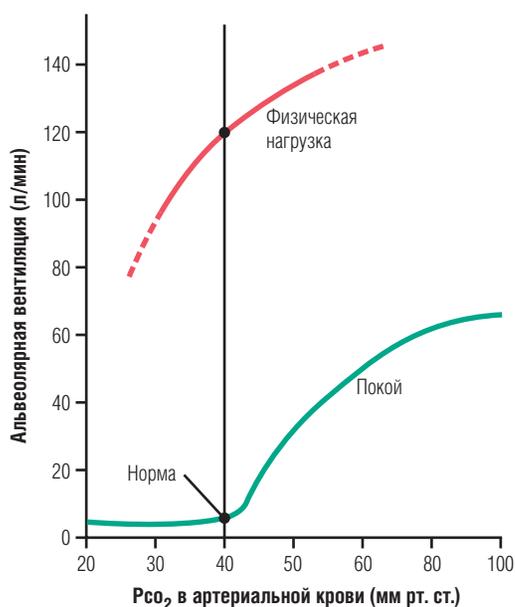


Рис. 42–11

Влияние максимальной физической нагрузки, сдвигающее аппроксимированную кривую отношения альвеолярной вентиляции и парциального давления двуокиси углерода (P_{CO_2}) в артериальной крови намного выше нормы. Считают, что сдвиг происходит под воздействием нейрогенных факторов и имеет величину, способную обеспечивать P_{CO_2} в артериальной крови на уровне нормы (40 мм рт. ст.) как во время покоя, так и во время тяжелой физической нагрузки

удаляют часть жидкости из мозга, снижают внутричерепное давление и иногда восстанавливают дыхание через несколько минут.

Обезболивание. Наиболее частой причиной подавления или остановки дыхания является передозировка обезболивающих или наркотических веществ. Одно время в качестве обезболивающего вещества использовали морфин, но, поскольку он способен подавлять дыхательный центр, теперь морфин применяют только в качестве вспомогательного средства.

Периодическое дыхание. Некоторые заболевания сопровождаются нарушением дыхания, называемым *периодическим дыханием*. Человек дышит в течение короткого периода глубоко, вслед за ним идет период поверхностного дыхания либо дыхание останавливается полностью. Цикл повторяется многократно. Один из видов периодического дыхания — *дыхание Чейн–Стокса*, которое представляет собой медленно нарастающее и угасающее дыхание, появляющееся через каждые 40–60 сек (**рис. 42–12**).

После гипервентиляции, когда из крови в легочных капиллярах вышло много двуокиси углерода и повысилось содержание кислорода, нужно несколько секунд, пока такая кровь поступит в головной мозг и гипервентиляция прекратится. В течение этих нескольких секунд гипервентиляция продолжается, и в момент, когда перенасыщенная кислородом кровь доходит до дыхательного центра, он подавляется еще больше. Начинается обратный цикл, и в альвеолах становится больше двуокиси углерода и меньше кислорода. Опять нужно несколько секунд, пока головной мозг ответит на новые изменения. После ответной реакции головного мозга снова начинается форсированное дыхание, и цикл повторяется.

Механизм дыхания Чейн–Стокса есть у каждого из нас, однако в нормальных условиях этот механизм сильно «приглушен». Жидкая часть крови и контрольные зоны дыхательного центра содержат большой объем растворенных и химически связанных двуокиси углерода и кислорода, поэтому в нормальных условиях легкие не могут за несколько секунд создать большой избыток двуокиси углерода или существенно уменьшить количество кислорода, чтобы вызвать следующий цикл периодического дыхания. Однако есть две ситуации, когда эффект «приглушающих» фак-

торов отсутствует, и тогда возникает дыхание Чейн–Стокса.

1. *Длительная задержка транспорта крови из легочных капилляров в головной мозг.* В этой ситуации измененные концентрации двуокиси углерода и кислорода могут сохраняться в альвеолах дольше, чем обычно. В таких условиях в альвеолах и крови в легочных капиллярах исчерпываются возможности накопления газов. Через несколько секунд периодический дыхательный импульс становится крайне сильным, и начинается дыхание Чейн–Стокса. Такой тип дыхания наблюдается у больных с *хронической сердечной недостаточностью* и замедлением кровотока, что снижает скорость транспорта крови из легочных капилляров в головной мозг. Дыхание Чейн–Стокса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью возникает и прекращается периодически, что может длиться несколько месяцев.
2. *Увеличение отрицательной обратной связи от дыхательного центра.* Это означает, что при изменении количества двуокиси углерода либо кислорода в крови степень изменения вентиляции намного больше, чем в норме. Например, в ответ на повышение P_{CO_2} на 3 мм рт. ст. вместо нормального 2–3-кратного увеличения вентиляция увеличивается в 10–20 раз. При этом стремления механизма обратной связи к переходу на периодическое дыхание достаточно для появления дыхания Чейн–Стокса и без дополнительного замедления кровотока между легкими и головным мозгом. Дыхание Чейн–Стокса наблюдается главным образом у пациентов с *поражением дыхательного центра головного мозга*. Такое поражение часто останавливает ритмическое дыхание на несколько секунд; потом дополнительное увеличение количества двуокиси углерода снова и с большей силой запускает задаваемый головным мозгом ритм дыхания. Дыхание Чейн–Стокса часто является предвестником смерти от нарушения функций головного мозга. На **рис. 42–12** показана типичная запись изменений P_{CO_2} в крови легочных капилляров и в жидкости дыхательного центра. Обратите внимание, что изменения P_{CO_2} в крови легочных капилляров опережают изменения P_{CO_2} в жидкости дыхательного центра, но глубина дыхания зависит от P_{CO_2} в этой жидкости, а не от P_{CO_2} в крови легочных капилляров, где происходит вентиляция.

Апноэ во время сна

Термин *апноэ* означает отсутствие спонтанного дыхания. Апноэ иногда может возникать и во время нормального сна, но у людей, страдающих *апноэ во время сна*, частота и длительность приступов существенно больше: они могут длиться 10 сек и более и повторяться за ночь 300–500 раз. Причинами апноэ во время сна могут быть обструкция верхних дыхательных путей, особенно в языкоглоточной части, или поражение регуляции дыхания со стороны центральной нервной системы.

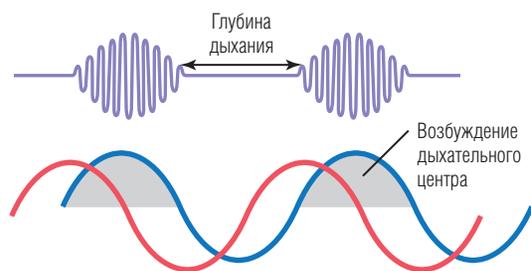


Рис. 42–12

Дыхание Чейн–Стокса. Изменения P_{CO_2} в крови в легочных капиллярах (красная кривая) и замедленные изменения P_{CO_2} в жидкости дыхательного центра (синяя кривая)

Обструктивное апноэ во время сна вызывается блокадой верхних дыхательных путей. Мышцы глотки обычно держат ее открытой, чтобы при вдохе воздух мог пройти в легкие. Во время сна эти мышцы расслабляются, однако дыхательные пути остаются открытыми в степени, достаточной для адекватного потока воздуха. У некоторых людей с особенно узкими дыхательными путями расслабление мышц глотки во время сна приводит к полному закрытию глотки, и воздух не может попасть в легкие.

У людей с апноэ во время сна вскоре после засыпания появляются *храп* и *затрудненное дыхание*. Храп продолжается, становится все громче и прерывается продолжительным периодом тишины, в течение которого дыхание отсутствует. Период апноэ вызывает снижение P_{O_2} и повышение P_{CO_2} , что оказывает сильное стимулирующее влияние на дыхание. Это приводит к судорожным попыткам сделать вдох, в результате которых происходит громкое всхрапывание, а затем вдох. Периоды апноэ и затрудненного дыхания повторяются в течение ночи сотни раз, в результате сон становится прерывистым и беспокойным, поэтому у людей с апноэ во время сна обычно наблюдаются выраженная сонливость в течение дня и другие нарушения (например, повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, высокая частота пульса, легочная и системная гипертензия, а также высокий риск заболеваний сердечно-сосудистой системы).

Обструктивное апноэ во время сна чаще возникает у пожилых людей, склонных к полноте, у которых наблюдается отложение жира в мягких тканях глотки или давление на глотку со стороны массивных отложений жира на шее. У некоторых людей апноэ во время сна может быть обусловлено обструкцией носовых путей, большим языком, увеличением миндалин или определенной формой нёба, что повышает сопротивление движению воздуха, направленного во время дыхания в легкие.

Наиболее частыми методами лечения обструктивного апноэ во время сна являются: (1) хирургическое удаление лишней жировой ткани из заднего пространства (*увулопалатофарингопластика*), увеличение миндалин и аденоидов или создание трахеостомы для проведения воздуха во время сна мимо закрытых дыхательных путей; (2) назальная вентиляция легких под постоянным положительным давлением в дыхательных путях.

Центральное апноэ во время сна появляется при преходящем отсутствии стимуляции дыхательных мышц со стороны центральной нервной системы. У некоторых людей, страдающих апноэ во время сна, наблюдается периодическое исчезновение стимуляции дыхательных мышц со стороны центральной нервной системы. Центральное апноэ во время сна бывает менее чем в 1% случаев. К нарушениям, которые могут остановить стимуляцию дыхательных мышц во время сна, относят *поражение дыхательного центра, патологию в пределах нервно-мышечного аппарата дыхательных мышц,*

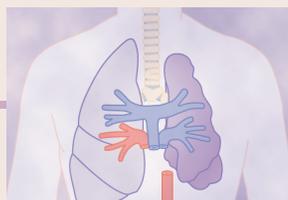
У пациентов, страдающих центральным апноэ во время сна, в бодрствующем состоянии может наблюдаться снижение вентиляции, хотя они могут дышать нормально. Во время сна нарушения дыхания обычно усиливаются, и приступы апноэ появляются все чаще, доводя снижение P_{O_2} и повышение P_{CO_2} до критического для стимуляции дыхания уровня. Данные преходящие периоды нестабильности дыхания становятся причиной беспокойного сна и клинических симптомов, похожих на таковые при обструктивном апноэ во время сна.

У большинства пациентов причина центрального апноэ во время сна остается неизвестной, хотя нестабильность дыхательной стимуляции может происходить при инсультах или других нарушениях, делающих дыхательный центр головного мозга менее чувствительными к стимулирующим влияниям двуокиси углерода и ионов водорода. Пациенты с данной болезнью крайне чувствительны даже к малым дозам седативных и наркотических веществ, которые еще больше снижают способность дыхательного центра отвечать на стимулирующее влияние двуокиси углерода. Иногда помогают лекарственные средства, стимулирующие дыхательный центр, но ночью, как правило, нужна искусственная вентиляция легких под постоянным положительным давлением в дыхательных путях.

Смешанное апноэ во время сна. В некоторых случаях апноэ во время сна вызвано комбинацией обструктивного и центрального апноэ. Частота такого типа апноэ составляет примерно 15%.

Литература

- Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 188:233, 2013.
- Babb TG. Obesity. challenges to ventilatory control during exercise — a brief review. *Respir Physiol Neurobiol* 189:364, 2013.
- Guyenet PG. The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO_2 homeostasis, and breathing automaticity. *J Appl Physiol* 105:404, 2008.
- Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL. The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? *Brain Res* 1511:126, 2013.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA. Central respiratory chemoreception. *J Comp Neurol* 518:3883, 2010.
- Hilaire G, Pasaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci* 18:23, 2003.
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 383:736, 2014.
- Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 63:203, 2014.
- Nurse CA, Piskuric NA. Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors. *Semin Cell Dev Biol* 24:22, 2013.
- Plataki M, Sands SA, Malhotra A. Clinical consequences of altered chemoreflex control. *Respir Physiol Neurobiol* 189:354, 2013.
- Prabhakar NR. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol* 591:2245, 2013.
- Ramirez JM, Doi A, Garcia AJ 3rd, et al. The cellular building blocks of breathing. *Compr Physiol* 2:2683, 2012.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 137:711, 2010.
- Thach BT. Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants. *J Appl Physiol* 104:1828, 2008.



Дыхательная недостаточность: патофизиология, диагностика, оксигенотерапия

Диагностика и лечение большинства нарушений дыхания прямо зависят от понимания основных физиологических принципов дыхания и газообмена. Некоторые респираторные заболевания возникают из-за неадекватной вентиляции, другие — из-за нарушений диффузии газов через легочную мембрану или транспорта газов кровью от легких к тканям. Лечение этих заболеваний часто принципиально различное, поэтому нельзя просто ставить диагноз «дыхательная недостаточность».

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ

В предшествующих главах мы рассмотрели методы, используемые при исследовании нарушений дыхания, в т.ч. измерение функциональной жизненной емкости легких, дыхательного объема, остаточного объема легких, анатомического и физиологического мертвого пространства и физиологического шунта. Далее изложены другие методы исследования функций легких.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАЗОВ И pH КРОВИ

Определение парциального давления кислорода (P_{O_2}), двуокиси углерода и pH крови является одним из наиболее важных тестов оценки работы легких. Часто необходимость в срочном измерении возникает в целях выбора адекватной терапии острых респираторных заболеваний или острых нарушений кислотно-щелочного равновесия. Для проведения исследований были выработаны простые и быстрые методы.

Определение pH крови. pH крови измеряют с помощью pH-метра со стеклянным электродом, но в данном случае этот электрод очень мал. Напряжение, генерируемое стеклянным электро-

дом, непосредственно отражает значение pH. Показатель обычно считают прямо со шкалы вольтметра или регистрируют на бумаге.

Определение двуокиси углерода в крови. Для определения двуокиси углерода в крови также можно использовать pH-метр со стеклянным электродом. Когда слабый раствор натрия гидрокарбоната подвергают воздействию газообразной двуокиси углерода, то она растворяется до наступления равновесия. В состоянии равновесия pH раствора является функцией концентраций двуокиси углерода (CO_2) и ионов гидрокарбоната (HCO_3^-) в соответствии с уравнением Гендерсона-Хассельбаха (см. главу 31):

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Для измерения содержания двуокиси углерода в крови используют миниатюрный стеклянный электрод, окруженный тонкой пластиковой мембраной. В пространстве между электродом и мембраной находится раствор натрия гидрокарбоната известной концентрации. На наружную поверхность мембраны помещают каплю крови, давая возможность двуокиси углерода диффундировать из крови в раствор натрия гидрокарбоната. После этого определяют pH и рассчитывают по приведенной формуле количество двуокиси углерода.

Определение P_{O_2} в крови. Концентрацию находящегося в жидкости кислорода можно измерить методом *полярграфии*. На раствор подают электрический ток через маленький отрицательный электрод. Если напряжение электрода отличается от напряжения жидкости более чем на $-0,6$ В, кислород собирается на электроде. Величина тока, протекающего через электрод, будет прямо пропорционально зависеть от концентрации кис-

лорода (а также от PO_2). На практике используют отрицательный электрод из платины с площадью поверхности примерно 1 мм^2 , при этом электрод отделен от крови тонкой пластиковой мембраной, которая допускает диффузию кислорода, но не белков и других веществ, «отравляющих» электрод.

Часто три устройства для измерения рН, двуокиси углерода и PO_2 встроены в один прибор, тогда все измерения выполняют в течение примерно минуты, используя одну каплю крови, т.е. изменения состава крови и рН можно отслеживать около постели больного практически непрерывно.

ИЗМЕРЕНИЕ МАКСИМАЛЬНОГО ЭКСПИРАТОРНОГО ПОТОКА

При многих респираторных заболеваниях, например при астме, сопротивление потоку воздуха особенно увеличивается во время выдоха, что иногда создает для дыхания огромные трудности. Так появилось понятие о *максимальном экспираторном потоке*. Его определяют следующим образом: при большом усилии выдоха экспираторный поток воздуха достигает максимальной величины, дальнейшее увеличение которой невозможно даже при дополнительных усилиях. Это и есть максимальный экспираторный поток. Величина максимального экспираторного потока при наполнении легких большим количеством воздуха намного больше величины при пустых легких. Это можно понять при рассмотрении **рис. 43–1**.

Рис. 43–1А демонстрирует влияние повышения давления на внешнюю сторону альвеол и дыхательных путей при сдавливании их грудной клеткой. Стрелки указывают, что давление действует на внешнюю поверхность как альвеол, так и бронхиол, в результате не только выдавливается воздух из альвеол по направлению к бронхиолам, но и одновременно сдавливаются сами бронхиолы, что препятствует выходу воздуха из легких. Как только бронхиолы окажутся сдавленными почти полностью, дальнейшее увеличение экспираторного усилия может значительно увеличить альвеолярное давление, но при этом оно в такой же мере увеличит степень спадения бронхиол и сопротивление дыхательных путей, что не допустит дальнейшего увеличения экспираторного потока. Таким образом, при достижении максимального экспираторного усилия достигается и максимальный экспираторный поток.

На **рис. 43–1Б** показано влияние на максимальный экспираторный поток разной степени спадения легкого (а также спадения бронхиол). Приведенная кривая показывает максимальный экспираторный поток при всех объемах легких

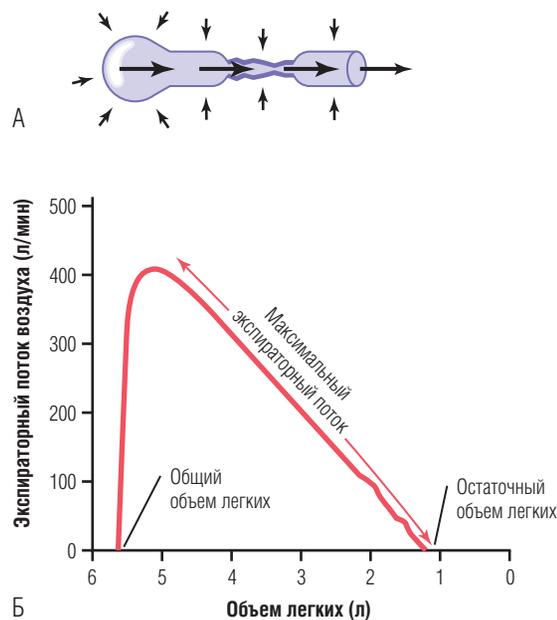


Рис. 43–1

(А) Коллапс дыхательных путей при максимальном усилении выдоха — эффект, лимитирующий скорость тока выдыхаемого воздуха. (Б) Влияние объема легких на максимальный экспираторный поток. Видно, что при уменьшении объема легких максимальный экспираторный поток становится меньше

после того, как здоровый человек, вдохнув максимально возможное количество воздуха, выдыхает его с максимальным экспираторным усилием до момента, когда больше не может увеличивать скорость выдоха. Обратите внимание, как быстро достигается *максимальный экспираторный поток* (более 400 л/мин). Какое бы дополнительное экспираторное усилие ни прилагалось испытуемым, это максимальная величина, которой может достичь здоровый человек.

При уменьшении объема легких уменьшается и величина максимального экспираторного потока. В расширенном легком бронхи и бронхиолы остаются открытыми отчасти из-за эластических сил легких, но при уменьшении объема легких эти силы становятся слабее. В связи с этим бронхи и бронхиолы легче спадаются под влиянием внешнего давления со стороны грудной клетки, при этом уменьшается и величина максимального экспираторного потока.

Отклонения кривой отношения максимальный экспираторный поток/объем. На **рис. 43–2** приведены кривая нормального отношения максимальный экспираторный поток/объем и две дополнительные кривые отношения поток/объем, полученные у пациентов с рестрикцией легких и частичной обструкцией дыхательных путей.

Обратите внимание, при *рестрикции легких* уменьшаются *общий объем легких* и *остаточный объем легких*. Вследствие того что легкие не мо-

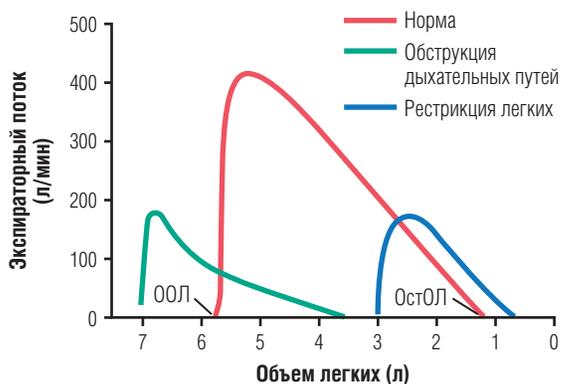


Рис. 43-2

Влияние двух нарушений дыхания (рестрикции легких и обструкции дыхательных путей) на кривую отношения максимальный экспираторный поток/объем. ООЛ — общий объем легких; ОстОЛ — остаточный объем легких

гут расширяться до нормального максимального объема, максимальный экспираторный поток также не может увеличиться до нормы даже при самом большом из возможных экспираторных усилий. К рестриктивным болезням легких относят фиброзные болезни самих легких (*туберкулез, силикоз*) и болезни с ограничением движений грудной клетки (*кифоз, сколиоз, фибротический плеврит*).

При *обструкции дыхательных путей* совершать выдох обычно намного труднее, чем вдох, из-за того, что дополнительное положительное давление в грудной клетке, которое необходимо для выдоха, значительно увеличивает тенденцию к закрытию дыхательных путей. Дополнительное отрицательное давление в плевральной полости, появляющееся во время вдоха, как бы раскрывает дыхательные пути одновременно с растяжением альвеол, и воздух легко устремляется в легкие, где оказывается в «ловушке». Через месяцы или годы увеличиваются и общий объем легких, и остаточный объем легких (зеленая кривая на рис. 43-2). При этом из-за обструкции дыхательных путей и вследствие того, что они спадаются легче, чем нормальные, значительно уменьшается и максимальный экспираторный поток.

Классическим примером болезни с тяжелой обструкцией дыхательных путей является *астма*. В некоторых фазах развития *эмфиземы легких* также наблюдается серьезная обструкция.

ФОРСИРОВАННАЯ ЖИЗНЕННАЯ ЕМКОСТЬ ЛЕГКИХ И ОБЪЕМ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА

Другим весьма полезным и простым клиническим методом оценки функции легких является

определение *форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)*. Для этого человек сначала делает максимальный вдох, используя всю емкость легких, затем совершает выдох с максимальным экспираторным усилием и максимальной скоростью и полнотой.

На рис. 43-3А показана регистрация объема легких у здорового человека, а на рис. 43-3Б — при *частичной обструкции* дыхательных путей. Обратите внимание на различия между двумя записями. ФЖЕЛ отличаются мало, наблюдаются небольшие различия в основных емкостных показателях. Однако есть *большая разница в объемах воздуха, которые могут выдыхать эти люди за каждую секунду*, особенно за первую, поэтому обычно сравнивают *объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)* с нормой. У здорового человека (см. рис. 43-3А) отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ%) равно 80%, а при обструкции дыхательных путей составляет только 47% (см. рис. 43-3Б). При серьезной обструкции дыхательных путей, как это бывает при астме, ОФВ₁/ФЖЕЛ% может оказаться ниже 20%.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЛЕГОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ

Термин *эмфизема легких* в буквальном смысле означает наличие излишнего объема воздуха в легких. Обычно данный термин используют для

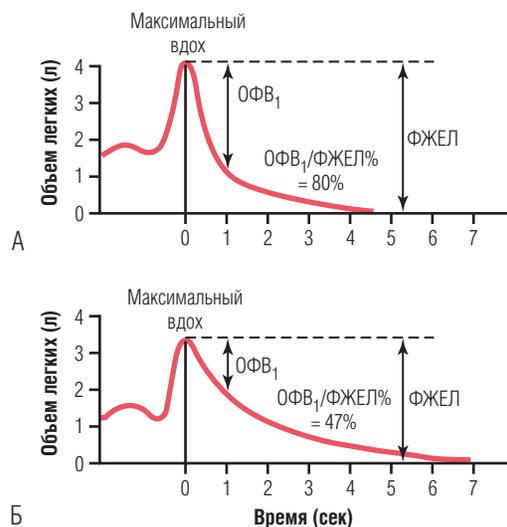


Рис. 43-3

Определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). (А) Здоровый человек. (Б) Пациент с частичной обструкцией дыхательных путей («ноль» на шкале объема означает остаточный объем). ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

описания обструктивного и деструктивного процессов в легких, вызванных многолетним курением. Это состояние наблюдается при следующих значительных патофизиологических изменениях в легких.

1. *Хроническая инфекция*, вызванная вдыханием дыма или других веществ, раздражающих бронхи и бронхиолы. Хроническая инфекция серьезно нарушает защитные механизмы дыхательных путей. Например, под воздействием никотина происходит частичный паралич ресничек дыхательного эпителия. В результате из дыхательных путей плохо выводится слизь, а ее секреция увеличивается, что еще больше осложняет ситуацию. Одновременно происходит торможение макрофагов в альвеолах легких, и макрофаги становятся менее эффективными в борьбе с инфекцией.
2. Инфекция, излишняя слизь и воспалительный отек эпителия бронхиол приводят к *хронической обструкции* мелких дыхательных путей.
3. Обструкция дыхательных путей затрудняет выдох, что становится причиной *застоя воздуха в альвеолах* и их перерастяжения. Вместе с инфекцией легких это приводит к *выраженной деструкции 50–80% альвеолярных стенок*. Эмфизематозное легкое показано на **рис. 43–4 и 43–5**.

Физиологические признаки эмфиземы легких могут быть весьма разнообразными в зависимости от тяжести заболевания и степени обструкции бронхов по сравнению с деструкцией паренхимы. Среди разных нарушений отмечаются следующие.

1. Обструкция бронхиол повышает *сопротивление дыхательных путей* и приводит к значительному увеличению работы дыхательной системы. Особенно затрудняется продвижение воздуха через бронхиолы при выдохе, поскольку сила, действующая на легкие, сдавливает не только альвеолы, но и бронхиолы, что также повышает их сопротивление при выдохе.
2. Выраженная деструкция стенок альвеол существенно *снижает диффузионную способность* легких, что приводит к снижению оксигенации крови в легочных капиллярах и возможности удалять двуокись углерода из крови.
3. Часто обструктивный процесс в одних частях легких выражен больше, чем в других, и в результате одни части легких вентилируются хорошо, а другие — плохо. Это является причиной *очень необычных значений вентиляционно-перфузионного отношения (\dot{V}_A/Q)*: очень низких в одних частях легких (*физиологический шунт*), что сопровождается низкой аэрацией крови, и очень высоких в других частях легких (*физиологическое мертвое пространство*), что приводит к гипервентиляции. И все это происходит в одних и тех же легких.



Рис. 43–4

Эмфизема легких (А) и легкие в норме (Б). Видно массивное разрушение альвеол при эмфиземе легких (предоставлено Patricia Delaney and the Department of Anatomy, The Medical College of Wisconsin)

4. Потеря большого количества стенок альвеол снижает и количество легочных капилляров, через которые могла бы протекать кровь. В результате значительно повышается сопротивление легочных сосудов, что приводит к развитию *легочной гипертензии*. Легочная гипертензия, в свою очередь, перегружает правые отделы сердца и часто является причиной правожелудочковой недостаточности.

Эмфизема легких медленно (в течение многих лет) прогрессирует. Вследствие гиповентиляции большого количества альвеол и разрушения их стенок развиваются *гипоксемия* (низкое содержание кислорода в крови), и *гиперкапния* (высокое содержание двуокиси углерода в крови). Тяжелая и разрушительная нехватка воздуха может продолжаться годами, пока гипоксемия и гиперкапния не приведут к летальному исходу. Не слишком ли это большая плата за курение?

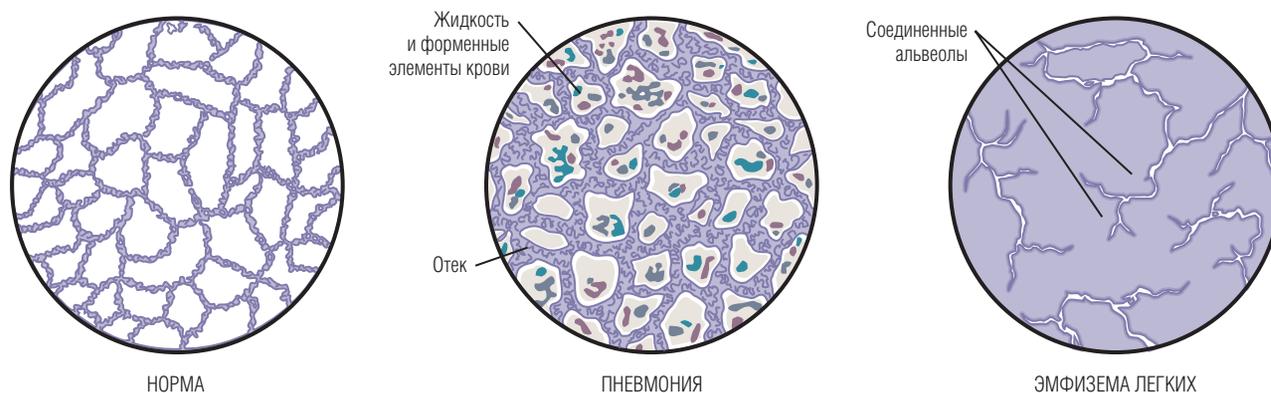


Рис. 43–5

Изменения альвеол при пневмонии и эмфиземе легких

ПНЕВМОНИЯ

Термин *пневмония* означает любое воспаление легких, при котором некоторые или все альвеолы заполнены жидкостью и клетками крови (см. рис. 43–5). Обычно это *бактериальная пневмония*, которая чаще всего вызывается *пневмококками*.

Болезнь начинается с инфицирования альвеол. Легочная мембрана воспаляется и становится порозной, в результате из крови в альвеолы поступает жидкость и проникают эритроциты и лейкоциты. Инфицированные альвеолы все больше наполняются жидкостью и клетками, а вызывающие инфекцию микроорганизмы и вирусы переходят из одних альвеол в другие. Затем следует «консолидация» больших участков легких (иногда долей либо легкого полностью), т.е. пораженные участки легких наполняются смесью жидкости и фрагментов клеток.

На фоне пневмонии газообменные функции легких снижаются на различных стадиях болезни по-разному. На ранней стадии процесс может локализоваться только в одном легком со снижением альвеолярной вентиляции, но с сохранением нормального кровотока. Это приводит к двум нарушениям функций легких: (1) уменьшению общей площади дыхательной мембраны; (2) снижению вентиляционно-перфузионного отношения. Такие нарушения вызывают *гипоксемию* и *гиперкапнию*.

На рис. 43–6 показано влияние пневмонии на насыщение крови кислородом. Видно, что кровь при прохождении вентилируемого легкого насыщается кислородом на 97%, а при прохождении плохо вентилируемого легкого — только на 60%. Среднее насыщение крови, посылаемой левым желудочком в аорту, составляет 78%, что намного ниже нормального уровня.

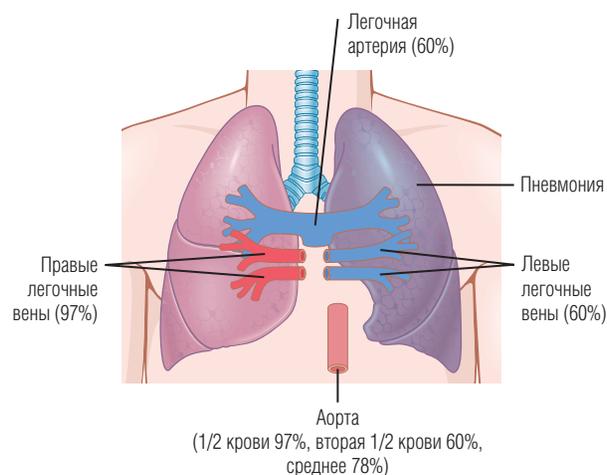


Рис. 43–6

Влияние пневмонии на насыщение крови кислородом в легочной артерии, правых и левых легочных венах и аорте

АТЕЛЕКТАЗ

Ателектаз — это спадение альвеол. Оно может произойти в отдельных частях легких либо во всем легком. Наиболее частыми причинами ателектаза являются: (1) полная обструкция дыхательных путей; (2) отсутствие сурфактанта в жидкости, выстилающей альвеолы.

Обструкция дыхательных путей. В этом случае ателектаз обычно происходит из-за: (1) блокады большого количества малых бронхов слизью; (2) обструкции крупного бронха большим комом слизи или каким-либо плотным новообразованием. Воздух за местом блокады рассасывается в течение нескольких минут или часов и попадает в кровь, протекающую по легочным капиллярам. Если легочная ткань достаточно податлива, альвеолы после этого просто спада-

ются. Однако если легкие из-за фиброзной ткани стали ригидными и не могут спадаться, после абсорбции воздуха из альвеол в них возникает значительное отрицательное давление. Под его влиянием жидкость из капилляров будет поступать в альвеолы, которые ею полностью наполнятся. При ателектазе всего легкого обычно происходит именно этот процесс, называемый *массивным коллапсом легкого*.

Влияние массивного коллапса легкого на всю функцию легких показано на **рис. 43–7**. Коллапс легкого не только закрывает альвеолы, но почти всегда увеличивает *сопротивление кровотоку* в сосудах спавшегося легкого. Частично повышение сопротивления происходит при уменьшении объема легкого после спадения, в результате сосуды сдавливаются. Кроме того, гипоксия в спавшихся альвеолах вызывает дополнительное сужение сосудов (см. главу 39).

Из-за сужения сосудов уменьшается кровоток через спавшееся легкое. К счастью, большая часть крови направляется в вентилируемое легкое и там хорошо насыщается кислородом. В ситуации на **рис. 43–7** через вентилируемое легкое проходит 5/6 крови, и только 1/6 ее часть направляется в невентилируемое легкое. В результате общее значение вентиляционно-перфузионного отношения снижается весьма умеренно, и, несмотря на отсутствие вентиляции одного легкого, отмечается лишь незначительное уменьшение насыщения кислородом аортальной крови.

Отсутствие сурфактанта. Секрета и функции сурфактанта в альвеолах рассмотрены в главе 38. Сурфактант секретируется специальными эпителиальными клетками альвеол в жидкость, покрывающую их внутреннюю поверхность. На-

личие сурфактанта в альвеолах снижает поверхностное натяжение в них в 2–10 раз, что обычно играет большую роль в предотвращении спадения альвеол. Однако в ряде случаев, например при *респираторном дистресс-синдроме* (называемом также *болезнью гиалиновых мембран*), который часто наблюдается у новорожденных детей, количество выделяемого альвеолами сурфактанта снижено настолько, что поверхностное натяжение альвеолярной жидкости оказывается в несколько раз выше нормы. У таких детей наблюдается тенденция к спадению легких либо наполнению их жидкостью. Многие из этих детей погибают от удушья после ателектаза больших участков легких.

АСТМА

Астма характеризуется спастическим сокращением гладких мышц бронхиол, что приводит к частичному закрытию бронхиол и крайне тяжелому дыханию. Такое заболевание встречается у 3–5% людей.

Обычно причиной астмы является гиперчувствительность бронхиол к чужеродным веществам в воздухе. У 70% пациентов моложе 30 лет астма обусловлена аллергической гиперчувствительностью, особенно к растительной пыльце. У людей старшего возраста причиной астмы почти всегда является гиперчувствительность к содержащимся в воздухе агентам неаллергического типа, например к компонентам смога.

Организм пациента с типичной аллергией имеет склонность к образованию аномально высокого количества иммуноглобулина E. Реакция этих антител со специфическими антигенами, которые вызвали их образование, обуславливает аллергические реакции (см. главу 35). При астме эти антитела прикрепляются в основном к тучным клеткам, присутствующим в интерстиции легких вблизи бронхиол и малых бронхов. Если склонный к астме человек вдыхает пыльцу, к которой его организм чувствителен (т.е. на которую выработал иммуноглобулин E), то пыльца будет реагировать со связанными с тучными клетками антителами. Это приведет к выделению тучными клетками разных веществ, в т.ч. *гистамина*, *медленно действующей анафилактической субстанции* (смеси лейкотриенов), *фактора хемотаксиса эозинофилов* и *брадикинина*. Совместное влияние перечисленных веществ, особенно медленно действующей анафилактической субстанции, вызывает: (1) местный отек стенок малых бронхиол и секрецию густой слизи в их просвет; (2) спазм гладких мышц бронхиол. Вследствие этого значительно повышается сопротивление дыхательных путей.

Ранее было показано, что при астме диаметр бронхиол при выдохе становится меньше, чем

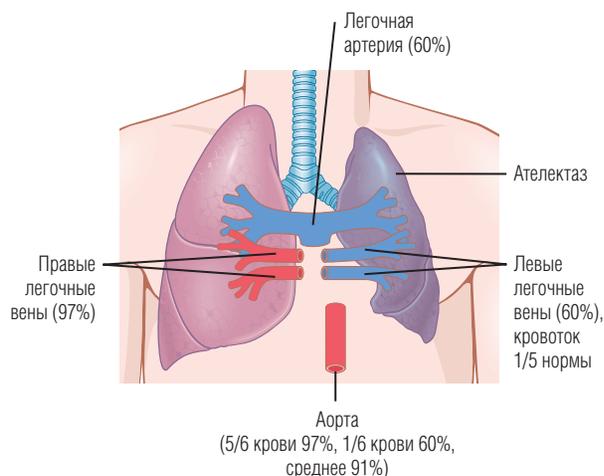


Рис. 43–7

Влияние ателектаза на насыщение крови кислородом в аорте

при вдохе. Это происходит из-за спадения бронхиол вследствие усилия выдоха, которое сдавливает бронхиолы снаружи. Бронхиолы в астматических легких и так уже частично закупорены, поэтому дальнейшая их обструкция под воздействием внешнего давления особенно затрудняет выдох. В результате астматик может вдыхать почти нормально, но выдыхает с большим трудом. При клинических исследованиях обнаруживаются: (1) значительное снижение скорости максимального выдоха; (2) уменьшение объема выдоха. Все это приводит к *одышке* (см. далее).

Во время острого приступа астмы увеличиваются *функциональная остаточная емкость легких* и *остаточный объем легких* из-за трудности выведения воздуха из легких. У человека, больного астмой, через несколько лет грудная клетка становится постоянно расширенной (бочкообразной), а показатели функциональной остаточной емкости легких и остаточного объема легких — постоянно повышенными.

ТУБЕРКУЛЕЗ

Возбудитель туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*, палочка Коха) вызывает типичную реакцию легочной ткани: (1) инвазию макрофагов в пораженную ткань; (2) образование *туберкула* («огораживание» пораженного участка фиброзной тканью), который ограничивает дальнейшее распространение микобактерий туберкулеза в легких. Именно поэтому туберкул считают частью защитного процесса. Однако примерно у 3% заболевших туберкулы не образуются, и при отсутствии лечения микобактерии распространяются по всей легочной ткани, что приводит к обширному ее разрушению с формированием больших гноящихся *каверн*.

Для поздних стадий туберкулеза характерны наличие множества очагов фиброза во всех отделах легких и уменьшение функционирующей легочной ткани. Вследствие этого происходит: (1) увеличение работы дыхательных мышц для обеспечения легочной вентиляции и *уменьшение жизненной емкости легких* и *дыхательного объема*; (2) *уменьшение общей площади дыхательной мембраны* и *увеличение ее толщины*, в результате прогрессирует *уменьшение диффузионной способности легких*; (3) *отклонение от нормы вентиляционно-перфузионного отношения*, что еще больше снижает диффузию кислорода и двуокиси углерода.

ГИПОКСИЯ И ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

Почти все рассмотренные в этой главе ситуации могут стать причиной выраженной системной гипоксии. Иногда *оксигенотерапия* (или *кисло-*

родная терапия) оказывает большой эффект, иногда — умеренный, а в некоторых случаях не имеет эффекта, поэтому нужно уметь различать типы гипоксии в зависимости от ее причины. Только тогда можно обсуждать физиологические принципы оксигенотерапии.

Приведем классификацию причин гипоксии.

1. Неадекватная оксигенация крови в легочных капиллярах по внешним причинам:
 - а) недостаток кислорода в атмосфере;
 - б) гиповентиляция (нервно-мышечные расстройства).
2. Заболевания легких:
 - а) гиповентиляция, вызванная повышенным сопротивлением дыхательных путей или уменьшением податливости легких;
 - б) изменение альвеолярного вентиляционно-перфузионного отношения из-за увеличения физиологического мертвого пространства или физиологического шунта;
 - в) уменьшение диффузии через дыхательную мембрану.
3. Венозно-артериальные шунты (шунтирование крови в сердце справа налево).
4. Неадекватный транспорт кислорода к тканям кровью:
 - а) анемия или патологический гемоглобин;
 - б) общая недостаточность кровообращения;
 - в) местная недостаточность кровообращения (периферическая, церебральная, коронарная);
 - г) отек тканей.
5. Неспособность клеток тканей адекватно использовать кислород:
 - а) отравление клеточными окислительными ферментами;
 - б) уменьшенная способность использования кислорода в клеточном метаболизме из-за отравления, дефицита витаминов и др.

Эта классификация в основном вытекает из приведенных в данной главе рассуждений. Только одна причина требует дополнительного разъяснения: неадекватная способность клеток тканей использовать кислород.

Неадекватная способность клеток тканей использовать кислород. Классическим примером причины гипоксии в этом случае является *отравление цианидом*, когда фермент *цитохромоксидаза* блокируется цианидом до такой степени, что ткани не способны использовать кислород даже при его избытке. К гипоксии такого типа может привести и *дефицит некоторых окислительных ферментов тканей* или других компонентов окислительной системы. Типичным примером является болезнь *бери-бери*, при которой из-за *дефицита витамина В* подавляются некоторые важные фазы утилизации кислорода тканями и образования двуокиси углерода.

Влияние гипоксии на организм. Достаточно выраженная гипоксия может привести к гибели клеток во всем организме, в менее тяжелых случаях вызывает главным образом снижение: (1) умственной активности; (2) работоспособности мышц. Данные влияния будут рассмотрены в **главе 44** в связи с физиологией в условиях больших высот.

ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ ПРИ РАЗНЫХ ПРИЧИНАХ ГИПОКСИИ

Подавать пациенту кислород можно: (1) помещая голову пациента в «кислородную палатку», содержащую воздушную смесь с повышенным содержанием кислорода; (2) предлагая ему дышать через маску чистый кислород или воздух с высокой концентрацией кислорода; (3) вводя кислород через трубку в носу.

Зная физиологические принципы оксигенотерапии, можно решить, будет ли оксигенотерапия эффективной и насколько.

В случае *атмосферной гипоксии* с помощью оксигенотерапии можно полностью скорректировать сниженный уровень кислорода во вдыхаемом воздухе.

При *гиповентиляционной гипоксии* у человека, вдыхающего 100% кислород, с каждым вдохом в альвеолы поступает в 5 раз больше кислорода, чем при дыхании нормальным атмосферным воздухом. В этом случае оксигенотерапия может оказаться крайне благотворной, однако никак не повлияет на вызванное той же гиповентиляцией повышенное содержание двуокиси кислорода в крови.

При *диффузионной гипоксии* (вызванной нарушением диффузии через альвеолярную мембрану) оксигенотерапия дает в основном тот же результат, что и при гиповентиляционной гипоксии, т.к. оксигенотерапия может повысить P_{O_2} в альвеолах от нормального уровня около 100 мм рт. ст. до 600 мм рт. ст. При этом градиент давления кислорода, способствующий диффузии кислорода из альвеол в кровь, растет от нормальной величины (60 мм рт. ст.) до 560 мм рт. ст., т.е. более чем на 800%. Такой весьма благотворный эффект оксигенотерапии при диффузионной гипоксии показан на **рис. 43–8**: кровь в легочных капиллярах пациента с отеком легких поглощает кислород в 3–4 раза быстрее, чем без оксигенотерапии.

При *гипоксии, вызванной анемией, нарушением транспорта кислорода гемоглобином, недостаточностью кровообращения или физиологическим шунтом*, оксигенотерапия имеет намного меньшую ценность, т.к. в альвеолах присутствует достаточное количество кислорода и проблема состоит в том, что нарушены один или несколько механизмов транспорта кислорода из

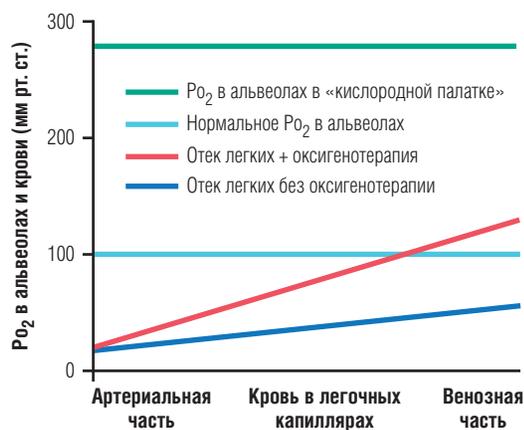


Рис. 43–8

Абсорбция кислорода кровью в легочных капиллярах при отеке легких на фоне оксигенотерапии и без нее. P_{O_2} — парциальное давление кислорода

легких в ткани. Однако даже в этих случаях при повышении концентрации кислорода в альвеолах до максимума (хотя количество транспортируемого гемоглобином кислорода вряд ли изменится) некоторое дополнительное количество кислорода (7–30%) перенесется кровью в растворенном виде. Даже такое небольшое количество кислорода может сыграть решающую роль в борьбе за жизнь больного.

При *гипоксии в случае неадекватной способности клеток тканей использовать кислород* нарушений его связывания в легких или транспорта в ткани нет. Причиной гипоксии является неспособность метаболических ферментов использовать доставленный в ткани кислород. В этом случае оксигенотерапия вряд ли принесет ощутимую пользу.

ЦИАНОЗ

Термин *цианоз* означает синюшность кожного покрова в результате присутствия излишнего количества деоксигенированного гемоглобина в кровеносных сосудах, особенно в капиллярах кожи. Деоксигенированный гемоглобин имеет интенсивный темно-синий цвет, что и придает коже синюшный оттенок.

Выраженный цианоз появляется в случаях, когда *артериальная кровь* содержит более 5 г деоксигенированного гемоглобина в 100 мл крови. У больных *анемией* почти никогда не бывает цианоза, т.к. у них при снижении гемоглобина в 100 мл крови может не оказаться 5 г деоксигенированного гемоглобина. Однако у человека с избытком эритроцитов, как бывает при *истинной полицитемии*, наличие большого количества гемоглобина, который может оказаться де-

оксигенированным, часто становится причиной цианоза, даже если остальные показатели находятся в пределах нормы.

ГИПЕРКАПНИЯ

Гиперкапния — это избыток двуокиси углерода в жидкостях тела. При поверхностном взгляде кажется, что любое изменение дыхания, которое вызывает гипоксию, вызывает и гиперкапнию. Однако гиперкапния встречается вместе с гипоксией только тогда, когда последняя вызвана *гиповентиляцией* или *недостаточностью кровообращения*. Причины этого заключаются в следующем.

Гипоксия, вызываемая слишком малым содержанием кислорода в воздухе, дефицитом гемоглобина или блокадой окислительных ферментов, связана только с доступностью кислорода или потреблением его в тканях. Легко понять, что эти формы гипоксии не сопровождаются гиперкапнией.

При гипоксии, возникающей при ухудшении диффузии через легочную мембрану или ткани, серьезной гиперкапнии обычно не наблюдается, поскольку двуокись углерода диффундирует в 20 раз быстрее, чем кислород. Появление гиперкапнии немедленно стимулирует легочную вентиляцию, и это скорректирует гиперкапнию, но гипоксию — не всегда.

Если же гипоксия возникает из-за *гиповентиляции*, то выход двуокиси углерода из альвеол в атмосферу нарушается в такой же мере, как и поступление кислорода. В этой ситуации вместе с гипоксией возникает гиперкапния.

При *недостаточности кровообращения* снижение кровотока уменьшает выведение двуокиси углерода из тканей, поэтому помимо гипоксии возникает и гиперкапния. Однако транспортная способность крови для двуокиси углерода выше таковой для кислорода более чем в 3 раза, в результате гиперкапния окажется намного меньше гипоксии.

Когда парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в альвеолах поднимается выше 60–75 мм рт. ст., здоровый человек будет дышать с такой частотой и глубиной, на которые он только способен, и *одышка* становится очень сильной. Когда P_{CO_2} поднимается до 80–100 мм рт. ст., человек становится сонливым, иногда впадает в полукоматозное состояние. При P_{CO_2} 120–150 мм рт. ст. может наступить смерть. При таких высоких значениях P_{CO_2} избыток двуокиси углерода будет не стимулировать, а подавлять дыхание. Формируется порочный круг: больше двуокиси углерода — больше подавление дыхания — еще больше двуокиси углерода и т.д. Это быстро приводит к смерти от дыхательной недостаточности.

ОДЫШКА

Одышка — это состояние, возникающее в связи с неспособностью организма обеспечивать адекватный уровень легочной вентиляции. В обиходе такое состояние называют *нехваткой воздуха*, оно сопровождается психологическим дискомфортом.

Одышка часто вызывается тремя факторами: (1) нарушением содержания газов в жидкостях тела, особенно гиперкапнией и в меньшей степени — гипоксией; (2) объемом работы, который требуется от дыхательных мышц для достижения адекватной вентиляции; (3) психическим состоянием.

Особенно часто тяжелая одышка развивается из-за излишнего образования двуокиси углерода в жидкостях тела. Однако иногда количество двуокиси углерода и кислорода нормальное, но для поддержания этих значений нужно форсированное дыхание. В таких случаях повышенная активность дыхательных мышц часто ощущается человеком как одышка.

Наконец, человек может испытывать одышку из-за психических отклонений, несмотря на нормальные показатели дыхания. В таком случае говорят о *нейрогенной*, или *эмоциональной*, *одышке*. Например, почти каждый человек, который начнет обращать внимание на свое дыхание, станет дышать глубже обычного, ощущая небольшую одышку. Такое ощущение усиливается у людей, боящихся оказаться в условиях, где они не смогут получить достаточное количество воздуха, например в маленьком или переполненном людьми помещении.

ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

Аппарат для искусственной вентиляции легких. Существует много типов таких аппаратов, и каждый из них имеет собственные характерные принципы работы. Аппарат для искусственной вентиляции легких (**рис. 43–9А**) состоит из резервуара для кислорода или воздуха, механизма создания периодического положительного давления (в некоторых аппаратах можно получить и отрицательное давление), маски, которую надевают на лицо пациента, или устройства для присоединения аппарата к эндотрахеальной трубке. Во время цикла повышения положительного давления аппарат нагнетает воздух через маску или эндотрахеальную трубку в легкие пациента и в оставшийся период времени позволяет воздуху пассивно выйти из легких.

Ранее аппараты для искусственной вентиляции легких часто вызывали повреждения легких из-за излишне высокого положительного давления, поэтому использование этих аппаратов

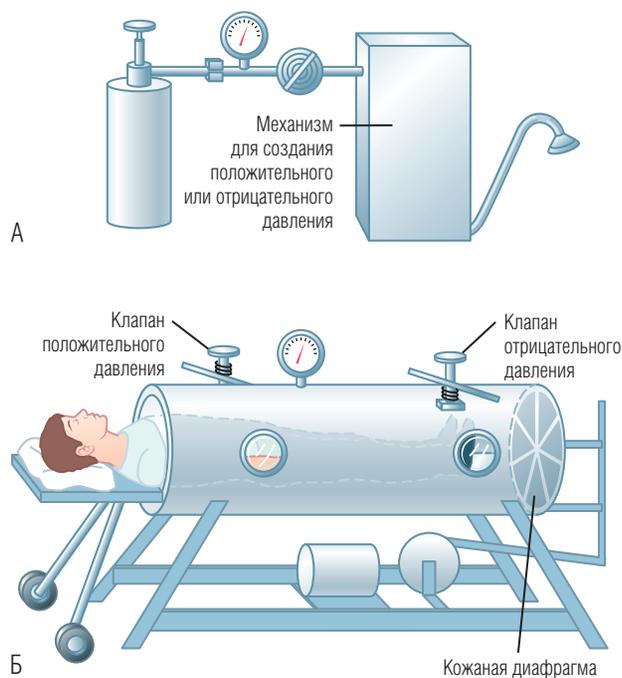


Рис. 43–9

(А) Аппарат для искусственной вентиляции легких. (Б) Бак-респиратор

подвергали резкой критике. Теперь на них установлены ограничители положительного давления, с помощью которых оно обычно поддерживается в пределах 12–15 см вод. ст. для легких в норме (для ригидных легких — иногда намного больше).

Бак-респиратор. На рис. 43–9Б изображен бак-респиратор, ранее называемый «железные легкие». Тело пациента находится внутри бака, а голова выведена через эластичный, не пропускающий воздух воротник. В конце бака (противоположном голове пациента) есть кожаная диафрагма, которая приводится в действие мотором и движется вперед-назад, повышая и понижая давление внутри бака. При движении кожаной диафрагмы внутрь бака около тела пациента развивается положительное давление, что вызывает выдох; возникающее при движении диафрагмы в обратную сторону отрицательное давление вызывает вдох. Величина положительного и отрицательного давлений контролируется клапанами. Обычно клапаны отрегулированы таким образом, что вызывающее вдох отрицательное давление достигает уровня от –10 до –20 см вод. ст.,

а вызывающее выдох положительное давление — от 0 до +5 см вод. ст.

Влияние аппарата для искусственной вентиляции легких и бака-респиратора на венозный возврат. Когда аппарат нагнетает в легкие воздух под положительным давлением или когда в баке-респираторе снижают давление вокруг тела пациента, внутрилегочное давление становится больше, чем в других частях тела. Это тормозит возврат крови из периферических вен в грудную клетку и сердце. В результате применение повышенного давления при использовании аппарата для искусственной вентиляции легких и бака-респиратора может привести к снижению сердечного выброса, что иногда может стать фатальным.

Например, поддержание в легких пациента положительного давления в течение нескольких минут на уровне более 30 мм рт. ст. может привести к летальному исходу из-за неадекватного венозного возврата крови к сердцу.

Литература

- Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 118:3546, 2008.
- Bel EH. Clinical practice. Mild asthma. *N Engl J Med* 369:549, 2013.
- Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 131:1936, 2007.
- Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 379:1341, 2012.
- Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 355:2226, 2006.
- Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 363:2233, 2010.
- Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 383:1581, 2014.
- Henderson WR, Sheel AW. Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. *Respir Physiol Neurobiol* 180:162, 2012.
- Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest* 122:2741, 2012.
- Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest* 122:2756, 2012.
- Raouf S, Goulet K, Esan A, et al. Severe hypoxemic respiratory failure: part 2: nonventilatory strategies. *Chest* 137:1437, 2010.
- Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc* 5:475, 2008.
- Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 290:2301, 2003.
- Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al. Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. *Physiology (Bethesda)* 28:404, 2013.
- Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 370:640, 2014.
- Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF. Molecular pathogenesis of emphysema. *J Clin Invest* 118:394, 2008.
- Tuder RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 122:2749, 2012.



VIII

ЧАСТЬ

Авиационная, космическая и гипербарическая физиология

- 44** Авиационная, высотная и космическая физиология
- 45** Физиология глубоководных погружений и других гипербарических состояний



Авиационная, высотная и космическая физиология

По мере того как люди покоряют новые высоты в авиации, альпинизме и космонавтике, все более важным становится понимание влияния на человеческий организм высоты и сниженного давления газовой среды. Данная глава посвящена этим вопросам, также будут рассмотрены силы ускорения, невесомости и проблемы гомеостаза во время горных восхождений и космических полетов.

Снижение барометрического давления — основная причина всех проблем в высотной физиологии, связанных с гипоксией, поскольку по мере его падения P_{O_2} в атмосфере пропорционально снижается, оставаясь все время немного ниже 21% общего барометрического давления. Так, на уровне моря P_{O_2} составляет 159 мм рт. ст., тогда как на высоте 15 240 м — лишь 18 мм рт. ст.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СНИЖЕННОГО ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

В табл. 44–1 даны приблизительные значения барометрического давления и парциального давления кислорода (P_{O_2}) на различных высотах. Видно, что на уровне моря барометрическое давление составляет 760 мм рт. ст., на высоте 3048 м — только 523, а на высоте 15 240 м — 87 мм рт. ст.

P_{O_2} В АЛЬВЕОЛАХ ПРИ ПОДЪЕМЕ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВЫСОТЫ

Двуокись углерода и пары воды уменьшают напряжение кислорода в альвеолах. Даже на больших высотах двуокись углерода непрерывно выделяется из крови в альвеолы. Кроме того, с дыхательных поверхностей в выдыхаемый воздух испаряется вода. Эти два газа разбавляют кислород в альвеолах, уменьшая его концентрацию. Независимо от высоты при условии нормальной темпе-

Табл. 44–1

Влияние резкого воздействия низких атмосферных давлений на концентрацию газов в альвеолах и насыщение артериальной крови кислородом*

Высота (м)	Барометрическое давление (мм рт. ст.)	P_{O_2} в воздухе (мм рт. ст.)	Дыхание воздухом			Дыхание чистым кислородом		
			P_{CO_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	P_{O_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	Насыщение артериальной крови O_2 (%)	P_{CO_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	P_{O_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	Насыщение артериальной крови O_2 (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12 192	141	29				36	58	84
15 240	87	18				24	16	15

* Цифры в скобках соответствуют значениям при акклиматизации.

P_{CO_2} — парциальное давление двуокиси углерода; P_{O_2} — парциальное давление кислорода.

ратуры тела давление паров воды в альвеолах равно 47 мм рт. ст.

Парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в альвеолах во время пребывания на очень больших высотах снижается до более низких значений по сравнению с 40 мм рт. ст. на уровне моря. У акклиматизированного человека, легочная вентиляция которого возрастает примерно в 5 раз, P_{CO_2} в связи с усиленным дыханием снижается до значений, близких к 7 мм рт. ст.

Теперь рассмотрим, как парциальное давление этих двух газов влияет на содержание кислорода в альвеолах. Предположим, что барометрическое давление падает с 760 мм рт. ст. (нормального значения на уровне моря) до 253 мм рт. ст. (как на вершине Эвереста, высота которого 8847,73 м). При этом 47 мм рт. ст. приходится на пары воды, а на все другие газы остается всего 206 мм рт. ст. У акклиматизированного человека 7 мм рт. ст. из 206 мм рт. ст. приходится на долю двуокиси углерода, следовательно, остается лишь 199 мм рт. ст. Если бы организм не потреблял кислород, он составлял бы 20% из 199 мм рт. ст., а 80% приходилось бы на долю азота. Таким образом, P_{O_2} в альвеолах было бы равно 40 мм рт. ст. Однако некоторое количество кислорода в альвеолах постоянно поступает в кровь, и P_{O_2} в альвеолах становится примерно 35 мм рт. ст. На вершине Эвереста при дыхании атмосферным воздухом с трудом могут выжить только самые устойчивые к гипоксии из акклиматизированных людей, но при дыхании чистым кислородом эффект совершенно иной (см. далее).

P_{O_2} в альвеолах на различных высотах. Пятая колонка табл. 44–1 показывает приблизительные значения P_{O_2} в альвеолах на различных высотах при дыхании воздухом для неакклиматизированного и акклиматизированного человека. На уровне моря P_{O_2} в альвеолах составляет 104 мм рт. ст., на высоте 6096 м у неакклиматизированного человека оно падает приблизительно до 40 мм рт. ст., а у акклиматизированного — лишь до 53 мм рт. ст. Такая разница объясняется тем, что у акклиматизированного человека альвеолярная вентиляция возрастает в гораздо большей степени, чем у неакклиматизированного, что мы обсудим далее.

Насыщение гемоглобина кислородом на разных высотах. На рис. 44–1 показано насыщение артериальной крови кислородом на разных высотах при дыхании воздухом и чистым кислородом. До высоты 3048 м насыщение артериальной крови кислородом остается на уровне не менее 90% даже при дыхании воздухом. Выше 3048 м кислородное насыщение артериальной крови, как демонстрирует синяя кривая на рисунке, быстро падает до значений чуть ниже 70% на высоте

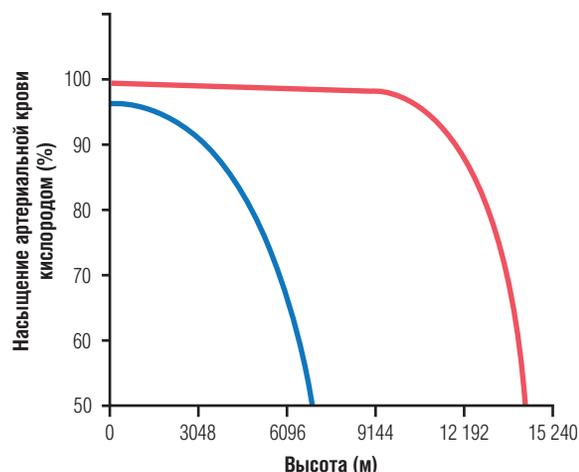


Рис. 44–1

Влияние большой высоты на насыщение артериальной крови кислородом при дыхании воздухом (синяя кривая) и чистым кислородом (красная кривая)

6096 м и до значительно меньших значений на еще больших высотах.

ВЛИЯНИЕ ДЫХАНИЯ ЧИСТЫМ КИСЛОРОДОМ НА P_{O_2} В АЛЬВЕОЛАХ

Когда человек дышит чистым кислородом, основную часть альвеолярного пространства, прежде занятую азотом, заполняет кислород. В этом случае P_{O_2} в альвеолах на высоте 9144 м у летчика достигло бы достаточно высокого уровня, равного 139 мм рт. ст., вместо 18 мм рт. ст. при дыхании воздухом (см. табл. 44–1).

Красная кривая на рис. 44–1 отражает насыщение кислородом артериальной крови при дыхании чистым кислородом на различных высотах. Обратите внимание, что насыщение остается выше 90% при подъеме на высоту 11 887 м и затем быстро падает, достигая примерно 50% на высоте 14 326 м.

«Потолок» при дыхании воздухом и чистым кислородом в негерметизированном самолете. Две кривые насыщения артериальной крови кислородом на рис. 44–1 наглядно демонстрируют, что при дыхании чистым кислородом в негерметизированном самолете летчик может подняться значительно выше, чем при дыхании воздухом.

Например, при дыхании чистым кислородом насыщение артериальной крови кислородом на высоте 14 326 м составляет примерно 50%, что эквивалентно насыщению артериальной крови кислородом на высоте 7010 м при дыхании воздухом. Известно, что без акклиматизации сознание у человека сохраняется обычно до тех пор, пока насыщение артериальной крови кислоро-

дом не снизится до 50%. Следовательно, если летчик дышит воздухом, предельной высотой для его кратковременного пребывания в негерметизированном самолете является 7010 м, а если он дышит чистым кислородом, предельная высота — 14 326 м при условии, что аппаратура для снабжения кислородом функционирует идеально.

ОСТРЫЕ ЭФФЕКТЫ ГИПОКСИИ

У неакклиматизированного человека при дыхании воздухом некоторые основные признаки острой гипоксии (сонливость, умственная и мышечная утомляемость, головная боль, тошнота и эйфория) начинают проявляться на высоте примерно 3658 м. Эти симптомы прогрессируют до стадии мышечных подергиваний и судорожных приступов на высоте, превышающей 5486 м, а при подъеме выше 7010 м неакклиматизированный человек впадает в коматозное состояние и вскоре наступает летальный исход.

Одним из самых существенных эффектов гипоксии является уменьшение умственной работоспособности, что приводит к ухудшению памяти и способности к критической оценке ситуаций, появляются трудности при выполнении точных движений.

Например, если неакклиматизированный летчик находится на высоте 4570 м в течение 1 час, его умственная работоспособность обычно снижается приблизительно на 50%, а после 18 час пребывания на такой высоте этот показатель снижается до 20% нормы.

АДАПТАЦИЯ К НИЗКОМУ P_{O_2}

Человек, находящийся на больших высотах несколько дней, недель или лет, все больше адаптируется к низкому P_{O_2} , и его отрицательное воздействие на организм уменьшается. Это позволяет человеку выполнять более тяжелую работу, не испытывая симптомов гипоксии, или подниматься еще выше.

Основными средствами адаптации к гипоксии являются: (1) значительное увеличение легочной вентиляции; (2) увеличение количества эритроцитов; (3) увеличение диффузионной способности легких; (4) увеличение васкуляризации периферических тканей; (5) увеличение способности клеток тканей использовать кислород, несмотря на низкое P_{O_2} .

Увеличение легочной вентиляции и роль артериальных хеморецепторов. Прямое воздействие сниженного P_{O_2} стимулирует артериальные хеморецепторы, что увеличивает альвеолярную вентиляцию примерно в 1,65 раза по сравнению с нормой. При этом компенсация на высоте происходит в

течение нескольких секунд, что позволяет человеку подняться на несколько сотен метров выше, чем было бы возможно без увеличения вентиляции. В дальнейшем если человек остается на очень большой высоте несколько дней, хеморецепторы опосредуют еще большее увеличение вентиляции (приблизительно в 5 раз выше нормальных значений).

Немедленное увеличение легочной вентиляции при подъеме на большую высоту вымывает значительное количество двуокиси углерода, уменьшая P_{CO_2} и увеличивая рН жидкостей организма. Эти изменения *тормозят* дыхательный центр ствола мозга, таким образом *противодействуя стимуляции дыхания через влияние сниженного P_{O_2} на периферические хеморецепторы каротидных и аортальных телец*. Однако в последующие 2–5 сут торможение угасает, позволяя дыхательному центру реагировать в полную силу на гипоксическую стимуляцию периферических хеморецепторов, и вентиляция возрастает примерно в 5 раз.

Полагают, что причиной угасания торможения является уменьшения концентрации ионов гидрокарбоната (HCO_3^-) в спинномозговой жидкости и ткани головного мозга. Это, в свою очередь, снижает рН жидкости, окружающей хемочувствительные нейроны дыхательного центра, что усиливает его активность, стимулирующую дыхание.

Важным механизмом постепенного снижения концентрации ионов гидрокарбоната является почечная компенсация дыхательного алкалоза (см. главу 31). Почки реагируют на снижение P_{CO_2} снижением секреции ионов водорода (H^+) и увеличением выведения ионов гидрокарбоната. Такая метаболическая компенсация дыхательного алкалоза постепенно уменьшает концентрацию ионов гидрокарбоната в плазме крови и спинномозговой жидкости, возвращая рН к нормальному значению, и частично снимает тормозное влияние на дыхание низкой концентрации ионов водорода. Таким образом, после почечной компенсации алкалоза дыхательный центр становится значительно более чувствительным к связанной с гипоксией стимуляции периферических хеморецепторов.

Увеличение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина при акклиматизации. Гипоксия является основным стимулом для увеличения продукции эритроцитов (см. главу 33).

Когда человек подвергается гипоксическому воздействию в течение многих недель, гематокрит обычно постепенно увеличивается от нормального значения 40% до 45% и далее, вплоть до значений, близких к 60%, а концентрация гемоглобина в крови в среднем повышается от 15 до 20 г/дл.

Кроме того, общий объем крови часто увеличивается на 20–30%. Наряду с повышением концентрации гемоглобина это обеспечивает абсолютный прирост гемоглобина на 50% и более.

Увеличение диффузионной способности во время акклиматизации. Вспомним, что нормальная диффузионная способность кислорода через легочную мембрану равна 21 мл/мм рт. ст./мин, а во время физической нагрузки этот показатель может возрасти в 3 раза. Подобное увеличение диффузионной способности происходит на большой высоте. Частично эффект является следствием увеличения объема крови в легочных капиллярах, что их растягивает и увеличивает площадь поверхности, через которую кислород диффундирует в кровь. Кроме того, возрастает объем воздуха в легких и еще больше увеличивается площадь альвеолярно-капиллярной поверхности. Развитию эффекта способствует также повышение давления в легочной артерии. В результате кровь поступает в большее, чем в норме, количество альвеолярных капилляров, особенно в верхних отделах легких, которые при обычных условиях перфузируются слабо.

Изменения периферического кровообращения во время акклиматизации за счет увеличения плотности капилляров в тканях. Сразу после подъема человека на большую высоту сердечный выброс часто повышается примерно на 30%, но затем в течение нескольких недель по мере увеличения гематокрита возвращается к нормальному значению. Благодаря этому количеству кислорода, доставляемого к периферическим тканям, остается практически в норме.

Другим направлением адаптации сосудистой системы является усиленный прирост числа капилляров за пределами легочной ткани, в системе большого круга кровообращения, что называют увеличением плотности капиллярной сети (или ангиогенезом). Это особенно характерно для животных, рожденных и вскормленных на большой высоте, и менее выражено у животных, попавших в условия высокогорья на более поздних этапах жизни.

Увеличение количества капилляров в ответ на хроническую гипоксию особенно выражено в активно работающих тканях. Например, плотность капилляров в миокарде правого желудочка заметно возрастает из-за сочетанного воздействия на него гипоксии и дополнительной нагрузки, обусловленной легочной гипертензией, которая развивается на большой высоте.

Акклиматизация на клеточном уровне. Клетки животных, рожденных на высоте 3962–5182 м, богаче митохондриями и ферментами окислительного фосфорилирования по сравнению с клетками животных, обитающих на уровне моря. В связи

с этим предполагается, что у хорошо акклиматизированных к высоте людей клетки тканей также могут использовать кислород более эффективно, чем у тех, кто живет на уровне моря.

ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ ФАКТОРЫ — «ГЛАВНЫЙ ВКЛЮЧАТЕЛЬ» ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ГИПОКСИЮ

Индукцируемые гипоксией факторы (HIF) — это факторы транскрипции, связывающие дезоксирибонуклеиновую кислоту и реагирующие на снижение концентрации кислорода. HIF активируют несколько генов, кодирующих белки, необходимые для адекватного снабжения кислородом тканей и энергетического метаболизма. HIF имеют буквально все биологические виды, зависящие от кислорода: от примитивных червей до человека.

Далее перечислены некоторые гены, контролируемые HIF (особенно HIF1):

- гены, связанные с сосудистым эндотелиальным фактором роста, стимулирующим ангиогенез;
- ген эритропоэтина, стимулирующий продукцию эритроцитов;
- гены митохондрий, вовлеченные в использование энергии;
- гены гликолитических ферментов, участвующие в анаэробном метаболизме;
- гены, увеличивающие доступность оксида азота, которая вызывает расширение легочных сосудов.

В условиях адекватного снабжения кислородом одна из субъединиц HIF инактивируется специфическими гидроксилазами HIF и расщепляется. При гипоксии гидроксилазы HIF инактивируются, и формируется транскрипционно активный комплекс HIF.

Таким образом, HIF функционируют в качестве «главного включателя», позволяющего организму адекватно реагировать на гипоксию.

ЕСТЕСТВЕННАЯ АККЛИМАТИЗАЦИЯ ЛЮДЕЙ, РОДИВШИХСЯ И ЖИВУЩИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

Многие люди, родившиеся в Андах и Гималаях, в течение всей жизни живут на высотах, превышающих 3962 м. Например, в Перуанских Андах люди живут на высоте 5334 м, а работают на высоте до 5791 м. Во всех аспектах акклиматизации абориген превосходит даже наиболее акклиматизированного жителя равнин, проживающего в высокогорье 10 лет и более. Процесс акклиматизации коренного жителя начинается с младенчества. Размер грудной клетки, как правило, сильно увеличен, а размер тела несколько

уменьшен, что дает высокое отношение вентиляционной способности к массе тела. Кроме того, сердце, с рождения перекачивающее дополнительный объем крови, значительно больше сердца жителя равнины.

У аборигенов облегчена также доставка кислорода из крови к тканям. Например, на **рис. 44–2** показаны кривые диссоциации оксигемоглобина для живущих на уровне моря и для тех, кто живет на высоте 4572 м. Обратите внимание, что у аборигенов высокогорья P_{O_2} в артериальной крови составляет всего 40 мм рт. ст., однако из-за большого количества гемоглобина содержание кислорода в их артериальной крови выше, чем у жителей равнины. У коренных жителей высокогорья, несмотря на очень низкий уровень P_{O_2} в артериальной крови, уровень P_{O_2} в венозной крови всего на 25 мм рт. ст. меньше, чем данный показатель у живущих на уровне моря. Это свидетельствует о том, что у естественно акклиматизированных аборигенов высокогорья транспорт кислорода к тканям осуществляется чрезвычайно эффективно.

СНИЖЕННАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ НА БОЛЬШИХ ВЫСОТАХ И ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ АККЛИМАТИЗАЦИИ

Помимо снижения умственной работоспособности в результате гипоксии, в условиях высокогорья у человека значительно снижается работоспособность всех мышц, включая сердечную мышцу. Работоспособность снижается прямо пропорционально снижению максимально возможной для организма скорости потребления кислорода.

Чтобы понять важность акклиматизации для повышения работоспособности, сравним работоспособность акклиматизированных и неакклиматизированных людей на высоте 5182 м.

	Работоспособность (% нормы)
Неакклиматизированные	50
Акклиматизированные в течение 2 мес	68
Аборигены, живущие на высоте 4023 м, но работающие на высоте 5182 м	87

Таким образом, даже хорошо акклиматизированный житель равнины практически никогда не сможет достичь работоспособности, которую имеет естественно акклиматизированный абориген.

ОСТРАЯ ГОРНАЯ БОЛЕЗнь И ВЫСОТНЫЙ ОТЕК ЛЕГКИХ

У некоторых людей при быстром подъеме на большую высоту развивается острое патологическое состояние, вплоть до летального исхода, если человек не получит кислород или не будет эвакуирован вниз. Болезнь начинает проявляться в период от нескольких часов до 2 сут после подъема. Чаще всего это связано со следующими двумя явлениями.

1. **Острый отек головного мозга.** Как полагают, это результат локального расширения мозговых сосудов в связи с гипоксией. Расширение артериол увеличивает капиллярный кровоток, способствуя подъему внутрикапиллярного давления, что, в свою очередь, усиливает фильтрацию жидкости в ткани мозга. Отек мозга может привести к резкой дезориентации и другим явлениям, связанным с нарушением функции мозга.
2. **Острый отек легких.** Причина его еще не известна, но предполагают следующее. Тяжелая гипоксия вызывает мощный спазм легочных артериол, который в одних частях легких выражен гораздо сильнее, чем в других. В связи с этим все больше крови направляется по еще не суженным сосудам, количество которых постепенно становится все меньше. В результате резко повышается давление в капиллярах данных областей, что ведет к местному отеку. Постепенное вовлечение в процесс других областей легких приводит к распространению отека и тяжелой дыхательной недостаточности, которая может стать при-

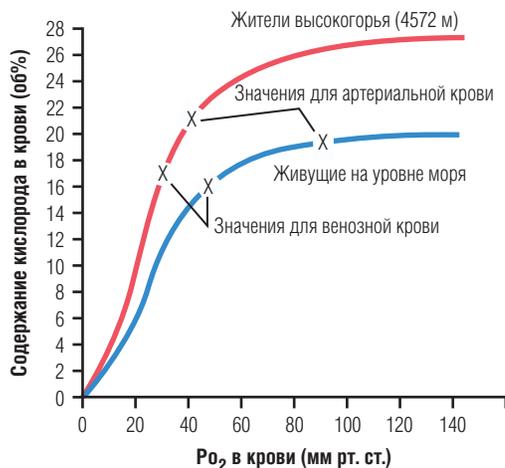


Рис. 44–2

Кривые диссоциации оксигемоглобина, отражающие соответствующие уровни парциального давления кислорода (P_{O_2}) и содержание кислорода в артериальной и венозной крови у коренных жителей высокогорья и у людей, постоянно живущих на уровне моря. Регистрация проведена в условиях их естественного проживания [Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966]

чиной летального исхода. Если человеку предоставляется возможность дышать кислородом, процесс обычно полностью прекращается в течение нескольких часов.

ХРОНИЧЕСКАЯ ГОРНАЯ БОЛЕЗНЬ

Иногда у человека, пребывающего на большой высоте слишком долго, развивается *хроническая горная болезнь*, для которой характерны следующие симптомы: (1) масса эритроцитов и гематокрит значительно возрастают; (2) давление в легочной артерии повышается до значений, превосходящих нормальное увеличение в процессе акклиматизации; (3) правые отделы сердца значительно увеличиваются; (4) системное артериальное давление начинает снижаться; (5) развивается хроническая сердечная недостаточность. Обычно это приводит к смерти, если человек не будет эвакуирован на равнинную местность.

Вероятно, существуют три причины развития этой последовательности событий. Во-первых, масса эритроцитов становится такой большой, что вязкость крови увеличивается в несколько раз; увеличение вязкости способствует *снижению* кровотока в тканях, и доставка кислорода тоже начинает уменьшаться. Во-вторых, из-за падения содержания кислорода в альвеолах легочные артериолы спазмируются. Это обычный эффект гипоксического сужения сосудов, благодаря которому в норме кровотоки направляются от альвеол с низким содержанием кислорода к альвеолам с высоким его содержанием (см. главу 39). Однако поскольку в данном случае во *всех* альвеолах кислорода мало, суженными оказываются все артериолы, что приводит к чрезмерному повышению артериального давления в системе малого круга кровообращения, и развивается правожелудочковая недостаточность. В-третьих, в связи со спазмом альвеолярных артериол возрастает кровотоки по неальвеолярным легочным сосудам, где кровь плохо оксигенируется. Это способствует избыточному шунтированию крови справа налево и усугубляет проблему. Большинство заболевших после спуска на меньшую высоту восстанавливаются в течение нескольких дней или недель.

ВЛИЯНИЕ СИЛ УСКОРЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ В АВИАЦИОННОЙ И КОСМИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Вследствие быстрых изменений скорости и направления движения в самолетах или космических кораблях во время полета на организм человека действуют несколько сил ускорения. В начале полета появляется линейное ускорение, в конце — линейное торможение, а при каждом

повороте транспортного средства — центробежное ускорение.

СИЛЫ ЦЕНТРОБЕЖНОГО УСКОРЕНИЯ

Когда самолет совершает поворот, сила центробежного ускорения определяется отношением:

$$f = \frac{mv^2}{r},$$

где f — сила центробежного ускорения; m — масса объекта; v — скорость полета; r — радиус кривизны поворота.

Из этой формулы ясно, что *при увеличении скорости сила центробежного ускорения возрастает пропорционально квадрату скорости* и что сила центробежного ускорения *обратно пропорциональна радиусу*.

Измерение силы центробежного ускорения. Когда пилот просто сидит в кресле, сила, с которой он давит на кресло, связана с действием силы тяжести и равна весу тела. Силу давления на кресло оценивают как +1 G, поскольку она равна силе тяжести. Если во время выхода из пикирования сила, с которой пилот вдавливается в кресло, станет в 5 раз больше веса пилота, то сила, действующая на кресло, будет равна +5 G. Когда самолет проходит внешнюю петлю так, что человек удерживается в кресле только ремнем безопасности, на его тело действует *отрицательная G*. Если сила, с которой пилота удерживает ремень, равна весу тела, то отрицательная сила равна -1 G.

ВЛИЯНИЕ СИЛЫ ЦЕНТРОБЕЖНОГО УСКОРЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ

Действие на систему кровообращения положительной G. Наибольшее влияние сила центробежного ускорения оказывает на систему кровообращения, т.к. кровь подвижна и может перемещаться под действием центробежных сил.

Когда летчик подвергается действию *положительной G*, кровь смещается к самой нижней части тела. Так, если сила центробежного ускорения равна +5 G, давление в венах ног неподвижно стоящего человека увеличивается приблизительно до 450 мм рт. ст., а в положении сидя составляет почти 300 мм рт. ст. В связи с тем что под действием повышенного давления сосуды нижних отделов тела пассивно расширяются, в них перемещается большая часть крови из верхних отделов. Чем больше крови таким путем «скапливается» в нижних отделах тела, тем меньше ее остается доступной для обеспечения сердечного выброса, поскольку насосная функция сердца непосредственно зависит от венозного возврата.

На рис. 44–3 показаны изменения систолического и диастолического артериального давления в верхней части тела сидящего человека при внезапном действии на него силы центробежного ускорения, равной $+3,3 G$. Обратите внимание, что оба показателя артериального давления падают ниже 22 мм рт. ст. через несколько секунд после начала ускорения, но затем в течение следующих 10–15 сек систолическое давление поднимается до уровня около 55 мм рт. ст., а диастолическое — примерно до 20 мм рт. ст. Это вторичное восстановление связано в основном с активацией барорецепторных рефлексов.

Ускорение, превышающее 4–6 G в пределах нескольких секунд, вызывает «затмение» зрения и вскоре после этого — потерю сознания. При продолжении действия такой высокой степени ускорения человек погибнет.

Действие на позвоночник положительной G . Силы чрезвычайно высокого ускорения, действующие на организм даже долю секунды, могут сломать позвоночник. Сила положительного ускорения, которую человек в положении сидя может выдержать без перелома позвоночника, равна примерно 20 G .

Действие на организм отрицательной G . Действие на организм отрицательной G менее драматично в случае кратковременного воздействия, но более опасно при постоянном воздействии. Обычно пилот при выполнении «мертвой петли» может переносить действие отрицательной силы центробежного ускорения величиной до $-4-5 G$ без вредных последствий, несмотря на развитие интенсивной кратковременной гиперемии головы. Иногда в результате отека головного мозга появляются психотические расстройства, длящиеся 15–20 мин.

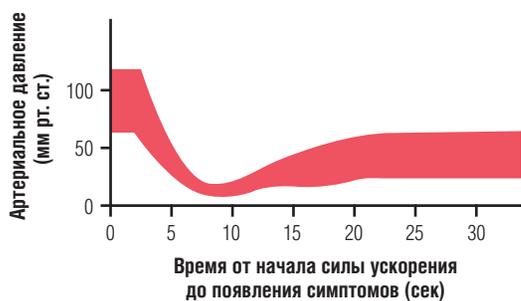


Рис. 44–3

Изменения систолического (верхняя часть кривой) и диастолического (нижняя часть кривой) артериального давления после резкого и продолжительного воздействия на сидящего человека силы ускорения, равной $3,3 G$ и ориентированной сверху вниз [Martin EE, Henry JP. Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration. J Aviation Med 22:382, 1951]

Иногда отрицательная G так велика (например, $-20 G$) и перемещение крови в голову столь значительно, что давление в сосудах мозга достигает 300–400 мм рт. ст., приводя к разрывам небольших сосудов на поверхности головы или в мозге. Однако внутричерепные сосуды более устойчивы к разрыву по следующей причине. Под действием отрицательной силы ускорения одновременно с перемещением крови во внутричерепные сосуды к голове перемещается и спинномозговая жидкость. Значительно увеличенное давление ее действует как амортизационный буфер и предупреждает разрыв сосудов внутри головного мозга. Поскольку глаза черепом не защищены, в них развивается интенсивная гиперемия во время мощных отрицательных перегрузок. В результате глаза часто временно заволакиваются «красной пеленой».

Защита организма человека от действия сил центробежного ускорения. Разработаны определенные методы защиты летчиков от сосудистой недостаточности, которая может развиваться под влиянием положительной G . Во-первых, максимальное напряжение брюшных мышц и одновременный наклон вперед отчасти предупреждает скопление крови в крупных сосудах брюшной полости, задерживая таким образом начало помутнения сознания. Во-вторых, созданы специальные противоперегрузочные («анти- G ») костюмы для предотвращения скопления крови в нижней части живота и ног. В самых простых из них при возрастании сил ускорения начинает действовать положительное давление на ноги и брюшную полость за счет раздувания сжимающих их мешков. Теоретически у пилота, погруженного в резервуар, наполненный водой, влияние силы ускорения на кровообращение будет незначительным, т.к. во время центробежного ускорения давление воды снаружи тела будет уравновешивать силы, действующие в теле. Однако наличие воздуха в легких все же допускает значительные смещения сердца, легочных тканей и диафрагмы, несмотря на погружение тела в воду. Тем не менее, даже если этот метод был бы использован, предел безопасности оставался бы меньше 10 G .

ВЛИЯНИЕ СИЛЫ ЛИНЕЙНОГО УСКОРЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ

Сила линейного ускорения в космическом полете. В отличие от самолета космический корабль не может делать быстрые повороты, поэтому центробежное ускорение не имеет большого значения, кроме случаев, когда космический корабль входит в патологическое вращение. Однако ускорения на старте и торможение во время приземления могут быть огромны.

И то и другое представляет собой разные виды силы *линейного ускорения* — положительной и отрицательной.

На **рис. 44–4** показан приблизительный профиль ускорения во время старта трехступенчатого космического корабля. Видно, что ракета-носитель первой ступени развивает ускорение до 9 G, а ракета-носитель второй ступени — до 8 G. В положении стоя человек не мог бы выдержать такого огромного ускорения, но в полуклонном положении, *поперечном к оси ускорения*, оно может переноситься легко, несмотря на то что силы ускорения продолжают действовать несколько минут. Именно поэтому в космических кораблях для космонавтов установлены откидывающиеся кресла.

Проблемы возникают также во время торможения при возвращении космического корабля в атмосферу. Безопасное торможение при полетах человека на скорости Маха 1 (скорость звука и быстрых самолетов) возможно на расстоянии 0,19 км, а при скорости Маха 100 (скорость в межпланетном космическом полете) нужно расстояние приблизительно 16 093 км. Основная причина этого различия заключается в том, что сумма энергии, которая должна быть рассеяна во время торможения, пропорциональна *квадрату* скорости. Одно это в 10 000 раз увеличивает требуемое расстояние для торможения при сравнении Маха 1 и Маха 100. Следовательно, при высоких скоростях торможение должно происходить гораздо медленнее, чем при более низких скоростях.

Силы торможения, связанные с парашютными прыжками. Скорость падения парашютиста, когда он покидает самолет, сначала равна 0 м/сек. Однако из-за ускорения, связанного с силой тяжести, в

пределах 1 сек скорость его падения достигает 9,75 м/сек (при отсутствии сопротивления воздуха), через 2 сек — 19,51 м/сек и т.д. По мере увеличения скорости падения сопротивление воздуха, которое замедляет падение, также возрастает. Наконец, тормозящая сила сопротивления воздуха уравнивает ускоряющую силу тяжести, поэтому примерно через 12 сек человек будет падать с «конечной скоростью», равной 175,42–191,51 км/час, или 53,34 м/сек. Если парашютист достиг конечной скорости перед открытием парашюта, ударная нагрузка открывания парашюта, действующая на его стропы, может достигать 544,31 кг.

Парашют обычного размера замедляет падение парашютиста приблизительно до 1/9 конечной скорости. Другими словами, скорость приземления составляет примерно 6,1 м/сек, а сила удара о землю равна 1/81 силы удара без парашюта. Даже в этом случае сила воздействия достаточно велика и может вызвать значительные повреждения, если парашютист не обучен правильному приземлению. Фактически сила удара о землю примерно равна той, которую испытал бы человек при прыжке без парашюта с высоты около 1,83 м. Когда не подготовленный к прыжкам парашютист приземляется на выпрямленные ноги, силы торможения, действующие вдоль вертикальной оси тела, настолько велики, что возможны переломы ног, таза и позвоночника. Вот почему у парашютиста при приземлении колени должны быть согнуты, а мышцы напряжены для смягчения удара о землю.

ИСКУССТВЕННЫЙ КЛИМАТ В ГЕРМЕТИЧНОМ КОСМИЧЕСКОМ КОРАБЛЕ

Поскольку в космосе нет атмосферы, в космическом корабле должны быть созданы искусственные атмосфера и климат. Самым важным условием является поддержание достаточно высокой концентрации кислорода и низкой концентрации двуокиси углерода. Ранее в космических кораблях использовали сжатую атмосферу, содержащую чистый кислород под давлением около 260 мм рт. ст. В современном челночном космическом корабле Shuttle используют газовые смеси, соответствующие составу нормального воздуха, т.е. в них в 4 раза больше азота, чем кислорода, а общее давление равно 760 мм рт. ст. Наличие азота в смеси значительно уменьшает вероятность пожара и взрыва. Это также защищает организм человека от развития локальных очагов ателектаза легких, которые часто бывают при дыхании чистым кислородом из-за быстрой абсорбции кислорода при временной обструкции мелких бронхов слизистыми пробками.

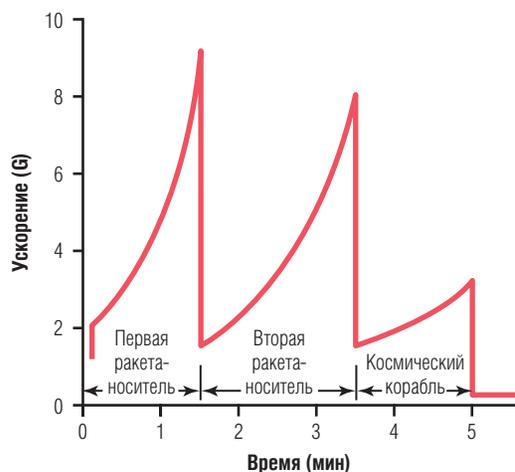


Рис. 44–4

Силы ускорения во время взлета космического корабля

При космическом полете длительностью несколько месяцев невозможно транспортировать количество кислорода, необходимое для снабжения пилотов. По этой причине разработаны методы рециркуляции, позволяющие использовать один и тот же кислород многократно. В основе некоторых процессов рециркуляции лежат физические методы получения кислорода, например электролиз воды. Другие способы основаны на биологических методах, например использовании богатых хлорофиллом водорослей, высвобождающих в процессе фотосинтеза кислород в обмен на двуокись углерода. Идеальных систем для рециркуляции кислорода пока нет.

НЕВЕСОМОСТЬ В КОСМОСЕ

Человек в орбитальном спутнике или неуправляемом космическом корабле испытывает *состояние невесомости*, или состояние почти нулевой силы тяжести, которую иногда называют *микрогравитацией*. Это значит, что человека не притягивает к сторонам, нижней или верхней части камеры космического корабля, а он просто «плавает» внутри камеры. Причина данного явления не в отсутствии действия на тело силы тяжести (поскольку существует сила гравитации со стороны любого близлежащего небесного тела), а в том, что гравитация действует одновременно и на космический корабль, и на человека, поэтому оба объекта находятся под действием совершенно одинаковых и по величине, и по направлению сил гравитационного ускорения.

Физиологические проблемы невесомости. Нет достоверных данных о значительных физиологических проблемах, обусловленных невесомостью, если период ее действия невелик. Большинство проблем связано с тремя проявлениями невесомости: (1) болезнью движения (укачиванием) в первые несколько дней полета; (2) перемещением жидкостей в теле из-за недостаточной гравитации для создания нормального гидростатического давления; (3) сниженной физической активностью, т.к. нет необходимости с помощью сокращения мышц противостоять силе тяжести.

Почти 50% космонавтов переносят болезнь движения с тошнотой и иногда рвотой в течение первых 2–5 сут космического полета. Это, вероятно, обусловлено необычным характером сигналов, поступающих к центрам равновесия головного мозга от двигательного аппарата, наряду с недостаточностью сигналов о действии силы тяжести.

При длительном пребывании в космосе наблюдаются следующие эффекты: (1) уменьшение объема крови; (2) уменьшение количества эритроцитов; (3) снижение мышечной силы и работоспособности; (4) снижение максимального

сердечного выброса; (5) вымывание кальция и фосфата из костей и уменьшение костной массы. Данные эффекты выявляют также у людей, долгое время находящихся на постельном режиме. По этой причине во время длительных космических полетов космонавты выполняют специальные программы физических упражнений.

В ранних космических экспедициях программа физических упражнений была менее энергичной, и в первые дни после возвращения на Землю у космонавтов отмечалось значительное снижение работоспособности. В первые дни после возвращения в условия действия гравитации у них выявлялась также склонность к обморокам при вставании из-за сниженного объема крови и ослабления реактивности механизмов, регулирующих артериальное давление.

Детренированность сердечно-сосудистой, мышечной и костной систем при длительном воздействии невесомости.

При очень длительных космических полетах и продолжительном воздействии микрогравитации, несмотря на строгое соблюдение программ физических тренировок, у космонавтов постепенно появляются признаки детренированности сердечно-сосудистой системы, скелетных мышц и костей. Исследования показали, что космонавты во время космических полетов длительностью несколько месяцев могут терять до 1,0% костной массы каждый месяц, даже если продолжают тренироваться. В условиях длительного воздействия микрогравитации также развивается значительная атрофия сердечной и скелетных мышц.

Одним из самых серьезных последствий является детренированность сердечно-сосудистой системы, что проявляется снижением работоспособности, уменьшением объема крови, ослаблением барорецепторных рефлексов и снижением ортостатической устойчивости. Эти изменения значительно ограничивают способность космонавтов стоять или выполнять ежедневную работу после возвращения на Землю.

Космонавты, возвращающиеся из космических полетов, продолжавшихся 4–6 мес, склонны также к переломам костей. Может понадобиться несколько недель, прежде чем сердечно-сосудистая, костная и мышечная системы вернуться к предполетному состоянию. Поскольку космические полеты становятся все более длительными в связи с подготовкой к исследованию человеком других планет, влияние микрогравитации представляет очень серьезную угрозу для космонавтов после приземления, особенно в случае экстренной посадки. Следовательно, необходимы интенсивные научные исследования по разработке новых методов предотвращения этих изменений или более эффективной борьбы с ними.

В настоящее время специалисты испытывают один из таких методов, в основе которого лежит создание искусственной гравитации с помощью коротких периодов (в течение 1 час ежедневно) центробежного ускорения для воздействия на космонавтов, которые сидят в специальных короткоплечих центрифугах, создающих силы до 2–3 G.

Литература

- Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet* 361:1967, 2003.
- Brocato J, Chervona Y, Costa M. Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1 α and beyond. *Mol Pharmacol* 85:651, 2014.
- Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 345:107, 2001.
- Hargens AR, Richardson S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respir Physiol Neurobiol* 169(suppl 1):S30, 2009.
- Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 52:467, 2010.
- Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp Physiol* 98:1247, 2013.
- Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 115:1132, 2007.
- Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev* 92:967, 2012.
- San T, Polat S, Cingi C, et al. Effects of high altitude on sleep and respiratory system and their adaptations. *Scientific World Journal* 2013:241569, 2013.
- Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest* 123:3664, 2013.
- Sibonga JD. Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? *Curr Osteoporos Rep* 11:92, 2013.
- Smith SM, Heer M. Calcium and bone metabolism during space flight. *Nutrition* 18:849, 2002.
- Taylor CT, McElwain JC. Ancient atmospheres and the evolution of oxygen sensing via the hypoxia-inducible factor in metazoans. *Physiology (Bethesda)* 25:272, 2010.
- West JB. Man in space. *News Physiol Sci* 1:198, 1986.
- West JB. High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1229, 2012.



Физиология глубоководных погружений и других гипербарических состояний

Когда человек погружается в глубь моря, давление вокруг него чрезвычайно возрастает. Для предупреждения спадения легких воздух должен подаваться в них под очень высоким давлением для поддержания их в растянутом состоянии. В этом случае кровь в легочных капиллярах также подвергается чрезвычайно высокому давлению альвеолярного газа. Данное состояние называют *гипербаризмом*. Подъем давления выше определенных пределов может приводить к значительным изменениям в организме, вплоть до фатальных.

Связь между давлением и глубиной моря. Столб морской воды высотой 10,1 м оказывает давление, равное атмосферному давлению на уровне моря. Следовательно, на человека, погруженного на эту глубину, действует давление в 2 атмосферы: одна атмосфера связана с весом воздуха выше воды, а вторая — с весом самой воды. На глубине 20,1 м давление составляет 3 атмосферы и т.д. (в соответствии с таблицей на рис. 45–1).

Влияние глубины моря на объем согласно закону Бойля–Мариотта. Другим важным влиянием глубины является сжатие газов, уменьшающее их объем до все меньших значений. На рис. 45–1 показан колокол, который на уровне моря содержит 1 л воздуха. На глубине 10,1 м, где давление равно 2 атмосферам, объем воздуха уменьшился до 0,5 л, а на глубине 71 м при 8 атмосферах — до 0,125 л.

Таким образом, объем, до которого сжимается данное количество газа, обратно пропорционален давлению. Данный физический принцип, который называют *законом Бойля–Мариотта*, чрезвычайно важен в физиологии глубоководных погружений, поскольку повышенное давление может вызвать спадение заполненных воздухом полостей тела водолаза, особенно легких, что приведет к серьезным повреждениям.

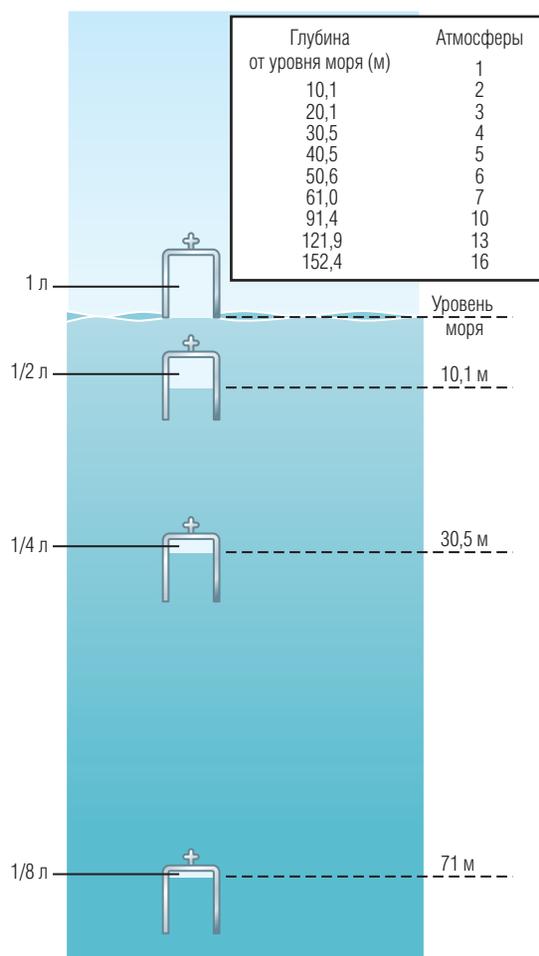


Рис. 45–1

Влияние морской глубины на давление и объем газа

В этой главе часто придется соотносить *истинный объем с объемом на уровне моря*. Например, истинный объем 1 л на глубине 91,4 м соответствует количеству воздуха, объем которого на уровне моря равен 10 л.

ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ ВЫСОКОГО ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ РАЗНЫХ ГАЗОВ

Газами, воздействию которых подвергается водолаз при дыхании воздухом, являются *азот*, *кислород* и *диоксид углерода*. Каждый из них при высоком давлении может вызывать выраженные физиологические эффекты.

НАРКОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АЗОТА ПРИ ЕГО ВЫСОКОМ ДАВЛЕНИИ

Около 4/5 воздуха составляет азот. При давлении на уровне моря азот не оказывает на организм существенного влияния, однако при высоком давлении может оказывать наркотический эффект различной степени. Первые признаки умеренного наркотического эффекта азота появляются на глубине около 37 м, если водолаз остается на глубине в течение 1 час или больше и дышит сжатым воздухом. При этом у водолаза наблюдается беспричинная веселость, и он теряет критическое отношение к ситуации. На глубине 46–61 м развивается сонливость, а на глубине от 61 до 76 м появляется сильная слабость, и движения становятся такими неуклюжими, что водолаз не может выполнять необходимую работу. При длительном пребывании на глубине свыше 76 м (давление 8,5 атмосферы) наркотический эффект азота обычно очень выражен, в результате водолаз становится совершенно беспомощным.

Поскольку проявления наркотического эффекта азота похожи на алкогольную интоксикацию, состояние часто называют *экстазом глубины*. Как полагают, механизм наркотического эффекта азота подобен механизму действия большинства других газовых анестетиков, а именно: азот растворяется в липидах мембран нейронов, в результате меняются *физические* характеристики мембран и их ионная проводимость, приводя к снижению нервной возбудимости.

ТОКСИЧНОСТЬ КИСЛОРОДА ПРИ ВЫСОКОМ ДАВЛЕНИИ

Влияние очень высокого давления кислорода на его транспорт кровью. При увеличении парциального давления кислорода (P_{O_2}) выше 100 мм рт. ст. количество кислорода, растворенного в жидкой части крови, заметно возрастает. Это показано на **рис. 45–2**, где изображена такая же кривая диссоциации оксигемоглобина, как в **главе 41**, но при значениях P_{O_2} в альвеолах, постепенно возрастающих до величин выше 3000 мм рт. ст. Самая нижняя кривая на рисунке демонстрирует также *объем кислорода, растворенного в крови*

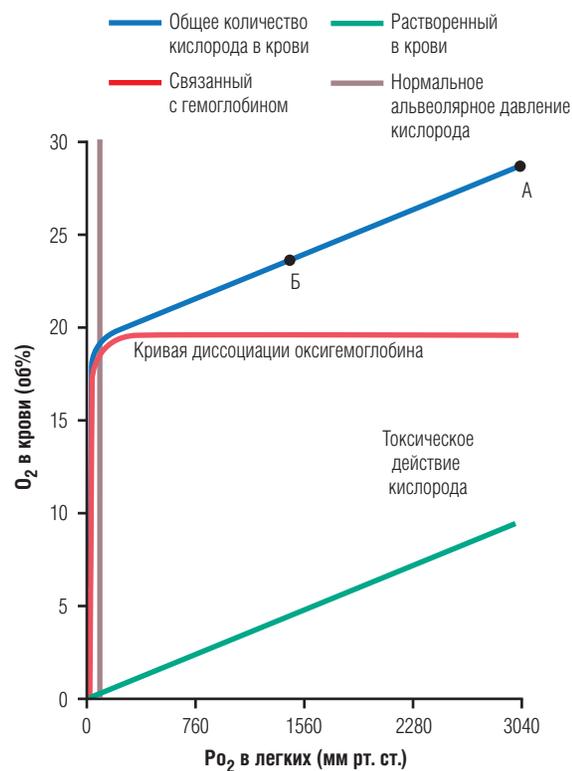


Рис. 45–2

Количество кислорода, растворенного в крови и связанного с гемоглобином при очень высоком парциальном давлении кислорода (P_{O_2})

при каждом уровне P_{O_2} . Видно, что при нормальных значениях P_{O_2} в альвеолах (ниже 120 мм рт. ст.) на долю растворенного кислорода приходится лишь незначительная часть общего количества кислорода крови. Однако при повышении давления кислорода до нескольких тысяч миллиметров ртутного столба растворенный в крови кислород составляет значительную часть общего количества кислорода наряду с кислородом, связанным с гемоглобином.

Влияние высокого P_{O_2} в альвеолах на P_{O_2} в тканях. Предположим, что P_{O_2} в легких 3000 мм рт. ст. (4 атмосферы). Согласно **рис. 45–2**, общее количество кислорода при этом составляет примерно 29 мл на каждые 100 мл крови (29 об%), что обозначено точкой А, причем 20 об% приходится на долю кислорода, связанного с гемоглобином, а 9 об% растворено в жидкой части крови.

Когда кровь течет по капиллярам, ткани потребляют нормальное количество кислорода (около 5 мл из каждых 100 мл крови) и содержание кислорода в крови, покидающей капилляры, составляет 24 об% (точка Б). Эта точка соответствует P_{O_2} примерно 1200 мм рт. ст., т.е. кислород доставляется к тканям в условиях чрезвычайно высокого давления вместо нормального значения (40 мм рт. ст.). Следовательно, сразу

после увеличения P_{O_2} в альвеолах выше критического уровня буферное действие гемоглобина на кислород (см. главу 41) больше не способно удерживать уровень P_{O_2} в тканях в пределах нормального безопасного диапазона между 20 и 60 мм рт. ст.

Острое отравление кислородом. Чрезвычайно высокий уровень P_{O_2} в тканях при резком подъеме P_{O_2} в альвеолах может быть губительным для многих тканей тела. Например, дыхание кислородом при давлении, равном 4 атмосферы (P_{O_2} равно 3040 мм рт. ст.), у большинства людей в течение 30–60 мин вызовет *судорожную активность мозга с последующей комой*. Судороги часто развиваются без предвестников и могут стать фатальными для водолазов, находящихся на глубине.

Другие симптомы острого отравления кислородом: раздражительность, тошнота, подергивания мышц, головокружение, нарушения зрения и дезориентация. Физическая нагрузка значительно увеличивает чувствительность организма к токсичности кислорода, что ведет к гораздо более раннему появлению и большей тяжести симптомов по сравнению с действием кислорода в этих условиях на человека в покое.

Чрезмерное внутриклеточное окисление как причина токсического влияния кислорода на нервную систему. Молекулярный кислород оказывает слабое окислительное влияние на другие химические соединения. Для этого кислород должен приобрести активную форму. Существует несколько форм активного кислорода, называемых *свободными радикалами кислорода*.

Один из наиболее важных — *супероксидный свободный радикал* O_2^- , другой — *пероксидный радикал* в форме перекиси водорода. Даже при нормальном уровне P_{O_2} в тканях (40 мм рт. ст.) из растворенных молекул кислорода непрерывно формируется небольшое количество свободных радикалов кислорода. К счастью, ткани содержат также многочисленные ферменты, среди которых — *пероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы*, которые быстро удаляют свободные радикалы кислорода. В связи с этим пока гемоглобин-кислородный буферный механизм поддерживает нормальный уровень P_{O_2} в тканях, свободные радикалы кислорода удаляются достаточно быстро и их влияние на ткани практически отсутствует.

При подъеме P_{O_2} в альвеолах выше критического уровня (выше 2 атмосфер) действие гемоглобин-кислородного буферного механизма прекращается, и P_{O_2} в тканях может повышаться до сотен или тысяч миллиметров ртутного столба. При этих высоких уровнях свободные радикалы кислорода буквально затопляют ферментные системы, предназначенные для их удаления,

и могут оказывать разрушительное и даже фатальное влияние на клетки.

Один из основных эффектов — окисление полиненасыщенных жирных кислот, которые являются важными компонентами многих клеточных мембран. Другой эффект — окисление некоторых клеточных ферментов, что приводит к тяжелому повреждению внутриклеточных метаболических систем. Особенно чувствительна к этому нервная ткань из-за высокого содержания в ней липидов. По этой причине наиболее выраженные фатальные влияния острого отравления кислородом связаны с нарушениями функций головного мозга.

Хроническое отравление кислородом вызывает легочную недостаточность. Человек может подвергаться действию кислорода под давлением до 1 атмосферы неопределенно долго без *острого отравления кислородом* нервной системы. Однако примерно через 12 час воздействия кислорода под таким давлением возможны *застойные явления в дыхательных путях, отек легких и ателектаз*, связанные с повреждением внутренней поверхности бронхов и альвеол. Появление нарушений именно в легких, а не в других тканях связано с тем, что воздушные пространства легких находятся под непосредственным влиянием высокого P_{O_2} , тогда как к другим тканям кислород доставляется почти при нормальном P_{O_2} благодаря действию гемоглобин-кислородного буферного механизма.

ТОКСИЧНОСТЬ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА НА БОЛЬШИХ МОРСКИХ ГЛУБИНАХ

Если подводный дыхательный аппарат правильно сконструирован и функционирует должным образом, у водолаза нет проблем, связанных с токсичностью двуокиси углерода, т.к. глубина не влияет на парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) в альвеолах. Глубина не увеличивает скорость образования двуокиси углерода в организме, и, пока дыхательный объем водолаза остается нормальным и двуокись углерода выдыхается по мере ее формирования, P_{CO_2} в альвеолах будет поддерживаться на нормальном уровне.

Однако в определенных типах подводных дыхательных аппаратов, например в водолазном шлеме и в некоторых аппаратах возвратного дыхания, двуокись углерода может накапливаться в воздухе мертвого пространства аппарата и повторно вдыхаться водолазом. При повышении P_{CO_2} в альвеолах до уровня примерно 80 мм рт. ст. (т.е. в 2 раза выше нормы) организм водолаза обычно противостоит этому за счет увеличения минутного объема дыхания максимально в 8–11 раз, что компенсирует повышенное дав-

ление двуокиси углерода. При уровне P_{CO_2} в альвеолах, превышающем 80 мм рт. ст., дыхательный центр начинает угнетаться из-за отрицательного влияния высокого P_{CO_2} на тканевой метаболизм. Дыхание в этом случае не компенсирует повышенное P_{CO_2} . Кроме того, у водолаза развиваются различной степени тяжелый дыхательный ацидоз, летаргия, наркотическое состояние и даже анестезия (см. главу 43).

ДЕКОМПРЕССИЯ ВОДОЛАЗА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРЕБЫВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ

Если человек долго дышит воздухом под высоким давлением, увеличивается количество азота, растворенного в жидкостях тела. Причиной этого является следующее. Кровь, протекающая по легочным капиллярам, насыщается азотом до такого же высокого давления, как и в альвеолярной дыхательной смеси. На протяжении нескольких следующих часов ко всем тканям тела переносится достаточно азота, чтобы парциальное давление азота (P_{N_2}) в тканях поднялось до значений, равных P_{N_2} во вдыхаемом воздухе.

Поскольку азот не участвует в метаболических реакциях организма, он остается растворенным во всех тканях тела, пока давление азота в легких не вернется к более низкому уровню. В этом случае азот может выделяться в обратном направлении в процессе дыхания. Однако процесс удаления азота часто длится часами и является причиной множества проблем, вместе называемых *декомпрессионной болезнью*.

Объем азота, растворенного в жидкостях тела на разных глубинах. На уровне моря в организме растворяется примерно 1 л азота. Чуть меньше 50% этого объема растворено в жидкостях, а остальная часть — в жирах. Это связано с тем, что растворимость азота в жире примерно в 5 раз больше, чем в воде.

После насыщения азотом организма водолаза объем растворенного азота на различных глубинах изменяется следующим образом.

Метры	Литры
0	1
10,1	2
30,5	4
61	7
91,4	10

Для установления равновесия между давлением азота во всех тканях тела и давлением в альвеолах нужно несколько часов. Это объясняется тем, что кровь не течет быстро и азот не диффундирует быстро. Азот, растворенный в жидкостях тела, достигает почти полного равно-

весия менее чем через 1 час. В жировой ткани, к которой должно быть доставлено в 5 раз больше азота и кровоснабжение которой относительно бедное, равновесие устанавливается лишь через несколько часов. Если человек остается на глубине в течение нескольких минут, в жидкостях и тканях тела растворяется незначительное количество азота, однако в случае пребывания на глубине в течение нескольких часов азотом насыщаются и жидкости, и жировая ткань.

Декомпрессионная болезнь. Если после достаточно длительного пребывания на глубине (когда в организме может раствориться большое количество азота) водолаз очень быстро поднимается на поверхность моря, в жидкостях его тела — внутриклеточной или внеклеточной — может появиться много пузырьков азота. Эти пузырьки, в зависимости от их количества и размера, способны привести или к незначительному, или к серьезному повреждению практически любой области тела. Такое состояние называют *декомпрессионной болезнью, высотными болями, болезнью сжатого воздуха, кессонной болезнью, параличом водолаза, дисбаризмом*.

Принципы, лежащие в основе формирования пузырьков, представлены на рис. 45–3. На рис.

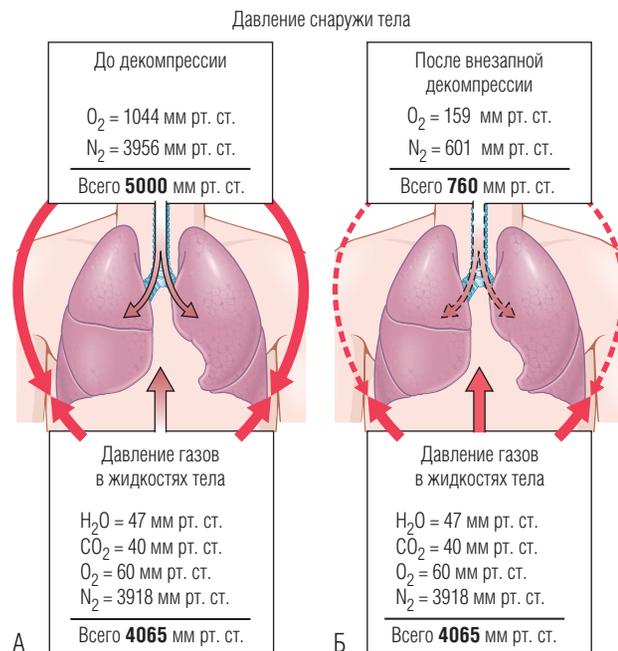


Рис. 45–3

Давление газов внутри и снаружи тела в случае насыщения тела в условиях высокого давления газов при дыхании воздухом под давлением 5000 мм рт. ст. (А) и при внезапном снижении давления в альвеолах с 5000 мм рт. ст. до нормального давления 760 мм рт. ст. (Б). В результате возникает значительное избыточное давление газов внутри тела, способствующее формированию пузырьков в тканях

45–3А количество *растворенного под высоким давлением азота* (P_{N_2} равно 3918 мм рт. ст.) примерно в 6,5 раза больше нормального его количества в тканях. Пока водолаз остается на глубине, давление снаружи (5000 мм рт. ст.) сжимает все ткани тела с достаточной силой и удерживает избыток азота в растворенном состоянии. Однако когда водолаз слишком быстро поднимается на поверхность (см. **рис. 45–3Б**), давление снаружи тела становится равным 1 атмосфере (760 мм рт. ст.), а общее давление газов в жидкостях тела, представляющее собой сумму давлений паров воды, двуокиси углерода, кислорода и азота, составляет 4065 мм рт. ст. Из этой суммы 97% приходится на долю азота. Видно, что давление внутри тела (4065 мм рт. ст.) намного больше давления снаружи тела (760 мм рт. ст.). В результате газы начинают образовывать и в тканях тела, и в крови пузырьки, состоящие практически полностью из азота, которые закупоривают мелкие кровеносные сосуды. Поскольку газы могут оставаться в растворенном состоянии длительное время, пузырьки не появляются достаточно долго.

Симптомы декомпрессионной болезни. Симптомы этой болезни связаны с появлением пузырьков, блокирующих многие кровеносные сосуды в различных тканях. Сначала пузырьки закупоривают самые мелкие сосуды, но по мере слияния пузырьков постепенно поражаются более крупные сосуды. В результате развивается ишемия тканей, а иногда происходит и гибель тканей.

У большинства пациентов с декомпрессионной болезнью (85–90%) основными симптомами являются боли в суставах и мышцах ног и рук. Суставная боль обуславливает другое название этого состояния — «высотные боли».

У 5–10% людей с декомпрессионной болезнью наблюдаются признаки поражения нервной системы: от головокружения (около 5% случаев) до паралича или коллапса и бессознательного состояния (до 3% случаев). Паралич может быть временным, но в некоторых наблюдениях поражение было постоянным.

Наконец, примерно у 2% пациентов с декомпрессионной болезнью развивается «удушьё» в результате окклюзии легочных капилляров громадным количеством пузырьков. Состояние характеризуется тяжелой одышкой, которая нередко сопровождается отеком легких (в некоторых случаях с летальным исходом).

Выделение азота из тела и декомпрессионные таблицы. Если водолаз поднимается на поверхность медленно, обычно достаточное количество растворенного азота выделяется из легких при выдохе, и предупреждается развитие декомпрессионной болезни. Примерно 2/3 всего азота выделяется в течение 1 час и около 90% — в течение 6 час.

Специалисты военно-морских сил США разработали декомпрессионные таблицы, в которых подробно изложены методики безопасной декомпрессии. Для получения представления о процессе декомпрессии рассмотрим ее режим для водолаза, который в течение 60 мин находился на морском дне на глубине 58 м и дышал воздухом.

10 мин — на глубине 15 м
17 мин — на глубине 12 м
19 мин — на глубине 9 м
50 мин — на глубине 6 м
84 мин — на глубине 3 м

Таким образом, для работы на дне в течение лишь 1 час полное время декомпрессии составляет около 3 час.

Декомпрессия и лечение декомпрессионной болезни в барокамерах. Другим широко используемым методом декомпрессии профессиональных водолазов является помещение их в барокамеру под давлением и последующим постепенным снижением до нормального атмосферного давления.

Декомпрессию с помощью барокамеры используют для лечения людей, у которых признаки декомпрессионной болезни появляются через несколько минут или часов после подъема на поверхность. В этом случае водолаз снова немедленно возвращают на глубину. Затем осуществляется декомпрессия в течение периода, длительность которого в несколько раз больше, чем обычный декомпрессионный период.

Сатурационное погружение и использование кислородно-гелиевых смесей при глубоководных погружениях. При необходимости выполнять работу на очень больших глубинах (от 76 до 305 м) водолазы живут в течение многих дней или недель до погружения в большом резервуаре со сжатым воздухом (барокомплексе), оставаясь все это время в условиях компрессии, примерно соответствующей уровню давления, под которым они будут работать. Это позволяет насытить ткани и жидкости тела газами, действию которых они должны подвергнуться во время погружения. В такой ситуации при возвращении водолаза после работы в резервуар значительных изменений давления не происходит, поэтому декомпрессионные пузырьки не образуются.

При очень глубоких погружениях, особенно сатурационных, в газовой смеси вместо азота используют гелий по трем причинам: (1) наркотическое действие гелия примерно в 5 раз меньше наркотического действия азота; (2) в тканях тела растворяется примерно в 2 раза меньше гелия по сравнению с азотом, а тот объем гелия, который все же растворился, диффундирует во время декомпрессии в несколько раз быстрее азо-

та, что снижает риск декомпрессионной болезни; (3) гелий имеет низкую плотность (в 7 раз меньше плотности азота), что обеспечивает минимальное сопротивление дыхательных путей, а это очень важно, т.к. плотность сильно сжатого азота настолько высока, что сопротивление дыхательных путей может стать чрезмерным и многократно увеличить работу для обеспечения дыхания.

Наконец, при погружениях на очень большую глубину важно снизить в газовой смеси концентрацию кислорода, иначе будет проявляться его токсичность. Например, на глубине 213 м (давление 22 атмосферы) 1% кислорода в смеси обеспечит все кислородные потребности водолаза, в то время как смесь с 21% кислорода (содержание кислорода в атмосферном воздухе) доставляет PO_2 в легкие под давлением свыше 4 атмосфер (уровень, способный с большой вероятностью вызвать судорожный приступ примерно через 30 мин).

ПОГРУЖЕНИЕ С АКВАЛАНГОМ

До 1940-х гг. почти все погружения осуществлялись с использованием водолазного шлема со шлангом, через который водолазу подавали воздух с поверхности. В 1943 г. французский исследователь Жак Кусто сделал популярным *автономный подводный дыхательный аппарат*, известный как *акваланг SCUBA*.

Акваланг SCUBA, используемый практически во всех спортивных и коммерческих погружениях, представляет собой *открытую систему с подачей воздуха по запросу* (рис. 45–4). Система состоит из следующих компонентов: (1) один или несколько баллонов со сжатым воздухом либо другой дыхательной смесью; (2) редукционный клапан первой ступени для снижения очень высокого давления воздуха, поступающего из баллона, до низкого уровня; (3) комбинация клапана вдоха, открывающегося по запросу, и клапана выдоха, что позволяет воздуху поступать в легкие при небольшом отрицательном давлении во время вдоха и изгоняться из легких в море во время выдоха под давлением, немного выше давления окружающей воды; (4) маска и трубка с небольшим мертвым пространством.

Система запроса работает по такому принципу: клапан первой ступени снижает давление, под которым воздух выходит из баллона, и воздух поступает в маску под давлением лишь на несколько миллиметров ртутного столба выше, чем давление окружающей воды. Дыхательная смесь не поступает в маску постоянно. Вместо этого при каждом вдохе небольшое дополнительное отрицательное давление в клапане запроса тянет диафрагму клапана, открывая ее, и

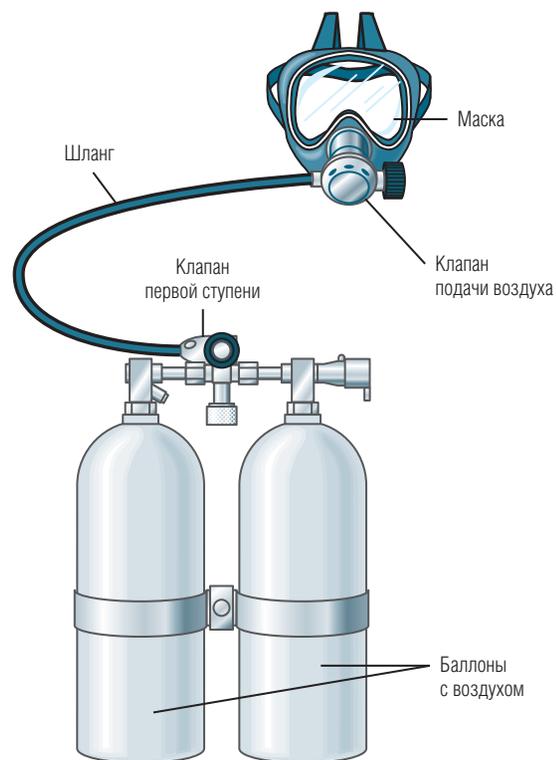


Рис. 45–4

Акваланг SCUBA

воздух из баллона автоматически поступает в маску и легкие. Таким образом, в маску входит лишь необходимое для вдоха количество воздуха. При выдохе воздух в баллон не возвращается, а выделяется в воду.

Самой важной проблемой при использовании акваланга является ограниченное время, в течение которого человек может пребывать под водой, например на глубине 61 м можно оставаться лишь несколько минут. Это связано с необходимостью использования огромного потока воздуха из баллона для вымывания двуокси углерода из легких: чем больше глубина, тем больше должен быть поток, т.е. количество воздуха в минуту, поскольку объемы сжимаются до меньших размеров.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ПОДВОДНЫХ ЛОДКАХ

Спасение из подводной лодки. По существу те же проблемы, с которыми сталкиваются при глубоководном погружении, часто возникают в связи с подводными лодками, например при необходимости выбраться из затопленной субмарины. С глубины до 91,4 м возможно спасение без использования какого-либо аппарата, а использование аппаратов возвратного дыхания, особенно

с применением гелия, теоретически может обеспечить спасение с глубины 183 м.

Одна из главных проблем — предупреждение воздушной эмболии системы кровообращения. При подъеме человека на поверхность газы в легких расширяются и иногда разрывают легочный кровеносный сосуд, что позволяет газам попасть в него и вызвать воздушную эмболию. Следовательно, при подъеме человек должен предпринять специальные усилия для поддержания непрерывного выдоха.

Проблемы, связанные с поддержанием постоянства внутренней среды в подводной лодке. Помимо решения проблемы спасения внимание подводной медицины сосредоточено на нескольких технических проблемах, связанных с предупреждением нарушения внутренней среды.

Во-первых, в атомных подлодках существует риск облучения, но при наличии соответствующей защиты количество радиации, получаемой командой в условиях глубоководного погружения, меньше нормальной радиации, получаемой выше уровня моря от космических лучей.

Во-вторых, иногда в атмосферу подводной лодки попадают ядовитые газы, поэтому должна быть предусмотрена возможность их быстрого удаления. Например, во время длительных погружений курение сигарет командой может привести к накоплению угарного газа в количествах, достаточных для отравления, если его не удалить быстро. Иногда обнаруживалась даже утечка фреона из систем охлаждения подводной лодки в количестве, способном оказать токсическое воздействие.

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ

Выраженные окислительные свойства кислорода, поступающего под большим давлением (*гипербарический кислород*), могут иметь ценный терапевтический эффект при некоторых клинических состояниях. В настоящее время во многих медицинских центрах существуют барокамеры, в которых размещают больных для ги-

пербарической оксигенации. Кислород обычно подается под давлением от 2 до 3 атмосфер через маску или эндотрахеальную трубку, а вокруг тела находится нормальный воздух, но сжатый до того же высокого уровня давления.

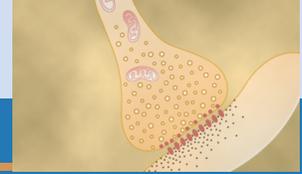
Предполагается, что свободные радикалы кислорода, ответственные за его токсичность, могут оказывать некоторые терапевтические эффекты. Одним из примеров успешного использования гипербарической оксигенации является лечение *газовой гангрены*. Бактерии, вызывающие гангрену (*клостридии*), лучше всего размножаются в анаэробных условиях, а при давлении кислорода выше 70 мм рт. ст. их рост прекращается.

Следовательно, гипербарическая оксигенация тканей при условии раннего начала терапии может полностью остановить инфекционный процесс и предотвратить смерть больного, которая без гипербарической оксигенации практически неизбежна.

Гипербарическую оксигенацию используют и при лечении декомпрессионной болезни, артериальной газовой эмболии, отравлении угарным газом, остеомиелите и инфаркте миокарда.

Литература

- Butler PJ. Diving beyond the limits. *News Physiol Sci* 16:222, 2001.
- Doolette DJ, Mitchell SJ. Hyperbaric conditions. *Compr Physiol* 1:163, 2011.
- Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 317:1140, 1998.
- Lindholm P, Lundgren CE. The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. *J Appl Physiol* 106:284, 2009.
- Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, Camporesi EM. Pulmonary gas exchange in diving. *J Appl Physiol* 106:668, 2009.
- Neuman TS. Arterial gas embolism and decompression sickness. *News Physiol Sci* 17:77, 2002.
- Panneton MW. The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life? *Physiology (Bethesda)* 28:284, 2013.
- Pendergast DR, Lundgren CE. The underwater environment: cardiopulmonary, thermal, and energetic demands. *J Appl Physiol* 106:276, 2009.
- Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* 106:988, 2008.
- Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* 377:153, 2011.

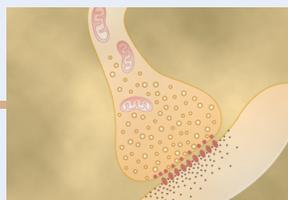


IX

ЧАСТЬ

Нервная система: А. Общие принципы и сенсорная физиология

- | | |
|-----------|---|
| 46 | Организация нервной системы, основные функции синапсов, нейромедиаторы |
| 47 | Сенсорные рецепторы и нейрональные контуры для обработки информации |
| 48 | Соматосенсорная система:
I. Общая организация, тактильная чувствительность и чувство положения |
| 49 | Соматосенсорная система:
II. Боль, головная боль и температурные ощущения |



Организация нервной системы, основные функции синапсов, нейромедиаторы

Нервная система уникальна по безмерной сложности осуществляемых ею процессов мышления и регуляторных действий. Каждую минуту она получает и интегрирует миллионы бит информации от разных сенсорных органов, формируя адекватные реакции организма.

Однако прежде чем приступить к изучению нервной системы, читатель должен вернуться к [главам 5 и 7](#), в которых обсуждаются механизмы возникновения мембранных потенциалов, проведения возбуждения по нервам и через нервно-мышечные соединения.

ОРГАНИЗАЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НЕЙРОН ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ — ОСНОВНАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЕДИНИЦА

Центральная нервная система содержит более 100 млрд нейронов. На [рис. 46–1](#) показан нейрон, типичный для моторной зоны коры полушарий большого мозга. Входящие сигналы поступают к этому нейрону через синапсы, расположенные в основном на дендритах, а также на теле клетки. Для разных типов нейронов количество синаптических связей варьирует от нескольких сотен до 200 000. В то же время для выходящих сигналов существует лишь один путь — одиночный аксон, отходящий от нейрона. Правда, этот аксон может иметь множество ветвей, несущих сигналы от него либо к другим отделам нервной системы, либо на периферию.

Важно, что в большинстве синапсов сигнал в норме проводится только вперед: от аксона предшествующего нейрона к дендритам последующих нейронов. Это обеспечивает распространение сигнала в направлении, необходимом для выполнения специфических функций нервной системы.

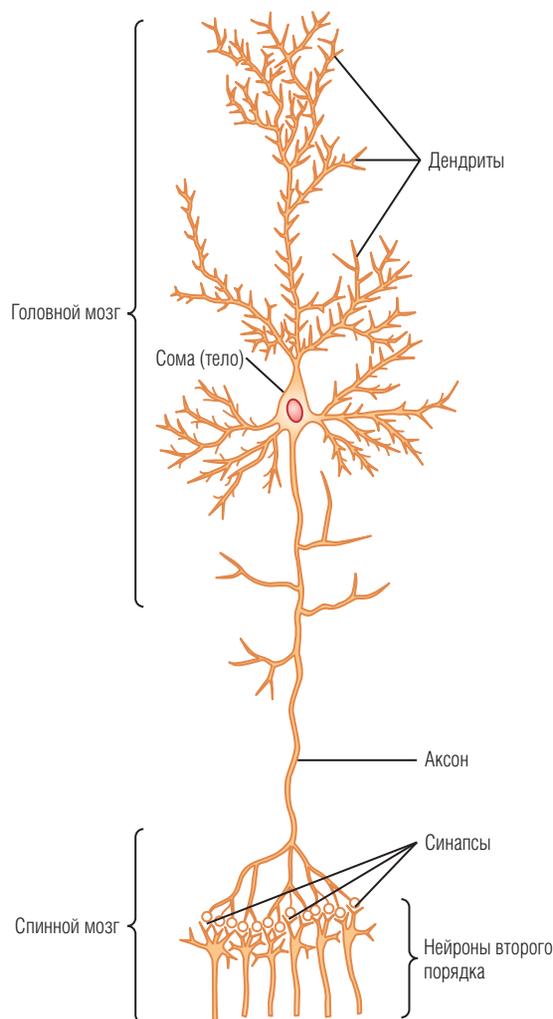


Рис. 46–1

Структура большого нейрона головного мозга с обозначением его наиболее важных функциональных частей [Guyton AC. Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1987]

СЕНСОРНЫЙ ОТДЕЛ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В большинстве случаев активность нервной системы инициируется возбуждением различных *сенсорных рецепторов*, например зрительных рецепторов, слуховых рецепторов, тактильных рецепторов на поверхности кожи и других видов рецепторов. Сигналы от сенсорных рецепторов могут вызывать немедленную реакцию или сохраняться в мозге с помощью механизмов памяти на минуты, недели, месяцы или годы и определять реакции организма в будущем.

На **рис. 46–2** показана *соматосенсорная ось нервной системы*, с помощью которой передается информация от сенсорных рецепторов всей поверхности тела и некоторых глубоких структур. Эта информация поступает в центральную нервную систему через периферические нервы и сразу же проводится ко множеству соматосенсорных областей: (1) спинного мозга на всех его уровнях; (2) ретикулярной формации продолговатого мозга, моста и среднего мозга; (3) мозжечка; (4) таламуса; (5) коры полушарий большого мозга.

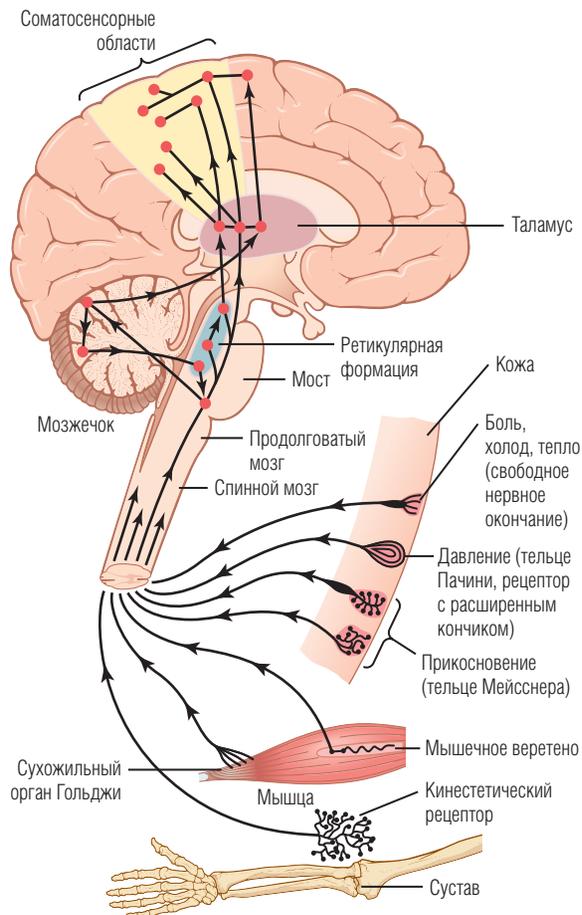


Рис. 46–2

Соматосенсорная ось нервной системы

МОТОРНЫЙ ОТДЕЛ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Самая существенная роль нервной системы — регуляция различных функций организма. Это осуществляется путем: (1) управления соответствующими скелетными мышцами; (2) регуляции сокращения гладких мышц во внутренних органах; (3) секреции активных химических веществ экзокринными и эндокринными органами во многих частях тела. Совокупность данных функций называют *моторными функциями* нервной системы, а мышцы и железы — *эффекторами*, поскольку они являются истинными анатомическими структурами, функционирующими под влиянием нервной системы.

На **рис. 46–3** показаны основные пути, которые использует нервная система для регуляции сократительной активности скелетных мышц, — *скелетная моторная ось нервной системы*. Существует и другая нервная система, действующая параллельно этой оси и называемая *вегетативной нервной системой*. Она регулирует функции гладких мышц, желез и других структур внутренних органов (см. главу 61).

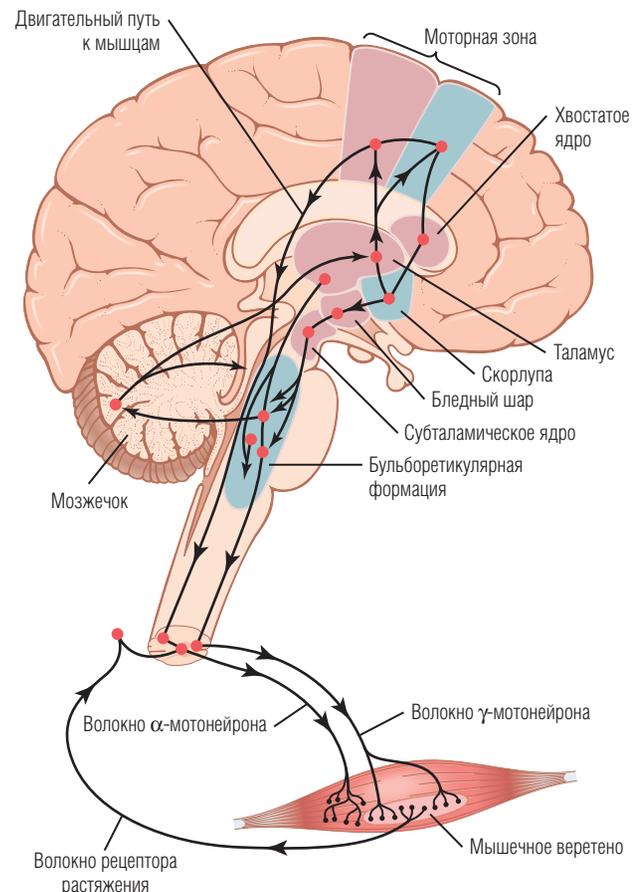


Рис. 46–3

Скелетная моторная ось нервной системы

На **рис. 46–3** видно, что регуляция деятельности скелетных мышц может осуществляться на разных уровнях центральной нервной системы, включая: (1) спинной мозг; (2) ретикулярную формацию продолговатого мозга, моста и среднего мозга; (3) базальные ганглии; (4) мозжечок; (5) моторную зону. Каждая из этих областей играет свою специфическую роль, причем низшие уровни в основном участвуют в автоматических мгновенных мышечных реакциях на сенсорные стимулы, а высшие уровни имеют дело со сложными целенаправленными мышечными движениями, контролируемые мыслительными процессами.

ОБРАБОТКА ИНФОРМАЦИИ — ИНТЕГРАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Одной из наиболее важных функций нервной системы является обработка входящей информации с целью осуществления *соответствующих психических и двигательных реакций*.

Более 99% всей сенсорной информации отбрасывается головным мозгом как избыточная и ненужная. Например, мы обычно не осознаем давления одежды на некоторые части нашего тела, как и давления со стороны кресла, на котором сидим. Более того, внимание привлекает только новый объект, появившийся в поле нашего зрения, а однородный постоянный шум в нашем окружении обычно воспринимается лишь подсознательно.

Важная сенсорная информация немедленно направляется в соответствующие интегративные области и моторную зону головного мозга, чтобы вызвать желаемые ответы. Способность направлять информацию по определенному пути и осуществлять ее обработку называют *интегративной функцией* нервной системы. Так, если человек случайно дотронулся рукой до горячей плиты, немедленным ответом должно быть отдергивание руки. Это движение сопровождается и другими реакциями, например вскрикиванием от боли.

Роль синапсов в обработке информации. Синапс — это место соединения одного нейрона с другим. Далее в этой главе мы обсудим детали синаптической функции. Важно обратить внимание, что синапсы определяют направление распространения сигналов в нервной системе. Через некоторые синапсы сигналы легко переходят от одного нейрона к другому, через некоторые — с трудом. К тому же *облегчающие* и *тормозные* сигналы от других областей нервной системы могут контролировать синаптическое проведение, иногда открывая синапсы для передачи сигнала, иногда — закрывая их. Кроме того, не-

которые постсинаптические нейроны реагируют генерацией большого количества импульсов, а реакция других характеризуется лишь незначительным количеством импульсов. Синапсы также могут действовать избирательно, блокируя слабые сигналы и в то же время пропуская сильные, а в других случаях синапсы отбирают и усиливают слабые сигналы, часто способствуя распространению их в разных направлениях, а не только по одному пути.

ХРАНЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ

Обычно только небольшая часть важной сенсорной информации вызывает немедленный моторный ответ. Однако многое из этой информации накапливается для будущего контроля двигательной активности или для использования в мыслительных процессах. Основное накопление происходит в *коре полушарий большого мозга*, но небольшое количество информации могут сохранять даже базальные области головного мозга и спинной мозг.

Роль синапсов в хранении информации. Процесс хранения информации мы называем *памятью*, и он также является функцией синапсов. В частности, каждый раз, когда сенсорные сигналы определенного типа проходят через последовательность синапсов, в следующий раз сигнал такого же типа проводится через эти синапсы легче в результате процесса, который называют *облегчением*. После многократного прохождения сенсорных сигналов через синаптическую цепь достигается такое синаптическое облегчение, что по этой же синаптической последовательности могут проводиться импульсы, генерируемые самим головным мозгом, даже без возбуждения соответствующего сенсорного входа. Причем человеку кажется, что он вновь переживает прежние ощущения, хотя на самом деле это лишь память о них.

Механизмы, благодаря которым осуществляется долговременное облегчение синапсов во время реализации функции памяти еще до конца не понятны, но все, что известно об этом и других деталях сохранения сенсорной информации, изложено в **главе 58**.

После накопления памяти в нервной системе она сразу становится частью механизма обработки информации для будущих «размышлений», т.е. мыслительные процессы мозга сравнивают новый сенсорный опыт с накопленной памятью. Затем память помогает выбрать важную новую сенсорную информацию и направить ее в соответствующие области хранения для будущего использования или в моторный отдел, чтобы вызвать немедленную реакцию организма.

ОСНОВНЫЕ УРОВНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нервная система имеет специфические функциональные способности, унаследованные от каждой стадии эволюционного развития человека.

Можно выделить три основных уровня центральной нервной системы со специфическими функциональными характеристиками: (1) *уровень спинного мозга*; (2) *субкортикальный уровень* (низшие уровни головного мозга); (3) *кортикальный уровень* (высшие уровни головного мозга).

УРОВЕНЬ СПИННОГО МОЗГА

Мы часто думаем, что спинной мозг — только проводник сигналов от периферии тела к головному мозгу или в противоположном направлении — от головного мозга к телу, но это далеко не так. Даже после перерезки спинного мозга на уровне верхних шейных сегментов еще сохраняются многие высокоорганизованные функции спинного мозга.

Например, нейрональные контуры спинного мозга могут вызывать: (1) шагательные движения; (2) рефлекс, с помощью которых происходит отдергивание частей тела от причиняющих боль объектов; (3) рефлекторное разгибание нижних конечностей, помогающих телу преодолевать силу тяжести; (4) рефлекс, регулирующие местные реакции кровеносных сосудов, движения желудочно-кишечного тракта или выделение мочи. Фактически более высокие уровни нервной системы часто действуют на периферию тела не непосредственно, а через регулирующие центры спинного мозга, посылая к ним сигналы и таким образом «побуждая» их выполнять свои функции.

СУБКОРТИКАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ

Многое, если не большинство из того, что мы называем подсознательной деятельностью организма, контролируют центры, расположенные в низших уровнях головного мозга — в областях продолговатого мозга, моста, среднего мозга, гипоталамуса, таламуса, мозжечка и базальных ганглиев. Например, подсознательный контроль артериального давления и дыхания достигается в основном на уровне продолговатого мозга и моста. Регуляция равновесия является комбинированной функцией более старых отделов мозжечка и ретикулярной формации продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Пищевые рефлекс, например выделение слюны и обливание губ в ответ на вкус пищи, контролируют центры продолговатого мозга, моста, среднего мозга, миндалин и гипоталамуса. Кроме того,

многие сложные, эмоционально окрашенные реакции, такие как гнев, волнение, половое поведение, реакция на боль и на удовольствие, после разрушения большей части коры полушарий большого мозга все еще могут осуществляться.

КОРТИКАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ

После предшествующей оценки многих функций нервной системы, которые осуществляются на уровне спинного мозга и низших уровней головного мозга, может возникнуть вопрос: что остается на долю коры больших полушарий?

Известно, что кора полушарий большого мозга является чрезвычайно большим хранилищем памяти и никогда не функционирует в одиночку, а всегда в связи с расположенными ниже центрами нервной системы. Без коры полушарий большого мозга функции низших уровней головного мозга часто неточны. Громадные хранилища корковой информации обычно придают этим функциям определенность и точность действия.

Наконец, кора полушарий большого мозга необходима для большинства наших мыслительных процессов, но она не может функционировать сама по себе. Фактически именно центры низших уровней головного мозга (а не кора) инициируют *бодрствование* в коре, открывая таким образом ее банк памяти для мыслительного механизма головного мозга. Следовательно, каждый отдел нервной системы выполняет специфические функции, однако именно кора открывает мир накопленной информации для использования ее разумом.

СРАВНЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С КОМПЬЮТЕРОМ

В процессе разработки первых компьютеров стало очевидно, что эти устройства имеют много общего с нервной системой.

Все компьютеры имеют вход, сопоставимый с соматосенсорным отделом нервной системы, и выход, сравнимый с моторным отделом нервной системы. В простых компьютерах сигналы на выходе непосредственно управляются сигналами на входе, что до некоторой степени похоже на принцип осуществления простых рефлексов спинного мозга. В сложных компьютерах выход определяется как входными сигналами, так и информацией, уже хранящейся в памяти компьютера, что аналогично сложным рефлекторным и обрабатывающим механизмам высших уровней нервной системы. В более сложные компьютеры появилась необходимость добавить блок — *центральный процессор*, который

определяет последовательность всех операций. Этот блок аналогичен контролирующим механизмам мозга, которые направляют наше внимание сначала к одной мысли, ощущению или двигательной активности, затем к другой и т.д. до тех пор, пока сложная последовательность мыслей или действий не осуществится.

На рис. 46–4 представлена блок-схема универсального компьютера. Даже при беглом изучении этой схемы видно ее сходство с нервной системой. Основные компоненты компьютера аналогичны элементам нервной системы человека. Данный факт указывает, что по существу головной мозг — это компьютер, который собирает сенсорную информацию и использует ее наряду с накопленной информацией для управления ежедневной активностью организма.

СИНАПСЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Студенты медицинского института знают, что в центральной нервной системе информация передается главным образом в форме потенциалов действия, называемых *нервными импульсами*, по непрерывному ряду нейронов, расположенных один за другим. Однако каждый импульс может быть: (1) заблокирован при проведении от одного нейрона к следующему; (2) превращен из одного импульса в серию импульсов; (3) интегрирован с импульсами от других нейронов, что способствует появлению сложной картины импульсации в следующих нейронах. Все эти процессы называют *синаптическими функциями нейронов*.

ТИПЫ СИНАПСОВ

Существует два основных типа синапсов: *химический синапс* и *электрический синапс* (рис. 46–5).

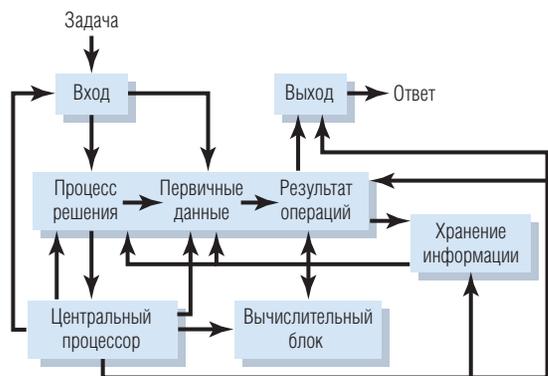
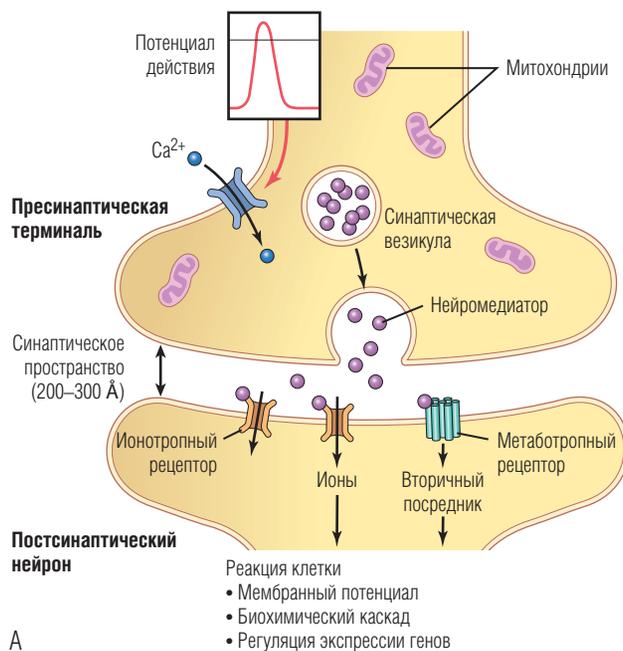
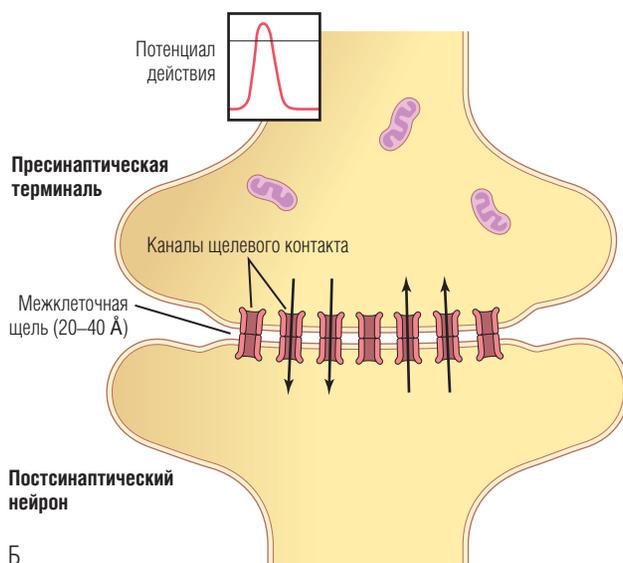


Рис. 46–4

Блок-схема универсального компьютера



А



Б

Рис. 46–5

Физиологическая анатомия химического синапса (А) и электрического синапса (Б). Стрелки указывают направление ионных токов

Большинство синапсов, используемых для передачи сигналов в центральной нервной системе человека, *химические*. В этих синапсах первый нейрон секретирует в своем нервном окончании химическое вещество, называемое *нейромедиатором* (или просто *медиатором*), а он, в свою очередь, действует на белковый рецептор в мембране следующего нейрона, способствуя его возбуждению, торможению или изменяя его состояние каким-либо другим путем. К настоящему времени открыто более 40 важных нейромедиаторов. Наиболее известные из них — ацетилхо-

лин, норадреналин, адреналин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота, глицин, серотонин и глутамат.

В *электрических синапсах* цитоплазмы соседних клеток непосредственно связаны кластерами ионных каналов, называемых *щелевыми контактами*, которые позволяют ионам свободно перемещаться из одной клетки в другую (см. главу 4). Именно через щелевые контакты (и подобные им) проводятся потенциалы действия от одного волокна гладких мышц к другому волокну в унитарных гладких мышцах (см. главу 8) и от одного миоцита к следующему в сердечной мышце (см. главу 10).

Электрические и химические синапсы в нервной системе могут сосуществовать и взаимодействовать. Двухстороннее проведение возбуждения в электрических синапсах позволяет им помогать координировать активность больших групп взаимосвязанных нейронов. Например, электрические синапсы участвуют в объединении одновременных подпороговых деполяризации в группе взаимосвязанных нейронов; это повышает возбудимость такой группы нейронов и способствует синхронизации их импульсной активности.

Однонаправленное проведение в химических синапсах.

Чрезвычайно важная характеристика химических синапсов — проведение сигналов в нервной системе в одном направлении от *пресинаптического нейрона*, секретирующего медиатор, к *постсинаптическому нейрону*, на который медиатор действует. Эту особенность называют *принципом однонаправленного проведения* для химических синапсов, что существенно отличает химические синапсы от электрических, где сигналы часто распространяются в любом направлении.

Однонаправленное проведение очень важно, поскольку позволяет сигналам идти к специфическим мишеням. Именно такое специфическое проведение сигналов к различным и четко локализованным мишеням, как в пределах нервной системы, так и в терминалях периферических нервов, дает возможность нервной системе выполнять ее многочисленные функции восприятия, двигательного контроля, памяти и многие другие.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СИНАПСА

На рис. 46–6 показан типичный *мотонейрон* переднего рога спинного мозга. Он состоит из трех основных частей: *сомы* (тело нейрона), которая является главной частью нейрона; одного *аксона*, который распространяется от сомы и входит в периферический нерв, выходящий из спинного мозга; *дендритов*, представляющих собой вет-

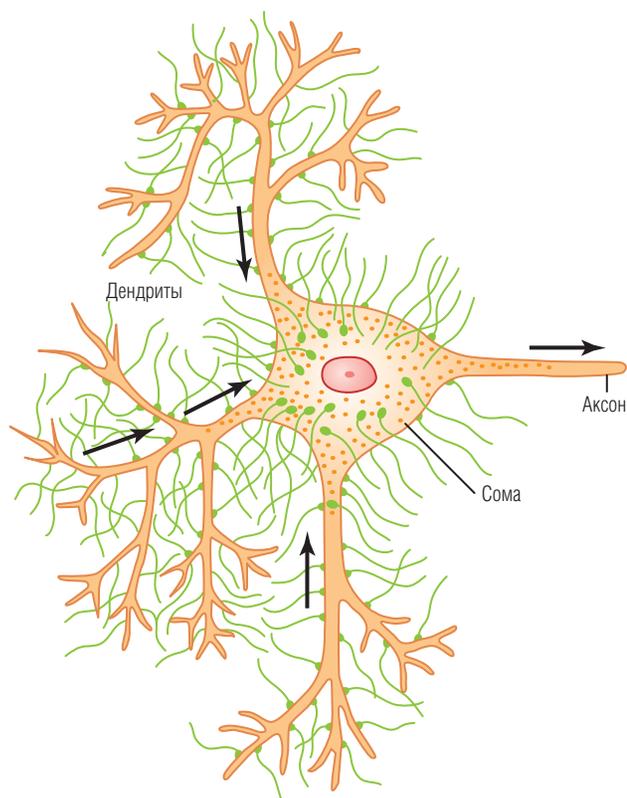


Рис. 46–6

Типичный мотонейрон переднего рога спинного мозга, на соме и дендритах которого расположены многочисленные пресинаптические терминали. Хорошо виден единственный аксон. Стрелки указывают направление распространения нервных импульсов

вящиеся отростки сомы, распространяющиеся на расстояние до 1 мм в окружающие области спинного мозга.

На поверхности дендритов и сомы мотонейрона находится от 10 000 до 200 000 мельчайших *синаптических бугорков*, называемых *пресинаптическими терминалями*, причем 80–95% из них — на дендритах и лишь 5–20% — на соме. Пресинаптические терминали являются окончаниями нервных волокон, отходящих от других нейронов. Многие из этих терминалей — *возбуждающие*, т.е. секретируют медиатор, который возбуждает постсинаптический нейрон. Однако другие пресинаптические терминали являются *тормозными*, т.е. секретируют медиатор, который тормозит постсинаптический нейрон.

Нейроны в других частях спинного и головного мозга отличаются от передних мотонейронов: (1) размером тела клетки; (2) длиной, диаметром и количеством дендритов, причем длина варьирует от почти нуля до многих сантиметров; (3) длиной и размером аксонов; (4) количеством пресинаптических терминалей, которое может варьировать от нескольких единиц до 200 000. Это обуславливает различную реакцию нейронов разных отделов нервной системы на вхо-

дящие синаптические сигналы и, следовательно, на способность выполнять разнообразные функции.

Пресинаптические терминали. Электронно-микроскопические исследования пресинаптических терминалей показывают, что они имеют различные анатомические формы, но большинство похоже на маленькие круглые или овальные узелки, поэтому иногда пресинаптические терминали называют *терминальными узелками, пуговками и концевыми ножками*.

На **рис. 46–5А** показана характерная структура химического синапса. Одиночная пресинаптическая терминаль отделяется от сомы постсинаптического нейрона *синаптическим пространством* шириной 200–300 ангстрем. Терминаль имеет две внутренние структуры, важные для возбуждающей и тормозной функций синапса: *синаптические везикулы и митохондрии*.

Везикулы содержат *медиатор*, который при выделении *возбуждает* постсинаптический нейрон (если его мембрана содержит *возбуждающие рецепторы*) или *тормозит* постсинаптический нейрон (если его мембрана содержит *тормозные рецепторы*). Митохондрии вырабатывают *аденозинтрифосфат*, снабжающий энергией синтез новых молекул медиатора.

Когда по пресинаптической терминали распространяется потенциал действия, деполяризация мембраны пресинаптической терминали (или пресинаптической мембраны) приводит к опорожнению небольшого количества везикул в синаптическое пространство. Выделенный медиатор немедленно вызывает изменение проницаемости мембраны постсинаптического нейрона (или постсинаптической мембраны), что ведет к возбуждению или торможению постсинаптического нейрона в зависимости от характеристик нейрональных рецепторов.

Механизм высвобождения медиатора из пресинаптической терминали

Мембрана пресинаптического нейрона содержит большое количество *потенциал-зависимых кальциевых каналов*. Когда потенциал действия деполяризует эту мембрану, кальциевые каналы открываются, что позволяет большому количеству ионов кальция (Ca^{2+}) войти в терминаль. Количество медиатора, которое затем выделится из терминали в синаптическое пространство, находится в прямой зависимости от количества вошедших ионов Ca^{2+} . Точный механизм, с помощью которого ионы Ca^{2+} вызывают выделение медиатора, не известен, но предполагают следующее. Ионы Ca^{2+} , войдя в пресинаптическую терминаль, связываются с особыми белковыми молекулами на внутренней поверхности мембраны пресинаптического нейрона, которые

называют *местами высвобождения медиатора*. Связывание приводит к открытию мест высвобождения, в результате после каждого одиночного потенциала действия несколько везикул выделяют медиатор в синаптическое пространство. В каждой везикуле, содержащей медиатор ацетилхолин, накапливается от 2000 до 10 000 его молекул, а общего количества везикул в пресинаптической терминали достаточно, чтобы проводить от нескольких сотен до более 10 000 потенциалов действия.

Действие медиатора на постсинаптический нейрон

Мембрана постсинаптического нейрона содержит большое количество *белковых рецепторов* (см. **рис. 46–5А**). Эти рецепторы имеют: (1) *связывающий компонент*, выступающий в синаптическое пространство, где связывает медиатор, выделившийся из пресинаптической терминали; (2) *внутриклеточный компонент*, который проходит через мембрану постсинаптического нейрона внутрь него.

Активация рецептора приводит к открытию ионных каналов в мембране постсинаптического нейрона одним из двух путей: (1) непосредственно управляя *воротным механизмом* ионного канала и позволяя определенным ионам проходить через мембрану; (2) активируя *систему вторичных посредников*, представляющих собой молекулы, которые выдаются внутрь цитоплазмы клетки и активируют одно или несколько веществ внутри постсинаптического нейрона. Вторичные посредники усиливают или угнетают специфические клеточные функции.

Рецепторы для нейромедиаторов, непосредственно управляющие ионными каналами, называют *ионотропными рецепторами*, а рецепторы, действующие через систему вторичных посредников, называют *метаботропными*.

Ионные каналы. Ионные каналы в мембране постсинаптического нейрона обычно бывают двух типов: (1) *катионные каналы*, которые в открытом состоянии пропускают ионы натрия (Na^+), но иногда также ионы калия (K^+) и/или ионы Ca^{2+} ; (2) *анионные каналы*, пропускающие главным образом ионы хлора (Cl^-) и минимальные количества других анионов.

Катионные каналы, через которые проходят ионы Na^+ , выстланы отрицательными зарядами. Эти заряды затягивают положительно заряженные ионы Na^+ в канал, если диаметр канала превышает размер гидратированного иона Na^+ . Однако те же самые отрицательные заряды *отталкивают ионы Cl^- и другие анионы*, препятствуя их прохождению.

Если диаметры *анионных каналов* достаточно велики, ионы Cl^- входят в них и проходят на

противоположную сторону, тогда как вход натриевых, калиевых и кальциевых катионов блокируется в основном из-за слишком больших размеров их гидратированных ионов. Далее мы узнаем, что процесс открытия катионных каналов, позволяющий войти в клетку положительно заряженным ионам Na^+ , способствует возбуждению нейрона, поэтому медиаторы, ведущие к открытию катионных каналов, называют *возбуждающими*. И наоборот, процесс открытия анионных каналов, позволяющий войти отрицательным электрическим зарядам, тормозит нейрон. Соответственно, медиаторы, открывающие эти каналы, называют *тормозными*.

При активации медиатором ионного канала он обычно открывается в течение долей миллисекунды; после удаления медиатора канал закрывается так же быстро. Такое открытие и закрытие каналов обеспечивает очень быстрое управление постсинаптическими нейронами.

Система вторичных посредников в постсинаптическом нейроне. Многие функции нервной системы, например память, требуют длительных изменений в нейронах, продолжающихся в течение периода от нескольких секунд до нескольких месяцев после прекращения действия медиатора. Ионные каналы для этого не пригодны, т.к. они закры-

ваются в течение миллисекунд после удаления медиатора из щели. Однако во многих случаях длительное возбуждение или торможение постсинаптического нейрона достигается путем активации системы вторичных посредников внутри самого нейрона, затем вторичный посредник вызывает длительный эффект.

Существует несколько типов системы вторичных посредников. Один из наиболее распространенных использует группу белков, называемых *G-белками*. На **рис. 46–7** показан *G-белок* мембранного рецептора. Неактивный комплекс *G-белка* находится в цитозоле в свободном состоянии и включает гуанозиндифосфат (ГДФ) и три компонента: α -субъединицу (активирующая часть *G-белка*), β -субъединицу и γ -субъединицу, прикрепленные к α -субъединице. До тех пор пока комплекс *G-белка* связан с ГДФ, комплекс *G-белка* остается неактивным.

Когда выделившийся вслед за нервным импульсом нейромедиатор активирует рецептор, он подвергается конформационному изменению, в результате освобождается место связи с комплексом *G-белка*.

Затем *G-белок* связывается с частью рецептора, выступающей внутрь клетки. Это позволяет α -субъединице высвободить ГДФ, одновременно присоединить гуанозинтрифосфат (ГТФ) и

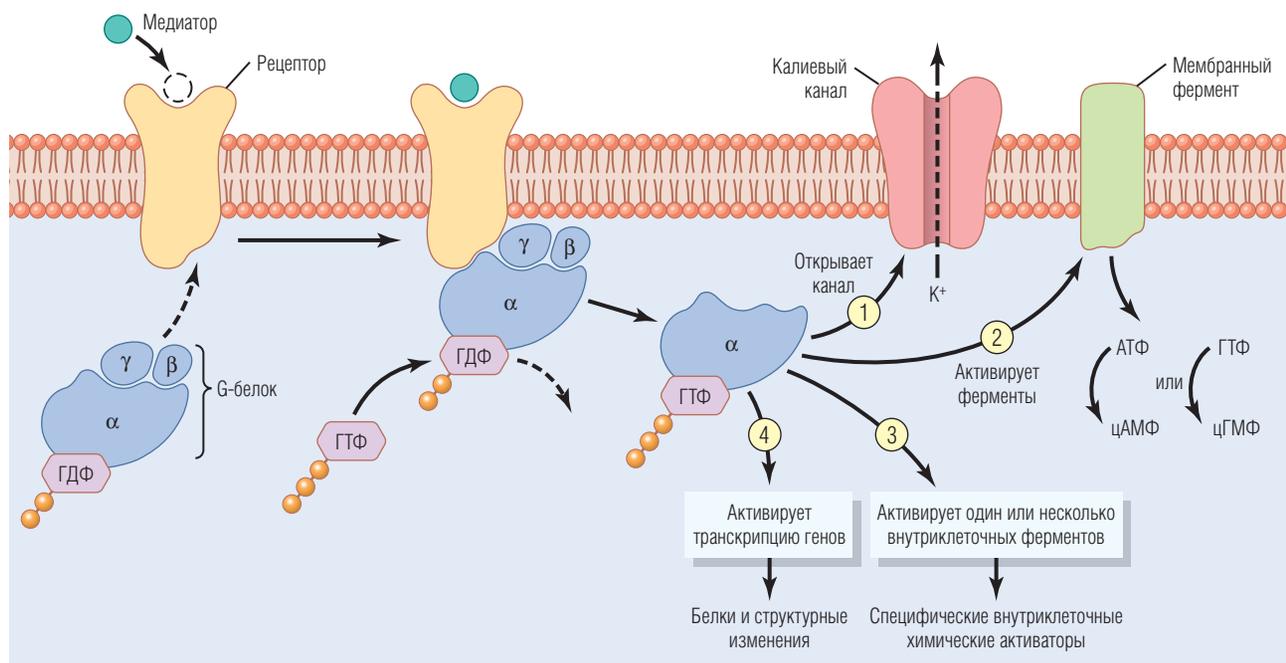


Рис. 46–7

Система вторичных посредников, с помощью которой медиатор, выделяемый первым нейроном, может активировать второй нейрон. Сначала происходит конформационное изменение рецептора второго нейрона. Это приводит к высвобождению активированной α -субъединицы *G-белка* в цитоплазму. Показаны четыре из последующих возможных эффектов: 1 — открытие ионного канала в мембране второго нейрона; 2 — активация ферментной системы в мембране нейрона; 3 — активация внутриклеточной ферментной системы и/или 4 — активация транскрипции генов во втором нейроне. АТФ — аденозинтрифосфат; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

отсоединиться от β -субъединицы и γ -субъединицы комплекса.

Комплекс из α -субъединицы и ГТФ может свободно перемещаться в цитоплазме клетки и выполнять одну либо несколько функций в зависимости от специфических особенностей каждого типа нейрона.

На рис. 46–7 показаны четыре из возможных действий.

1. *Открытие специфических ионных каналов в мембране постсинаптического нейрона.* Справа вверху показан калиевый канал, который открывается в ответ на действие G-белка; в этом случае канал часто остается открытым в течение длительного времени в отличие от быстрого закрытия ионных каналов, активируемых непосредственно без использования системы вторичных посредников.
2. *Активация циклического аденозинмонофосфата или циклического гуанозинмонофосфата в нервной клетке.* Вспомните, что они оба могут активировать высокоспецифический метаболический аппарат в нейроне и, следовательно, инициировать развитие любой из многих внутриклеточных химических реакций, включая долговременные изменения в самой структуре клетки, что, в свою очередь, ведет к долговременным изменениям возбудимости нейрона.
3. *Активация одного или нескольких внутриклеточных ферментов.* G-белок может непосредственно активировать один или несколько внутриклеточных ферментов. Ферменты, в свою очередь, могут вызвать любую специфическую химическую клеточную функцию.
4. *Активация транскрипции генов.* Это один из наиболее важных эффектов активации системы вторичных посредников, т.к. транскрипция генов может вызвать образование новых белков в нейроне, таким образом изменяя его метаболический аппарат или структуру. Происходят структурные изменения соответствующим образом активированных нейронов, особенно в процессе формирования долговременной памяти. G-белок инактивируется, когда ГТФ, связанный с α -субъединицей, гидролизуется до ГДФ. Это приводит к отсоединению α -субъединицы от белка-мишени, инактивируя систему вторичных посредников. Затем α -субъединица снова объединяется с β -субъединицей и γ -субъединицей, что возвращает комплекс G-белка в неактивное состояние.

Ясно, что активация системы вторичных посредников в нейроне, независимо от типа этой активации (через G-белок или другими путями), чрезвычайно важна для изменения характера долговременных реакций различных нервных путей. Мы подробно обсудим эту тему в гла-

ве 58 при рассмотрении функции памяти нервной системы.

Возбуждающие и тормозные рецепторы в мембране постсинаптического нейрона

Одни рецепторы при их активации вызывают возбуждение постсинаптического нейрона, другие — ведут к его торможению. Важность наличия тормозных рецепторов наряду с возбуждающими состоит в том, что это позволяет не только возбуждать, но и ограничивать действие нервной системы.

Среди различных молекулярных и мембранных механизмов, используемых разными рецепторами для вызова возбуждения или торможения, можно выделить следующие.

Возбуждение

1. *Открытие натриевых каналов позволяет большому количеству положительных электрических зарядов войти в постсинаптический нейрон, что сдвигает внутриклеточный мембранный потенциал в положительном направлении, приближая его к пороговому для возбуждения уровню. Это наиболее широко используемый способ для возбуждения.*
2. *Снижение проводимости через хлорные либо калиевые каналы либо через те и другие уменьшает диффузию отрицательно заряженных ионов Cl^- внутрь постсинаптического нейрона либо снижает диффузию положительно заряженных ионов K^+ наружу. В любом случае результатом будет поддержание более положительного, чем в норме, мембранного потенциала, что способствует возбуждению.*
3. *Различные изменения внутриклеточного метаболизма постсинаптического нейрона ведут к возбуждению клеточной активности, а в некоторых случаях — к увеличению количества возбуждающих рецепторов или уменьшению количества тормозных рецепторов.*

Торможение

1. *Открытие каналов для ионов Cl^- в мембране постсинаптического нейрона позволяет отрицательно заряженным ионам быстро диффундировать внутрь постсинаптического нейрона, увеличивая таким образом отрицательность внутри него. Это тормозной эффект.*
2. *Увеличение проводимости мембраны для ионов K^+ позволяет положительно заряженным ионам диффундировать наружу, что повышает отрицательность внутри нейрона. Это также является тормозным эффектом.*
3. *Активация ферментов, отвечающих за клеточные метаболические функции, которые увеличивают количество тормозных рецепторов или уменьшают количество возбуждающих синаптических рецепторов.*

ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ В КАЧЕСТВЕ СИНАПТИЧЕСКИХ МЕДИАТОРОВ

К настоящему времени установлено, что более 50 химических веществ функционируют в качестве синаптических медиаторов. Многие из них перечислены в **табл. 46–1** и **46–2**, где представлены две группы синаптических медиаторов. Одна группа включает *низкомолекулярные быстродействующие медиаторы*, другая состоит из *нейропептидных медиаторов*, которые имеют большой молекулярный размер и обычно действуют значительно медленнее.

Именно низкомолекулярные быстродействующие медиаторы вызывают самые быстрые реакции нервной системы, такие как передача сенсорных сигналов к головному мозгу и моторных сигналов к мышцам. Нейропептиды, наоборот, обычно вызывают более длительные эффекты, такие как долговременные изменения количества нейрональных рецепторов, долговременное открытие или закрытие некоторых ионных каналов и, возможно, даже долговременные изменения количества или размера синапсов.

Низкомолекулярные быстродействующие медиаторы

В большинстве случаев низкомолекулярные быстродействующие медиаторы синтезируются в цитозоле пресинаптической терминали и абсорбируются путем активного транспорта в многочисленные везикулы пресинаптической терминали. Затем каждый раз, когда потенциал действия достигает пресинаптической терминали, несколько везикул одновременно выделяют медиатор в синаптическое пространство. Обычно это происходит в течение миллисекунды или менее посредством механизма, о котором гово-

Табл. 46–1

Низкомолекулярные быстродействующие медиаторы

Класс I Ацетилхолин
Класс II: амины Адреналин Норадреналин Гистамин Дофамин Серотонин
Класс III: аминокислоты Аспарат Гамма-аминомасляная кислота Глицин Глутамат
Класс IV Оксид азота

Табл. 46–2

Нейропептидные медленнодействующие медиаторы, или факторы роста

Гипоталамические рилизинг-гормоны Тиреотропин-рилизинг-гормон Лютеотропин-рилизинг-гормон Соматостатин (тормозной фактор гормона роста)
Гипофизарные пептиды α -Меланоцитостимулирующий гормон β -Эндорфин Адренкортикотропный гормон Вазопрессин Гормон роста Лютеинизирующий гормон Окситоцин Прولاктин Тиреотропин
Пептиды, действующие на кишечник и головной мозг Вазоактивный интестинальный полипептид Вещество P Гастрин Глюкагон Инсулин Лей-энкефалин (лейцин энкефалин) Мет-энкефалин (метионин энкефалин) Нейротензин Нейротропный фактор мозгового происхождения Фактор роста нервов Холецистокенин
Из других тканей Ангиотензин II Брадикинин Кальцитонин Карнозин Пептиды сна

рилось ранее. Дальнейшие влияния низкомолекулярных быстродействующих медиаторов на мембранные рецепторы постсинаптического нейрона обычно осуществляются в пределах следующей миллисекунды или даже раньше.

Чаще всего результатом является увеличение либо уменьшение проводимости ионных каналов. Увеличение проводимости для натрия вызывает возбуждение, а увеличение проводимости для калия или хлора ведет к торможению.

Рециркуляция везикул с низкомолекулярными быстродействующими медиаторами. Везикулы, хранящие и высвобождающие низкомолекулярные быстродействующие медиаторы, непрерывно рециркулируют и используются снова и снова. После того как везикулы сливаются с мембраной пресинаптической терминали и открываются, выделяя медиатор, их мембрана сначала становится частью мембраны пресинаптической терминали. Однако через несколько секунд или минут везикулярная часть мембраны инвагинирует внутрь пресинаптической терминали и отщепляется, образуя новую везикулу. Мембрана новой везикулы по-прежнему содержит ферментные белки и белки-переносчики, необходимые

для синтеза и/или концентрирования новых молекул медиатора внутри везикулы.

Ацетилхолин — типичный низкомолекулярный быстродействующий медиатор, синтез и высвобождение которого подчиняются принципам, изложенным ранее.

Ацетилхолин синтезируется в пресинаптической терминали из ацетилкоэнзима А и холина в присутствии фермента *холинацетилтрансферазы*, а затем транспортируется в специфические везикулы. Ацетилхолин после выделения в синаптическое пространство во время передачи сигнала быстро расщепляется на ацетат и холин ферментом *ацетилхолинэстеразой*, который присутствует в протеогликановой сети, заполняющей пространство синаптической щели. Внутри пресинаптической терминали везикулы вступают в повторный цикл; холин активно транспортируется назад в терминаль, чтобы снова использоваться для синтеза нового ацетилхолина.

Характеристики некоторых важных низкомолекулярных быстродействующих медиаторов. *Ацетилхолин* секретируется нейронами во многих областях нервной системы, особенно: (1) терминалями больших пирамидных клеток моторной зоны коры полушарий головного мозга; (2) несколькими разными типами нейронов в базальных ганглиях; (3) мотонейронами, иннервирующими скелетные мышцы; (4) преганглионарными нейронами вегетативной нервной системы; (5) постганглионарными нейронами парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; (6) некоторыми постганглионарными нейронами симпатического отдела вегетативной нервной системы. В большинстве случаев ацетилхолин оказывает возбуждающий эффект, но известно, что в некоторых окончаниях парасимпатических нервов он оказывает тормозной эффект, например торможение сердца блуждающими нервами.

Норадреналин секретируется терминалями многих нейронов, тела которых локализованы в стволе мозга и гипоталамусе. В частности, секретирующие норадреналин нейроны, находящиеся в *голубом пятне* в области моста, посылают нервные волокна к широко распространенным областям головного мозга, помогая контролировать общую активность и психическое состояние, например уровень бодрствования. В большинстве этих областей норадреналин, вероятно, активирует возбуждающие рецепторы, однако в некоторых областях он стимулирует тормозные рецепторы. Норадреналин секретируют и постганглионарные нейроны симпатического отдела вегетативной нервной системы, где он одни органы возбуждает, другие — тормозит.

Дофамин секретируется нейронами, которые берут начало в черном веществе. Эти нейроны связаны главным образом с нейронами полоса-

того тела базальных ганглиев. Эффект дофамина обычно тормозной.

Глицин секретируется в основном в синапсах спинного мозга. Полагают, что глицин всегда действует как тормозной медиатор.

Гамма-аминомасляная кислота секретируется нервными терминалями в спинном мозге, мозжечке, базальных ганглиях и многих областях коры полушарий большого мозга. Полагают, что этот медиатор всегда вызывает торможение.

Глутамат секретируется пресинаптическими терминалями во многих чувствительных путях, входящих в центральную нервную систему, а также во многих областях коры полушарий большого мозга. Глутамат оказывает возбуждающее действие.

Серотонин секретируется нейронами ядер среднего шва ствола мозга, которые проецируются на многие области головного и спинного мозга, особенно на задние рога спинного мозга и гипоталамус. Серотонин действует как ингибитор болевых путей в спинном мозге. Полагают, что он оказывает тормозной эффект в высших уровнях нервной системы, помогая контролировать настроение человека и вызывать сон.

Оксид азота секретируется в основном нервными терминалями в областях головного мозга, которые отвечают за долговременную память. Возможно, в будущем эта медиаторная система поможет объяснить поведенческие функции и механизмы памяти, которые до сих пор не понятны. Оксид азота отличается от других низкомолекулярных быстродействующих медиаторов механизмом образования в пресинаптической терминали и действием на постсинаптический нейрон. Он не синтезируется предварительно и не накапливается в везикулах пресинаптической терминали, как другие медиаторы. Оксид азота не выделяется из везикул, а при необходимости синтезируется практически мгновенно, диффундируя из пресинаптической терминали в течение нескольких секунд к расположенным поблизости постсинаптическим нейронам. В них он обычно не влияет значительно на мембранный потенциал, но изменяет внутриклеточные метаболические функции, которые модифицируют нервную возбудимость в течение нескольких секунд, минут и, вероятно, даже в течение большего времени.

Нейропептиды

Нейропептиды синтезируются иначе, их действие обычно медленное и отличается от действия низкомолекулярных быстродействующих медиаторов. Нейропептиды синтезируются не в цитозоле пресинаптических терминалей, а на рибосомах в теле нервной клетки как составная часть больших молекул белка. После этого молекулы белка входят в пространство внутри эн-

доплазматического ретикулула тела клетки, а затем — в аппарат Гольджи, где происходят два изменения. Во-первых, белок, образующий нейрорепептид, ферментативно расщепляется на более мелкие фрагменты, некоторые из которых являются самим нейрорепептидом либо его предшественниками. Во-вторых, аппарат Гольджи «упаковывает» нейрорепептид в мельчайшие мембранные везикулы, которые выделяются в цитоплазму. Потом везикулы с медиатором транспортируются по всей длине нервных волокон до их кончиков *аксонным транспортом*, причем скорость перемещения низкая (несколько сантиметров в сутки). Наконец, везикулы выделяют свой медиатор в нервных терминалях в ответ на потенциалы действия точно так же, как везикулы с низкомолекулярными быстродействующими медиаторами. Однако в этом случае везикулы подвергаются аутолизу и повторно не используются.

Из-за такого сложного способа образования нейрорепептидов их выделяется обычно гораздо меньше, чем низкомолекулярных быстродействующих медиаторов. Это различие частично компенсируется тем, что действие нейрорепептидов в тысячу и более раз эффективнее действия низкомолекулярных быстродействующих медиаторов.

Другая важная характеристика нейрорепептидов — длительность действия. Примерами могут быть длительное закрытие кальциевых каналов, длительные изменения в метаболическом аппарате клеток, длительные изменения активации или инактивации специфических генов в ядре клетки и/или длительные изменения количества возбуждающих или тормозных рецепторов. Некоторые из этих эффектов длятся дни, а другие, вероятно, месяцы или годы. Наши знания о функциях нейрорепептидов только начинают развиваться.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ НЕЙРОНА

Электрические явления, происходящие при возбуждении нейрона, были изучены в основном на крупных мотонейронах передних рогов спинного мозга, поэтому материал, изложенный в следующих разделах, имеет отношение главным образом к этим нейронам. За исключением количественных различий, то же самое происходит и в других нейронах.

Мембранный потенциал покоя сомы нейрона. На рис. 46–8 изображена сома спинального мотонейрона, мембранный потенциал покоя которой равен примерно -65 мВ. Этот потенциал меньше потенциала -90 мВ, характерного для крупных волокон периферических нервов и скелетных

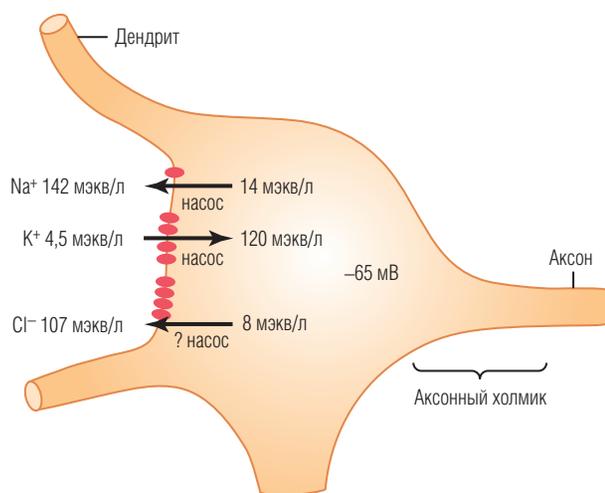


Рис. 46–8

Распределение ионов Na^+ , K^+ и Cl^- по обе стороны мембраны сомы нейрона; происхождение мембранного потенциала сомы нейрона

мышц. Более низкий уровень потенциала покоя важен, поскольку позволяет регулировать возбудимость нейрона путем сдвига мембранного потенциала и в сторону более положительных, и в сторону более отрицательных значений. Так, уменьшение покоя, т.е. сдвиг его в направлении менее отрицательных значений, повышает возбудимость мембраны нейрона, тогда как сдвиг мембранного потенциала в область более отрицательных значений ведет к снижению возбудимости нейрона. Это обуславливает два функциональных состояния нейрона: возбуждение или торможение, что подробно объясняется в следующих разделах.

Разности концентраций ионов по обе стороны мембраны сомы нейрона. На рис. 46–8 указаны разности концентраций для трех ионов — Na^+ , K^+ и Cl^- , наиболее важных для функции нейрона.

Обратите внимание на *высокую концентрацию ионов Na^+ во внеклеточном пространстве* (142 мэкв/л) и *низкую концентрацию внутри нейрона* (14 мэкв/л). Такой градиент концентрации ионов Na^+ связан с наличием мощного натриевого насоса, который постоянно выкачивает ионы Na^+ из нейрона.

Высокую концентрацию ионов K^+ внутри нейрона (120 мэкв/л) и *низкую — во внеклеточной жидкости* (4,5 мэкв/л) обеспечивает калиевый насос, который закачивает калий внутрь.

Согласно рис. 46–8, *концентрация ионов Cl^- во внеклеточной жидкости высокая*, но *внутри нейрона — низкая*. Показано также, что мембрана достаточно проницаема для ионов Cl^- и что, возможно, существует слабый хлорный насос.

До сих пор основной причиной низкой концентрации ионов Cl^- внутри нейрона считается отрицательный заряд нейрона (-65 мВ). Этот отрицательный заряд отталкивает отрицательно заряженные ионы Cl^- , заставляя их выходить через ионные каналы до тех пор, пока концентрация этих ионов внутри не станет намного ниже, чем снаружи.

Трансмембранный потенциал может противостоять движению иона через мембрану, если потенциал имеет соответствующую полярность и величину (см. главы 4, 5). Потенциал, который полностью уравновешивает движение данного иона по градиенту концентрации, называют потенциалом Нернста (или электродвижущей силой) и вычисляют по уравнению Нернста:

$$\text{ЭДС (мВ)} = \frac{61}{z} \times \log \frac{C_i}{C_o},$$

где ЭДС — электродвижущая сила; C_i — концентрация иона внутри клетки; C_o — концентрация иона снаружи клетки; z — электрический заряд иона (например, $+1$ для иона K^+).

Потенциал Нернста будет отрицательным ($-$) для положительных ионов и положительным ($+$) для отрицательных ионов.

Теперь рассчитаем потенциал Нернста для каждого из трех ионов: Na^+ , K^+ и Cl^- .

При градиенте концентрации ионов Na^+ , который показан на рис. 46–8 (142 мэкв/л снаружи и 14 мэкв/л внутри), мембранный потенциал, прекращающий направленное движение данных ионов через натриевые каналы, должен быть равен $+61$ мВ. Однако истинный мембранный потенциал равен -65 мВ, а не $+61$ мВ. Следовательно, те ионы Na^+ , которые просачиваются внутрь клетки, немедленно выкачиваются натриевым насосом назад, т.е. наружу, благодаря чему внутри нейрона поддерживается отрицательный потенциал, равный -65 мВ.

Для ионов K^+ градиент концентрации составляет 120 мэкв/л внутри нейрона и 4,5 мэкв/л снаружи. В этом случае потенциал Нернста равен -86 мВ внутри нейрона, т.е. более отрицательный, чем истинный мембранный потенциал, равный -65 мВ. Следовательно, в связи с высокой внутриклеточной концентрацией калия существует общая тенденция к диффузии ионов K^+ из нейрона наружу, но этому противостоит непрерывное обратное закачивание этих ионов внутрь клетки.

Наконец, градиент концентрации ионов Cl^- (107 мэкв/л снаружи и 8 мэкв/л внутри) дает потенциал Нернста, равный -70 мВ внутри нейрона, что лишь немного отрицательнее истинного мембранного потенциала, равного -65 мВ. Следовательно, есть очень небольшая тенденция движения ионов Cl^- внутрь нейрона, но те не-

многие ионы Cl^- , которые действительно просачиваются внутрь, выходят наружу, вероятно, с помощью активного транспорта, т.е. хлорного насоса.

Запомните эти три потенциала Нернста и направление, в котором разные ионы стремятся диффундировать, поскольку данная информация важна для понимания процессов возбуждения и торможения нейрона при синаптической активации или инактивации ионных каналов.

Однородное распределение электрического потенциала внутри сомы. Сомы нейрона содержат *внутриклеточную жидкость*, представляющую собой раствор электролитов с высокой проводимостью. Кроме того, сома нейрона имеет большой диаметр (10–80 мкм), благодаря чему практически отсутствует сопротивление при проведении электрического тока от одной внутренней части сомы к другой. Следовательно, любое изменение потенциала в каком-либо участке внутри сомы нейрона сразу вызывает почти такое же изменение потенциала во всех других его частях, т.е. до возникновения потенциала действия в нейроне. Эта важная особенность играет главную роль в суммации сигналов, приходящих к нейрону от множества источников (мы увидим это в следующих разделах главы).

Влияние возбуждающих синапсов на мембрану постсинаптического нейрона. На рис. 46–9А показаны нейрон в состоянии покоя и невозбужденная пресинаптическая терминаль, контактирующая с его поверхностью. Мембранный потенциал покоя повсюду в соме равен -65 мВ.

На рис. 46–9Б показана пресинаптическая терминаль, из которой выделился возбуждающий медиатор в пространство между терминалью и мембраной сомы нейрона. Этот медиатор действует на мембранный возбуждающий рецептор, увеличивая *проницаемость мембраны для ионов Na^+* . В связи с большим градиентом концентрации ионов Na^+ и значительной электроотрицательностью внутри нейрона ионы Na^+ быстро диффундируют внутрь клетки.

Быстрый приток положительно заряженных ионов Na^+ внутрь клетки частично нейтрализует отрицательность мембранного потенциала покоя. Так, на рис. 46–9Б мембранный потенциал покоя сдвинулся в положительном направлении от -65 до -45 мВ. Такой положительный сдвиг мембранного потенциала покоя называют *возбуждающим постсинаптическим потенциалом* (ВПСП), поскольку, если этот потенциал значительно сдвигается в положительном направлении, он ведет к возникновению потенциала действия в постсинаптическом нейроне, т.е. к его возбуждению. (В данном случае ВПСП равен $+20$ мВ, т.е. мембранный потенциал стал на 20 мВ более положительным, чем в покое.)

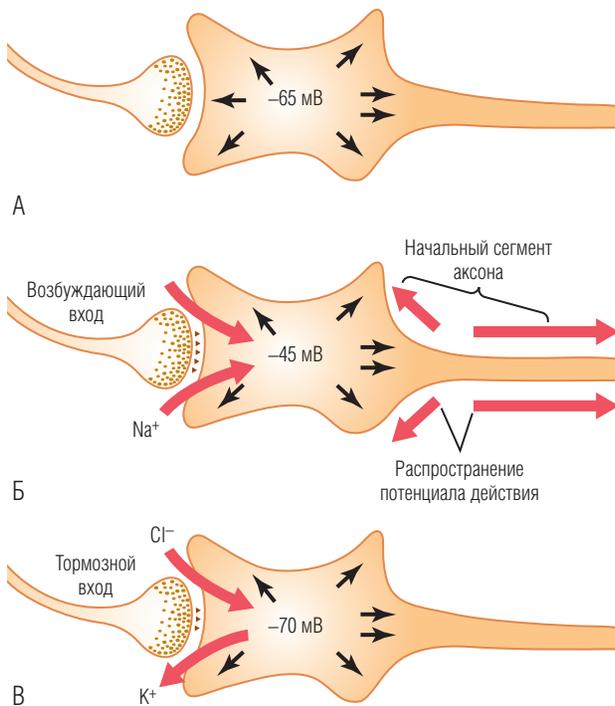


Рис. 46–9

Три состояния нейрона. **(А)** Нейрон в покое с нормальным потенциалом -65 мВ внутри. **(Б)** Нейрон в возбужденном состоянии с менее отрицательным потенциалом (-45 мВ) внутри, обусловленным входом ионов Na^+ . **(В)** Нейрон в состоянии торможения с более отрицательным потенциалом (-70 мВ) внутри, что может быть связано с выходом ионов K^+ , входом ионов Cl^- или с тем и другим. Черные стрелки указывают направления распространения мембранного потенциала внутри нейрона

Одиночный разряд одной пресинаптической терминали никогда не сможет увеличить потенциал нейрона от -65 мВ сразу до -45 мВ . Такой большой сдвиг потенциала требует разряда многих терминалей (примерно 40–80 для обычного спинального мотонейрона) одновременно или в быстрой последовательности. При этом осуществляется процесс, называемый *суммацией* (см. далее).

Генерация потенциалов действия в начальном сегменте аксона, отходящего от тела нейрона. Когда ВПСП сдвигается достаточно сильно в положительном направлении, достигается уровень деполяризации, при котором в нейроне возникает потенциал действия. Однако потенциал действия появляется не в прилежащей к возбуждающим синапсам части мембраны, а в начальном сегменте аксона — в месте перехода сомы нейрона в аксон. Главной причиной этого является относительно небольшое количество потенциал-зависимых натриевых каналов в мембране сомы нейрона, что при ВПСП затрудняет открытие необходимого количества натриевых каналов

для появления потенциала действия. Наоборот, концентрация потенциал-зависимых натриевых каналов в мембране начального сегмента в 7 раз больше, чем в мембране сомы, и, следовательно, этот участок нейрона может генерировать потенциал действия гораздо легче, чем сома. ВПСП, способный вызвать потенциал действия в начальном сегменте аксона, варьирует между $+10$ и $+20 \text{ мВ}$ (по сравнению с $+30$ или $+40 \text{ мВ}$ или более, необходимых для возбуждения сомы).

Сразу после возникновения потенциала действия распространяется по аксону на периферию и обычно также к соме. В некоторых случаях потенциал действия идет и в дендриты, но не во все, поскольку они, как и сома нейрона, имеют очень мало потенциал-зависимых натриевых каналов и, следовательно, часто не могут проводить потенциалы действия. На рис. 46–9Б показано, что порог возбуждения нейрона составляет -45 мВ , т.е. на 20 мВ более положительный, чем потенциал покоя, равный -65 мВ , что соответствует ВПСП $+20 \text{ мВ}$.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ТОРМОЖЕНИИ НЕЙРОНА

Влияние тормозных синапсов на мембрану постсинаптического нейрона. Тормозные синапсы открывают в основном хлорные каналы, что позволяет ионам Cl^- легко проходить через мембрану. Чтобы понять, как тормозные синапсы тормозят постсинаптический нейрон, нужно вспомнить, что мы знаем о потенциале Нернста для ионов Cl^- . Мы рассчитали, что он равен примерно -70 мВ . Этот потенциал отрицательнее, чем мембранный потенциал покоя нейрона, равный -65 мВ . Следовательно, открытие хлорных каналов будет способствовать движению отрицательно заряженных ионов Cl^- из внеклеточной жидкости внутрь. Это сдвигает мембранный потенциал в направлении более отрицательных значений по сравнению с покоем приблизительно до уровня -70 мВ .

Открытие калиевых каналов позволяет положительно заряженным ионам K^+ двигаться наружу, что приводит к большей отрицательности внутри клетки, чем в покое. Таким образом, оба события (вход ионов Cl^- в клетку и выход ионов K^+ из нее) увеличивают степень внутриклеточной отрицательности. Этот процесс называют *гиперполяризацией*. Увеличение отрицательности мембранного потенциала по сравнению с его внутриклеточным уровнем в покое тормозит нейрон, поэтому выход значений отрицательности за пределы исходного мембранного потенциала покоя называют *тормозным постсинаптическим потенциалом* (ТПСП).

На рис. 46–9В показано влияние активации тормозных синапсов, позволяющих ионам Cl^-

входить в клетку и/или ионам K^+ выходить из нее, на мембранный потенциал. При этом он сдвигается от значения -65 мВ до более отрицательного значения -70 мВ. Этот мембранный потенциал на 5 мВ отрицательнее, чем в покое, и, следовательно, проведение нервного сигнала через синапс тормозит ТПСЦ, равный -5 мВ.

Пресинаптическое торможение

Кроме *постсинаптического торможения*, вызываемого тормозными синапсами, действующими на мембране нейрона, часто происходит торможение другого типа, которое развивается на пресинаптических терминалях, прежде чем сигнал достигает синапса. Этот тип торможения называют *пресинаптическим торможением*.

Причина пресинаптического торможения заключается в выделении тормозного медиатора на мембрану пресинаптической терминали, прежде чем осуществится синаптическое проведение. В большинстве случаев тормозным медиатором является гамма-аминомасляная кислота. При этом развивается специфический эффект, связанный с открытием анионных каналов, что позволяет большому количеству ионов Cl^- диффундировать в концевое волокно. Отрицательные заряды этих ионов тормозят синаптическое проведение, нейтрализуя большую часть возбуждающего эффекта положительно заряженных ионов Na^+ , которые также входят в концевые волокна, когда здесь возникает потенциал действия.

Пресинаптическое торможение происходит во многих чувствительных путях нервной системы. Смежные сенсорные волокна часто взаимно тормозят друг друга, что сводит к минимуму боковое распространение и смешивание сигналов в чувствительных путях. Подробнее мы обсудим этот феномен в следующих главах.

Динамика постсинаптических потенциалов

При синаптическом возбуждении мембрана нейрона становится высокопроницаемой для ионов Na^+ в течение $1-2$ мсек. За это короткое время достаточное количество ионов Na^+ быстро диффундирует внутрь постсинаптического мотонейрона и увеличивает его потенциал покоя на несколько милливольт, создавая таким образом ВПСЦ (голубая и зеленая кривые на рис. 46–10). Этот потенциал затем медленно убывает на протяжении следующих 15 мсек (это время требуется для того, чтобы избыточные положительные заряды покинули нейрон и восстановился нормальный мембранный потенциал покоя).

Прямо противоположные процессы происходят при ТПСЦ: тормозной синапс увеличивает проницаемость мембраны для ионов K^+ или Cl^- , или для тех и других, на $1-2$ мсек, что ведет

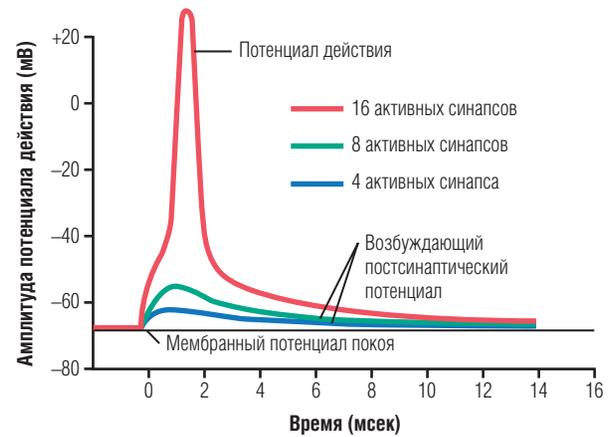


Рис. 46–10

Возбуждающие постсинаптические потенциалы, демонстрирующие, что синхронный разряд небольшого количества синапсов не ведет к возникновению суммированного потенциала, достаточного для появления потенциала действия, тогда как синхронный разряд многих синапсов поднимает суммированный потенциал до пороговой для возбуждения величины, что ведет к возникновению потенциала действия

к увеличению отрицательного значения потенциала внутри нейрона по сравнению с покоем, т.е. формируется ТПСЦ. Этот потенциал также исчезает примерно через 15 мсек.

Другие типы медиаторов могут возбуждать или тормозить постсинаптический нейрон на значительно более длительный период — на сотни миллисекунд или даже несколько секунд, минут или часов. Это особенно справедливо для некоторых пептидных медиаторов.

Пространственная суммация

Возбуждение одной пресинаптической терминали на поверхности нейрона почти никогда не возбуждает его. Это связано с тем, что количество медиатора, выделяемое одной терминалью, обычно достаточно для ВПСЦ, амплитуда которого не более $0,5-1$ мВ (вместо $10-20$ мВ, что в норме необходимо для достижения порога возбуждения).

Однако обычно в одно и то же время стимулируется много пресинаптических терминалей. Даже если эти терминали образуют синапсы в различных частях нейрона, эффекты их влияния могут *суммироваться*, пока нейрон не возбуждится. Как указывалось ранее, изменение потенциала в любой точке внутри сомы вызывает практически такое же изменение потенциала внутри всей сомы. Это происходит в связи с очень высокой электропроводностью внутри большого тела нейрона. Следовательно, каждый из разряжающихся синхронно возбуждающих синапсов сдвигает общий потенциал внутри сомы на $0,5-1,0$ мВ в положительном направлении. Когда

ВПСП становится достаточно большим и достигает *порога возбуждения*, в начальном сегменте аксона спонтанно генерируется потенциал действия (см. **рис. 46–10**). Нижний постсинаптический потенциал на рисунке был вызван стимуляцией 4 синапсов. Следующий, более высокий потенциал был вызван стимуляцией 8 синапсов, а еще более высокий ВПСП был вызван стимуляцией 16 синапсов. В последнем случае был достигнут порог возбуждения, и в аксоне возник потенциал действия.

Эффект суммирования синхронных постсинаптических потенциалов при активации множества терминалей, широко распределенных по поверхности мембраны нейрона, называют *пространственной суммацией*.

Временная суммация

Каждый раз, когда возбуждается пресинаптическая терминаль, выделяемый ею медиатор открывает мембранные каналы не более чем на 1–2 мсек. Однако изменение постсинаптического потенциала длится до 15 мсек после того, как мембранные каналы закрылись. Следовательно, повторное открытие тех же каналов может увеличить постсинаптический потенциал до более высокого уровня, и чем больше частота стимуляции, тем выше становится мембранный потенциал.

Таким образом, последовательные разряды одной пресинаптической терминали при их достаточно высокой частоте могут накладываться один на другой, т.е. суммироваться. Этот тип суммации называют *временной суммацией*.

Одновременная суммация тормозных и возбуждающих постсинаптических потенциалов. Если ТПСР, *увеличивающий* отрицательное значение мембранного потенциала, и ВПСП, *уменьшающий* его отрицательность, возникают в нейроне одновременно, то эти два эффекта могут полностью или частично нейтрализовать друг друга. Так, если нейрон возбуждается под влиянием ВПСП, тормозной сигнал от другого источника часто может снизить постсинаптический потенциал до уровня ниже порогового, выключая таким образом активность нейрона.

Облегчение нейронов

Часто суммированный постсинаптический потенциал является возбуждающим, но не достигает порогового для возбуждения нейрона уровня. В этом случае нейрон называют *облегченным*. Это значит, что его мембранный потенциал ближе к порогу возбуждения, чем в покое, хотя этого уровня еще не достиг. Следовательно, другой возбуждающий сигнал, приходящий к нейрону от какого-либо другого источника, очень легко может возбудить нейрон. Диффузные сигналы

в нервной системе часто действительно облегчают большие группы нейронов, поэтому они могут реагировать быстро и легко на сигналы других источников.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ ФУНКЦИИ ДЕНДРИТОВ

Дендриты обеспечивают большое пространственное поле для возбуждения нейрона. Дендриты спинальных мотонейронов часто распространяются на 500–1000 мкм во всех направлениях от сомы нейрона. Эти дендриты могут получать сигналы от большой области вокруг мотонейрона, что обеспечивает громадные возможности для суммации сигналов от многих отдельных пресинаптических нервных волокон.

От 80 до 95% всех пресинаптических терминалей мотонейронов спинного мозга заканчиваются на дендритах, тогда как на соме нейрона располагаются лишь 5–20%, поэтому большая доля возбуждения обеспечивается сигналами, передаваемыми через дендриты.

Большинство дендритов не проводят потенциалы действия, но проводят сигналы с помощью электротонического проведения. Большинство дендритов не способны проводить потенциалы действия, т.к. их мембраны имеют относительно мало потенциал-зависимых натриевых каналов и порог их возбуждения слишком высок для появления потенциалов действия. Однако проведение сигнала по дендритам к соме может осуществляться *электротонически*. Электротоническое проведение означает непосредственное распространение электрического тока путем проведения ионов в жидкости дендрита, но без генерации потенциалов действия. Стимуляция (или торможение) нейрона этим током имеет особенности, отмеченные далее.

Затухание электротонического проведения в дендритах. На **рис. 46–11** показаны многочисленные возбуждающие и тормозные синапсы, расположенные на дендритах нейрона. На двух дендритах слева возбуждающие эффекты возникают у верхушек; здесь отмечаются высокие уровни ВПСП, о чем свидетельствуют низкие значения отрицательных мембранных потенциалов в области этих синапсов. Однако значительная часть ВПСП теряется, прежде чем он достигает сомы, потому что дендриты длинные, а их мембраны тонкие и отчасти проницаемы для ионов K^+ и Cl^- , что делает возможным утечку электрического тока. Следовательно, прежде чем возбуждающие потенциалы смогут достигнуть сомы, значительная их часть теряется в связи с утечкой через мембрану. Такое уменьшение мембранного потенциала по мере его электротонического распространения вдоль дендритов по направлению

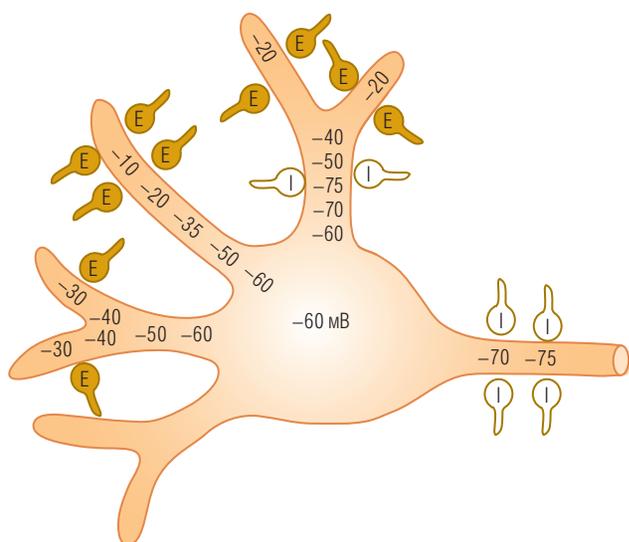


Рис. 46–11

Стимуляция нейрона пресинаптическими терминалями, локализованными на дендритах. Особо отмечено затухание проведения возбуждающих электротонических потенциалов (E) в двух дендритах слева и торможение (I) возбуждающих влияний в дендритах, расположенных в самой верхней части рисунка. Также показан мощный эффект тормозных синапсов в области начального сегмента аксона

к коме называют *проведением с затуханием (декрементом)*.

Чем дальше возбуждающий синапс находится от сомы нейрона, тем больше будет затухание и меньше возбуждающий сигнал, достигающий сомы. Следовательно, синапсы, которые лежат близко к соме, имеют гораздо более выраженное влияние на процессы возбуждения и торможения в нейроне, чем синапсы, лежащие на расстоянии от сомы.

Суммация возбуждения и торможения в дендритах. На рис. 46–11 показано, что самый верхний дендрит находится под влиянием возбуждающих и тормозных синапсов. На верхушке дендрита появляется сильный ВПСП, но ближе к соме есть два тормозных синапса, которые действуют на этот же дендрит. Тормозные синапсы обеспечивают гиперполяризующее действие, которое полностью нивелирует возбуждающий эффект. В результате к соме электротонически проводится небольшое торможение. Следовательно, дендриты могут суммировать ВПСП и ТПСР так же, как сома. На рисунке показаны и несколько тормозных синапсов, расположенных непосредственно на аксонном холмике и начальном сегменте аксона. Такая локализация обеспечивает особенно мощное торможение из-за его прямого влияния на увеличение порога возбуждения в том месте, где в норме генерируется потенциал действия.

ОТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ВОЗБУЖДЕННЫМ СОСТОЯНИЕМ НЕЙРОНА И ЧАСТОТой ИМПУЛЬСАЦИИ

Возбужденное состояние нейрона. Возбужденное состояние нейрона определяется суммой возбуждающих сигналов, поступающих к нейрону. Если возбуждающие сигналы преобладают над тормозными, говорят о *возбужденном состоянии* нейрона. И наоборот, при преобладании тормозных сигналов над возбуждающими говорят о *тормозном состоянии* нейрона.

Если уровень возбужденного состояния нейрона поднимается выше порога возбуждения, нейрон будет разряжаться импульсами до тех пор, пока его возбужденное состояние остается на этом уровне. На рис. 46–12 показаны ответы трех типов нейронов на разные уровни возбуждающего стимула. Обратите внимание, что нейрон 1 имеет низкий порог возбуждения, а нейрон 3 — высокий порог, нейрон 2 имеет самую низкую максимальную частоту импульсной активности, а максимальная частота разрядов нейрона 3 — самая высокая.

Некоторые нейроны центральной нервной системы разряжаются постоянно, т.к. даже нормальное возбужденное состояние этих нейронов выше порогового уровня. Частота импульсации обычно увеличивается при дальнейшем увеличении возбужденного состояния. Частота импульсации может снижаться вплоть до полного прекращения в случае преобладания тормозных влияний на нейрон.

Таким образом, разные нейроны реагируют неодинаково, имеют различные пороги возбуждения и значительно отличаются по максимальной частоте разряда. Несложно понять важность наличия различных нейронов с этими разными

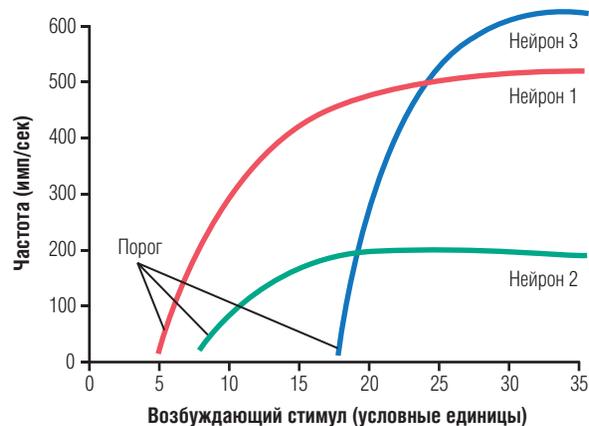


Рис. 46–12

Особенности реагирования разных типов нейронов на разные уровни возбуждающего стимула

особенностями реагирования для выполнения чрезвычайно разнообразных функций нервной системы.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНАПТИЧЕСКОГО ПРОВЕДЕНИЯ

Утомление синаптического проведения. Когда возбуждающие синапсы многократно стимулируются с высокой частотой, частота импульсов, возникающих в постсинаптическом нейроне, сначала очень высокая, но постепенно она снижается в течение следующих миллисекунд или секунд. Это называют *утомлением* синаптического проведения.

Утомление — чрезвычайно важная особенность функции синапсов, т.к. при перевозбуждении нервной системы утомление через некоторое время ведет к потере чрезмерной возбудимости. Утомление, вероятно, главная причина подавления избыточной возбудимости головного мозга во время эпилептического припадка, в результате приступ прекращается. Таким образом, утомление является защитным механизмом от избыточной нервной активности. Это обсуждается при описании реверберирующих нейрональных контуров (см. главу 47).

Механизм утомления связан главным образом с полным или частичным истощением запаса медиатора в пресинаптических терминалах. Возбуждающие терминалы на многих нейронах могут содержать только такое количество возбуждающего медиатора, которое необходимо для вызова около 10 000 потенциалов действия, поэтому при высокой частоте стимуляции медиатор может истощиться в течение нескольких секунд или минут.

Вероятно, частично процесс утомления связан и с действием двух других факторов: (1) прогрессирующей инактивацией многих рецепторов в мембране постсинаптического нейрона; (2) медленным изменением аномальных концентраций ионов в постсинаптическом нейроне.

Влияние ацидоза или алкалоза на синаптическое проведение. Большинство нейронов очень чувствительны к изменениям pH окружающей межклеточной жидкости. Обычно алкалоз значительно увеличивает возбудимость нервной системы. Например, повышение pH артериальной крови от нормальной величины 7,4 до 7,8–8,0 часто вызывает эпилептические приступы из-за повышенной возбудимости некоторых или всех мозговых нейронов.

У человека, предрасположенного к эпилептическим приступам, даже короткий период гипервентиляции, во время которого из крови вымывается двуокись углерода и повышается pH, может спровоцировать эпилептический припадок.

И наоборот, *ацидоз очень угнетает активность нервной системы*: снижение pH от уровня 7,4 до величин ниже 7,0 обычно ведет к коматозному состоянию. Например, при тяжелом диабетическом или уремическом ацидозе практически всегда развивается кома.

Влияние гипоксии на синаптическое проведение. Возбудимость нервных структур во многом зависит от адекватного снабжения кислородом. Прекращение доставки кислорода даже на несколько секунд может привести к полной потере возбудимости в некоторых нейронах. Это наблюдают при временном прерывании мозгового кровотока, в этом случае через 3–7 сек человек теряет сознание.

Влияние лекарств на синаптическое проведение. Среди лекарственных средств многие известны как повышающие возбудимость нейронов, а другие — как снижающие возбудимость. Например, *кофеин, теофиллин и теобромин*, которые содержатся в кофе, чае и коке, соответственно, *повышают* нервную возбудимость, вероятно, путем снижения порога возбуждения нейронов.

Стрихнин — один из самых известных веществ, повышающих возбудимость нейронов. Однако стрихнин не уменьшает порог возбуждения нейронов, а *подавляет действие некоторых обычно тормозных медиаторов*, особенно тормозной эффект глицина в спинном мозге. В результате влияние возбуждающих медиаторов становится преобладающим, что резко повышает возбудимость нейронов. Они начинают генерировать частые разряды, которые сопровождаются развитием сильных тонических мышечных спазмов.

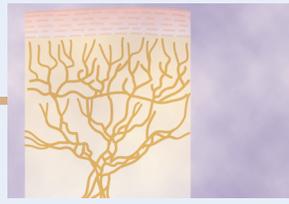
Большинство анестетиков повышают порог возбуждения мембраны нервных клеток, снижая таким образом эффективность синаптического проведения во многих участках нервной системы. Поскольку многие из анестезирующих средств хорошо растворимы в липидах, предполагают, что некоторые из них могут изменять физические свойства мембран нейронов, делая их менее чувствительными к возбуждающим веществам.

Синаптическая задержка. Для передачи нервного сигнала от пресинаптического нейрона к постсинаптическому необходимо некоторое время для следующих процессов: (1) выделения медиатора из пресинаптической терминали; (2) диффузии медиатора к мембране постсинаптического нейрона; (3) действия медиатора на мембранный рецептор; (4) реакции мембранного рецептора, приводящей к увеличению проницаемости мембраны; (5) диффузии натрия внутрь клетки, что ведет к подъему ВПСН до уровня, достаточно высокого для появления потенциала

действия. *Минимальный* промежуток времени, необходимый для осуществления всех этих событий, даже если одновременно стимулируется большое количество возбуждающих синапсов, равен примерно 0,5 мсек. Этот период времени называют *синаптической задержкой*. Нейрофизиологи могут измерить *минимальное* время задержки между залпом импульсов на входе в нейрональный пул и последующим залпом на выходе. На основании измеренного времени задержки можно оценить количество последовательно соединенных нейронов в нейрональном контуре.

Литература

- Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol Rev* 89:121, 2009.
- Ariel P, Ryan TA. New insights into molecular players involved in neurotransmitter release. *Physiology (Bethesda)* 27:15, 2012.
- Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 87:1215, 2007.
- Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci* 15:71, 2014.
- Clarke LE, Barres BA. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci* 14:311, 2013.
- Gassmann M, Bettler B. Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. *Nat Rev Neurosci* 13:380, 2012.
- Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci* 9:331, 2008.
- Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294:1030, 2001.
- Kavalali ET, Jorgensen EM. Visualizing presynaptic function. *Nat Neurosci* 17:10, 2014.
- Kerchner GA, Nicoll RA. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. *Nat Rev Neurosci* 9:813, 2008.
- Klein R. Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. *Nat Neurosci* 12:15, 2009.
- Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW. The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses. *Nat Rev Neurosci* 8:597, 2007.
- O'Rourke NA, Weiler NC, Micheva KD, Smith SJ. Deep molecular diversity of mammalian synapses: why it matters and how to measure it. *Nat Rev Neurosci* 13:365, 2012.
- Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 14:383, 2013.
- Pereda AE. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nat Rev Neurosci* 15:250, 2014.
- Sala C, Segal M. Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. *Physiol Rev* 94:141, 2014.
- Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 287:40224, 2012.
- Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol Rev* 88:769, 2008.
- Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.
- Tyagarajan SK, Fritschy JM. Gephyrin: a master regulator of neuronal function? *Nat Rev Neurosci* 15:141, 2014.
- van den Pol AN. Neuropeptide transmission in brain circuits. *Neuron* 76:98, 2012.



Сенсорные рецепторы и нейрональные контуры для обработки информации

Наше восприятие сигналов внутренней и внешней среды опосредуется сложной системой сенсорных рецепторов, воспринимающих разные стимулы, например прикосновение, звук, свет, боль, холод и тепло. Цель этой главы — обсуждение основных механизмов, с помощью которых рецепторы преобразуют сенсорные стимулы в нервные сигналы, передаваемые затем в центральную нервную систему, где подвергаются обработке.

ТИПЫ СЕНСОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ВОСПРИНИМАЕМЫЕ ИМИ СТИМУЛЫ

В **табл. 47–1** представлена классификация сенсорных рецепторов. Согласно этой классификации, выделяют пять основных типов сенсорных рецепторов: (1) *механорецепторы*, реагирующие на механическое сжатие или растяжение самого рецептора или смежных с ним тканей; (2) *терморецепторы*, воспринимающие изменения температуры: одни терморецепторы реагируют на холод, другие — на тепло; (3) *ноцицепторы* (болевые рецепторы), реагирующие на поврежденные ткани независимо от природы повреждения (физической или химической); (4) *электромагнитные рецепторы*, воспринимающие свет на сетчатке глаза; (5) *хеморецепторы*, которые реагируют на вкус во рту, запах в носу, уровень кислорода в артериальной крови, осмоляльность жидкостей тела, концентрацию двуокиси углерода и, возможно, на другие химические факторы.

В этой главе мы обсудим функцию нескольких типов рецепторов, прежде всего периферических механорецепторов, для иллюстрации некоторых общих принципов работы рецепторов. Другие рецепторы обсуждаются в главах, посвященных соответствующим сенсорным системам, в составе которых они функционируют.

На **рис. 47–1** показаны некоторые механорецепторы, расположенные в коже или глубоких тканях тела.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СЕНСОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Прежде всего необходимо ответить на вопрос: почему разные сенсорные рецепторы реагируют на различные типы стимулов? Ответ: рецепторы имеют *специфическую чувствительность*. Это значит, что каждый тип сенсорного рецептора высокочувствителен к определенному типу стимула, для восприятия которого он предназначен, и практически нечувствителен к другим типам стимулов. Так, палочки и колбочки глаза высокочувствительны к свету, но почти не реагируют на изменения температуры, давления на глазные яблоки и химических показателей крови. Осморекторы супраоптических ядер гипоталамуса обнаруживают самые незначительные изменения осмоляльности внеклеточных жидкостей тела, но пока неизвестны случаи их реакции на звук. Наконец, рецепторы боли в коже почти никогда не стимулируются обычным прикосновением к коже или давлением на нее, но реагируют очень активно в тот момент, когда осязательные стимулы становятся достаточно сильными, чтобы повредить ткани.

Модальность ощущения и принцип меченой линии

Отличительную особенность каждого из переживаемых нами ощущений (боль, прикосновение, свет, звук и т.д.) называют *модальностью ощущения*. Однако, хотя модальности ощущений различны, нервные волокна передают только импульсы. Справедлив вопрос: как возбуждение разных нервных волокон ведет к развитию ощущений различной модальности?

Табл. 47–1

Классификация сенсорных рецепторов

Механорецепторы
Тактильная чувствительность кожи (эпидермис и дерма)
Свободные нервные окончания
Рецепторы с расширенным кончиком
• диски Меркеля
• несколько других вариантов
Рецепторы в виде веточки
• окончания Руффини
Инкапсулированные окончания
• тельца Мейснера
• тельца Краузе
Волосные рецепторы
Чувствительность глубоких тканей
Свободные нервные окончания
Рецепторы с расширенным кончиком
Рецепторы в виде веточки
• окончания Руффини
Инкапсулированные рецепторы
• тельца Пачини
• несколько других вариантов
Мышечные рецепторы
• мышечные веретена
• сухожильный орган Гольджи
Слух
Слуховые рецепторы улитки
Равновесие
Вестибулярные рецепторы
Артериальное давление
Барорецепторы каротидных синусов и аорты
Терморепцепторы
Холод
Холодовые рецепторы
Тепло
Тепловые рецепторы
Ноцицепторы
Боль
Свободные нервные окончания
Электромагнитные рецепторы
Зрение
Палочки
Колбочки
Хеморецепторы
Вкус
Рецепторы вкусовых почек
Запах
Рецепторы обонятельного эпителия
Кислород в артериальной крови
Рецепторы аортальных и каротидных телец
Осмоляльность
Нейроны в супраоптических ядрах или около них
Двуокись углерода в крови
Рецепторы у поверхности продолговатого мозга и в аортальных и каротидных тельцах
Глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты в крови
Рецепторы гипоталамуса

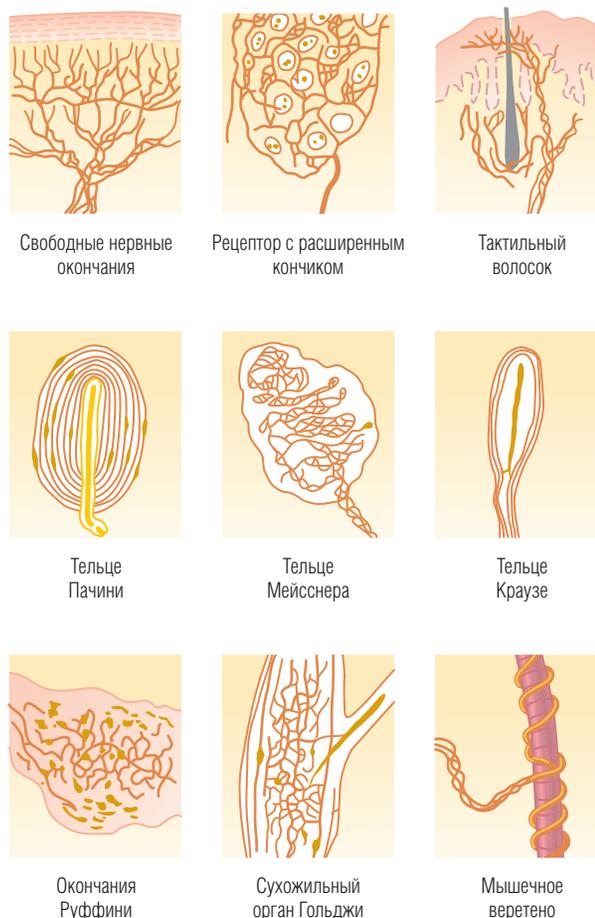


Рис. 47–1

Некоторые типы соматических рецепторов

возбуждение. Например, если раздражается болевое волокно, человек чувствует боль независимо от того, стимул какого типа возбуждает волокно. Это может быть электрическое раздражение самого волокна, его перегревание, стимуляция болевого рецептора при повреждении клеток тканей. Во всех этих случаях человек почувствует боль.

Аналогично, если тактильное волокно активируется электрической стимуляцией тактильного рецептора либо любым другим способом, человек чувствует прикосновение, поскольку по тактильным волокнам информация достигает определенных чувствительных областей головного мозга. Точно так же волокна от сетчатки глаза оканчиваются в зрительных областях головного мозга, слуховые пути от уха оканчиваются в слуховых областях, а температурные пути — в температурных областях.

Таким образом, специфичность нервных путей способствует развитию ощущений только одной модальности. Эту особенность называют *принципом меченой линии*.

Ответ заключается в том, что каждый чувствительный путь заканчивается в определенном участке центральной нервной системы и тип ощущения, испытываемого при стимуляции нервного волокна, определяется тем участком нервной системы, к которому приходит

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ СЕНСОРНЫХ СТИМУЛОВ В НЕРВНЫЕ ИМПУЛЬСЫ

МЕСТНЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ТОКИ В НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ И РЕЦЕПТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Все сенсорные рецепторы имеют одну общую особенность. Независимо от типа стимула, возбуждающего рецептор, непосредственным результатом действия стимула является изменение мембранного потенциала рецептора. Это изменение называют *рецепторным потенциалом*.

Механизмы возникновения рецепторных потенциалов. В разных рецепторах появление потенциала может быть вызвано одним из нескольких способов: (1) механической деформацией рецептора, ведущей к растяжению мембраны и открытию ионных каналов; (2) воздействием химического вещества на мембрану, в результате также открываются ионные каналы; (3) изменением температуры в области мембраны рецептора, что меняет ее проницаемость; (4) влиянием электромагнитного излучения, например света на рецепторы сетчатки глаза, что прямо или косвенно изменяет свойства ионных каналов мембраны. Эти четыре способа касаются всех сенсорных рецепторов. Во всех случаях основной причиной изменения мембранного потенциала является изменение проницаемости мембраны рецептора для ионов, которые в результате более или менее легко диффундируют через мембрану, изменяя *трансмембранный потенциал*.

Максимальная амплитуда рецепторного потенциала. Для большинства сенсорных рецепторов максимальная амплитуда их потенциалов составляет около 100 мВ, однако такого уровня рецепторный потенциал достигает лишь при чрезвычайной интенсивности сенсорного стимула. Известно, что эта же величина мембранного потенциала регистрируется при возникновении потенциала действия и соответствует максимальной проницаемости мембраны для ионов натрия (Na^+).

Отношение между рецепторным потенциалом и потенциалами действия. Как показано на **рис. 47–2**, когда амплитуда рецепторного потенциала поднимается выше *порога* возбуждения нервного волокна, связанного с рецептором, в волокне возникают потенциалы действия. При этом чем выше рецепторный потенциал порогового уровня, тем выше *частота потенциалов действия*.

РЕЦЕПТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТЕЛЬЦА ПАЧИНИ

На **рис. 47–1** видно, что тельце Пачини имеет центральное нервное волокно, проходящее че-

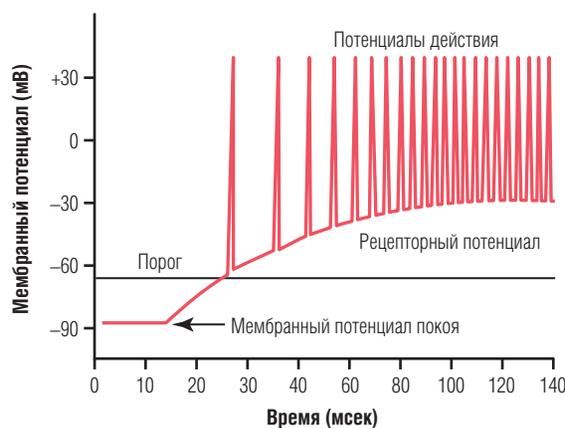


Рис. 47–2

Типичные отношения между амплитудой рецепторного потенциала и частотой потенциалов действия при повышении рецепторного потенциала выше порогового уровня

рез его сердцевину. Волокно окружено капсулой, состоящей из многочисленных концентрических слоев, поэтому давление в любой точке с внешней стороны тельца растягивает или каким-либо другим образом деформирует центральное волокно.

На **рис. 47–3** показано центральное волокно тельца Пачини после удаления всех слоев капсулы, кроме одного. Концевая часть центрального волокна, расположенная внутри капсулы, не покрыта миелином, однако непосредственно перед выходом из капсулы волокно становится миелинизированным (миелиновая оболочка показана синим), и таким образом входит в состав периферического чувствительного нерва.

На рисунке также показан механизм возникновения рецепторного потенциала в тельце Пачини. Обратите внимание на небольшую область в концевой части волокна, деформирован-

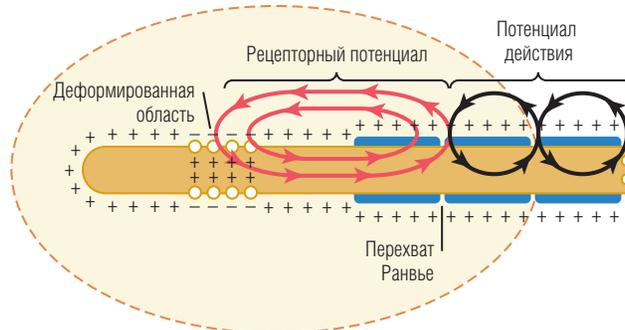


Рис. 47–3

Возбуждение чувствительного нерва (черные стрелки) при развитии рецепторного потенциала (красные стрелки) в тельце Пачини [Loëwenstein WR. Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961]

ную давлением на тельце. В ответ на деформацию открылись ионные каналы, через которые положительно заряженные ионы натрия диффундируют внутрь волокна. Это сдвигает мембранный потенциал волокна в положительную сторону, что и является *рецепторным потенциалом*. Это вызывает появление *локального кругового тока*, который распространяется вдоль нервного волокна. Когда этот локальный ток деполяризует мембрану волокна в области первого перехвата Ранвье, распространяются типичные потенциалы действия, которые проводятся вдоль нервного волокна к центральной нервной системе.

Отношение между интенсивностью стимула и рецепторным потенциалом. На рис. 47–4 показано изменение амплитуды рецепторного потенциала, которое отмечается в условиях эксперимента при постепенном усилении механического давления (увеличении силы стимула) в области сердцевинки тельца Пачини. Видно, что сначала амплитуда рецепторного потенциала быстро увеличивается, но по мере нарастания силы стимула прирост рецепторного потенциала постепенно замедляется.

В свою очередь, почти пропорционально увеличению амплитуды рецепторного потенциала возрастает *частота потенциалов действия*, передаваемых от сенсорных рецепторов. Сопоставив эту закономерность с данными, представленными на рис. 47–4, можно понять, что при очень интенсивной стимуляции рецептора прирост частоты потенциалов действия постепенно

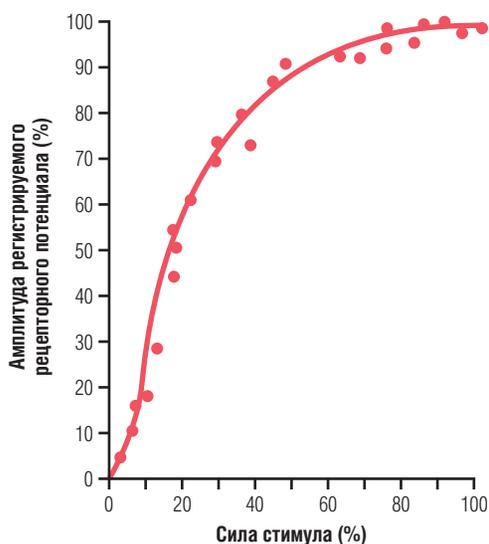


Рис. 47–4

Отношение между амплитудой рецепторного потенциала и силой механического стимула, приложенного к тельцу Пачини [Loëwenstein WR. Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961]

снижается. Это чрезвычайно важное свойство, которым обладают почти все сенсорные рецепторы. Оно позволяет рецептору быть чувствительным к очень слабой сенсорной стимуляции и не достигать максимальной активности до тех пор, пока сенсорная стимуляция не станет чрезмерной. Благодаря этому свойству диапазон реакций сенсорных рецепторов исключительно велик: от очень слабой активности до очень интенсивной.

АДАПТАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ

Другой особенностью всех сенсорных рецепторов является их способность частично либо полностью *адаптироваться* к любому постоянному стимулу после некоторого периода его действия. Так, при использовании постоянного сенсорного стимула рецептор сначала реагирует высокой частотой импульсации в чувствительном нерве, затем частота импульсов постепенно снижается вплоть до очень низкой частоты или генерация потенциалов действия полностью прекращается. На рис. 47–5 продемонстрирована типичная адаптация некоторых рецепторов. Видно, что тельце Пачини адаптируется очень быстро, волосяные рецепторы — приблизительно в течение секунды, тогда как некоторые рецепторы суставов и мышечные веретена адаптируются медленно.

Кроме того, некоторые сенсорные рецепторы адаптируются в гораздо большей степени, чем другие. Например, тельца Пачини адаптируются до полного прекращения реакции в пределах нескольких сотых долей секунды, а рецепторы в основании волос полностью адаптируются в течение секунды или более. Все другие *механорецепторы* также адаптируются, вероятно, прак-

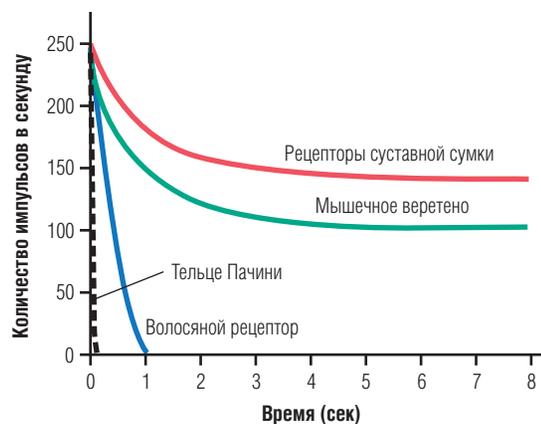


Рис. 47–5

Адаптация разных типов рецепторов; показана быстрая адаптация одних рецепторов и медленная адаптация других

тически полностью, однако некоторым для этого требуются часы или дни, поэтому их называют *неадаптирующимися рецепторами*. Самый длительный период для почти полной адаптации механорецепторов (из измеренных) составляет примерно 2 сут, что является характерным временем адаптации многих барорецепторов сонной артерии и аорты. Однако некоторые физиологи считают, что данные специализированные барорецепторы никогда не адаптируются полностью. Отдельные немеханорецепторы, например хеморецепторы и болевые рецепторы, вероятно, также не адаптируются полностью.

Механизмы адаптации рецепторов. Механизм адаптации, как и появление рецепторного потенциала, является индивидуальной особенностью каждого типа рецептора. Например, палочки и колбочки в глазу адаптируются путем изменения концентрации светочувствительных пигментов (см. главу 51).

Среди механорецепторов наиболее детально изученным рецептором является тельце Пачини. В нем адаптация осуществляется двумя способами. Во-первых, тельце Пачини является вязкоупругой структурой, поэтому, когда к одной стороне тельца внезапно прикладывается деформирующая сила, она сразу же передается вязким компонентам тельца к той же стороне центрального нервного волокна, вызывая появление рецепторного потенциала. Однако в течение нескольких сотых долей секунды жидкость внутри тельца перераспределяется так, что рецепторный потенциал больше не возникает. Таким образом, рецепторный потенциал появляется в начале компрессии, но в течение доли секунды исчезает, даже если компрессия продолжается.

Второй, гораздо более медленный механизм адаптации тельца Пачини является результатом так называемой *аккомодации* и развивается непосредственно в нервном волокне. Таким образом, если по какой-либо причине деформация волокна внутри капсулы будет продолжаться, сама концевая часть нервного волокна постепенно становится аккомодированной к стимулу. Вероятно, это связано с прогрессирующей инактивацией натриевых каналов в мембране нервной клетки. Это значит, что ток ионов натрия через эти каналы заставляет их постепенно закрываться. Данный эффект, возможно, характерен для всех или большинства натриевых каналов клеточных мембран (см. главу 5).

По-видимому, эти два основных механизма адаптации применимы и к другим типам механорецепторов. Таким образом, адаптация отчасти является результатом перестройки, возникающих в структуре самого рецептора, но частично она связана и с аккомодацией электрического типа в концевой части нервного волокна.

Медленноадаптирующиеся рецепторы воспринимают силу постоянно действующего стимула. Медленноадаптирующиеся рецепторы продолжают передавать импульсы в головной мозг на протяжении всего времени, пока действует стимул (по крайней мере в течение многих минут или часов). Следовательно, эти рецепторы постоянно информируют головной мозг о положении тела и его связи с окружающей средой. Например, импульсы от мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи позволяют нервной системе в любой момент знать, как сокращаются мышцы и какова нагрузка на сухожилия.

К другим медленноадаптирующимся рецепторам относят: (1) рецепторы макул в вестибулярном аппарате; (2) болевые рецепторы; (3) артериальные барорецепторы; (4) хеморецепторы каротидных и аортальных телец.

Поскольку медленноадаптирующиеся рецепторы могут передавать информацию в течение многих часов или даже дней, их называют *тоническими рецепторами*.

Быстроадаптирующиеся рецепторы реагируют на изменение силы стимула. Быстроадаптирующиеся рецепторы не могут использоваться для передачи непрерывного сигнала, т.к. активируются только при изменении силы стимула. Однако если изменение действительно имеет место, они реагируют очень сильно. В связи с этим такие рецепторы называют *скоростными, динамическими* или *фазовыми* рецепторами. В случае телец Пачини внезапное давление, приложенное к ткани, возбуждает этот рецептор в течение нескольких миллисекунд, затем возбуждение прекращается, несмотря на то что давление продолжается. Однако позднее, в момент прекращения давления, рецептор снова сигнализирует. Другими словами, такой рецептор, как тельце Пачини, чрезвычайно важен для оповещения нервной системы о быстрых деформациях ткани, но он бесполезен для передачи информации о текущем стабильном состоянии организма.

Прогнозирующая функция скоростных рецепторов. Если известно, с какой скоростью происходит изменение состояния организма, можно предсказать, каково будет это состояние через несколько секунд или даже минут. Например, когда человек бежит по кругу, рецепторы полукружных каналов вестибулярного аппарата определяют начальную скорость поворота головы. Используя данную информацию, соответствующий нервный аппарат может предсказать, как сильно человек повернется в течение следующих 2 сек, и *заблаговременно* отрегулировать движение ног, чтобы не было потери равновесия. Аналогично рецепторы, расположенные в суставах или рядом с ними, помогают определять скорость движений разных частей тела.

Например, когда человек бежит, информация от скоростных суставных рецепторов позволяет нервной системе предсказывать, где будут ноги в каждый определенный момент. Следовательно, из двигательных центров могут быть переданы соответствующие сигналы к мышцам ног с целью упреждающей коррекции положения тела для исключения падения. Потеря предсказывающей функции лишает человека возможности бегать.

Нервные волокна, передающие различные типы сигналов, и их физиологическая классификация

Некоторые сигналы должны передаваться в центральную нервную систему или от нее чрезвычайно быстро, иначе информация будет бесполезной. Примером являются сенсорные сигналы, информирующие мозг о положении ног в любую долю секунды во время бега. С другой стороны, иная сенсорная информация, например сигнализация о длительной ноющей боли, не нуждается в быстрой передаче. В таких случаях для передачи сигналов достаточно медленнопроводящих волокон. Как показано на рис. 47–6, размеры всех нервных волокон находятся в диапазоне от 0,5 до 20 мкм в диаметре, и чем больше диаметр, тем больше скорость проведения. Диапазон скоростей проведения — между 0,5 и 120 м/сек.

Общая классификация нервных волокон. На рис. 47–6 представлены общая и сенсорная классификации разных типов нервных волокон. В общей классификации волокна разделены на типы А и С, а волокна типа А далее подразделяют на подтипы α , β , γ и δ .

К волокнам типа А относят толстые и среднего размера *миелинизированные* волокна спинальных нервов. Волокна типа С — тонкие *немиелинизированные* медленнопроводящие нервные волокна. К ним относятся свыше 50% сенсорных волокон в большинстве периферических нервов, а также все постганглионарные волокна вегетативной нервной системы.

На рис. 47–6 указаны также размеры, скорости проведения и функции различных типов нервных волокон. Некоторые толстые миелинизированные волокна могут передавать импульсы со скоростью до 120 м/сек, т.е. по таким волокнам импульс за 1 сек преодолевает расстояние больше длины футбольного поля. Самые тонкие волокна передают импульсы очень медленно, со скоростью до 0,5 м/сек. Такая скорость предполагает, что для проведения по ним импульсов от большого пальца ноги до спинного мозга требуется примерно 2 сек.

Альтернативная классификация, используемая в сенсорной физиологии. Существуют определенные методы регистрации, позволяющие разделить волокна типа А α на две группы. Однако с помощью этих методов трудно различить волокна А β и А γ , поэтому в сенсорной физиологии часто используют следующую классификацию.

Группа IА. Нервные волокна от аннулоspirальных окончаний мышечных веретен (в сред-

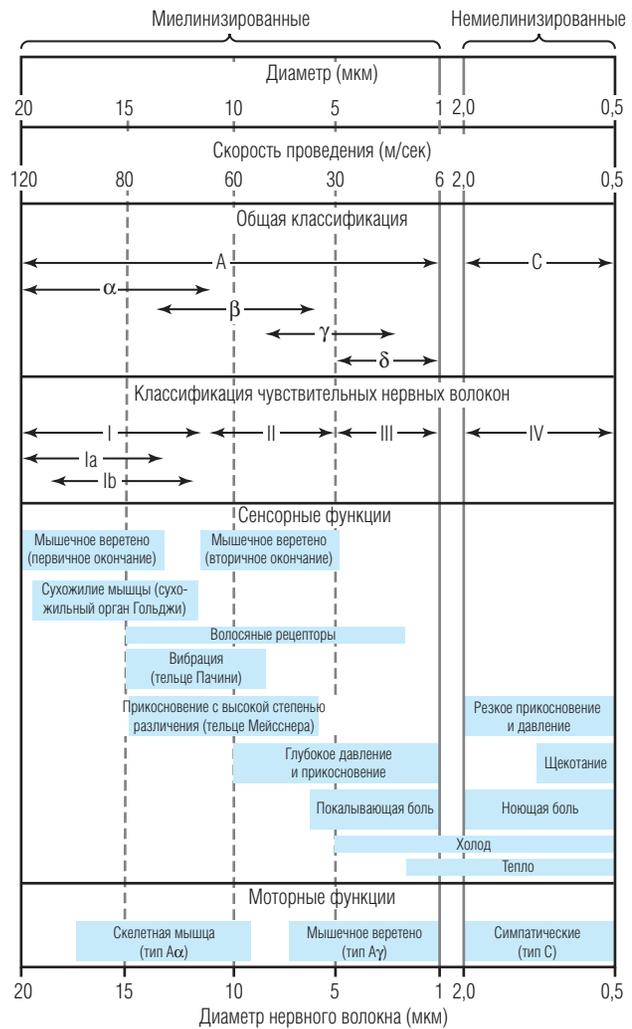


Рис. 47–6

Физиологическая классификация и функции нервных волокон

нем около 17 мкм в диаметре; в общей классификации относят к волокнам типа А α).

Группа IВ. Нервные волокна от сухожильных органов Гольджи (в среднем около 16 мкм в диаметре; в общей классификации относят к волокнам типа А α).

Группа II. Нервные волокна от большинства различных кожных осзательных рецепторов и от мышечных веретен (в среднем около 8 мкм в диаметре; в общей классификации относят к волокнам типа А β и А γ).

Группа III. Нервные волокна, несущие информацию, связанную с ощущениями температуры, грубых прикосновений и покалывающей боли (в среднем около 3 мкм в диаметре; в общей классификации относят к волокнам типа А δ).

Группа IV. Немиелинизированные волокна, несущие информацию, связанную с ощущениями боли, зуда, температуры и грубых прикосновений (0,5–2 мкм в диаметре; в общей классификации относят к волокнам типа С).

ПЕРЕДАЧА СИГНАЛОВ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В НЕРВНЫХ ПУТЯХ

Одной из важных характеристик любого сигнала является его сила, например интенсивность боли. Информация о силе сигнала может передаваться путем увеличения количества возбужденных волокон или частоты потенциалов действия в каждом волокне. Данные два механизма называют, соответственно, *пространственной* и *временной* суммацией.

Пространственная суммация. На рис. 47–7 проиллюстрирована *пространственная суммация*, в результате которой увеличение силы сигнала передается за счет вовлечения в передачу сигнала все большего количества сенсорных волокон. На рисунке показан кусочек кожи, иннервированный большим количеством болевых волокон. Каждое из них разветвляется и образует сотни мельчайших *свободных нервных окончаний*, которые являются болевыми рецепторами. Совокупность таких рецепторов, сформированная одним болевым волокном, часто охватывает область кожи размером до 5 см в диаметре. Эту область называют *рецепторным полем* данного волокна. Количество окончаний в центре поля велико, но уменьшается к периферии. Развет-

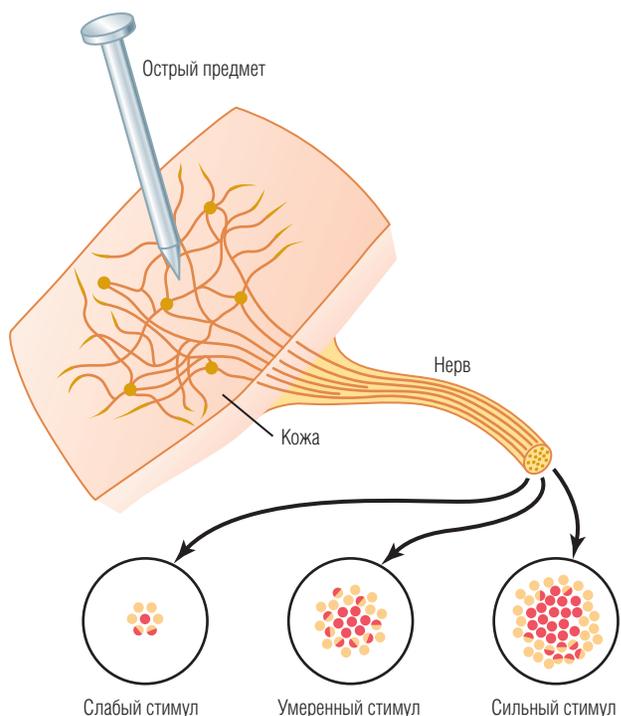


Рис. 47–7

Особенности возбуждения болевых волокон в нерве, отходящем от области кожи, уколотой острым предметом. Это пример пространственной суммации

вления разных болевых волокон частично перекрываются, поэтому укол кожи острым предметом одновременно стимулирует окончания многих волокон. Поскольку количество свободных окончаний отдельного болевого волокна в середине его рецепторного поля намного больше, чем на периферии, укол острым предметом в центре поля стимулирует это волокно в гораздо большей степени, чем такой же укол на периферии.

В нижней части рис. 47–7 представлены три схемы поперечного сечения пучка нервных волокон, которые иннервируют участок кожи. Слева показан эффект слабого стимула, который сильно стимулирует только одно волокно в середине пучка (полностью красного цвета), тогда как смежные волокна стимулируются слабо (наполовину окрашены красным цветом). Другие две схемы поперечного сечения нерва демонстрируют эффекты умеренного и сильного стимулов, которые проявляются увеличением количества стимулируемых волокон. Таким образом, более сильные сигналы вовлекают в процесс передачи информации все большее количество волокон. Этот процесс называют *пространственной суммацией*.

Временная суммация. Вторым способом передачи сигналов возрастающей силы является увеличение *частоты* нервных импульсов в каждом волокне, что называют *временной суммацией*. На рис. 47–8 показан пример временной суммации, причем в верхней части рисунка представлена меняющаяся сила сигнала, в нижней части — импульсная активность нервного волокна.

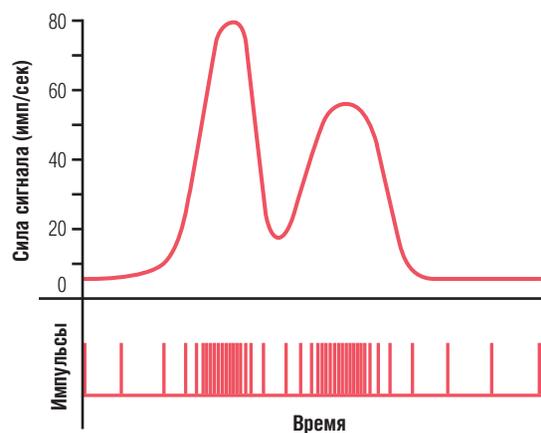


Рис. 47–8

Передача информации о силе сигнала путем изменения частоты нервных импульсов. Показаны сила сигнала (вверху) и одиночные нервные импульсы (внизу). Это пример временной суммации

ПЕРЕДАЧА И ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ В НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПУЛАХ

Центральная нервная система включает от нескольких тысяч до нескольких миллионов *нейрональных пулов* (групп нейронов). Некоторые из них содержат совсем немного нейронов, а в составе других пулов нейронов огромное количество. Например, всю кору полушарий большого мозга можно представить как один большой нейрональный пул. К нейрональным пулам также относят базальные ганглии и специфические ядра таламуса, мозжечка, среднего мозга, моста и продолговатого мозга. Кроме того, все серое вещество задних рогов спинного мозга можно рассматривать как один длинный нейрональный пул.

Каждый нейрональный пул имеет собственную особую организацию, которая определяет уникальный для него способ обработки сигналов, позволяя всей совокупности пулов выполнять множество функций нервной системы. Однако, несмотря на функциональные различия, нейрональные пулы имеют много общих принципов функционирования.

ПЕРЕДАЧА СИГНАЛОВ ПО НЕЙРОНАЛЬНЫМ ПУЛАМ

Организация нейронов. На **рис. 47–9** схематически представлены несколько нейронов с их входом (слева) и выходом (справа). Каждое входящее в нейрональный пул волокно делится на сотни и тысячи терминалей, формирующих синаптические связи с дендритами или телами нервных клеток пула. Дендриты также ветвятся и распространяются на сотни и тысячи микрометров в области пула.

Совокупность нейронов, которые иннервируются входящим в пул одиночным нервным волокном, называют *полем влияния* (распределения) этого волокна. На **рис. 47–9** видно, что наибольшее количество терминалей каждого входящего волокна лежит на ближайшем нейроне в поле влияния, а на более отдаленных нейронах количество терминалей постепенно снижается.

Сверхпороговые и подпороговые стимулы, возбуждение и облегчение. Как обсуждалось в **главе 46**, стимуляция отдельной возбуждающей пресинаптической терминали почти никогда не вызывает потенциалов действия в постсинаптическом нейроне. Для возбуждения нейрона нужно, чтобы большое число терминалей входа возбудились почти одновременно или многочисленные последовательные потенциалы действия пришли к нейрону по каждой терминали. Предположим, для возбуждения любого из нейронов, представленных на **рис. 47–9**, почти одновременно долж-

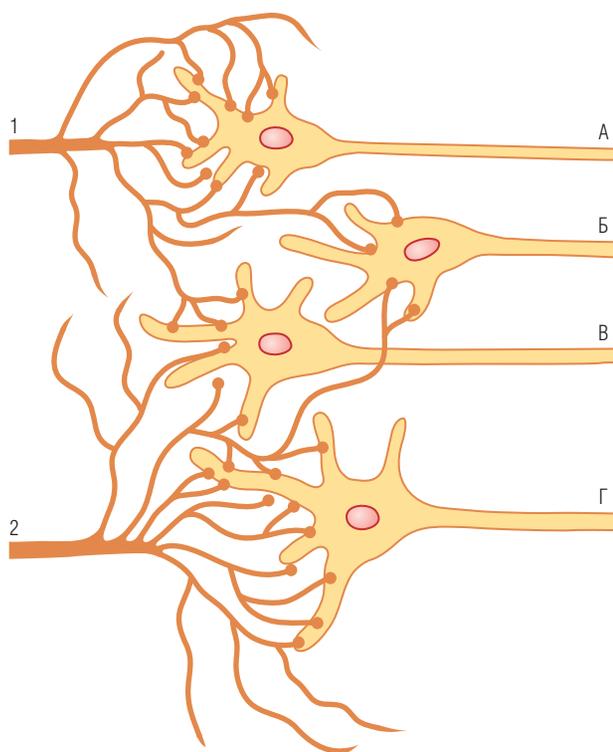


Рис. 47–9

Организация нейронального пула. 1 и 2 – входящие нервные волокна; А, Б, В, Г – нейроны

ны возбудиться шесть терминалей. Обратите внимание, что *входящее волокно 1* имеет достаточное количество терминалей для возбуждения *нейрона А*. В этом случае говорят, что стимул от входящего волокна 1 к этому нейрону является *возбуждающим*, или *сверхпороговым*, стимулом, потому что он деполяризует мембрану постсинаптического нейрона до уровня, выше необходимого для возбуждения порога.

Входящее волокно 1 также имеет терминали на *нейронах Б и В*, но их недостаточно для возбуждения этих нейронов. Тем не менее стимуляция терминалей ведет к повышению возбудимости нейронов Б и В, т.е. возрастает вероятность их возбуждения сигналами, поступающими к ним по другим нервным входам. В связи с этим говорят, что стимулы от *входящего волокна 1* для нейронов Б и В являются *облегчающими*, или *подпороговыми*, а сами нейроны в данном случае называют *облегченными*.

Аналогично стимул от *входа 2* для *нейрона Г* является сверхпороговым, а для *нейронов Б и В* его стимулы подпороговые, но облегчающие.

На **рис. 47–9** представлен весьма упрощенный вариант нейронального пула, т.к. каждое входящее нервное волокно обычно посылает огромное количество разветвляющихся терминалей к сотням и тысячам нейронов в поле влияния, как показано на **рис. 47–10**. В центральной части по-



Рис. 47–10

Возбуждаемая и облегчаемая зоны нейронального пула

ля, обозначенной на рисунке пунктиром, все нейроны стимулируются входящим волокном. Эту часть нейронального пула называют *зоной разряда входящего волокна* (или *возбуждаемой зоной*). Для нейронов за пределами этой зоны влияние данного волокна является облегчающим, поэтому эту часть поля называют *облегчаемой зоной*.

Торможение нейронального пула. Некоторые из входящих волокон не возбуждают, а тормозят нейроны. Такое действие противоположно облегчению. Всю область, которая охвачена тормозными окончаниями, называют *тормозной зоной*. Степень торможения в центре этой зоны сильно выражена из-за большого количества терминалей в центре и постепенно снижается по направлению к краям зоны.

Дивергенция сигналов

Дивергенция — это усиление слабых стимулов, поступающих в нейрональный пул, с целью возбуждения гораздо большего количества нервных волокон, покидающих пул. Существует два основных типа дивергенции, функциональная роль которых различна.

На рис. 47–11А показана *дивергенция в пределах одного тракта*, при которой происходит распространение входящего сигнала на все большее количество нейронов по мере того, как сигнал идет по последовательному ряду нейронов. Такой тип дивергенции характерен для кортико-спинального тракта, управляющего скелетными мышцами. При этом одна большая пирамидная клетка в двигательной области коры полушарий большого мозга при чрезвычайно облегченных условиях способна возбудить до 10 000 мышечных волокон.

Второй тип дивергенции (см. рис. 47–11Б) — *дивергенция в пределах нескольких трактов*. В данном случае сигнал передается от нейронального пула в двух направлениях. Например, информация, передаваемая в восходящем направлении по задним столбам спинного мозга, в нижней части головного мозга идет в две области: (1) в мозжечок; (2) к таламусу и коре полушарий большого мозга. Аналогично в таламусе почти

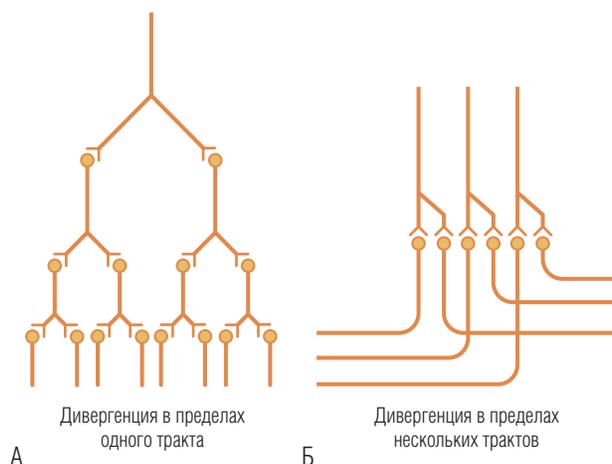


Рис. 47–11

Дивергенция в нервных путях. (А) Дивергенция в пределах одного тракта, способствующая расширению зоны действия сигнала. (Б) Дивергенция в пределах нескольких трактов, что обеспечивает возможность передачи сигнала к различным областям

вся сенсорная информация передается одновременно в еще более глубокие структуры самого таламуса и различные области коры полушарий большого мозга.

Конвергенция сигналов

Конвергенция — это объединение сигналов множества входов на одном нейроне. На рис. 47–12А изображена *конвергенция сигналов*, исходящих из одного источника. Это значит, что многочисленные терминали нервных волокон заканчиваются на одном нейроне. Данный тип конвергенции важен, поскольку нейроны почти никогда не возбуждаются потенциалом действия одной входящей терминали. Однако потенциалы действия многих терминалей, конвергиру-

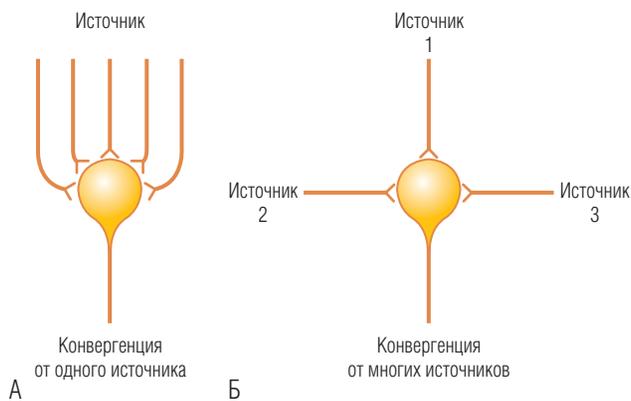


Рис. 47–12

Конвергенция многочисленных нервных волокон на одном нейроне. (А) Множественные входы от одного источника. (Б) Входы от многих источников

ющих на нейроне, обеспечивают достаточную пространственную суммацию, чтобы сдвинуть мембранный потенциал нейрона до порогового уровня, необходимого для его возбуждения.

Возможна также *конвергенция сигналов* (возбуждающих или тормозных), исходящих из *многих источников* (см. **рис. 47–12Б**).

Например, на вставочных нейронах спинного мозга конвергируют сигналы от: (1) периферических нервных волокон, входящих в спинной мозг; (2) проприоспинальных волокон, которые идут от одного сегмента спинного мозга к другому; (3) кортикоспинальных волокон из коры полушарий большого мозга; (4) нескольких других длинных нисходящих путей из головного мозга в спинной мозг. Затем сигналы от вставочных нейронов сходятся на мотонейронах спинного мозга, непосредственно управляющих функцией скелетных мышц.

Такая конвергенция позволяет осуществлять *суммацию* информации из различных источников, а ответная реакция нейрона является результатом интеграции всей этой информации. Конвергенция — один из важных способов, с помощью которых центральная нервная система коррелирует, интегрирует и сортирует различные типы информации.

Нейрональный контур с возбуждающими и тормозными сигналами на выходе

Иногда в ответ на сигнал, входящий в нейрональный пул, на выходе одновременно появляются возбуждающий сигнал, идущий в одном направлении, и тормозной сигнал, направляющийся по другому пути. Например, когда в спинном мозге одна группа нейронов посылает возбуждающий сигнал для движения ноги вперед, по другой группе нейронов идет сигнал, тормозящий мышцы, двигающие эту ногу назад, чтобы они не мешали движению вперед. Этот тип нейронального контура, называемый *контуром с реципрокным торможением*, характерен для всех нервных центров, управляющих мышцами-антагонистами. На **рис. 47–13** показан механизм такого торможения. Входящее волокно одновременно стимулирует возбуждающий

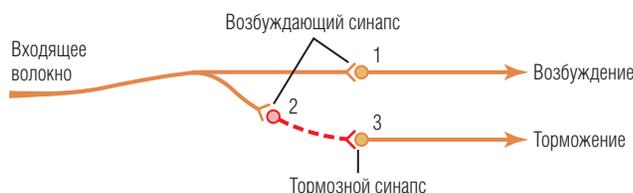


Рис. 47–13

Тормозной контур. 1, 2, 3 — нейроны (нейрон 2 — тормозной)

нейрон 1 и *тормозной вставочный нейрон* (нейрон 2), который секретирует медиаторы, тормозящие нейрон 3. Этот тип контура важен также для предупреждения гиперактивности во многих частях мозга.

ПОСЛЕДЕЙСТВИЕ — ПРОДЛЕНИЕ СИГНАЛА НЕЙРОНАЛЬНЫМ ПУЛОМ

До сих пор мы рассматривали сигналы, которые просто передаются с помощью нейронального пула. Однако во многих случаях сигнал, входящий в пул, вызывает так называемое *последствие*, т.е. длительный разряд на выходе из пула, который может продолжаться от нескольких миллисекунд до многих минут после окончания действия входящего сигнала. Наиболее важные механизмы последствия обсуждены далее.

Синаптическое последствие. В результате действия возбуждающих синапсов, расположенных на поверхности дендритов или сомы нейрона, в нейроне возникает постсинаптический потенциал, который длится в течение многих миллисекунд, особенно если в процесс вовлечены синаптические медиаторы длительного действия. До тех пор пока существует данный постсинаптический потенциал, нейрон может возбуждаться, в результате на выходе из нейронального пула будет возникать непрерывная серия импульсов (см. главу 46). Следовательно, в результате синаптического последствия кратковременный одиночный сигнал, пришедший к нейрону, может вызвать длительный ответ (серию повторных разрядов), продолжающийся в течение многих миллисекунд.

Реверберирующий контур как причина последствия. Один из самых важных контуров в нервной системе — *реверберирующий*, или *осциллирующий*, контур. Такие контуры формируются на основе механизма положительной обратной связи в пределах самого контура, в результате возбуждение возвращается, позволяя возбуждать этот контур снова и снова. Следовательно, если контур стимулируется одиночным сигналом, он может непрерывно разряжаться импульсами в течение длительного времени.

На **рис. 47–14** показаны несколько возможных вариантов реверберирующих контуров. Самый простой контур, изображенный на **рис. 47–14А**, включает только один нейрон. Аксон этого нейрона просто посылает коллатеральное волокно к своим собственным дендритам или соме, повторно стимулируя самого себя. Хотя функциональное значение этого типа контура не ясно, теоретически наличие такого контура с обратной связью означает, что можно поддерживать непрерывную импульсную активность нейрона в течение длительного времени после его крат-

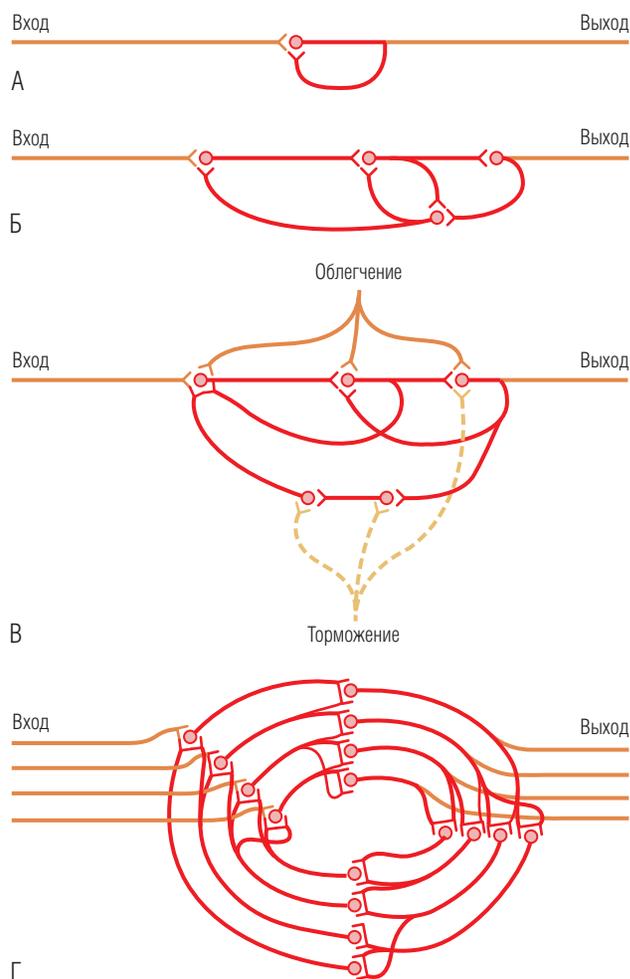


Рис. 47–14

(А–Г) Реверберирующие контуры разной сложности

современной стимуляции. На рис. 47–14Б показан контур с обратной связью, в который включены несколько дополнительных нейронов, что ведет к более длительной задержке между первичным разрядом и сигналом обратной связи. На рис. 47–14В показана еще более сложная система, в которой на реверберирующий контур влияют и облегчающие, и тормозные волокна.

Облегчающий сигнал увеличивает интенсивность и частоту реверберации, тогда как тормозной сигнал подавляет или прекращает ее. На рис. 47–14Г показано, что большинство реверберирующих контуров состоит из множества параллельных волокон. На каждой «станции переключения», имеющих в своем составе много клеток, терминалы нервных волокон широко распределяются между ними. В такой реверберирующей системе сигнал на выходе может быть слабым или сильным в зависимости от того, сколько параллельных нервных волокон одновременно вовлечено в круговое движение.

Особенности последствия в реверберирующих контурах. На рис. 47–15 показано типичное изменение импульсной активности на выходе из реверберирующего контура. Хотя длительность стимулирующего сигнала на входе в контур может составлять всего около 1 мсек, импульсная активность на выходе из контура может длиться несколько миллисекунд или даже минут.

На рисунке видно, что активность на выходе сначала резко возрастает, потом снижается до порогового уровня, затем внезапно полностью прекращается. Причиной внезапного прекращения реверберации является утомление синаптических соединений в контуре. После достижения определенного порогового уровня утомление снижает стимуляцию следующего нейрона в контуре до порогового уровня, что сопровождается внезапным разрывом цепи обратной связи.

Длительность импульсной активности в контуре до момента ее прекращения может регулироваться сигналами от других частей головного мозга, которые тормозят или облегчают контур. Практически такой же характер активности регистрируют в двигательных нервах, иннервирующих мышцы, участвующие в сгибательном рефлексе, который возникает в ответ на болевую стимуляцию стопы (см. рис. 47–18).

Постоянная импульсная активность некоторых нейрональных контуров

Некоторые нейрональные контуры генерируют импульсы постоянно даже без внешней стимуляции. Этот эффект могут вызвать по крайней мере два механизма: (1) постоянная генерация импульсов нейронами (самовозбуждение нейронов); (2) постоянная реверберация сигналов.

Постоянная активность, связанная с самовозбуждением нейронов. Если возбуждающий мембранный потенциал поднимается выше определенного по-

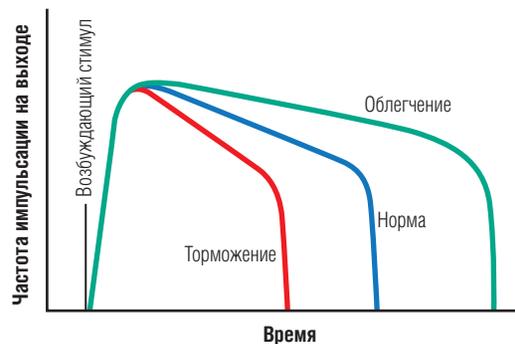


Рис. 47–15

Типичные изменения импульсной активности на выходе реверберирующего контура после его возбуждения одиночным стимулом. Показаны эффекты облегчения и торможения контура

рогового уровня, то в нейронах, как и в других возбудимых тканях, периодически возникает импульсный разряд.

Многие нейроны даже в норме имеют достаточно высокие мембранные потенциалы, чтобы генерировать импульсы постоянно. Это особенно характерно для многих нейронов мозжечка и большинства вставочных нейронов спинного мозга. Частота генерации импульсов в этих нервных клетках может увеличиваться под действием возбуждающих сигналов или снижаться под действием тормозных сигналов; тормозные сигналы нередко могут снижать частоту импульсации до нуля.

Сигналы, генерируемые ревербирующими контурами, как способ передачи информации. Ревербирующий контур, в котором не развивается утомление в степени, достаточной для прекращения кругооборота импульсов, является источником постоянной активности. В этом случае возбуждающие сигналы, входящие в ревербирующий пул, могут усилить сигнал на выходе, тогда как тормозные сигналы — уменьшить или даже погасить сигнал.

На рис. 47–16 показан непрерывный сигнал, генерируемый нейрональным пулом. Возможно, импульсы в нем возникают спонтанно или в результате реверберации. Обратите внимание, что возбуждающий сигнал на входе значительно усиливает импульсацию на выходе, тогда как тормозной входной сигнал сильно угнетает ее. Тот, кто хорошо знаком с радиопередатчиками, узнает особый тип передачи информации с использованием *несущей частоты*. В данном случае возбуждающие и тормозные управляющие сигналы не являются *причиной* сигнала, генерируемого на выходе, но *управляют* уровнем его интенсивности. Отметим, что система несущей

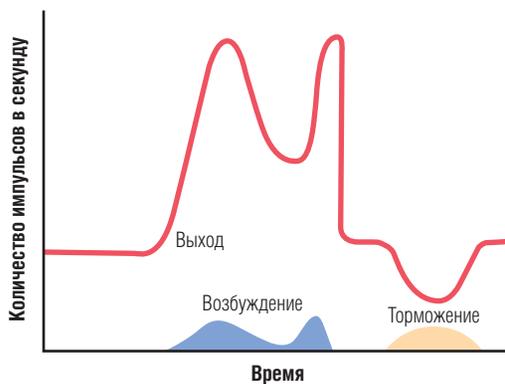


Рис. 47–16

Непрерывная активность ревербирующего контура или пула спонтанно активных нейронов. Показаны эффекты возбуждающего и тормозного внешних сигналов

частоты позволяет не только увеличивать, но и *уменьшать* интенсивность сигнала, тогда как типы передачи информации, которые мы до сих пор обсуждали, основаны главным образом на передаче положительной, а не отрицательной информации. Передачу информации с использованием несущей частоты осуществляет вегетативная нервная система с целью регуляции тонуса кишечника, сосудистого тонуса, сокращения мышц радужки и частоты сердечных сокращений. В результате возбуждающий нервный сигнал к каждой из данных областей может быть усилен или ослаблен дополнительными сигналами, входящими в ревербирующий контур.

Ритмическая импульсная активность нейрональных контуров

Импульсная активность многих нейрональных контуров является ритмической.

Например, дыхательные центры продолговатого мозга и моста генерируют ритмический дыхательный сигнал в течение всей нашей жизни. В других случаях, например при осуществлении собакой ритмических чесательных движений задней лапой или шагательных движений животным, для запуска ритмической импульсной активности необходимо действие внешнего стимула на соответствующие контуры.

Было обнаружено, что все или почти все изученные экспериментально ритмические сигналы являются результатом активности ревербирующих контуров или непрерывного ряда последовательных контуров, направляющих возбуждающие или тормозные сигналы по кругу от одного нейронального пула до следующего.

Возбуждающие или тормозные сигналы могут также увеличивать или уменьшать интенсивность ритмического сигнала, генерируемого нейрональным пулом. На рис. 47–17 показаны изменения дыхательной активности в диафрагмальном нерве. При стимуляции каротидного тельца на фоне дефицита кислорода в артериальной крови частота и амплитуда дыхательного ритмического сигнала постепенно увеличиваются.

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И СТАБИЛЬНОСТЬ НЕЙРОНАЛЬНЫХ КОНТУРОВ

Почти каждый участок головного мозга прямо или косвенно связан с другим его участком, и это создает серьезную проблему. Если первый участок возбуждает второй, второй — третий, третий — четвертый и т.д. до тех пор, пока сигнал не начинает снова возбуждать первый участок, ясно, что возбуждающий сигнал, входящий в любую часть мозга, может вызвать непрерывный цикл повторного возбуждения всех его

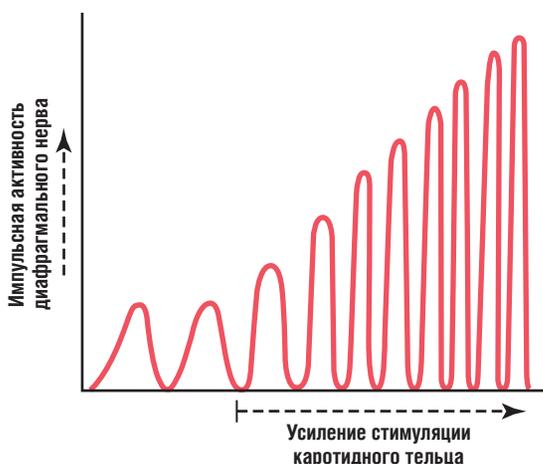


Рис. 47–17

Суммарная импульсная активность диафрагмального нерва, отражающая ритмическую деятельность дыхательного центра. Видно, что постепенное увеличение стимуляции хеморецепторов каротидного синуса ведет к повышению интенсивности и учащению импульсации, поступающей по диафрагмальному нерву к диафрагме для усиления дыхания

частей. Если бы это происходило, мозг переполнился бы неконтролируемыми ревербирующими сигналами, не передающими никакой информации, но занимающими контуры мозга, в результате ни один из информационных сигналов не смог бы передаваться. Такой эффект наблюдается в обширных областях мозга во время *эпилептических приступов*. Как удастся центральной нервной системе избежать такого развития событий? Ответ основан главным образом на существовании двух основных механизмов, которые функционируют повсюду в центральной нервной системе: (1) тормозных контуров; (2) утомления синапсов.

ТОРМОЗНЫЕ КОНТУРЫ КАК МЕХАНИЗМ СТАБИЛИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Чрезмерное распространение возбуждения в разных областях мозга помогает предотвратить два типа тормозных контуров: (1) контуры с тормозной обратной связью между конечными отделами нервных путей и возбуждающими нейронами на их входе (такие контуры встречаются практически во всех сенсорных путях и при чрезмерном возбуждении тормозят первичные нейроны, формирующие этот сенсорный путь, или вставочные нейроны по его ходу); (2) контуры, оказывающие мощные тормозные влияния на разные области головного мозга (например, многие базальные ганглии осуществляют тормозной контроль всей системы управления деятельностью скелетных мышц).

СИНАПТИЧЕСКОЕ УТОМЛЕНИЕ КАК СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Синаптическое утомление означает, что при длительном и интенсивном возбуждении синаптическое проведение постепенно ослабевает. На **рис. 47–18** представлены три последовательно полученные кривые, отражающие результаты регистрации сгибательного рефлекса, возникающего у животного при болевой стимуляции подушечки его лапы. Видно, что кривые постепенно снижаются, т.е. сила сокращения уменьшается; основная часть этого эффекта связана с *утомлением* синапсов в нейрональном контуре сгибательного рефлекса. Более того, чем короче интервал между последовательными сгибательными рефлексам, тем ниже интенсивность следующего рефлекторного ответа.

Автоматическая кратковременная регуляция чувствительности нервных центров с помощью механизма утомления. Теперь применим феномен утомления к другим путям в головном мозге. Перегруженные нервные центры обычно утомляются, поэтому их чувствительность снижается. И наоборот, недолго утомленные центры успевают восстановиться, и их чувствительность возрастает. Утомление и восстановление составляют важный кратковременный механизм регуляции чувствительности различных нейрональных контуров. С его помощью поддерживается диапазон чувствительности нейрональных контуров, необходимый для их эффективного функционирования.

Долговременные изменения синаптического проведения, связанные с автоматическим снижением или повышением количества синаптических рецепторов. Чувствительность синапсов может сильно и надолго измениться путем увеличения количества белковых рецепторов в мембране постсинаптического

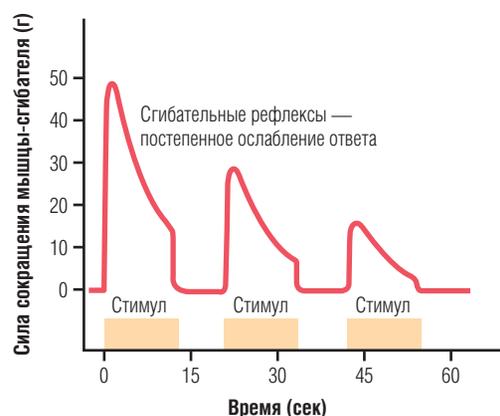


Рис. 47–18

Последовательные сгибательные рефлексы, демонстрирующие утомление проведения по рефлекторному пути

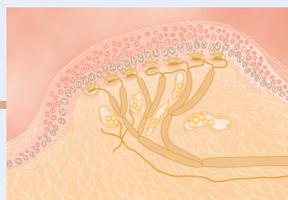
нейрона при сниженной активности и за счет уменьшения количества белковых рецепторов в случае повышения активности. Механизм этого явления заключается в следующем. Белковые рецепторы постоянно формируются эндоплазматическим ретикуломом и аппаратом Гольджи и встраиваются в мембрану постсинаптического нейрона. Однако если синапсы сверхактивны и с белковыми рецепторами связывается избыточное количество медиатора, многие из них инактивируются и удаляются из мембраны постсинаптического нейрона.

Очень важно, что увеличение и уменьшение количества рецепторов, как и другие механизмы регуляции эффективности синаптического проведения, постоянно доводят чувствительность каждого нейронального контура до уровня, необходимого для его должного функционирования. Представьте только на мгновение, насколько серьезны были бы последствия аномального повышения чувствительности хотя бы некоторых из этих контуров. В этом случае можно было бы ожидать развития почти непрерывных мышечных спазмов, судорог, психических нарушений, галлюцинаций или других нервных расстройств. К счастью, чувствительность нейрональных контуров регулируется автоматически, возвращаясь к управляемому диапазону реактивности всякий раз, когда активность контура становится слишком высокой или сниженной.

Литература

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci* 17:175, 2014.

- Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev* 94:81, 2014.
- Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci* 15:71, 2014.
- Delmas P, Coste B. Mechano-gated ion channels in sensory systems. *Cell* 155:278, 2013.
- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12:139, 2011.
- Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM. Noise in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 9:292, 2008.
- Golding NL, Oertel D. Synaptic integration in dendrites: exceptional need for speed. *J Physiol* 590:5563, 2012.
- Hamill OP, Martinac B. Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev* 81:685, 2001.
- Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al. Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses. *J Neurosci* 28:11802, 2008.
- Kornberg TB, Roy S. Communicating by touch — neurons are not alone. *Trends Cell Biol* 24:370, 2014.
- LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* 15:19, 2014.
- Lechner SG, Lewin GR. Hairy sensation. *Physiology (Bethesda)* 28:142, 2013.
- Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92:1651, 2012.
- Rodriguez I. Singular expression of olfactory receptor genes. *Cell* 155:274, 2013.
- Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 34:177, 2010.
- Schoppa NE. Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space. *Nat Neurosci* 12:103, 2009.
- Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol Rev* 88:769, 2008.
- Stein BE, Stanford TR. Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.



Соматосенсорная система:

I. Общая организация, тактильная чувствительность и чувство положения

Соматосенсорная система объединяет нервные механизмы и собирает сенсорную информацию со всего тела. *Соматические ощущения* противопоставляются *специфическим чувствам*, к которым относятся зрение, слух, запах, вкус и равновесие.

КЛАССИФИКАЦИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ОЩУЩЕНИЙ

Можно выделить три физиологических типа соматических ощущений: (1) *механорецептивные*, включающие *тактильные ощущения* и *чувство положения*; они стимулируются механическими смещениями некоторых тканей тела; (2) *терморецептивные*, возникающие под действием тепла и холода; (3) *болевые*, возникновение которых связано с действием факторов, повреждающих ткани.

Эта глава посвящена тактильным ощущениям и чувству положения, а в [главе 49](#) обсуждаются терморецепция и чувство боли.

К тактильным ощущениям относят *прикосновение, давление, вибрацию* и *чувство щекотки*. Чувство положения включает *ощущение положения тела в покое (статическое положение)* и *ощущение скорости движения*.

Другие классификации соматических ощущений. Соматические ощущения также подразделяют на: (1) *экстероцептивные ощущения*, возникающие при стимуляции рецепторов, расположенных на поверхности тела; (2) *проприоцептивные ощущения*, имеющие отношение к физическому состоянию тела, включая положение тела, состояние мышц и сухожилий, степень давления на подошвы стоп и ощущение равновесия (которое нередко рассматривают как специфическое, а не соматическое ощущение).

Висцеральные ощущения связаны с состоянием внутренних органов. *Глубокие ощущения* ис-

ходят от глубоких тканей, например фасций, мышц и костей. К таким ощущениям относят главным образом «глубокое» давление, боль и вибрацию.

ВОСПРИЯТИЕ И ПЕРЕДАЧА ТАКТИЛЬНЫХ ОЩУЩЕНИЙ

Взаимоотношения между ощущениями прикосновения, давления и вибрации. Прикосновение, давление и вибрацию часто считают отдельными ощущениями, но все они воспринимаются одними и теми же тактильными рецепторами. Между ними существуют три основных различия: (1) ощущение прикосновения обычно возникает при стимуляции рецепторов в самой коже или в тканях, расположенных сразу под ней; (2) ощущение давления вызывает деформация более глубоких тканей; (3) вибрация ощущается при действии быстро повторяющихся сигналов в результате возбуждения некоторых из рецепторов, воспринимающих прикосновение и давление.

Тактильные рецепторы. Известны по крайней мере шесть абсолютно различных типов тактильных рецепторов, но гораздо больше их разновидностей. Некоторые из этих рецепторов показаны на [рис. 47–1](#); их функциональные особенности представлены далее.

Первый тип рецепторов — *свободные нервные окончания*. Они повсеместно распространены в коже и во многих других тканях и реагируют на прикосновение и давление. Например, даже легкий контакт с роговицей, в которой нет других рецепторов, кроме свободных нервных окончаний, вызывает ощущения прикосновения и давления.

Второй тип рецепторов — высокочувствительные осязательные *тельца Мейсснера* ([см. рис. 47–1](#)). Тельце Мейсснера представляет собой

удлиненное инкапсулированное окончание миелинового чувствительного нервного волокна типа Аβ. Внутри капсулы нервное окончание разветвляется на множество волоконцев.

Тельца Мейсснера локализируются в лишенных волосяного покрова участках кожи, однако особенно много их в кончиках пальцев рук, губах и других областях, где у человека высоко развита способность к пространственному различению тактильного стимула.

Тельца Мейсснера адаптируются в течение доли секунды от начала их стимуляции, поэтому особенно чувствительны к движению объектов по поверхности кожи, а также к вибрации низкой частоты.

Третий тип — *диски Меркеля* (рис. 48–1). Их относят к *тактильным рецепторам с расширенным кончиком*. Значительное количество этих рецепторов встречается в кончиках пальцев рук и других лишенных волосяного покрова участках кожи, содержащих большое количество телец Мейсснера. Волосистые участки кожи также содержат умеренное количество рецепторов с расширенным кончиком, хотя здесь почти нет телец Мейсснера.

Диски Меркеля отличаются от телец Мейсснера характером адаптации: сначала в дисках Меркеля возникает сильный, частично адаптирующийся сигнал, затем в них длительное время сохраняется слабый и очень медленно адаптирующийся сигнал. Следовательно, диски Меркеля ответственны за передачу стабильных сигналов, позволяющих ощущать непрерывный контакт объектов с кожей.

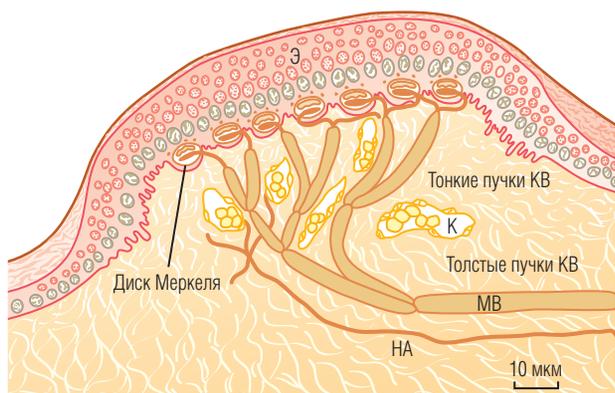


Рис. 48–1

Купол Игго. Видно большое количество дисков Меркеля, связанных с одним толстым миелинизированным волокном (МВ) и плотно примыкающих к нижней поверхности утолщенного эпидермиса (Э). К — капилляр; КВ — коллагеновые волокна; НА — немиелинизированный аксон [Iggo A, Muir AR. The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200; 763, 1969]

Диски Меркеля часто группируются вместе, формируя рецепторный орган, называемый *куполом Игго*, который локализуется в коже с нижней стороны эпителия (см. рис. 48–1). Эпителий выдается наружу, формируя купол, содержащий чрезвычайно чувствительный рецепторный орган. Обратите внимание, что вся группа дисков Меркеля иннервируется одним толстым миелинизированным волокном типа Аβ. Диски Меркеля наряду с тельцами Мейсснера играют важную роль в локализации тактильных ощущений на поверхности тела и в определении поверхностной структуры ощущаемого объекта.

Четвертый тип включает рецепторы, ответственные за ощущения, возникающие при движении любого волоса на теле. При этом стимулируется нервное волокно, обвивающее основу волоса, которое называют *волосяным рецептором*. Таким образом, каждый волос и нервное волокно в его основании являются тактильным рецептором. Этот рецептор быстро адаптируется и подобно тельцам Мейсснера реагирует главным образом на движение объектов по поверхности тела или первичный контакт стимула с телом.

К пятому типу можно отнести инкапсулированные, сильно разветвленные *окончания Руффини* (см. рис. 47–1). Их много в глубоких слоях кожи, а также в еще более глубоких внутренних тканях. Данные окончания адаптируются очень медленно и, следовательно, важны для передачи информации о непрерывной деформации тканей, возникающей, например, при интенсивном длительном прикосновении и давлении. Окончания Руффини обнаружены также в суставных сумках и помогают определять степень вращения сустава.

Шестой тип — *тельца Пачини* (см. главу 47). Они лежат как непосредственно под кожей, так и глубоко в фасциальных тканях тела. Тельца Пачини стимулируются только быстрым локальным сжатием тканей, поскольку адаптируются в течение нескольких сотых долей секунды. Данные рецепторы особенно важны для восприятия вибрации тканей или других быстрых изменений их механического состояния.

Передача тактильных сигналов по периферическим нервным волокнам. Почти от всех специализированных сенсорных рецепторов, таких как волосяные рецепторы, окончания Руффини, тельца Мейсснера, тельца Пачини и купол Игго, сигналы передаются по нервным волокнам типа Аβ. Скорость проведения возбуждения по этим волокнам варьирует в пределах 30–70 м/сек.

Тактильные рецепторы в виде свободных нервных окончаний передают сигналы главным образом по тонким миелинизированным волокнам типа Аδ со скоростью лишь 5–30 м/сек. Не-

которые тактильные свободные нервные окончания передают информацию по немиелинизированным волокнам типа С со скоростью от долей метра до 2 м/сек. Свободные нервные окончания посылают сигналы в спинной мозг и нижние отделы ствола мозга, участвуя главным образом в ощущении щекотки.

Итак, наиболее важные типы сенсорных сигналов — те, которые помогают определять точную локализацию на коже, мельчайшие градации либо быстрые изменения интенсивности стимула и передаются по быстропроводящим чувствительным нервным волокнам. И наоборот, более грубые сигналы, такие как давление, плохо локализуемое прикосновение и особенно щекотка, передаются по более медленным, очень тонким нервным волокнам, занимающим гораздо меньше места в нервном пучке, чем быстрые волокна.

Восприятие вибрации. Все осязательные рецепторы реагируют на вибрацию, но на разные ее частоты. Тельца Пачини могут воспринимать колебания сигнала от 30 до 800 Гц, поскольку чрезвычайно чувствительны к мельчайшим и быстрым деформациям тканей и посылают сигналы по нервным волокнам типа Аβ, которые могут передавать до 1000 имп/сек. Низкочастотные вибрации от 2 до 80 Гц, напротив, стимулируют другие тактильные рецепторы, особенно тельца Мейсснера, не так быстро адаптирующиеся, как тельца Пачини.

Восприятие щекотки и зуда механорецепторными свободными нервными окончаниями. Нейрофизиологические исследования выявили существование высокочувствительных, быстроадаптирующихся механорецепторных свободных нервных окончаний, которые связаны лишь с ощущениями зуда и щекотки. Более того, эти свободные нервные окончания обнаруживаются почти исключительно в поверхностных слоях кожи — единственной ткани, стимуляция которой вызывает ощущения зуда и щекотки. Сигналы от данных рецепторов передаются по очень тонким немиелинизированным волокнам типа С. Эти волокна передают ощущение медленной боли.

Ощущение зуда необходимо для привлечения внимания человека или животного к умеренным поверхностным стимулам вроде мухи, ползающей по коже, или блохи, готовой к укусу. Возникающие при этом сигналы активируют чесательный рефлекс или иные действия, избавляющие организм-хозяина от раздражающего объекта. При чесании зуд может уменьшаться либо в связи с удалением стимула, либо из-за боли, возникающей при достаточно сильном расчесывании. Полагают, что болевые сигналы подавляют сигналы зуда в спинном мозге путем латерального торможения (см. главу 49).

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СОМАТОСЕНСОРНЫХ СИГНАЛОВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Почти вся сенсорная информация от соматических сегментов тела входит в спинной мозг через задние корешки спинальных нервов. От места входа в спинной мозг сенсорные сигналы передаются к головному мозгу по одному из двух путей: (1) *системе задние столбы — медиальная петля*; (2) *переднебоковой (спиноталамической) системе*. Эти две системы снова частично сходятся на уровне таламуса.

Система задние столбы — медиальная петля, как следует из ее названия, несет сигналы к продолговатому мозгу в основном по задним столбам спинного мозга. Затем после синаптического переключения на уровне продолговатого мозга сигналы переходят на противоположную сторону и продолжают свой путь вверх к таламусу через ствол мозга по медиальной петле.

В переднебоковой системе сигналы сразу после входа через задние корешки в спинной мозг проходят через синапс в сером веществе задних рогов спинного мозга, затем переходят на противоположную сторону спинного мозга и восходят по передним и боковым столбам спинного мозга. Они заканчиваются на всех уровнях нижних отделов ствола мозга и в таламусе.

Система задние столбы — медиальная петля состоит из толстых миелинизированных нервных волокон, передающих сигналы к головному мозгу со скоростью 30–110 м/сек, а в состав переднебоковой системы входят более тонкие миелинизированные волокна, проводящие сигналы со скоростью от нескольких метров в секунду до 40 м/сек.

Другое различие между этими двумя системами заключается в том, что система задние столбы — медиальная петля имеет высокую степень пространственной ориентации нервных волокон относительно их источника, тогда как пространственная ориентация волокон переднебоковой системы выражена значительно слабее. Указанные различия характеризуют типы сенсорной информации, передаваемые этими двумя системами. Так, сенсорная информация, которая должна передаваться быстро и с точной локализацией во времени и пространстве, проводится главным образом по системе задние столбы — медиальная петля. Если передаваемая информация не требует быстроты передачи либо точной локализации действующего стимула, она передается в основном по переднебоковой системе.

Переднебоковая система имеет особую способность передавать широкий спектр сенсорных модальностей (боль, тепло, холод и грубые тактильные ощущения); большинство из них под-

робно обсуждаются в [главе 49](#). Система задние столбы — медиальная петля ограничена отдельными типами механорецептивных ощущений.

Приняв во внимание данные различия, теперь можно перечислить типы ощущений, передаваемых по обеим системам.

Система задние столбы — медиальная петля

1. Тактильные ощущения с высокой степенью локализации стимула.
2. Тактильные ощущения с тонкой градацией интенсивности.
3. Ощущения типа вибрации.
4. Ощущения движения по коже.
5. Ощущения положения суставов.
6. Ощущения давления, связанные с необходимостью определять тонкие градации интенсивности давления.

Переднебоковая система

1. Боль.
2. Температурные ощущения, включая ощущения и тепла, и холода.
3. Ощущения грубого прикосновения и давления с грубой степенью локализации на поверхности тела.
4. Ощущения щекотки и зуда.
5. Сексуальные ощущения.

ПРОВЕДЕНИЕ ПО СИСТЕМЕ ЗАДНИЕ СТОЛБЫ — МЕДИАЛЬНАЯ ПЕТЛЯ

АНАТОМИЯ СИСТЕМЫ ЗАДНИЕ СТОЛБЫ — МЕДИАЛЬНАЯ ПЕТЛЯ

Большие миелинизированные волокна от специализированных механорецепторов почти сразу после входа в спинной мозг через его задние корешки делятся, формируя *медиальную* и *латеральную ветви* ([рис. 48–2](#), правое волокно, входящее в спинной мозг). Медиальная ветвь направляется в задний столб и поднимается вдоль него до головного мозга. Латеральная ветвь входит в задний рог серого вещества спинного мозга и многократно делится, формируя терминали, синаптически связанные с нейронами в промежуточной и передней зонах серого вещества спинного мозга. Нейроны этих зон, в свою очередь, выполняют три функции: (1) основная их часть является источником волокон, входящих в задние столбы спинного мозга и затем восходящих к головному мозгу; (2) многие нейроны имеют короткие аксоны, формирующие синаптические связи здесь же, в сером веществе спинного мозга, участвуя в осуществлении местных спинальных рефлексов ([см. главу 55](#)); (3) другие нейроны дают начало спино-мозжечковым трактам, которые мы обсудим в [главе 57](#) в связи с функцией мозжечка.

Путь системы задние столбы — медиальная петля. На [рис. 48–3](#) видно, что нервные волокна, входящие в зад-

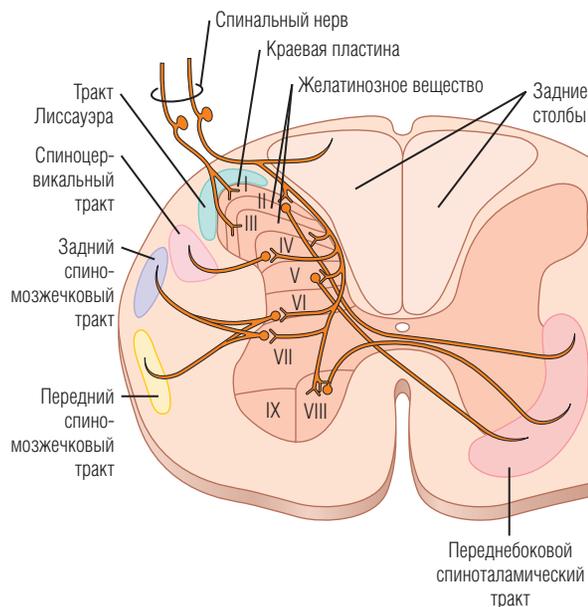


Рис. 48–2

Поперечный разрез спинного мозга, демонстрирующий анатомию серого вещества спинного мозга и сенсорных восходящих путей в столбах белого вещества спинного мозга

ние столбы, идут без перерыва до задних отделов продолговатого мозга, образуя синапсы в *ядрах задних столбов* — *клиновидном ядре* и *нежном ядре*. Отсюда аксоны *нейронов второго порядка* сразу переходят на противоположную сторону ствола мозга и продолжают свой путь вверх через медиальную петлю к таламусу. По пути вдоль ствола мозга к каждой медиальной петле присоединяются дополнительные волокна от *сенсорных ядер тройничного нерва*; эти волокна выполняют те же сенсорные функции для головы, что и волокна дорсальных столбов для тела.

Волокна медиальной петли заканчиваются в переключающей сенсорной области таламуса, которую называют *вентробазальным комплексом*. Отсюда волокна нейронов третьего порядка проецируются, как показано на [рис. 48–4](#), главным образом к *постцентральной извилине коры полушарий большого мозга*. Эту область называют *соматосенсорной областью I* (на [рис. 48–6](#) видно, что эти волокна проецируются к меньшей по величине области в латеральной части теменной доли, называемой *соматосенсорной областью II*).

Пространственная ориентация нервных волокон в системе задние столбы — медиальная петля

Одной из отличительных особенностей данной системы является четкая пространственная ориентация нервных волокон от отдельных частей тела, которая сохраняется на всем протяжении этого пути. Например, в задних столбах спинного мозга волокна от низко расположенных частей тела локализируются ближе к центру спинного мозга, тогда как волокна, входящие в спин-

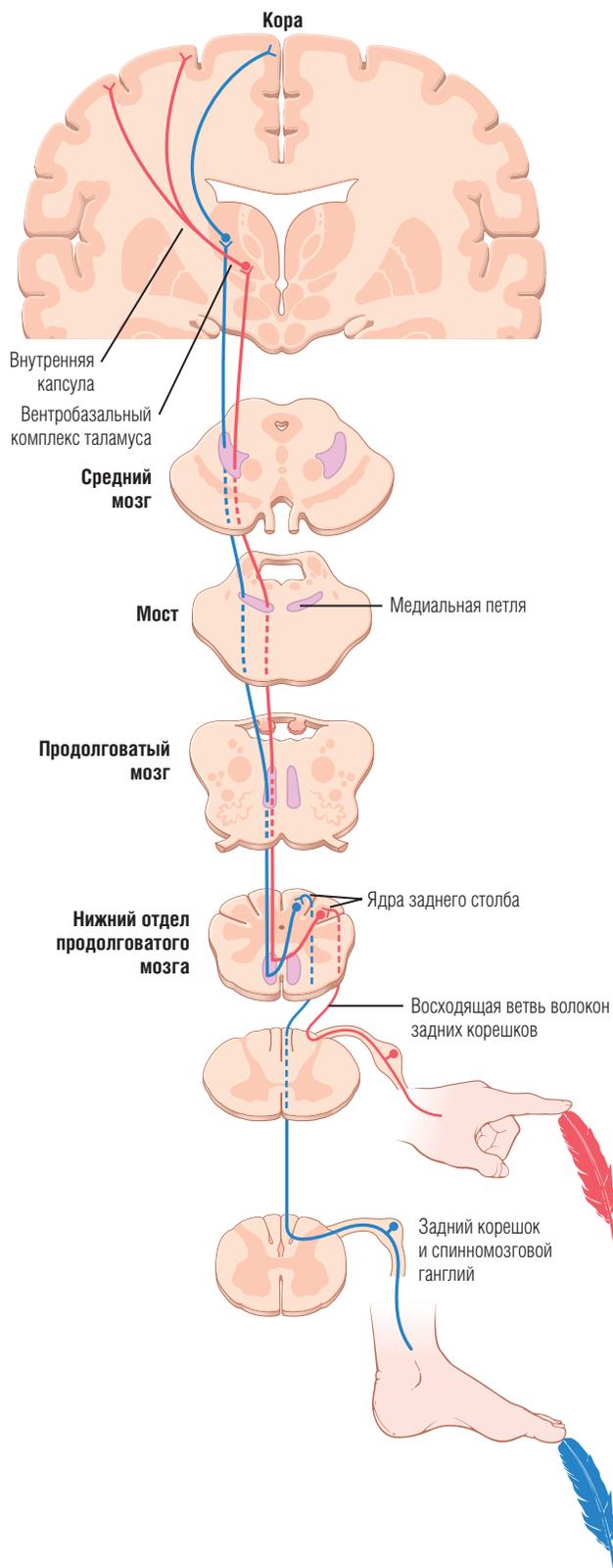


Рис. 48–3

Путь передачи основных типов тактильных сигналов системы задние столбы — медиальная петля

ной мозг на более высоких сегментарных уровнях, формируют последовательные слои, расположенные латерально.

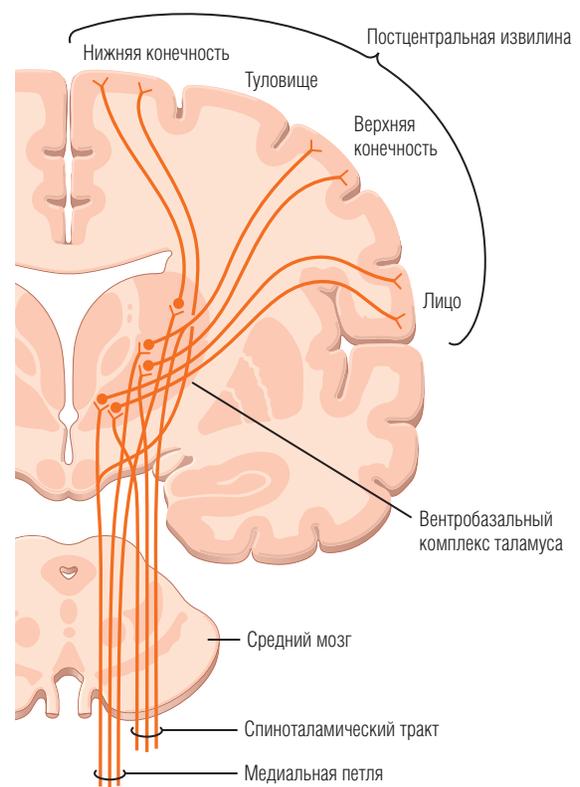


Рис. 48–4

Проекция системы задние столбы — медиальная петля через таламус к соматосенсорной зоне [Brodal A. Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969]

В таламусе четкая пространственная ориентация еще сохраняется, причем нижняя часть тела представлена наиболее латеральными частями вентробазального комплекса, а голова и лицо — медиальными областями комплекса. Поскольку медиальная петля в области продолговатого мозга переходит на противоположную сторону, левая сторона тела представлена в правой стороне таламуса, а правая сторона тела — в левой стороне таламуса.

СОМАТОСЕНСОРНАЯ ЗОНА

На рис. 48–5 приведена карта коры полушарий большого мозга человека, согласно которой на основании гистологических различий кора делится примерно на 50 отдельных областей, называемых полями Бродмана. Эту карту используют практически все нейрофизиологи и неврологи, при необходимости ссылаясь на номер любой из функционально различных областей коры полушарий большого мозга человека.

Обратите внимание на большую центральную борозду, которая идет горизонтально поперек мозга. В целом сенсорные сигналы всех модальностей заканчиваются в коре полушарий

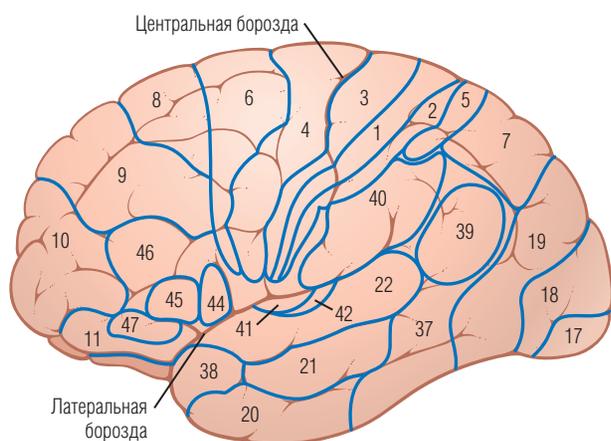


Рис. 48-5

Структурно различные области (поля Бродмана) коры полушарий большого мозга человека. Обратите внимание на поля 1, 2 и 3, составляющие соматосенсорную область I, и на поля 5 и 7, составляющие ассоциативную соматосенсорную область

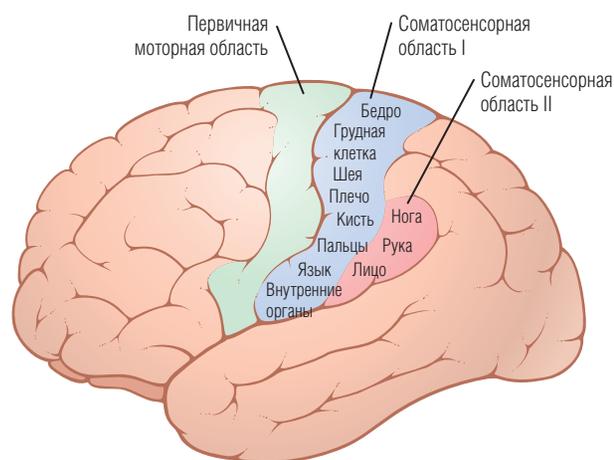


Рис. 48-6

Две соматосенсорные области коры полушарий большого мозга: соматосенсорная область I и соматосенсорная область II

большого мозга, расположенной непосредственно за центральной бороздой. Передняя часть теменной доли почти полностью связана с приемом и переработкой *соматосенсорных сигналов*. Задняя часть теменной доли обеспечивает более высокие уровни обработки информации.

Зрительные сигналы поступают в затылочную долю, а *слуховые* — в височную долю.

Часть коры впереди центральной борозды, составляющая заднюю половину лобной доли, называют *моторной зоной*. Она почти полностью занята контролем мышечных сокращений и движений тела. Основная часть этого моторного контроля — реакция на соматосенсорные сигналы, получаемые от соматосенсорной зоны, которые постоянно информируют моторную зону о положении частей тела и их движениях.

Соматосенсорные области I и II

На **рис. 48-6** в передней части теменной доли показаны две отдельные области, обозначенные как *соматосенсорная область I* и *соматосенсорная область II*. Деление на две области связано с наличием в каждой из них участков отчетливой и обособленной пространственной ориентации различных частей тела. Однако соматосенсорная область I обширнее и важнее, поэтому термин *соматосенсорная область* почти всегда означает соматосенсорную область I.

В соматосенсорной области I представлены практически все части тела (см. **рис. 48-6**) с четкой их локализацией в пределах этой области. В соматосенсорной области II четкость локализации выражена слабее: лицо представлено впереди, руки — центрально, ноги — сзади.

О функции соматосенсорной области II известно мало. Ясно, однако, что сигналы входят

в эту область из ствола мозга, причем передаются вверх с обеих сторон тела. Кроме того, многие сигналы приходят вторично от соматосенсорной области I, а также от других сенсорных областей головного мозга, даже от зрительной и слуховой зон. Проекции от соматосенсорной области I необходимы для функции соматосенсорной области II. Удаление частей соматосенсорной области II, по-видимому, не влияет на реакции нейронов соматосенсорной области I.

Таким образом, многое из того, что мы знаем о соматических ощущениях, вероятно, связано с функцией соматосенсорной области I.

Пространственная организация сигналов от разных частей тела в соматосенсорной области I. Соматосенсорная область I расположена непосредственно за центральной бороздой и у человека локализуется в постцентральной извилине коры (в полях 1, 2 и 3 по Бродману).

На **рис. 48-7** поперечное сечение головного мозга на уровне *постцентральной извилины* демонстрирует представительство различных частей тела в отдельных частях соматосенсорной области I. Однако кора каждого полушария получает информацию почти исключительно от противоположной стороны тела.

Представительство некоторых частей тела занимает большие области в соматосенсорной зоне. Так, область губ — самая крупная, за ней по величине следует область лица и большого пальца руки. В то же время туловище и нижерасположенные части тела представлены относительно небольшими областями. Размеры этих областей прямо пропорциональны количеству специализированных сенсорных рецепторов в каждом из соответствующих периферических участков тела. Например, в областях губ и боль-

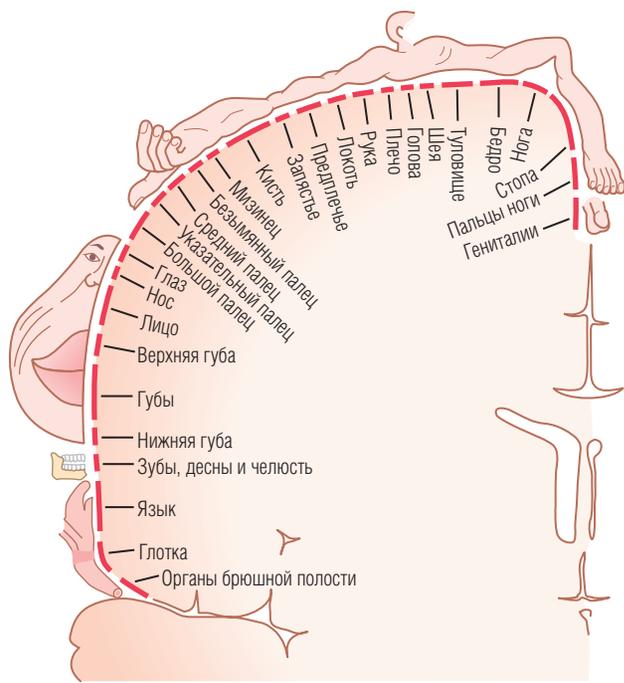


Рис. 48–7

Представительство различных областей тела в соматосенсорной области I (сенсорный гомункулус) [Penfield W, Rasmussen T. Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968]

шого пальца руки обнаружено большое число специализированных нервных окончаний, тогда как лишь небольшое их количество имеется в коже туловища.

Отметьте, что голова представлена в наиболее латеральной части соматосенсорной области I, а нижняя часть тела — медиально.

Функции соматосенсорной области I. Полное двухстороннее удаление соматосенсорной области I ведет к следующим сенсорным нарушениям.

1. Потеря способности к точной локализации источника ощущений, исходящих от разных частей тела. Сохраняется возможность очень приблизительно локализовать ощущения, например человек может указать на определенную руку, большую область тела или одну из ног. Из этого ясно, что ствол мозга, таламус или части коры полушарий большого мозга, которые в норме не связаны с соматическими ощущениями, могут в определенной степени участвовать в локализации их источника.
2. Потеря способности различать изменение давления на тело.
3. Потеря способности определять вес объекта.
4. Потеря способности определять форму и внешние очертания объектов (*астереогноз*).
5. Потеря способности различать поверхностную структуру (текстуру) материала, т.к. такая оценка связана с весьма специфическими

ощущениями, возникающими при движении пальцев по распознаваемой поверхности.

Обратите внимание, что в перечне нет сведений о потере болевой и температурной чувствительности. Это объясняется тем, что при утрате только соматосенсорной области I способность к тонкому различению и качества, и интенсивности этих сенсорных модальностей сохраняется, однако возникают трудности с локализацией ощущений, что свидетельствует о значительной зависимости *локализации* источника боли и температуры от топографической карты тела в соматосенсорной области I.

Слои соматосенсорной зоны и их функции

Кора полушарий большого мозга содержит *шесть* слоев нейронов, причем I слой лежит у поверхности головного мозга, а другие слои последовательно распространяются вглубь до VI слоя (рис. 48–8). Функции нейронов одного слоя отличаются от функций нейронов других слоев. Перечислим некоторые из функций.

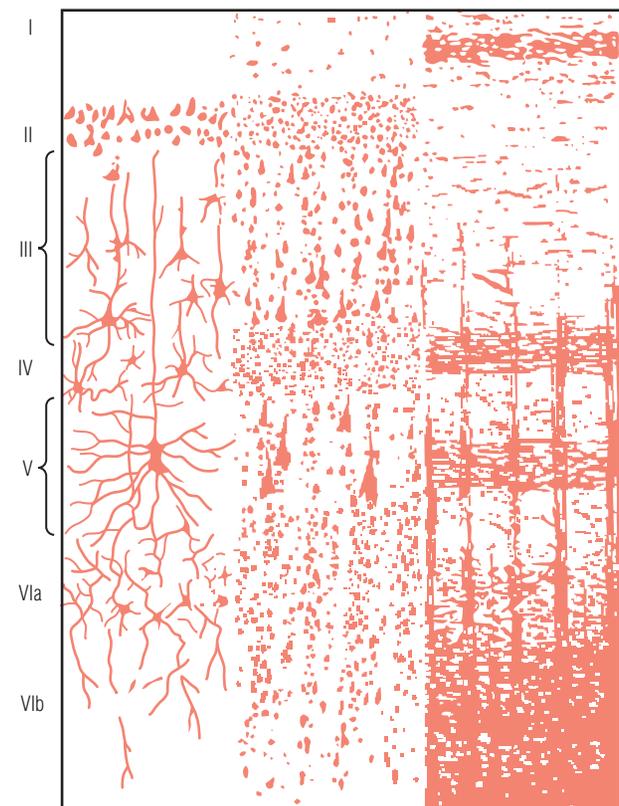


Рис. 48–8

Гистологическая структура коры полушарий большого мозга: I — молекулярный слой; II — наружный зернистый слой; III — наружный пирамидный слой; IV — внутренний зернистый слой; V — внутренний пирамидный слой; VIa и VIb — полиморфный слой [Ranson SW, Clark SL. Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959]

1. Входящий сенсорный сигнал сначала возбуждает нейроны IV слоя; затем сигнал распространяется вверх в направлении к поверхности коры и вниз в более глубокие слои.
2. Слои I и II получают диффузные, неспецифические сигналы от центров расположенных ниже отделов мозга, облегчающих специфические области коры (см. главу 58). Этот вход контролирует в основном общий уровень возбудимости стимулируемых отделов.
3. Нейроны II и III слоев посылают аксоны к родственным отделам коры на противоположной стороне мозга через мозолистое тело.
4. Нейроны V и VI слоев посылают аксоны к нижерасположенным частям нервной системы. Нейроны V слоя в целом крупнее и проецируются к более отдаленным областям, таким как базальные ганглии, ствол мозга и спинной мозг, где контролируют проведение сигналов. Особенно много аксонов посылает к таламусу VI слой, обеспечивая проведение сигналов от коры, которые взаимодействуют с сенсорными сигналами, поступающими к таламусу, и помогают контролировать их возбуждающее влияние.

Структурная организация соматосенсорной зоны

Функционально нейроны соматосенсорной зоны организуются в проходящие через все слои коры вертикальные колонки, каждая из которых имеет диаметр 0,3–0,5 мм и содержит около 10 000 тел нервных клеток. Каждая вертикальная колонка принимает сигналы определенной сенсорной модальности, например некоторые реагируют на сигналы от рецепторов растяжения вокруг суставов, другие — на стимуляцию тактильных рецепторов волосяных фолликулов, третьи — на давление в определенных точках кожи и т.д.

На уровне IV слоя, где сенсорные сигналы входят в кору, вертикальные колонки функционируют почти изолированно друг от друга. На других уровнях осуществляется взаимодействие колонок, инициирующее анализ значения сенсорных сигналов.

Самая передняя часть (5–10 мм) постцентральной извилины, расположенная глубоко в центральной борозде в поле 3а по Бродману, содержит вертикальные колонки, значительная часть которых реагирует на рецепторы растяжения мышц, сухожилий и суставов. Из этих колонок многие сигналы распространяются вперед к моторной зоне, расположенной непосредственно перед центральной бороздой. Данные сигналы играют главную роль в контроле входящих из коры моторных сигналов, активирующих последовательности мышечных сокращений.

Если рассмотреть соматосенсорную область I в обратном направлении, можно отметить, что все больше вертикальных колонок реагируют на медленноадаптирующиеся кожные рецепторы, а в более отдаленных от центральной борозды областях большее количество колонок чувствительно к глубокому давлению.

В самой задней части соматосенсорной области I примерно 6% вертикальных колонок реагируют только на стимулы, перемещающиеся по коже в определенном направлении. Следовательно, здесь происходит интерпретация сенсорных сигналов более высокого порядка; процесс становится еще более сложным по мере того, как сигнал распространяется назад от соматосенсорной области I в теменную долю, называемую *ассоциативной соматосенсорной областью*.

Ассоциативная соматосенсорная область

Поля 5 и 7 по Бродману, расположенные в теменной доле позади соматосенсорной области I (см. рис. 48–5), играют важную роль в более глубокой расшифровке сенсорной информации, которая поступает в соматосенсорную зону. Эти части коры называют *ассоциативной соматосенсорной областью*.

Электрическая стимуляция ассоциативной соматосенсорной области может вызывать у бодрствующего человека сложные телесные ощущения, иногда даже «восприятие» объекта, например ножа или шара. Скорее всего, *ассоциативная соматосенсорная область* объединяет информацию, поступающую от множества участков тела в соматосенсорную область I для расшифровки. Это согласуется с анатомическими особенностями входящих в ассоциативную соматосенсорную область нервных путей. Она получает сигналы от: (1) соматосенсорной области I; (2) вентробазальных ядер таламуса; (3) других областей таламуса; (4) зрительной зоны; (5) слуховой зоны.

Эффект удаления ассоциативной соматосенсорной области. Если эту область удалить на одной стороне мозга, человек теряет способность распознавать сложные объекты и формы, предъявляемые с противоположной стороны тела. Кроме того, он практически теряет ощущение формы собственного тела или частей тела на противоположной стороне. Фактически человек почти не обращает внимания на противоположную сторону тела, как бы забывая, что она существует. По этой причине он также часто «забывает» использовать другую сторону для моторных функций. Аналогично при исследовании объекта человек обычно распознает только одну его сторону и «забывает», что существует и другая сторона. Это сложное нарушение чувствительности называют *аморфосинтезом*.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА И АНАЛИЗА СИСТЕМОЙ ЗАДНИЕ СТОЛБЫ — МЕДИАЛЬНАЯ ПЕТЛЯ

Основной нейрональный контур системы задние столбы — медиальная петля. На рис. 48–9 внизу представлена схема основной организации нейронального контура заднестолбового пути спинного мозга. Согласно схеме, на каждом этапе синаптического переключения этого пути осуществляется дивергенция. Кривые на рисунке свидетельствуют, что на стимуляцию каждого рецептора максимально реагируют те нейроны коры, которые локализируются в центральной части его коркового поля. Таким образом, слабый стимул активирует только нейроны, расположенные в самом центре рецептивного поля. Более сильный стимул активирует больше нейронов, однако частота импульсации центральных нейронов значительно выше частоты импульсации нейронов, расположенных дальше от центра поля.

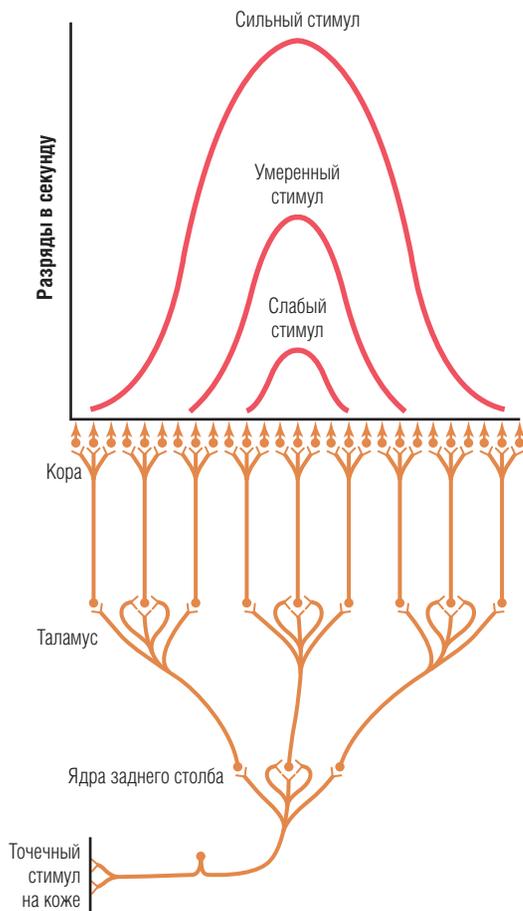


Рис. 48–9

Передача сигнала от точечного стимула к коре полушарий большого мозга

Порог различения двух точек. Для тестирования тактильной разрешающей способности часто определяют *порог различения двух точек*. Для этого двумя иглами одновременно надавливают на кожу, и человек определяет, в двух точках или в одной он чувствует стимуляцию. На кончиках пальцев рук человек может различать две отдельные, одновременно стимулируемые точки, даже если иглы находятся на очень близком расстоянии друг от друга (1–2 мм). Однако для различения двух одновременно стимулируемых точек на спине иглы должны находиться на гораздо большем расстоянии друг от друга (вплоть до 30–70 мм). Причиной такого различия является разное количество специализированных тактильных рецепторов в этих областях тела.

На рис. 48–10 схематически представлен механизм, с помощью которого заднестолбовой путь (как и другие сенсорные пути) передает информацию для различения двух точек. На рисунке показаны два соседних точечных стимула на коже и области соматосенсорной зоны, возбуждаемые сигналами от этих стимулов. Синяя кривая отражает пространственное распределение возбуждения коры при одновременной стимуляции точек на коже. Видно, что результирующая зона возбуждения имеет два отдельных пика, разделенных впадиной, которые позволяют

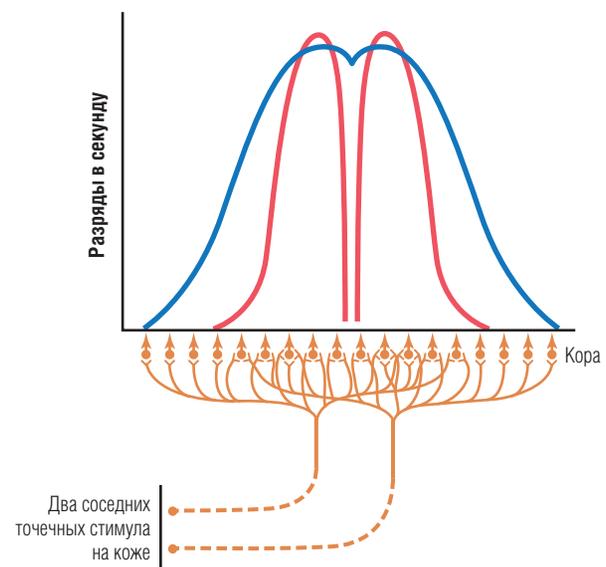


Рис. 48–10

Передача сигналов от двух соседних точечных стимулов к коре полушарий большого мозга. Синяя кривая отражает характер стимуляции коры без латерального торможения, а две красные кривые демонстрируют особенности стимуляции коры в присутствии латерального торможения

сенсорной системе обнаруживать две точки стимуляции. Способность сенсорной системы распознавать наличие двух источников возбуждения в значительной степени зависит от влияния другого механизма — *латерального*, или *окружающего*, *торможения*.

Влияние латерального торможения на увеличение степени контраста в структуре воспринимаемого пространства.

При возбуждении практически каждого сенсорного пути одновременно возникают сигналы, распространяющиеся по обе стороны от этого пути и *тормозящие* активность соседних нейронов. Например, при возбуждении нейрона ядра заднего столба короткие боковые коллатерали передают помимо центрального возбуждающего сигнала и тормозные сигналы к окружающим нейронам. Значит, эти сигналы идут по дополнительным вставочным нейронам, выделяющим тормозной медиатор.

Значение *латерального торможения* состоит в том, что оно блокирует боковое распространение возбуждения и, следовательно, увеличивает степень контраста сенсорной информации, которую воспринимает кора полушарий большого мозга.

В системе задние столбы — медиальная петля латеральные тормозные сигналы появляются на каждом уровне синаптического переключения: (1) в ядрах заднего столба продолговатого мозга; (2) в вентробазальных ядрах таламуса; (3) непосредственно в коре. На каждом из этих уровней латеральное торможение помогает блокировать боковое распространение возбуждающего сигнала. В результате образуются пути, проводящие возбуждение, а активация большей части окружения блокируется. Этот эффект показан на **рис. 48–10** двумя красными кривыми, свидетельствующими о полном разделении путей возбуждения при высокой интенсивности латерального торможения.

Передача быстроизменяющихся и повторяющихся сенсорных сигналов. Система задние столбы — медиальная петля имеет также особое значение для информирования сенсорных нервных центров о быстроизменяющихся условиях на периферии. На основании регистрируемых потенциалов действия эта система может распознавать изменения стимулов, происходящие в течение всего 1/400 сек.

Ощущение вибрации. Сигналы, воспринимаемые как вибрация, характеризуются высокой частотой вплоть до 700 Гц. Высокочастотная вибрация связана с возбуждением в коже и глубоких тканях телец Пачини, а низкочастотную вибрацию (ниже 200 Гц) могут воспринимать и тельца Мейсснера. Сигналы передаются только по системе задние столбы — медиальная петля. По

этой причине проверка чувствительности к вибрации разных участков тела (например, путем приложения к этим участкам камертона) обычно используется неврологами как метод тестирования функциональной целостности заднего столба.

Интерпретация интенсивности сенсорного стимула

Основной целью большинства сенсорных стимулов является информирование высших отделов нервной системы о состоянии тела и его окружения. Следует кратко обсудить некоторые закономерности, связанные с передачей информации об *интенсивности сенсорного стимула к более высоким уровням нервной системы*. Как удастся сенсорной системе различать сигналы очень разной интенсивности? Например, слуховая система может обнаруживать и самый слабый шепот, и звук взрыва, несмотря на то что интенсивность звука в этих случаях различается более чем в 10 млрд раз. Глаза могут видеть изображение при изменениях интенсивности света в пределах до полумиллиона раз, а кожа может обнаруживать различия в давлении от 10 000 до 100 000 раз.

Отчасти эти эффекты может объяснить **рис. 47–4**, демонстрирующий зависимость между амплитудой возникающего в тельце Пачини рецепторного потенциала и интенсивностью вызвавшего его сенсорного стимула. В диапазоне низких интенсивностей даже незначительные изменения силы стимула сопровождаются заметным увеличением рецепторного потенциала, тогда как в области сильных стимулов отмечается лишь незначительное увеличение рецепторного потенциала в ответ на такой же прирост интенсивности стимула.

Таким образом, тельце Пачини помогает точно оценивать мельчайшие изменения силы слабого стимула, но при действии сильных *стимулов для получения такого же изменения рецепторного потенциала изменение силы стимула должно быть гораздо выше*.

Механизм преобразования звуковой энергии в рецепторном аппарате улитки демонстрирует еще один метод различения градаций интенсивности стимула. При слабой интенсивности звука стимулируются только те волосковые клетки, которые находятся в зоне максимальной звуковой вибрации определенного участка базальной мембраны. Увеличение интенсивности звука ведет к стимуляции большого количества дополнительных волосковых клеток по обе стороны от максимально вибрирующего участка. Сигналы передаются по все большему количеству нервных волокон, что является другим механизмом информирования центральной нервной системы об интенсивности стимула. Этот механизм наряду с прямым влиянием силы стимула на частоту импульсов в каждом нервном волокне, а также несколько других механизмов позволяют сенсорным системам работать с достаточной точностью при уровнях интенсивности стимулов, отличающихся друг от друга в миллионы раз.

Важность широкого диапазона интенсивности сенсорного восприятия. Без такого громадного диапазона интенсивности сенсорного восприятия, которым мы обладаем, различные сенсорные системы гораздо чаще оценивали бы ситуацию неправильно. Демонстрацией этого являются результаты, которые получают большинство людей при фотографировании, если пытаются отрегулировать экспозицию без экспонометра. При интуитивной оценке интенсивности света человек почти всегда передерживает пленку в яркие дни и сильно недодерживает ее в сумерках. Однако собственные глаза человека способны отчетливо различать детали зрительных объектов и при ярком солнечном свете, и в сумерках; камера же не может сделать этого без специальных приспособлений из-за узкого критического диапазона интенсивности света, необходимого для надлежащей экспозиции пленки.

Оценка интенсивности стимула

Закон Вебера–Фехнера. В середине XIX в. сначала Э. Вебер, позже Г. Фехнер пришли к заключению о том, что субъективно воспринимаемые изменения силы стимула примерно пропорциональны логарифму силы стимула. Например, минимальная прибавка массы, которую может почувствовать человек, удерживающий в руке предмет массой 30 г, равна 1 г. Если человек держит предмет массой 300 г, то минимальная прибавка, которую он может почувствовать, равна 10 г. Таким образом, коэффициент изменения силы стимула, необходимого для ощущения этого изменения, по существу, остается постоянной величиной (примерно 1 : 30), что соответствует логарифмическому принципу. Математически это можно выразить следующей формулой:

$$\begin{aligned} \text{Ощущаемая сила стимула} &= \\ &= \text{Log}(\text{Стимул}) + \text{Константа}. \end{aligned}$$

Недавно стало очевидным, что закон Вебера–Фехнера количественно точен только для значительных интенсивностей зрительных, слуховых и кожных ощущений и плохо приложим к большинству других типов сенсорной информации. И все же закон Вебера–Фехнера достоин внимания и его следует запомнить, поскольку он подчеркивает: чем выше интенсивность основного сенсорного стимула, тем больше должно быть изменение этой интенсивности для осознанного его обнаружения.

Степенной закон. Другой попыткой психофизиологов найти подходящее математическое соотношение является степенной закон. Его формула:

$$\begin{aligned} \text{Ощущаемая сила стимула} &= \\ &= K \times (\text{Стимул} - k)^y. \end{aligned}$$

В этой формуле показатель степени y и константы K и k различны для каждого типа ощущения. Если соответствующие степенному закону отношения между фактической силой стимула и ее интерпретацией изобразить графически с использованием двойных логарифмических координат (рис. 48–11), то при известных значениях y , констант K и k можно достичь линейного отно-

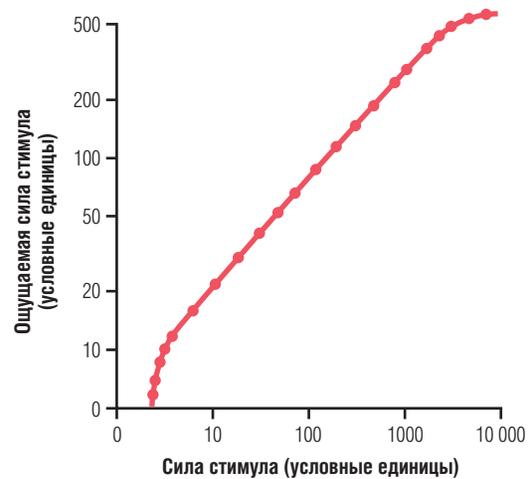


Рис. 48–11

Графическое представление взаимосвязи между фактической силой стимула и ее психической интерпретацией, характерной для степенного закона. Обратите внимание, что степенной закон не действует как при очень слабых, так и при очень сильных стимулах

шения в большом диапазоне интенсивностей почти для любого типа сенсорного восприятия.

ЧУВСТВО ПОЛОЖЕНИЯ

Чувство положения часто называют *проприоцептивным чувством*. Его можно разделить на два подтипа: (1) *чувство статического положения*, которое означает сознательное восприятие ориентации разных частей тела по отношению друг к другу; (2) *чувство скорости движения*, также называемое *кинестезией* и *динамической проприоцепцией*.

Сенсорные рецепторы положения. Осознание статического и динамического положений тела зависит от информации об угловом положении всех суставов во всех плоскостях и скоростях его изменения. Следовательно, для ощущения положения используется совместно множество различных типов рецепторов, помогающих определить угловое положение суставов. Участвуют в этом и тактильные рецепторы кожи, и глубже расположенные околосуставные рецепторы.

Полагают, что до 50% ощущений положения пальцев рук связано с кожными рецепторами, которых в коже великое множество. И наоборот, для большинства крупных суставов тела более важны глубокие рецепторы.

Для определения углового положения суставов в пределах умеренных диапазонов движения одними из самых важных рецепторов являются *мышечные веретена*. Они также чрезвычайно важны в осуществлении регуляции мышечных движений. Как мы увидим в главе 55, при изменении угла сустава одни мышцы напрягаются, а натяжение других ослабевает. Информация

об общем растяжении от мышечных веретен передается в вычислительную систему спинного мозга и более высоких областей системы задние столбы — медиальная петля для оценки суставных углов. При крайних угловых отклонениях суставов дополнительным фактором определения их положения является растяжение связок и глубоких тканей вокруг сустава. К сенсорным рецепторам, используемым для этого, относят окончания Руффини, тельца Пачини и рецепторы, расположенные в сухожилиях мышц и подобные сухожильным органам Гольджи.

Тельца Пачини и мышечные веретена особенно приспособлены для обнаружения быстрых изменений. Вероятно, эти рецепторы в наибольшей степени ответственны за определение скорости движения.

Обработка информации о положении системой задние столбы — медиальная петля. Согласно рис. 48–12, существует две категории таламических нейронов, которые реагируют на вращение суставов: (1) максимально стимулируемые при полном развороте; (2) максимально стимулируемые при минимальном развороте. Таким образом, сигналы от отдельных рецепторов участвуют в информировании высших нервных центров о том, как вращается каждый из суставов.

ПЕРЕДАЧА СЕНСОРНЫХ СИГНАЛОВ ПО ПЕРЕДНЕБОКОВОМУ ПУТИ

Переднебоковой путь в отличие от заднестолбового пути передает сенсорные сигналы, не тре-

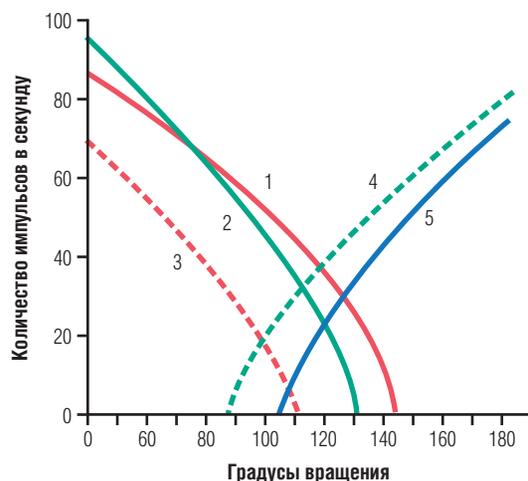


Рис. 48–12

Типичные ответы пяти разных таламических нейронов вентробазального комплекса таламуса при движении коленного сустава в пределах диапазона его вращения [Mountcastle VB, Poggio GF, Werner G. The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum. J Neurophysiol 26:807, 1963]

бующие точной локализации их источника и тонкого различия градаций интенсивности сигнала. К таким типам сигналов относят боль, тепло, холод, грубые тактильные стимулы, щекотку, зуд и сигналы, вызывающие сексуальные ощущения. Болевые и температурные ощущения будут обсуждаться подробно в главе 49.

Анатомия переднебокового пути

Волокна переднебокового пути спинного мозга исходят главным образом из I, IV, V и VI пластин задних рогов спинного мозга (см. рис. 48–2). В этих пластинах заканчиваются многие сенсорные нервные волокна задних корешков сразу после их входа в спинной мозг.

Как показано на рис. 48–13, переднебоковые волокна тут же пересекаются в передней комиссуре спинного мозга, переходя на противоположную сторону в передней и боковой столбы белого вещества спинного мозга, где поворачивают и восходят к головному мозгу в виде передних и боковых спиноталамических трактов.

Спиноталамические тракты формируют концевые синаптические связи главным образом в двух образованиях головного мозга: (1) в ядрах ретикулярной формации ствола мозга; (2) в двух ядерных комплексах таламуса — вентробазальном и внутривентрикулярном. Тактильные сигналы передаются, как правило, в вентробазальный комплекс, заканчиваясь в некоторых из тех ядер таламуса, где заканчиваются тактильные сигналы заднего столба. Отсюда эти сигналы передаются к соматосенсорной зоне наряду с сигналами от задних столбов.

Только небольшая часть болевых сигналов проецируется непосредственно на вентробазальный комплекс таламуса. Большинство болевых сигналов заканчиваются в ядрах ретикулярной формации ствола мозга и оттуда передаются к внутривентрикулярным ядрам таламуса, где болевые сигналы в дальнейшем обрабатываются (см. главу 49).

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО ПЕРЕДНЕБОКОВОМУ ПУТИ

В целом к проведению по переднебоковому пути приложимы те же принципы, что и к проведению по системе задние столбы — медиальная петля, но есть отличия: (1) скорости проведения составляют от 1/3 до 1/2 скоростей проведения в системе задние столбы — медиальная петля, варьируя между 8 и 40 м/сек; (2) степень пространственной локализации сигналов низкая; (3) градации интенсивности менее точны (большинство ощущений распознаются в пределах 10–20 градаций силы, а не 100 градаций, характерных для системы задние столбы — медиальная петля); (4) способность проводить быстроизменяющиеся и быстроповторяющиеся сигналы выражена слабо.

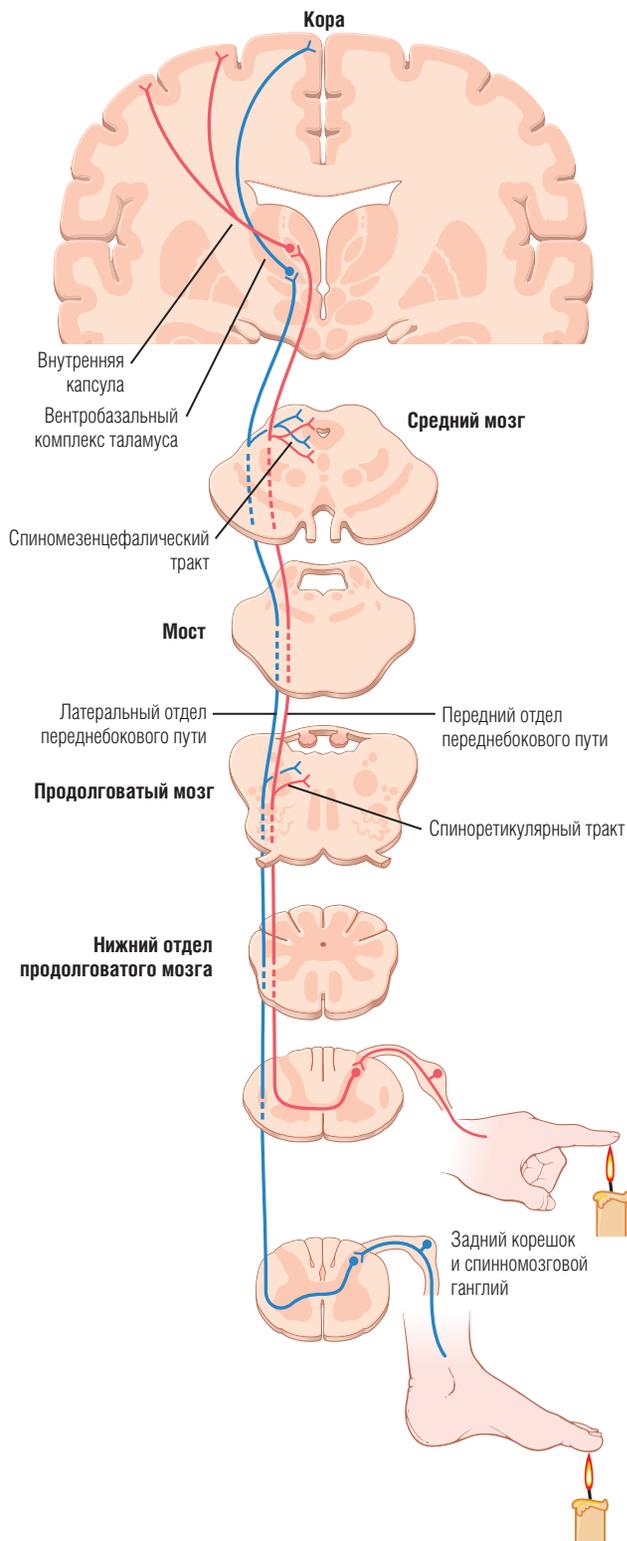


Рис. 48–13

Передний и латеральный отделы переднебокового пути

Итак, переднебоковая система является более грубым типом системы передачи информации по сравнению с системой задние столбы — медиальная петля. Тем не менее некоторые модаль-

ности ощущений передаются только по этому пути, например боль, температура, щемотка, зуд и сексуальные ощущения.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТОСЕНСОРНОЙ ФУНКЦИИ

Функция таламуса в соматических ощущениях

При разрушении соматосенсорной зоны человек теряет в основном способность к тонкому различению тактильных сигналов, но в небольшой степени грубая тактильная чувствительность в итоге восстанавливается. Следовательно, можно предположить, что на уровне таламуса (как и других нижележащих центров) имеется небольшая способность различать тактильные ощущения, хотя обычно таламус функционирует главным образом как станция передачи этого типа информации к коре.

Наоборот, потеря соматосенсорной зоны оказывает лишь незначительное влияние на восприятие ощущения боли и умеренное влияние на восприятие температуры. Таким образом, нижние отделы ствола мозга, таламус и другие связанные с ними базальные области мозга играют доминирующую роль в различении этих типов чувствительности. Интересно, что эти виды чувствительности появились на очень ранних стадиях филогенетического развития у животных, тогда как тонкие тактильные ощущения и соматосенсорная зона возникли лишь на поздних этапах развития.

Корковый контроль сенсорной чувствительности

Кроме соматосенсорных сигналов, передаваемых с периферии в головной мозг, кора посылает так называемые *кортикофугальные сигналы* в обратном направлении к нижерасположенным сенсорным релейным центрам таламуса, продолговатого и спинного мозга. Эти сигналы регулируют уровень чувствительности сенсорного входа.

Кортикофугальные сигналы почти полностью тормозные, поэтому, если активность сенсорного входа становится слишком высокой, они автоматически снижают передачу в преключающих ядрах. В результате происходит следующее.

Во-первых, уменьшается латеральное распространение сенсорных сигналов к соседним нейронам и, следовательно, увеличивается контраст при передаче сигнала.

Во-вторых, сенсорная система удерживается в диапазоне чувствительности, необходимом для ее нормального функционирования, т.е. чувствительность не должна быть ни такой низкой, что сигналы становятся неэффективными, ни столь высокой, что система перевозбуждается, выходя за пределы своей способности дифференцировать сенсорные сигналы. Этот принцип кортикофугальной регуляции сенсорного входа используется всеми сенсорными системами, а не только соматосенсорной системой, что объясняется в следующих главах.

Сегментарные зоны чувствительности кожи

Каждый спинальный нерв иннервирует сегментарную зону чувствительности кожи, которую называют *дерматомом*. На **рис. 48–14** различные дерматомы показаны так, будто есть четкие границы между соседними дерматомами, что далеко от истины, поскольку существует значительное перекрытие одного сегмента другим. На рисунке

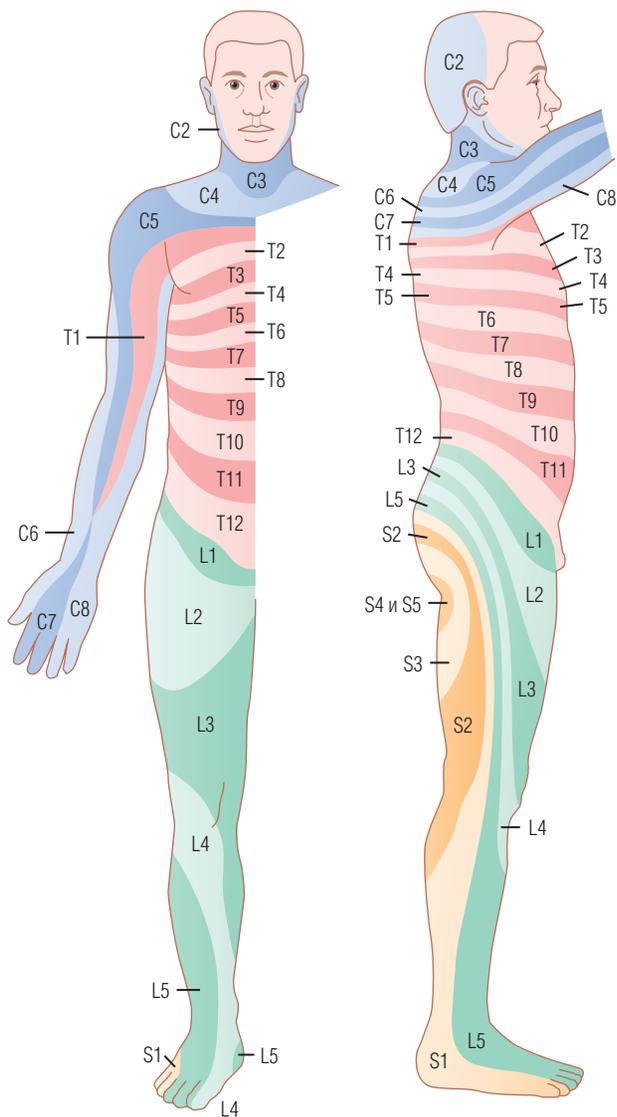


Рис. 48–14

Дерматомы [Grinker RR, Sahs AL. Neurology, 6th ed. Springfield, I.L.: Charles C. Thomas, 1966]

видно, что анальная область тела находится в дерматоме наиболее дистального сегмента спинного мозга — дерматоме S5. У эмбриона это хвостовая область и наиболее дистальная часть тела. Согласно дерматомной карте, нижние конечности эмбриологически происходят из поясничных и верхних крестцовых сегментов (от L2 до S3), а не от дистальных крестцовых сегментов.

Дерматомную карту (см. **рис. 48–14**) можно использовать для определения уровня поражения спинного мозга по нарушению чувствительности на периферии.

Литература

- Abraira VE, Ginty DD. The sensory neurons of touch. *Neuron* 79:618, 2013.
- Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci* 17:175, 2014.
- Bizley JK, Cohen YE. The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci* 14:693, 2013.
- Bosco G, Poppele RE. Proprioception from a spinocerebellar perspective. *Physiol Rev* 81:539, 2001.
- Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci* 15:71, 2014.
- Chalfie M. Neurosensory mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:44, 2009.
- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12:139, 2011.
- Fontanini A, Katz DB. Behavioral states, network states, and sensory response variability. *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.
- Fox K. Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:369, 2009.
- Hsiao S. Central mechanisms of tactile shape perception. *Curr Opin Neurobiol* 18:418, 2008.
- Jeffry J, Kim S, Chen ZF. Itch signaling in the nervous system. *Physiology (Bethesda)* 26:286, 2011.
- Johansson RS, Flanagan JR. Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci* 10:345, 2009.
- Kaas JH. Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(Suppl 1):10655, 2012.
- LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* 15:19, 2014.
- Pelli DG, Tillman KA. The uncrowded window of object recognition. *Nat Neurosci* 11:1129, 2008.
- Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92:1651, 2012.
- Suga N. Tuning shifts of the auditory system by corticocortical and corticofugal projections and conditioning. *Neurosci Biobehav Rev* 36:969, 2012.
- Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR. Principles of sensorimotor learning. *Nat Rev Neurosci* 12:739, 2011.



Соматосенсорная система: II. Боль, головная боль и температурные ощущения

Многие болезни сопровождаются болевыми ощущениями. Более того, диагностика различных болезней в значительной степени зависит от знаний врача о характеристиках боли. Первая часть этой главы посвящена в основном боли и физиологическим обоснованиям связанных с ней клинических феноменов.

Боль появляется при повреждении какой-либо ткани, и это побуждает человека к действиям, способствующим удалению болевого стимула. Даже если человек просто долго сидит, это может вызвать деструкцию ткани из-за нарушения кровотока в том месте, где она сдавливается под весом тела. Когда в результате ишемии появляется боль, человек обычно подсознательно меняет положение тела. Однако при потере болевой чувствительности, например после повреждения спинного мозга, человек не ощутит боли и, следовательно, не будет менять положения. Вскоре это приведет к полному разрушению и отторжению кожи в областях давления.

ТИПЫ БОЛИ И ИХ ОСОБЕННОСТИ

Боль подразделяют на два основных типа: *быстрая боль* и *медленная боль*. В данной главе мы увидим, что для этих типов боли пути проведения различны, и каждый из них имеет специфические особенности.

Быстрая боль возникает примерно через 0,1 сек после начала действия болевого стимула, тогда как медленная боль начинается лишь через 1 сек или более, затем нарастает в течение многих секунд, а иногда даже минут.

Для быстрой боли существуют альтернативные названия, например *острая боль*, *пронизывающая боль*, *колющая боль*, *электрическая боль*. Такую боль чувствуют при проколе кожи иглой, порезе ножом или сильном ожоге. Быстрая боль

ощущается в случае поражения электрическим током. В большинстве случаев при повреждении глубоких тканей тела ощущение пронизывающей боли не возникает.

Медленная боль тоже имеет несколько названий, например *хроническая боль*, *ноющая боль*, *пульсирующая боль*, *жгучая боль*, *тошнотворная боль*. Этот тип боли обычно связан с *разрушением ткани* и приводит к длительному, невыносимому страданию. Медленная боль может возникать как в коже, так и почти в любых глубоко расположенных тканях или органе.

БОЛЕВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ СТИМУЛЯЦИЯ

Все болевые рецепторы являются свободными нервными окончаниями. Болевые рецепторы широко распространены в *поверхностных слоях кожи*, а также в некоторых внутренних тканях, например в *надкостнице*, *стенках артерий*, *суставных поверхностях*, *серце* и *намете свода черепа*. В других глубоких тканях болевые окончания встречаются редко. Тем не менее в большинстве этих областей любое распространенное повреждение ткани может вызвать медленную боль.

Болевые рецепторы возбуждают три типа стимулов: механические, термические и химические. Боль может возникать под действием *механических*, *термических* и *химических* стимулов. Обычно быстрая боль вызывается механическими и термическими стимулами, тогда как медленную боль могут вызвать все три типа стимулов. К химическим веществам, вызывающим боль, относят *брадикинин*, *серотонин*, *гистамин*, *ионы калия (K⁺)*, *кислоты*, *ацетилхолин* и *протеолитические ферменты*.

Кроме того, *простагландины* и *вещество P*, не возбуждая болевые рецепторы непосредствен-

но, повышают их чувствительность к болевым стимулам. Химические вещества играют особо важную роль в развитии медленной боли, возникающей после повреждения ткани.

Болевым рецепторам не свойственна адаптация. В отличие от большинства других сенсорных рецепторов болевые рецепторы практически не адаптируются. Наоборот, при определенных условиях на фоне длительно действующего болевого стимула возбуждение болевых волокон прогрессивно нарастает; это особенно характерно для медленной, ноющей, сопровождающейся тошнотой боли. Такое увеличение чувствительности называется *гипералгезией*. Легко понять важность отсутствия адаптации болевых рецепторов, поскольку это позволяет информировать человека о наличии повреждающего ткани стимула на протяжении всего периода его действия.

СКОРОСТЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ КАК БОЛЕВОЙ СТИМУЛ

Согласно **рис. 49–1**, человек начинает ощущать боль при нагревании кожи до температуры выше 45°C. При этой же температуре начинается повреждение ткани, и, если температура остается выше данного уровня неопределенно долго, ткань разрушается. В связи с этим боль, возникающая при нагревании, тесно коррелирует не со степенью повреждения ткани, а со скоростью повреждения ткани.

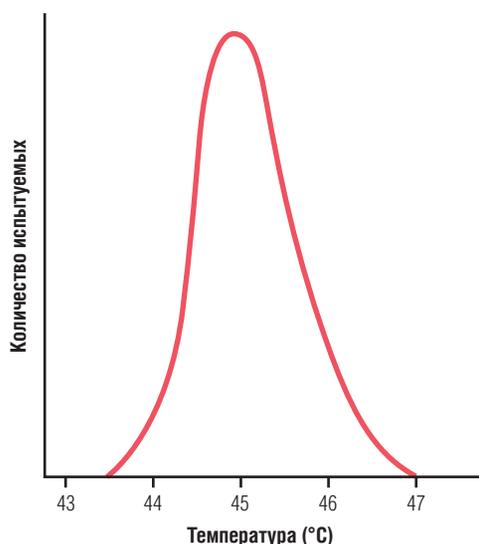


Рис. 49–1

Полученная на основании исследования с участием большого количества людей кривая распределения, демонстрирующая минимальную температуру кожи, вызывающую боль [Hardy JD. Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956]

Тесная корреляция между интенсивностью боли и скоростью повреждения ткани характерна и для болевых ощущений, связанных с другими причинами, например с инфицированием, ишемией, ушибом ткани и др.

Особое значение химических болевых стимулов при повреждении тканей. При подкожном введении экстрактов из поврежденной ткани возникает интенсивная боль. В этих экстрактах можно обнаружить большинство из ранее перечисленных химических веществ, которые возбуждают болевые рецепторы. Одним из наиболее болезненных является *брадикинин*. Многие исследователи полагают, что брадикинин — самый важный агент, ответственный за возникновение боли при повреждении ткани. Интенсивность болевых ощущений коррелирует также с местным увеличением концентрации ионов калия или количества протеолитических ферментов, непосредственно действующих на нервные окончания и вызывающих боль в связи с повышением ионной проницаемости их мембран.

Ишемия ткани как причина боли. При блокаде кровотока ткань часто в течение нескольких минут становится очень болезненной, и чем выше интенсивность тканевого метаболизма, тем быстрее развивается боль. Например, после наложения манжеты для измерения кровяного давления на верхнюю часть плеча и наполнения ее воздухом до полного прекращения артериального кровотока сокращение мышц предплечья иногда может вызвать боль через 15–20 сек. При отсутствии мышечных сокращений боль может не появиться в течение 3–4 мин, несмотря на полное отсутствие кровотока.

Одной из предполагаемых причин боли во время ишемии является накопление большого количества молочной кислоты, образующейся в тканях вследствие анаэробного метаболизма, т.е. метаболизма без кислорода. Вероятно, и другие химические вещества, например брадикинин и протеолитические ферменты, образуются в тканях при поражении клеток и наряду с молочной кислотой стимулируют болевые нервные окончания.

Мышечный спазм как причина боли. Частой причиной боли является *мышечный спазм*, лежащий в основе многих болевых синдромов. Эта боль является результатом прямого влияния мышечного спазма на болевые рецепторы, а также связана со сдавлением кровеносных сосудов и развитием ишемии. Кроме того, мышечный спазм увеличивает интенсивность метаболизма в мышечной ткани, усиливая таким образом относительную ишемию и создавая идеальные условия для выделения химических веществ, вызывающих боль.

ДВА ПУТИ ПЕРЕДАЧИ БОЛЕВЫХ СИГНАЛОВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Хотя все болевые рецепторы являются свободными нервными окончаниями, они используют два отдельных пути передачи сигналов в центральную нервную систему. Эти пути в основном соответствуют двум типам боли: *быстрой (острой) боли* и *медленной (хронической) боли*.

БЫСТРЫЕ И МЕДЛЕННЫЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА

Сигналы быстрой боли возникают при действии механических и термических стимулов и передаются по периферическим нервам к спинному мозгу тонкими волокнами типа Аδ со скоростью от 6 до 30 м/сек. И наоборот, медленная боль вызывается в основном химическими стимулами, но иногда — длительно действующими механическими и термическими стимулами. Сигнал данного типа боли передается к спинному мозгу волокнами типа С со скоростью 0,5–2 м/сек.

В связи с двойной системой болевой иннервации в ответ на болевой стимул часто возникает двойственное ощущение: быстрая боль, передаваемая в головной мозг волокнами типа Аδ, и примерно через секунду развивается медленная боль, которая передается волокнами типа С. Быстрая боль оперативно информирует человека о повреждающем влиянии и играет важную роль в инициации немедленной реакции, позволяющей человеку устранить от повреждающего стимула. Медленная боль со временем, как правило, усиливается, в итоге вызывая невыносимую боль и заставляя человека делать все возможное, чтобы удалить источник боли.

Болевые волокна, войдя в спинной мозг через его задние корешки, заканчиваются на переключающих нейронах задних рогов. Здесь, как видно на **рис. 49–2** и **49–3**, также есть две системы обработки болевых сигналов на их пути в головной мозг.

ДВА ПУТИ ПЕРЕДАЧИ БОЛЕВЫХ СИГНАЛОВ

После входа в спинной мозг болевые сигналы направляются в головной мозг по двум путям: (1) *неоспиналоталамическому тракту*; (2) *палеоспиналоталамическому тракту*.

Неоспиналоталамический тракт для проведения быстрой боли. Быстрые болевые волокна типа Аδ передают главным образом сигналы механической и острой термической боли. Волокна заканчиваются в основном на уровне краевой пластины

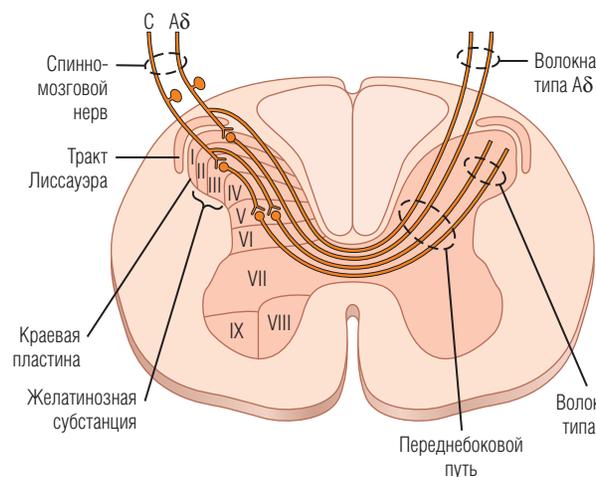


Рис. 49–2

Передача сигналов быстрой и медленной боли в спинной мозг и через него в головной мозг. Сигналы быстрой боли проводят волокна типа Аδ, а сигналы медленной боли — волокна типа С. Римскими цифрами обозначены пластины (слои Рекседа)

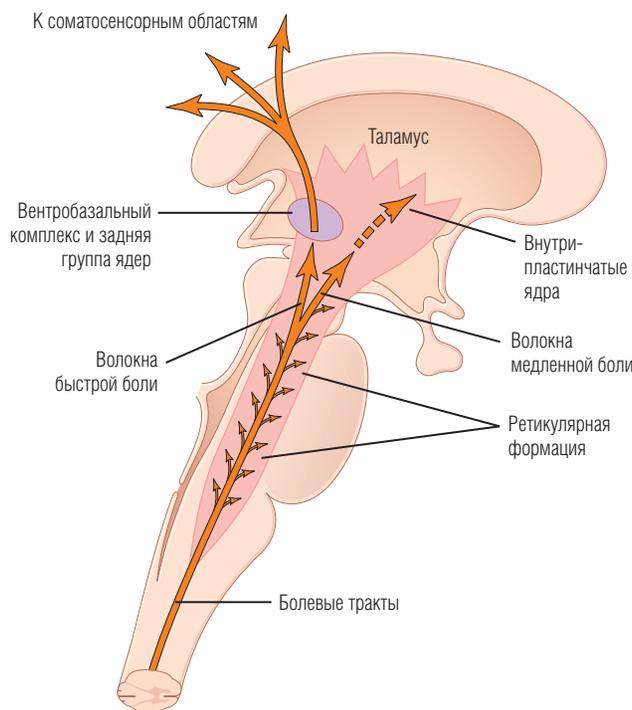


Рис. 49–3

Передача болевых сигналов (стрелки) в ствол мозга, таламус и кору полушарий большого мозга по пути проведения быстрой и медленной боли

(пластина I) заднего рога (см. **рис. 49–2**) и возбуждают нейроны второго порядка неоспиналоталамического тракта. Эти нейроны дают начало длинным волокнам, которые сразу же переходят на противоположную сторону спинного мозга через переднюю комиссуру и затем поднимаются вверх к головному мозгу в составе переднебоковых столбов.

Окончание неоспиноталамического тракта в стволе мозга и в таламусе. Некоторые волокна неоспиноталамического тракта заканчиваются в ретикулярных областях ствола мозга, однако большинство проходят весь путь к таламусу без перерыва, заканчиваясь в *вентробазальном комплексе* вместе с трактом системы задние столбы — медиальная петля для тактильных ощущений (см. главу 48). Небольшое количество волокон переключается и в задней группе ядер таламуса. Из этих таламических областей сигналы передаются к другим областям основания мозга, а также к соматосенсорной зоне.

Способность нервной системы локализовать источник быстрой боли в организме. Источник быстрой боли в разных частях тела локализуется гораздо точнее, чем источник медленной боли. Однако если стимулируются только болевые рецепторы (без одновременного возбуждения тактильных рецепторов), быстрая боль тоже плохо локализуется, часто лишь в пределах 10 см от стимулируемой зоны. Если одновременно стимулируются тактильные рецепторы, которые возбуждают систему задние столбы — медиальная петля, то локализацию можно определить практически точно.

Глутамат — возможный нейромедиатор волокон быстрой боли. Предполагают, что окончания болевых волокон типа Аδ в спинном мозге выделяют медиатор *глутамат*. Это один из наиболее широко распространенных возбуждающих медиаторов в центральной нервной системе, длительность действия которого составляет только несколько миллисекунд.

Палеоспиноталамический тракт передачи сигналов медленной боли. Палеоспиноталамический тракт представляет собой гораздо более старую систему и проводит сигналы медленной боли, поступающие в центральную нервную систему в основном по болевым волокнам типа С, хотя небольшая их часть проводится также по волокнам типа Аδ. Периферические волокна этого тракта почти полностью заканчиваются в пластинках II и III задних рогов спинного мозга, называемых *желатинозной субстанцией*.

На рис. 49–2 это показано ходом волокон типа С, расположенных латерально в большинстве задних корешков. Затем большая часть сигналов в пределах заднего рога проходят по одному или нескольким дополнительным нейронам с короткими аксонами, потом входят в основном в пластину V того же заднего рога. Последние нейроны этой цепочки дают начало длинным аксонам, которые обычно вместе с волокнами пути проведения быстрой боли идут через переднюю комиссуру на противоположную сторону спинного мозга, а затем поднимаются к головному мозгу в составе переднелатерального пути.

Вещество Р — нейромедиатор волокон типа С для проведения сигналов медленной боли. Согласно данным научных исследований, терминали болевых волокон типа С, входящие в спинной мозг, секретируют в качестве медиаторов и глутамат, и вещество Р. Глутамат начинает действовать сразу, и его действие длится в течение лишь нескольких миллисекунд. Вещество Р выделяется гораздо медленнее, и его концентрация нарастает в течение нескольких секунд или минут. Считают, что двойственное болевое ощущение, возникающее после укола булавкой, отчасти связано с тем, что глутамат передает ощущение быстрой боли, а действие вещества Р обеспечивает сдвинутое по времени болевое ощущение. Полагают, что глутамат вовлечен в проведение в центральную нервную систему быстрой боли, а вещество Р — медленной боли.

Проекция палеоспиноталамического тракта в ствол мозга и таламус. Палеоспиноталамический тракт проведения медленной боли широко распределяется в стволе мозга и заканчивается в большой области (обозначена темно-розовым цветом на рис. 49–3). Лишь 10–25% волокон этого тракта проходят весь путь до таламуса, большинство волокон заканчиваются в одной из трех областей: (1) *ядрах ретикулярной формации* продолговатого мозга, моста и среднего мозга; (2) *текстальной области* среднего мозга под верхними и нижними холмиками четверохолмия; (3) в *околопроводном сером веществе* среднего мозга. Эти три нижние области головного мозга, вероятно, важны для ощущения мучительной боли, поскольку после перерезки, отделяющей средний мозг от вышележащих отделов с целью блокады проведения болевых сигналов в большой мозг, животные при травме любой части тела демонстрируют несомненные признаки страдания. Из болевых областей ствола мозга множество нейронов с короткими аксонами передают болевые сигналы вверх во внутримышечные и вентролатеральные ядра таламуса, в некоторые отделы гипоталамуса и другие области основания головного мозга.

Слабая способность нервной системы к точной локализации источника сигналов медленной боли. Боль, передаваемая по палеоспиноталамическому тракту, локализуется очень плохо. Источник медленной боли обычно удается локализовать лишь в большей части тела, например в руке или ноге, но нельзя точно определить специфическую болевую точку на этой руке или ноге. Данная особенность обусловлена мультисинаптическими диффузными связями этого пути и объясняет, почему больные часто затрудняются локализовать источник хронической боли.

Функция ретикулярной формации, таламуса и коры полушарий большого мозга в оценке боли. Даже полное

удаление соматосенсорной зоны не лишает способности ощущать боль. Вероятно, болевые сигналы, поступающие в ретикулярную формацию ствола мозга, таламус и другие центры нижних отделов головного мозга, вызывают осознанное восприятие боли. Это не означает, что кора полушарий большого мозга не играет никакой роли в оценке боли. Электрическая стимуляция соматосенсорной зоны сопровождается ощущением умеренной боли, однако это справедливо в отношении только 3% точек. Тем не менее, даже если болевое ощущение является в основном функцией расположенных ниже центров, кора играет важную роль в оценке характера боли.

Особая способность болевых сигналов повышать общую возбудимость головного мозга. Электрическая стимуляция ретикулярной формации ствола мозга и внутримышечных ядер таламуса, где заканчиваются пути, проводящие сигналы медленной боли, оказывает мощное возбуждающее влияние на нервную активность всех областей головного мозга. Фактически эти две области входят в состав основной возбуждающей системы головного мозга (см. главу 60). Это объясняет, почему человек практически не может заснуть при наличии у него сильной боли.

Хирургическое прерывание болевых путей. При наличии у человека сильной, не поддающейся лечению боли (например, при быстрорастущей злокачественной опухоли), необходимо облегчить состояние больного. С этой целью можно прервать нервные болевые пути в любой из областей.

Если источник боли расположен в нижней части тела, боль часто облегчается на период от нескольких недель до нескольких месяцев с помощью *хордотомии* на уровне грудного отдела спинного мозга. Для этого спинной мозг на стороне, противоположной боли, частично перерезают в *переднебоковом квадранте*, что прерывает переднебоковую чувствительный путь. Однако хордотомия не всегда облегчает боль по двум причинам. Во-первых, многие болевые волокна от верхней части тела не переходят на противоположную сторону спинного мозга до тех пор, пока не достигнут головного мозга, а при хордотомии эти волокна не перерезаются. Во-вторых, через несколько месяцев боль часто возвращается, отчасти в результате сенситизации других путей, которые в норме слишком незначительны и потому неэффективны (например, небольшое количество волокон в заднебоковой части спинного мозга).

Для облегчения боли была разработана другая хирургическая процедура — прижигание специфических болевых областей во внутримышечных ядрах таламуса. Это часто облегчает мучительную боль, в то же время не изме-

няя восприятие острой боли — важного защитного механизма.

ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

Степень реакции человека на боль сильно варьирует. Отчасти это обусловлено возможностью самого головного мозга подавлять входящие в нервную систему болевые сигналы путем активации *обезболивающей системы*, или *системы подавления боли (аналгезии)*.

В обезболивающей системе (рис. 49–4) выделяют *околопроводное серое вещество* (области серого вещества среднего мозга и верхней части моста вокруг силвиева водопровода) и приле-

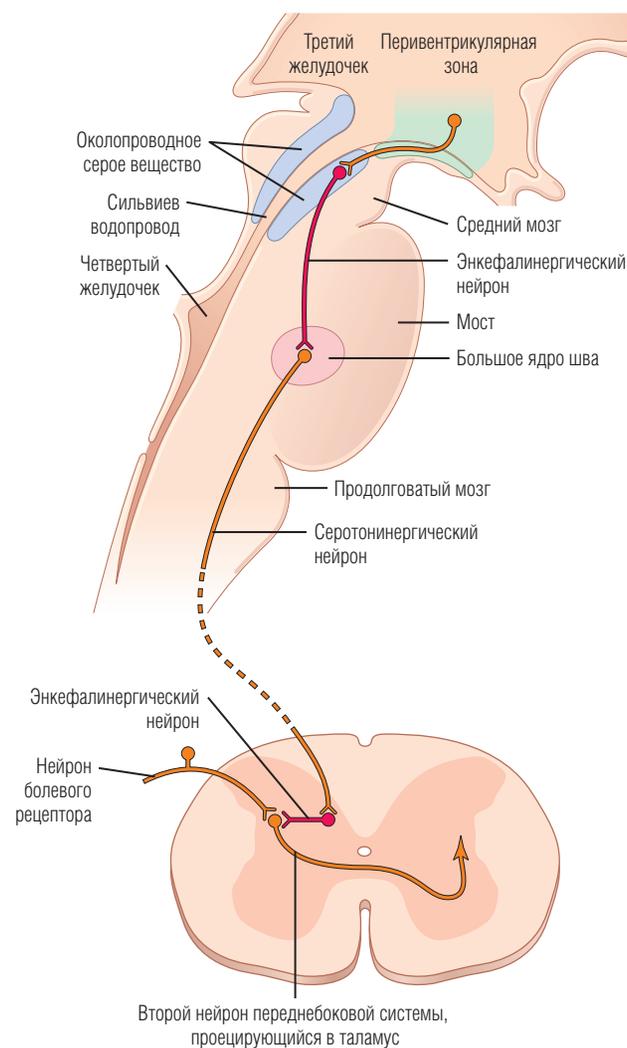


Рис. 49–4

Обезболивающая система головного и спинного мозга. Показано торможение входящих болевых сигналов на уровне спинного мозга и наличие энкефалинсекретирующих нейронов, подавляющих болевые сигналы как на уровне спинного мозга, так и на уровне ствола мозга

жащих частей третьего и четвертого желудочков мозга. Нейроны этих областей посылают сигналы к *большому ядру шва* (тонкое ядро, расположенное по средней линии нижней части моста и верхней части продолговатого мозга) и к *ретикулярному парагигантоклеточному ядру*, расположенному латерально в продолговатом мозге. От этих ядер сигналы второго порядка идут вниз к заднебоковым столбам спинного мозга к *торозящему боль комплексу, расположенному в задних рогах спинного мозга*. Здесь сигналы обезболивающей системы могут блокировать боль до момента ее передачи в головной мозг.

Электрическая стимуляция околопроводного серого вещества или большого ядра шва может подавить многие сильные болевые сигналы, входящие в головной мозг через задние корешки спинного мозга. Подавляет боль также стимуляция вышерасположенных областей мозга, возбуждающих околопроводное серое вещество. К ним, например, относят (1) *перивентрикулярные ядра гипоталамуса*, прилежащие к третьему желудочку, и в меньшей степени (2) *медиальный пучок переднего мозга*, также расположенный в гипоталамусе.

В обезболивающей системе участвуют некоторые медиаторы, особенно *серотонин* и *энкефалины*. Многие нейроны перивентрикулярных ядер и области околопроводного серого вещества секретируют энкефалины. Следовательно, при стимуляции терминали многих волокон в большом ядре шва выделяют энкефалины (см. **рис. 49–4**). Волокна, выходящие из ядра шва, посылают сигналы к задним рогам спинного мозга и из своих окончаний выделяют серотонин. Под действием серотонина местные нейроны спинного мозга также секретируют энкефалины. Полагают, что энкефалины вызывают *пресинаптическое торможение* входящих сюда болевых волокон типа С и Аδ в месте их синаптического переключения в задних рогах и *постсинаптическое торможение* нейронов, связанных с волокнами.

Таким образом, обезболивающая система может блокировать болевые сигналы в области их первичного входа в спинной мозг. Это также блокирует многие местные спинальные рефлексы, возникающие в ответ на болевые сигналы, особенно рефлексы отдергивания (см. главу 55).

ОПИАТНАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА: ЭНДОРФИНЫ И ЭНКЕФАЛИНЫ

Более 45 лет назад было установлено, что введение небольшого количества морфина в перивентрикулярное ядро, прилежащее к третьему желудочку, или в область околопроводного серого вещества ствола мозга вызывает выраженную аналгезию. В последующих исследованиях

было обнаружено, что морфиноподобные вещества, главным образом опиаты, действуют также на многих других уровнях обезболивающей системы, включая задние рога спинного мозга. Поскольку влияние большинства лекарственных средств на возбудимость нейронов осуществляется через синаптические рецепторы, предполагали, что рецепторами для некоторых морфиноподобных нейромедиаторов, секретируемых в мозге в естественных условиях, являются морфинные рецепторы обезболивающей системы. В связи с этим были проведены всесторонние исследования в отношении естественных опиатов мозга. К настоящему времени обнаружено 12 опиатоподобных веществ в различных участках нервной системы; все они являются продуктами распада трех больших белковых молекул: *проопиомеланокортина*, *проэнкефалина* и *продинарфина*. К наиболее важным из опиатов относят β-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин и динарфин. Эти энкефалины были обнаружены в стволе мозга и спинном мозге, в участках, соответствующих описанной ранее обезболивающей системе, а β-эндорфин присутствует в гипоталамусе и гипофизе. Динарфин находится в основном в тех же областях, где есть эндорфины, но в гораздо меньших количествах.

Детали опиатной системы головного мозга не вполне ясны, но *активация обезболивающей системы* нервными сигналами, поступающими в околопроводное серое вещество и перивентрикулярную зону, либо *инактивация болевых путей* морфиноподобными лекарственными средствами, может практически полностью подавить многие болевые сигналы, входящие в нервную систему по периферическим нервам.

Торможение проведения болевых сигналов при одновременной стимуляции тактильных чувствительных путей

Другим заметным событием в истории изучения регуляции боли стало открытие, что стимуляция чувствительных волокон типа Аβ от периферических тактильных рецепторов может подавлять передачу болевых сигналов от тех же областей тела. Вероятно, подавление происходит в результате местного латерального торможения на уровне спинного мозга. Теперь понятно, почему такое простое действие, как потирание кожи вокруг болезненной области, часто бывает эффективным приемом облегчения боли. Этим же, возможно, объясняется противоболевой эффект втирания мазей в болезненную область.

Вероятно, данный механизм и одновременное психогенное возбуждение центральной обезболивающей системы лежат в основе облегчения боли путем *акупунктуры*.

Лечение боли электрической стимуляцией

Разработано несколько методов подавления боли электрической стимуляцией. Электроды разме-

щают на определенных участках кожи, а иногда вживляют над спинным мозгом с целью стимуляции задних столбов. Некоторым больным электроды вживляют стереотаксически в соответствующие внутримышечные ядра таламуса или в область промежуточного мозга, перивентрикулярную зону и вокруг силвиева водопровода. В этой ситуации пациент может сам контролировать силу электрической стимуляции. В некоторых наблюдениях результаты были впечатляющие. Есть сообщения о продолжительном подавлении боли (до 24 час) после всего нескольких минут стимуляции.

ОТРАЖЕННАЯ БОЛЬ

Часто больной ощущает боль в частях тела, достаточно удаленных от источника боли. Это явление называют *отраженной болью*. Например, боль в одном из внутренних органов отражается в какой-либо области на поверхности тела. Знание различных типов отраженной боли важно для клинической диагностики, поскольку иногда отраженные боли — единственный клинический симптом болезни.

Механизм отраженной боли. На рис. 49–5 показан вероятный механизм, лежащий в основе развития большинства случаев отраженной боли. На рисунке видно, что ветви висцеральных болевых волокон в спинном мозге образуют синапсы на тех же нейронах второго порядка (1 и 2), которые получают болевые сигналы от кожи. При стимуляции висцеральных болевых волокон сигналы от внутренних органов проходят по нейронам, которые проводят болевые сигналы от кожи, и человек воспринимает их как исходящие от самой кожи.

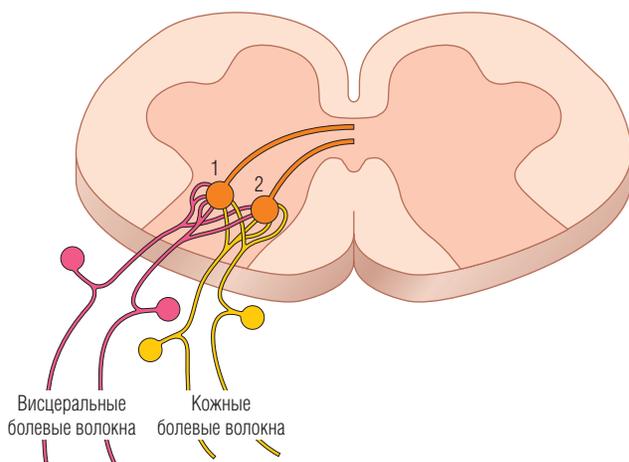


Рис. 49–5

Механизм отраженной боли и отраженной гипералгезии. Нейроны 1 и 2 получают болевые сигналы как от кожи, так и от внутренних органов

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ БОЛЬ

Боль в различных органах брюшной и грудной полостей является одним из немногих критериев, которые используют в диагностике внутренних болезней. Нередко стимуляция рецепторов внутренних органов не сопровождается никакими иными ощущениями, кроме болевых. Кроме того, висцеральная боль имеет несколько важных отличий от поверхностной боли, одним из которых является то, что локальные поражения внутренних органов редко сопровождаются выраженными болевыми ощущениями. Например, хирург может полностью перерезать кишечник, не вызвав сильной боли у бодрствующего пациента. С другой стороны, любой стимул, вызывающий *диффузную активацию болевых нервных окончаний* во всем органе, может сопровождаться очень сильной болью. Например, ишемия из-за прекращения кровоснабжения большого участка кишечника одновременно стимулирует многие диффузно расположенные болевые волокна, что ведет к развитию невыносимой боли.

Причины истинной висцеральной боли

Висцеральную боль может вызвать любой стимул, возбуждающий болевые нервные окончания в диффузных областях внутренних органов. К таким стимулам относят ишемию, раздражение поверхностей внутренних органов химическими веществами, спазм гладких мышц и перерастяжение полых органов, а также натяжение соединительной ткани вокруг или внутри органов. Практически любая боль в грудной и брюшной полостях передается по тонким нервным волокнам типа С и, следовательно, может ощущаться лишь как мучительная боль.

Ишемия. Висцеральная боль при ишемии возникает по тем же причинам, что и в других тканях, в основном из-за образования кислых конечных продуктов метаболизма или продуктов дегенерации ткани, таких как брадикинин, протеолитические ферменты или другие вещества, стимулирующие болевые нервные окончания.

Химические стимулы. Иногда из желудочно-кишечного тракта в брюшную полость происходит утечка химических веществ, повреждающих ткани. Например, кислый, обладающий протеолитическими свойствами желудочный сок часто вытекает в брюшную полость при разрыве желудка или прободении язвы. Сок вызывает переваривание висцерального листка брюшины, что сопровождается стимуляцией большого количества болевых волокон. При этом обычно возникает мучительная боль.

Спазм полого органа. Спазм участка кишечника, желчного пузыря, желчного протока, мочеоточника или любого другого полого органа может вызвать боль, вероятно, в связи с механической стимуляцией нервных окончаний. Спазм также ведет к снижению кровотока в скелетных мышцах наряду с увеличением метаболической потреб-

ности мышц в питательных веществах, что сопровождается сильной болью. Часто спастическая висцеральная боль проявляется как *колика*, для которой характерно нарастание боли до очень сильной, с последующим ее ослаблением. Этот процесс имеет периодический характер, повторяясь через несколько минут. Периодичность колик связана с периодичностью сокращения гладких мышц. Например, каждый раз, когда перистальтическая волна проходит вдоль чрезмерно спастически возбужденного участка кишки, появляется колика. Боль типа колики часто возникает при аппендиците, гастроэнтерите, запоре, менструации, родах, поражениях желчного пузыря или окклюзии мочеточника.

Перерастяжение полого органа. Чрезмерное переполнение полого органа часто сопровождается болью, по-видимому, из-за сильного натяжения тканей. Кроме того, перерастяжение может пережимать сосуды, окружающие орган или проходящие внутри его стенки, что способствует развитию ишемической боли.

Нечувствительные к боли внутренние органы. Некоторые висцеральные области почти совершенно нечувствительны к боли любого типа, например паренхима печени и альвеолы легких. Однако капсула печени и желчные протоки весьма чувствительны к боли, возникающей как при непосредственной травме, так и при растяжении. Альвеолы легких к боли нечувствительны, но *бронхи* и *париетальная плевра* очень чувствительны к боли.

ПАРИЕТАЛЬНАЯ БОЛЬ, ВЫЗВАННАЯ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

В случае поражения внутренних органов болезненный процесс часто распространяется на пристеночные листки брюшины, плевры или перикарда. Эти поверхности, как и кожа, обильно иннервируются болевыми волокнами периферических спинальных нервов, поэтому боль, связанная с пристеночным покрытием внутреннего органа, часто бывает острой. Различие между ней и истинно висцеральной болью показывает следующий пример. Разрез ножом *париетальной брюшины* вызывает очень сильную острую боль, тогда как подобный же разрез *висцеральной брюшины* или кишечной стенки не слишком болезненный или боль вообще не возникает.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ БОЛИ И ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И ПАРИЕТАЛЬНОЙ БОЛИ

Висцеральную боль часто трудно локализовать по ряду причин. Во-первых, мозг «не знает», что существуют разные внутренние органы и, следовательно, определить источник боли во внутренних органах может лишь приблизительно.

Во-вторых, существуют два пути проведения в центральную нервную систему болевых сигналов, возникающих в брюшной и грудной полостях, — *путь проведения истинной висцеральной боли* и *путь проведения париетальной боли*. Истинная висцеральная боль проводится болевыми чувствительными нервными волокнами вегетативной нервной системы, а возникающие при этом ощущения отражаются на поверхности тела, но часто далеко от болезненного органа. Париетальные болевые сигналы проводятся *прямо* в местные спинальные нервы, идущие от париетальной брюшины, плевры или перикарда, и соответствующие им ощущения, как правило, *локализуются непосредственно над болезненной областью*.

Локализация отраженной боли, передаваемой по висцеральным путям. При отражении висцеральной боли на поверхности тела больной обычно чувствует ее в том дерматоме, из которого происходит орган во время эмбриогенеза, а это не обязательно там, где находится орган в настоящее время.

Например, сердечная боль возникает в дерматоме шеи и верхней части грудной клетки, поскольку висцеральные болевые волокна от сердца идут вверх в составе чувствительных симпатических нервов и входят в спинной мозг между сегментами С3 и Т5. В связи с этим, как показано на **рис. 49–6**, боль от сердца отражается сбоку на шее, в плече, над лопаткой, над грудными мышцами, вдоль руки и в подгрудной

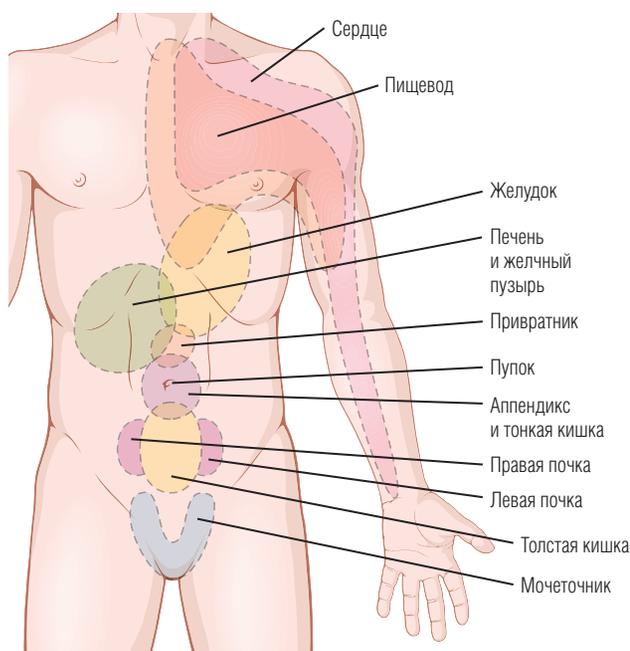


Рис. 49–6

Участки поверхности тела, где появляется отраженная боль от разных внутренних органов

области верхней части грудной клетки. Данные участки поверхности тела посылают собственные чувствительные волокна в сегменты С3–Т5 спинного мозга. Как правило, боль возникает с левой стороны, а не с правой, потому что левые отделы сердца гораздо чаще страдают при коронарной болезни, чем правые.

Желудок в эмбриогенезе возникает примерно на уровне сегментов Т7–Т9, поэтому желудочная боль отражается на передней стенке надчревной области, выше пупка, т.е. в поверхностной области тела, иннервируемой из сегментов Т7–Т9.

На рис. 49–6 показаны и другие поверхностные области, где отражается висцеральная боль от разных внутренних органов, причем эти области в целом представляют уровни эмбрионального происхождения соответствующих органов.

Париетальный путь проведения брюшной и грудной боли. Боль от внутренних органов часто локализуется одновременно в двух областях поверхности тела из-за двойного пути ее проведения по отраженному висцеральному пути и прямому париетальному пути.

Например, рис. 49–7 демонстрирует двойное проведение боли от воспаленного аппендикса. Болевые импульсы сначала проходят от аппендикса по висцеральным болевым волокнам, идущим в составе нервных симпатических стволов, затем входят в спинной мозг на уровне сегментов Т10 и Т11. При этом боль отражается в области вокруг пупка и имеет ноющий, спастический характер. Часто при этом болевые импуль-

сы возникают в париетальной брюшине, где воспаленный аппендикс соприкасается с брюшной стенкой или склеивается с ней. Это вызывает острую боль непосредственно над раздраженным участком брюшины в правом нижнем квадранте живота.

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ БОЛЕВЫХ И ДРУГИХ СОМАТИЧЕСКИХ ОЩУЩЕНИЙ

Гипералгезия

Иногда болевой нервный путь становится чрезмерно возбудимым. Это ведет к *гипералгезии*, что означает повышенную чувствительность к боли. Причиной гипералгезии могут быть: (1) чрезмерная чувствительность самих болевых рецепторов (*первичная гипералгезия*); (2) облегчение сенсорного проведения (*вторичная гипералгезия*).

Примером первичной гипералгезии является повышенная чувствительность обожженной на солнце кожи, возникающая в результате сенситизации кожных болевых рецепторов продуктами местного ожога, среди которых есть, вероятно, гистамин, простагландины и другие вещества. Вторичная гипералгезия часто является результатом поражений спинного мозга или таламуса. Некоторые из этих поражений описаны в следующих разделах.

Опоясывающий лишай

Иногда *вирус герпеса (herpes zoster)* инфицирует ганглии заднего корешка. Это вызывает сильную боль в сегменте тела, соответствующем иннервируемому этим ганглием дерматому; таким образом, боль имеет сегментарный характер и наполняет опоясывает тело. Болезнь называют *опоясывающим лишаем* из-за кожной сыпи, которая часто возникает при этом.

Боль, вероятно, обусловлена инфицированием вирусом нервных клеток ганглия заднего корешка. Кроме того, вирус переносится аксонным транспортом по периферическим волокнам наружу к месту болевых окончаний в коже. Здесь вирус вызывает появление сыпи в виде пузырьков, которые существуют несколько дней, а затем покрываются коркой. Все это происходит в пределах дерматома, иннервируемого инфицированным задним корешком.

Невралгия тройничного нерва

Иногда у человека возникает острая боль в одной половине лица — в области распределения чувствительных волокон V или IX пар черепных нервов (или в части этой области). Это заболевание называют *невралгией тройничного нерва* (или *невралгией языкоглоточного нерва*). Боль ощущается как внезапные электрические удары и может длиться несколько секунд или быть почти непрерывной. Часто появление боли связано с наличием чрезвычайно чувствительных, запускающих болевую реакцию зон на поверхности лица, во рту или в глотке, причем почти всегда запуск осуществляется механорецепторным, а не боле-

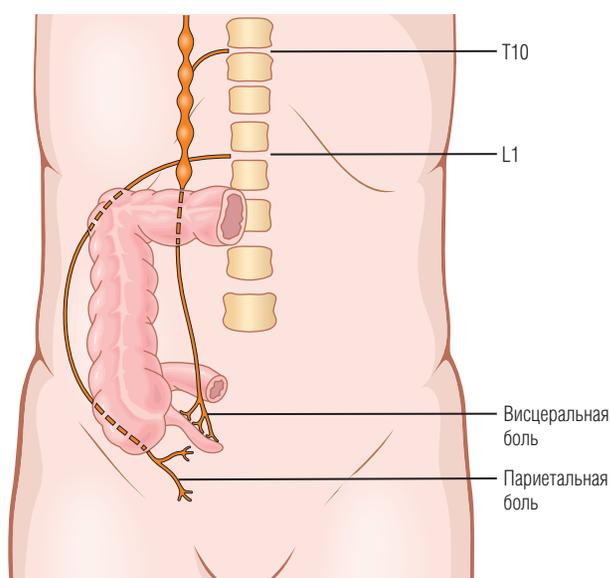


Рис. 49–7

Пути проведения висцеральной и париетальной боли от аппендикса

вым стимулом. Например, проглатывание пищи, когда она касается миндалины, может вызвать сильную стреляющую боль в области иннервации нижнечелюстной части V пары черепного нерва. Боль при невралгии тройничного нерва обычно блокируют путем перерезки периферического нерва, идущего от гиперчувствительной зоны. Сенсорную часть V пары черепного нерва перерезают внутри черепа, где моторные и сенсорные корешки отделяются друг от друга. Двигательные волокна, необходимые для многих движений челюсти, можно сохранить, разрушив только сенсорные элементы. Эта операция ведет к потере чувствительности лица на стороне перерезки нерва, что весьма неприятно. Более того, иногда операция безуспешна, поскольку вызывающее боль поражение затрагивает, возможно, чувствительное ядро ствола мозга, а не периферические нервы.

Синдром Броун–Секара

При полном пересечении спинного мозга выключаются все моторные и сенсорные функции ниже места перерезки, но, если спинной мозг пересекает только с одной стороны, развивается *синдром Броун–Секара*. Результат можно предсказать на основании знаний о проводящих путях спинного мозга (рис. 49–8). Во всех сегментах ниже места пересечения блокируются все моторные функции. Что касается сенсорных функций, то на стороне перерезки утрачиваются одни виды чувствительности, на противоположной стороне — другие. Ощущения боли, тепла и холода, связанные со спиноталамическим трактом, *исчезают на противоположной стороне тела* во всех дерматомах, соответствующих 2–6-му сегментам ниже уровня перерезки. И наоборот, ощущения, передаваемые только по задним и заднебоковым столбам (кинестетические ощущения и ощущения положения, чувство вибрации, способность к дискретной локализации и пространственному различению двух точек), *теряются на стороне перерезки во всех дерматомах ниже места пересечения*.

Ощущение *легкого прикосновения* на стороне поражения ослабляется, поскольку пересекается

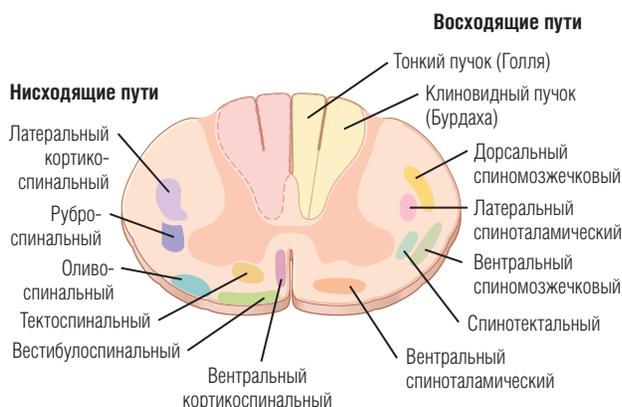


Рис. 49–8

Основные восходящие и нисходящие пути спинного мозга

главный путь его передачи — задние столбы. Известно, что волокна в составе этих столбов не переходят на противоположную сторону до достижения ими продолговатого мозга. Ощущение *грубого прикосновения*, нечетко локализованного, еще существует, поскольку оно частично передается по спиноталамическому тракту противоположной стороны.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Головные боли представляют собой боли, отраженные на поверхности головы от глубоких ее структур. Некоторые головные боли отражают болевые сигналы, возникающие внутри черепа, тогда как источник других находится снаружи черепа, например в носовых пазухах.

Внутричерепная головная боль

Чувствительные к боли области в своде черепа. Ткань головного мозга сама по себе почти не чувствительна к боли. Даже рассечение или электрическая стимуляция соматосенсорной зоны лишь изредка вызывают боль. Вместо боли возникают парестезии в виде покалываний в областях тела, представленных в стимулируемой части соматосенсорной зоны. Следовательно, многие головные боли или большинство из них, вероятно, не связаны с поражением самого головного мозга.

С другой стороны, *натяжение венозных синусов вокруг головного мозга, поражение намета мозжечка или растяжение твердой мозговой оболочки у основания мозга* могут вызывать интенсивную боль, которая ощущается как головная боль. Головная боль также может возникать при любом типе травмирования, сдавления или натяжения *кровеносных сосудов мозговых оболочек*. Особенно чувствительная структура — средняя менингеальная артерия, и нейрохирурги обращают особое внимание на ее обезболивание при выполнении операций на головном мозге под местной анестезией.

Области головы, в которых отражается внутричерепная головная боль. Стимуляция болевых рецепторов свода над наметом мозжечка, включая верхнюю часть поверхности намета, ведет к появлению болевых импульсов в мозговой части V пары черепного нерва и, следовательно, вызывает отраженную головную боль в поверхностных участках передней половины головы, иннервируемых соматосенсорной частью V пары черепного нерва (рис. 49–9).

Болевые импульсы от областей, расположенных под наметом мозжечка, входят в центральную нервную систему главным образом по языкоглоточному, блуждающему и второму шейному нервам, которые также иннервируют череп выше, позади и немного ниже уха. В связи с этим болевые стимулы, возникающие под наметом, вызывают затылочную головную боль, которая отражается в задней части головы.

Типы внутричерепной головной боли

Головная боль при менингите. Одной из самых сильных головных болей является боль при менинги-

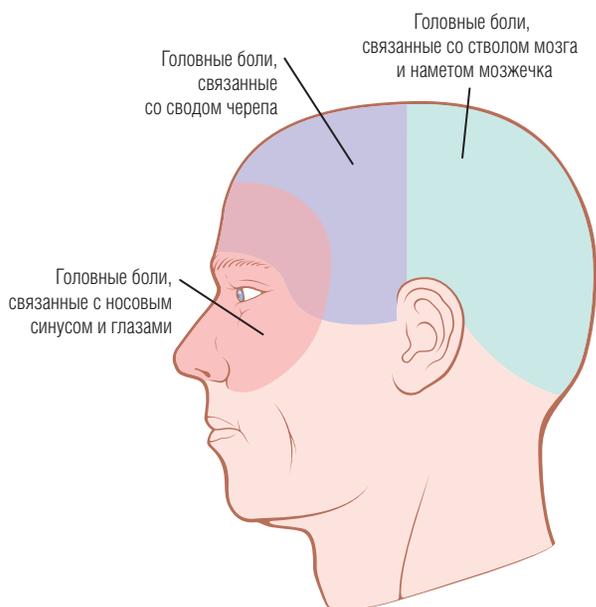


Рис. 49–9

Области локализации головных болей, возникающих по разным причинам

те, поскольку в этом случае возникает воспаление всех мозговых оболочек, включая чувствительные области твердой мозговой оболочки и области вокруг венозных синусов. Такое интенсивное поражение может вызвать головную боль, отраженную по всей поверхности головы.

Боль, связанная с низким давлением спинномозговой жидкости. Удаление всего 20 мл жидкости из спинномозгового канала часто вызывает интенсивную головную боль, особенно в вертикальном положении человека. Это связано с частичным снижением плавучести головного мозга, которую обеспечивает спинномозговая жидкость. Вес мозга растягивает или деформирует иначе различные поверхности твердой мозговой оболочки, способствуя появлению болевых сигналов, вызывающих головную боль.

Головная боль при мигрени. Головная боль при мигрени является особым типом головной боли, которую считают результатом сосудистой аномалии, но точный механизм неизвестен. Головная боль при мигрени часто начинается с различных ощущений-предвестников, например тошноты, нарушений зрения в виде выпадения части поля зрения, зрительной ауры и других типов сенсорных галлюцинаций. Обычно эти симптомы появляются за 30–60 мин до начала головной боли. Любая теория, объясняющая головную боль при мигрени, должна также объяснить и механизм предшествующих ей симптомов.

Согласно одной из теорий, причиной головной боли при мигрени является длительное эмоциональное напряжение, которое ведет к рефлекторному спазму некоторых артерий головы, включая артерии, снабжающие кровью головной мозг. Теоретически спазм кровеносных сосудов

вызывает ишемию соответствующих участков головного мозга, и возникают ощущения-предвестники. В результате ишемии что-то происходит с сосудистыми стенками (вероятно, утомление гладких мышц), что ведет к их расслаблению и неспособности поддерживать нормальный сосудистый тонус в течение 24–48 час. Повышение давления в сосудах приводит к их расширению и интенсивной пульсации, и, вероятно, чрезмерное растяжение стенок артерий (включая некоторые внечерепные артерии, например височную) вызывает истинную боль, характерную для мигрени. Согласно другим теориям, причинами головной боли при мигрени являются распространяющаяся кортикальная депрессия, психологические нарушения и спазм сосудов, связанный с локальным избытком ионов калия во внеклеточной жидкости головного мозга. Кроме этого, вероятно, существует генетическая предрасположенность к мигрени, т.к. у таких больных в 65–90% случаев в семейном анамнезе есть указание на мигрень у родственников. У женщин мигрень встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Алкогольная головная боль. Из своего жизненного опыта многие люди знают, что после приема избыточного количества алкоголя обычно бывает головная боль. Скорее всего, алкоголь, будучи токсичным для тканей, непосредственно раздражает мозговые оболочки, вызывая внутричерепную боль. Определенную роль, возможно, играет дегидратация в состоянии похмелья; гидратация обычно ослабляет, но не устраняет головную боль и другие симптомы похмелья.

Типы внечерепной головной боли

Головная боль при спазме мышц. Эмоциональное напряжение часто вызывает спастическое сокращение многих мышц головы, особенно прикрепленных к волосистой поверхности, и мышц шеи, прикрепленных к затылку. Скорее всего, это одна из распространенных причин головной боли. Полагают, что боль, связанная со спазмом мышц головы, отражается в покровных тканях головы и имеет тот же характер, что и при внутричерепных поражениях.

Головная боль, связанная со стимуляцией структур носа и носовых пазух. Слизистые оболочки носа и носовых пазух не очень чувствительны к боли. Тем не менее инфицирование или другие раздражающие процессы в областях структур носа часто суммируются, вызывая головную боль, которая воспринимается как боль за глазами или (в случае инфекционного поражения лобной пазухи) в области передней поверхности лба и волосистой поверхности головы (см. рис. 49–9). Кроме того, боль в области лица может ощущаться при поражении нижерасположенных пазух, например гайморовой.

Головная боль, связанная с поражением глаз. Затруднения в четкости фокусирования изображения на сетчатке могут привести к чрезмерному сокращению ресничных мышц глаз в попытке достичь ясного видения. Хотя эти мышцы чрезвычайно малы, полагают, что их тоническое сокращение может вызывать заглазничную голов-

ную боль. Кроме того, чрезмерные попытки фиксации взгляда могут привести к рефлекторному спазму различных лицевых и внеглазных мышц и стать причиной головной боли.

Другой тип головной боли, связанной с глазами, возникает при раздражении их ярким светом, особенно ультрафиолетовым. Результатом такого раздражения глаза также может стать поверхностная или ретроорбитальная головная боль. Если даже несколько секунд посмотреть на солнце или на дугу электросварки, может появиться головная боль продолжительностью 24–48 час. При фокусировании на сетчатке глаза света от дуги электросварки или от солнца возможен даже ожог сетчатки, который также может стать причиной головной боли.

ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ

ТЕРМОРЕЦЕПТОРЫ И ИХ ВОЗБУЖДЕНИЕ

Люди могут ощущать различные степени холода и тепла: *леденяще холодное, холодное, прохладное, индифферентное, теплое, горячее, обжигающе горячее*. Температуру различают по крайней мере три типа рецепторов: холодные, тепловые и болевые. Болевые рецепторы стимулируются только чрезмерными уровнями тепла или холода и наряду с холодными и тепловыми рецепторами ответственны за ощущения леденяще холодного и обжигающе горячего.

Холодовые и тепловые рецепторы локализируются непосредственно под кожей в отдельных обособленных точках. В большинстве областей тела холодных точек в 3–10 раз больше, чем тепловых. Количество холодных точек в разных частях тела варьирует от 15–25 на 1 см² в губах, 3–5 на 1 см² в пальцах рук до 1 холодной точки на такой же площади в некоторых обширных областях туловища.

Физиологическими исследованиями доказано существование особых тепловых нервных окончаний, однако гистологически они не идентифицированы. Вероятно, эти рецепторы представляют собой свободные нервные окончания, поскольку тепловые сигналы передаются главным образом по нервным волокнам типа С со скоростью лишь от 0,4 до 2 м/сек.

Типичный холодный рецептор идентифицирован. Это особое тонкое миелинизированное разветвленное нервное окончание волокон типа Аδ, кончики которого распространяются до нижних поверхностей базальных эпидермальных клеток. Сигналы от этих рецепторов передаются по нервным волокнам типа Аδ со скоростью около 20 м/сек. Полагают, что некоторые холодные сигналы передаются и по волокнам типа С, т.е. часть свободных нервных окончаний, возможно, функционируют так же, как холодные рецепторы.

Стимуляция терморецепторов. На рис. 49–10 показано влияние разных температур на реакции четырех типов нервных волокон: (1) *болевых, стимулируемых холодом* (холодовые болевые); (2) *реагирующих на холодное* (холодовые); (3) *реагирующих на теплое* (тепловые); (4) *болевых, стимулируемых теплом* (тепловые болевые).

Обратите внимание, что эти волокна по-разному реагируют на разные уровни температур. Например, при *очень низких* температурах стимулируются только болевые волокна, реагирующие на холод (если кожа становится еще холоднее и почти замерзает или действительно замерзает, эти волокна не стимулируются).

Когда температура поднимается до +10–15°C, холодные болевые импульсы исчезают, но начинают стимулироваться холодные рецепторы, их активность достигает максимума при температуре примерно 24°C, затем она постепенно исчезает при температуре чуть выше 40°C.

Подъем температуры чуть выше 30°C начинает стимулировать тепловые рецепторы, однако они также прекращают сигнализировать примерно при 49°C. Наконец, при температуре около 45°C тепло начинает стимулировать тепловые болевые волокна, и, что парадоксально, снова начинают стимулироваться некоторые из холодных волокон, возможно, из-за повреждения холодных окончаний чрезмерным теплом.

Из рис. 49–10 ясно, что человек различает температурные воздействия по относительной степени стимуляции различных типов окончаний. Легко также понять, почему чрезмерные степени холода или тепла могут быть болезненны и почему оба эти ощущения при достаточной их интенсивности по качеству почти одинаковы, т.е. ощущения леденящего холода и обжигающего тепла практически идентичны.

Стимулирующие влияния подъема и падения температуры. При резком падении температуры холодо-

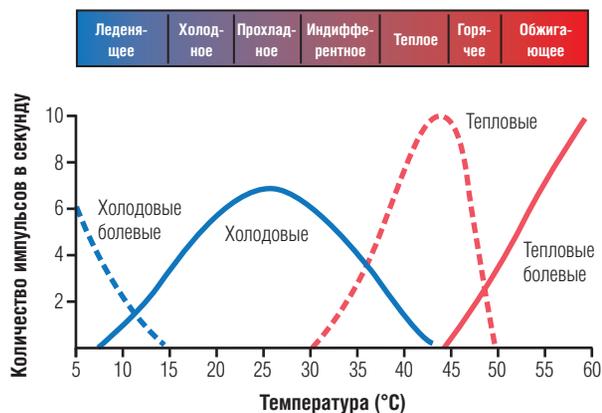


Рис. 49–10

Частота импульсации при разной температуре кожи в четырех типах нервных волокон

вый рецептор сначала сильно активизируется, но затем его активность падает, причем в течение первых нескольких секунд быстро, а в течение следующих 30 мин падение активности замедляется. Другими словами, *рецептор адаптируется*, но никогда адаптация не достигает 100%.

Таким образом, терморепрепторы реагируют и на *изменения температуры* в дополнение к их способности реагировать на постоянный температурный режим. Это означает, что, если температура кожи падает, человек ощущает холод намного сильнее, чем ту же низкую температуру, если она постоянна. При резком подъеме температуры она кажется человеку гораздо более высокой, чем в случае ее постоянства. Реакции на изменения температуры объясняют, почему при погружении в горячую ванну вода нам кажется сначала очень горячей и почему мы чувствуем сильный холод при выходе из теплой комнаты на улицу в холодный день.

МЕХАНИЗМ СТИМУЛЯЦИИ ТЕРМОРЕЦЕПТОРОВ

Полагают, что холодовые и тепловые рецепторы стимулируются изменением метаболизма. Это происходит в результате того, что изменение температуры на каждые 10°C меняет скорость внутриклеточных химических реакций более чем в 2 раза. Другими словами, определение температуры, вероятно, является результатом не прямого физического влияния тепла или холода на нервные окончания, а результатом химической стимуляции окончаний в связи с изменениями метаболизма, происходящими под действием температуры.

Пространственная суммация температурных ощущений. Поскольку количество холодовых и тепловых рецепторов в любом участке поверхности тела довольно незначительно, трудно оценить градации температуры при стимуляции небольших зон кожи. Однако когда стимулируется большая область кожи, термосигналы от всей поверхности суммируются. Например, можно определить быстрые изменения температуры всего на 0,01°C, если эти изменения затрагивают всю поверхность тела одновременно. С другой стороны, невозможно определить в 100 раз большие по величине изменения температуры, если они происходят на участке кожи размером лишь 1 см².

ПЕРЕДАЧА ТЕРМОСИГНАЛОВ В НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

В целом термосигналы проводятся по путям, параллельным тем, которые проводят болевые сигналы. При входе в спинной мозг сигналы идут

вдоль нескольких сегментов вверх или вниз в *тракте Лиссауэра* и заканчиваются главным образом в пластинах I, II и III задних рогов, т.е. в тех же участках, где заканчиваются входящие болевые сигналы. После синаптического переключения на одном или нескольких нейронах спинного мозга сигналы идут по восходящим термическим волокнам, которые проходят в составе противоположного переднебокового чувствительного пути, и заканчиваются: (1) в ретикулярных областях ствола мозга; (2) в вентробазальном комплексе таламуса.

Небольшое количество термосигналов передается также от вентробазального комплекса к соматосенсорной зоне. Иногда в коре с помощью микроэлектродных исследований обнаруживают отдельные нейроны, непосредственно реагирующие на холодовые или тепловые стимулы, исходящие от определенного участка кожи. Однако удаление всей постцентральной извилины коры у человека не ликвидирует его способности различать градации температуры.

Литература

- Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 12:570, 2011.
- Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)* 23:371, 2008.
- Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev* 94:81, 2014.
- Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 17:192, 2014.
- McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD. Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300:R1278, 2011.
- McKemy DD. Temperature sensing across species. *Pflugers Arch* 454:777, 2007.
- Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 92:1699, 2012.
- Piomelli D, Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat Neurosci* 17:164, 2014.
- Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y. Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat Neurosci* 17:183, 2014.
- Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 89:707, 2009.
- Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 34:177, 2010.
- Silberstein SD. Recent developments in migraine. *Lancet* 372:1369, 2008.
- Stein BE, Stanford TR. Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.
- Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev* 94:265, 2014.
- von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 73:638, 2012.
- Waxman SG, Zamponi GW. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci* 17:153, 2014.
- Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ. Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nat Rev Neurosci* 14:461, 2013.
- Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev* 92:193, 2012.

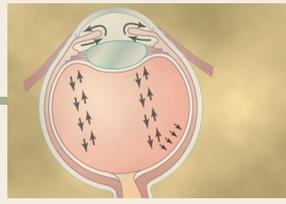


X

ЧАСТЬ

Нервная система: Б. Специфические органы чувств

50	Глаз: I. Оптика зрения
51	Глаз: II. Функции рецепторов и нейронов сетчатки
52	Глаз: III. Центральная нейрофизиология зрения
53	Орган слуха
54	Химические чувства: вкус и обоняние



Глаз: I. Оптика зрения

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПТИКИ

Чтобы понять оптическую систему глаза, нужно хорошо знать основные законы оптики, включая физику преломления лучей света, фокусировки, глубины фокуса и прочее. В главе представлен краткий обзор этих физических принципов и изложена оптика глаза.

Преломление лучей света

Индекс преломления прозрачного материала. Скорость распространения лучей света в воздухе составляет приблизительно 300 000 км/сек, но сквозь прозрачные твердые частицы и жидкости лучи света проходят гораздо медленнее. Индекс преломления прозрачного материала рассчитывается как *отношение* скорости света в воздухе к скорости его распространения в веществе. Индекс преломления воздуха — 1,00. Таким образом, если свет проходит через особый тип стекла со скоростью 200 000 км/сек, индекс преломления этого стекла равен частному от деления 300 000 на 200 000, или 1,50.

Преломление лучей света на границе раздела между двумя средами с различными индексами преломления. Когда направленный пучок света (**рис. 50–1А**) встречается с расположенной *перпендикулярно* к нему поверхностью раздела двух сред, лучи света входят во вторую среду, не отклоняясь от своего курса. Происходит только снижение скорости передачи и укорочение длины волны, что на рисунке обозначено более короткими расстояниями между фронтами волн.

Когда лучи света проходят через поверхность раздела двух сред, расположенную под углом к их ходу (см. **рис. 50–1Б**), лучи отклоняются, если индексы преломления этих сред различны. На рисунке лучи света из воздуха (индекс преломления равен 1,00) входят в стеклянный блок с индексом преломления 1,50. При столкновении пучка света с расположенной под углом поверхностью раздела лучи нижней части пучка входят в стекло раньше лучей верхней его части. Фронт

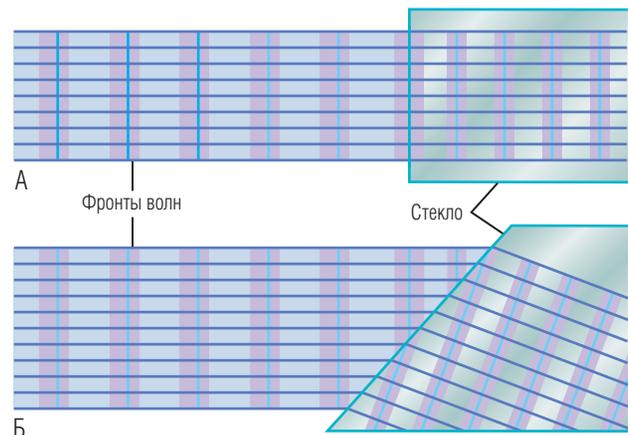


Рис. 50–1

лучи света, входящие в стеклянную поверхность, перпендикулярную пучку света (**А**) и расположенную под углом к нему (**Б**). Рисунок демонстрирует, что расстояние между волнами после их вхождения в стекло укорачивается примерно на 1/3 по сравнению с этим расстоянием в воздухе. Видно также, что при прохождении сквозь стеклянную поверхность, расположенную под углом, лучи света отклоняются

волны в верхней части пучка продолжает распространяться со скоростью 300 000 км/сек, в то время как в нижней его части, уже вошедшей в стекло, скорость распространения фронта составляет 200 000 км/сек. В результате свет в верхней части пучка движется быстрее, чем в нижней, что ведет к отклонению фронта волны под углом вправо от вертикального положения. Поскольку свет всегда движется в направлении, перпендикулярном плоскости фронта волны, направление движения пучка света отклоняется вниз.

Отклонение лучей света от расположенной под углом поверхности раздела называют *преломлением*. Обратите внимание, что степень преломления возрастает как функция: (1) отношения индексов преломления двух прозрачных сред; (2) уровня углового отклонения поверхности раз-

дела по отношению к плоскости входящего в нее фронта волны.

Принципы преломления лучей света

Выпуклая линза фокусирует лучи света. На рис. 50–2 показаны параллельные лучи света, входящие в выпуклую линзу. В центре линзы лучи света проходят сквозь нее перпендикулярно к ее поверхности и, следовательно, не преломляются. Однако по направлению к любому краю линзы лучи света сталкиваются с ее поверхностью под большим углом. Внешние лучи в пучке света сходятся все больше к центру. Это явление называют *конвергенцией*. Половина лучей света отклоняются при входе в линзу, а другие — при выходе с противоположной стороны линзы. Если кривизна линзы идеальная, параллельные лучи света, проходящие через любую ее часть, будут фокусироваться достаточно точно. В результате все лучи пройдут через единую точку, которую называют *фокусной точкой*.

Вогнутая линза ведет к расхождению лучей света. На рис. 50–3 показано влияние вогнутой линзы на параллельные лучи света. В центре линзы граница раздела перпендикулярна пучку света, поэто-

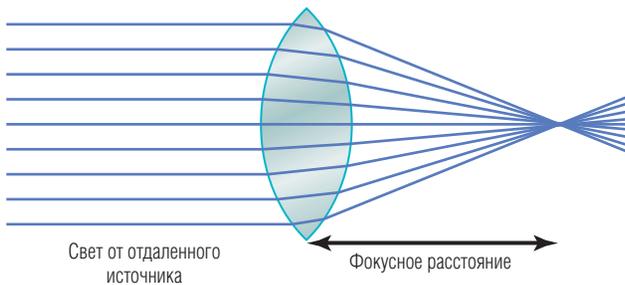


Рис. 50–2

Отклонение лучей света от каждой поверхности выпуклой сферической линзы, демонстрирующее, что параллельные лучи света собираются в фокусной точке

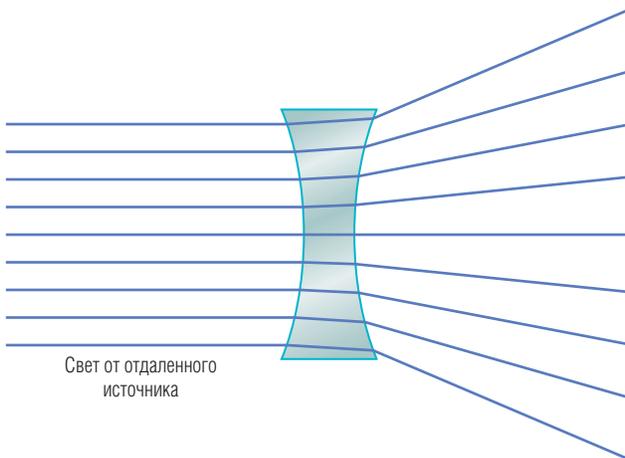


Рис. 50–3

Отклонение лучей света от каждой поверхности вогнутой сферической линзы, демонстрирующее, что параллельные лучи света расходятся

му лучи света проходят здесь без преломления. Лучи, приходящие к краю линзы, входят в нее раньше, чем центральные. Этот эффект противоположен ситуации с выпуклой линзой. В результате происходит *расхождение* (дивергенция) периферических лучей света от лучей, проходящих через центр линзы. Таким образом, вогнутая линза ведет к *расхождению* лучей света, а выпуклая линза способствует их *схождению*.

Сравнение цилиндрической и сферической линз. На рис. 50–4 показаны две выпуклые линзы: *сферическая* и *цилиндрическая*. Цилиндрическая линза отклоняет лучи света с обеих ее сторон, но лучи, проходящие через вершину или основание линзы, не отклоняются. Это значит, что отклонение происходит только в одной плоскости. Таким образом, параллельные лучи света отклоняются к *фокусной линии*. Лучи света, проходящие через сферическую линзу, наоборот, преломляются на всех краях линзы (в обеих плоскостях) по направлению к центральному лучу, и все лучи попадают в *фокусную точку*.

Хорошим примером цилиндрической линзы может служить пробирка, заполненная водой. Если такую пробирку поместить в пучок света и

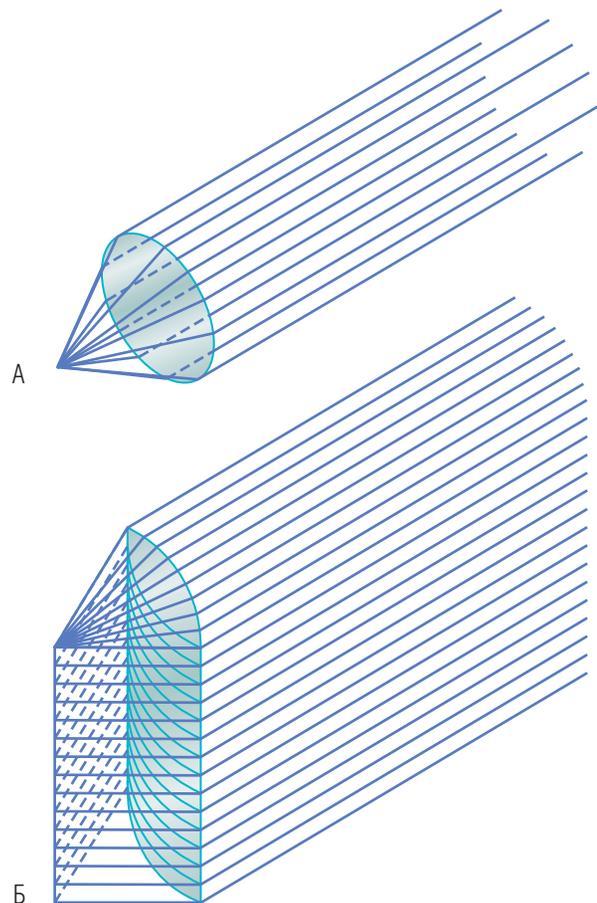


Рис. 50–4

(А) Выпуклая сферическая линза собирает параллельные лучи света в фокусной точке. (Б) Выпуклая цилиндрическая линза собирает параллельные лучи света на фокусной линии

постепенно приближать кусочек бумаги к противоположной стороне пробирки, на определенном расстоянии можно увидеть схождение лучей света на *фокусной линии* (рис. 50–5А). Сферической линзой является обычная лупа. При помещении такой линзы в пучок света и постепенном приближении к ней кусочка бумаги на определенном расстоянии лучи света сойдутся в общей фокусной точке.

Вогнутые цилиндрические линзы способствуют *расхождению* лучей света в одной плоскости, а *выпуклые* цилиндрические линзы обеспечивают *схождение* лучей света в одной плоскости.

Комбинация двух цилиндрических линз, размещенных под прямым углом, соответствует сферической линзе. На рис. 50–5Б показаны две выпуклые цилиндрические линзы, расположенные под прямым углом друг к другу. Вертикальная линза собирает лучи света, проходящие через обе ее стороны, а горизонтальная линза собирает лучи у верхушки и основания. Таким образом, все лучи света сходятся в единой фокусной точке.

Другими словами, *две цилиндрические линзы, расположенные под прямым углом друг к другу, выполняют ту же функцию, что и одна сферическая линза той же преломляющей силы.*

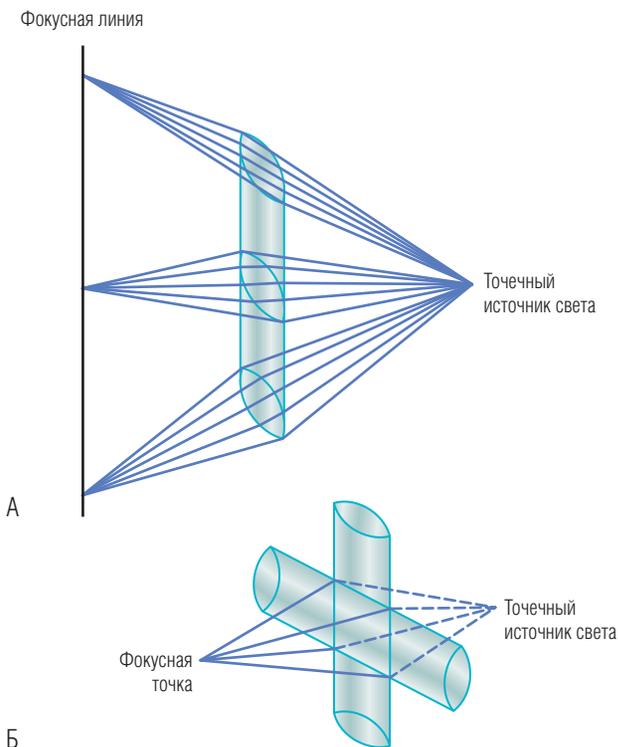


Рис. 50–5

(А) Фокусирование лучей света от точечного источника света цилиндрической линзой на фокусной линии. (Б) Две выпуклые цилиндрические линзы расположены под прямым углом друг к другу. Каждая линза собирает лучи света в своей плоскости, которые расположены также под прямым углом друг к другу. Обе линзы собирают лучи света в единую фокусную точку

Фокусное расстояние линзы

Расстояние от выпуклой линзы до точки, в которой фокусируются проходящие через нее лучи, называют *фокусным расстоянием* линзы.

На рис. 50–6 вверху показана фокусировка *параллельных* лучей. В середине рисунка входящие в выпуклую линзу лучи света не параллельные, а *расходящиеся*, поскольку точечный источник света расположен недалеко от линзы. Эти лучи направлены наружу от источника и фокусируются на ином расстоянии от линзы, чем в случае параллельных лучей. Другими словами, когда лучи света входят в выпуклую линзу *расходящимися*, расстояние до фокусной точки с другой стороны линзы больше фокусного расстояния линзы при параллельных лучах.

Внизу рис. 50–6 показаны *расходящиеся* лучи, проходящие через выпуклую линзу, кривизна которой гораздо больше кривизны двух предыдущих линз. В этом случае расстояние от линзы до фокусной точки, где сходятся лучи света, равно фокусному расстоянию менее выпуклой линзы (вверху рисунка), но лучи, входящие в нее, параллельны. На рисунке видно, что параллельные и *расходящиеся* лучи могут фокусироваться на одном и том же расстоянии от линзы при условии изменения ее кривизны.

Отношение между фокусным расстоянием линзы, расстоянием до точечного источника света и расстоянием до фокусной точки выражают следующей формулой:

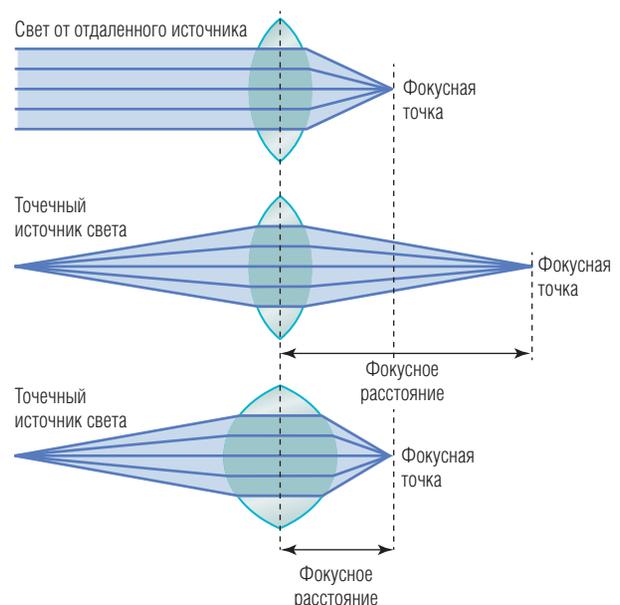


Рис. 50–6

Две верхние линзы на этом рисунке имеют разные фокусные расстояния, поскольку в верхнюю линзу входят параллельные лучи, а в среднюю — *расходящиеся*; показано влияние параллельных и *расходящихся* лучей на фокусное расстояние. Преломляющая сила нижней линзы гораздо больше, чем двух других линз, тем не менее фокусное расстояние нижней линзы равно фокусному расстоянию верхней линзы, т.е. чем сильнее линза, тем ближе к ней фокусная точка

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b},$$

где f — фокусное расстояние линзы для параллельных лучей; a — расстояние от линзы до точечного источника света; b — расстояние до фокусной точки с другой стороны линзы.

Формирование изображения выпуклой линзой

На **рис. 50–7А** показана выпуклая линза с двумя точечными источниками света слева. Поскольку через центр выпуклой линзы лучи света проходят без преломления, то лучи каждого точечного источника света на противоположной стороне линзы попадают в фокусную точку, которая расположена непосредственно на линии, проходящей от источника света через центр линзы.

Фактически любой объект, помещенный перед линзой, представляет собой мозаику точечных источников света. Некоторые из этих светящихся точек очень яркие, другие очень слабые, кроме того, они разные по цвету. Лучи от каждого точечного источника света попадают на противоположной стороне линзы в отдельную фокусную точку на линии, проходящей от источника через центр линзы. Если лист бумаги поместить за линзой на уровне ее фокусного расстояния, можно увидеть перевернутое изображение объекта (см. **рис. 50–7Б**). Именно так линза фотокамеры фокусирует изображение на пленке.

Измерение преломляющей силы линзы

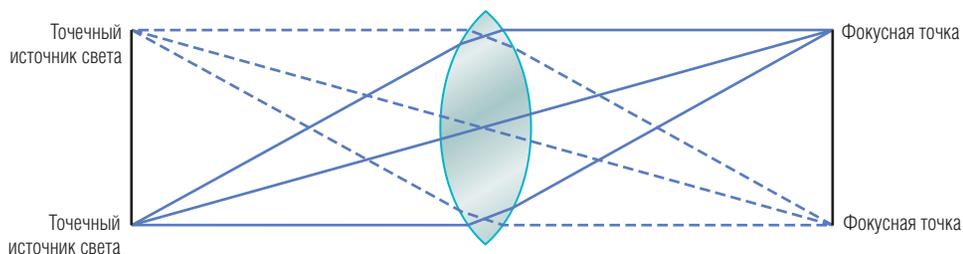
Чем сильнее отклоняются проходящие через линзу лучи света, тем больше преломляющая сила линзы. Эту силу измеряют в единицах, называ-

емых *диоптриями*. Преломляющая сила выпуклой линзы равна частному от деления 1 м на фокусное расстояние линзы. На **рис. 50–8** выпуклая сферическая линза с фокусным расстоянием 1 м имеет преломляющую силу, равную +1 дптр. Линза, способная преломлять параллельные лучи света вдвое сильнее, имеет силу +2 дптр, а ее фокусное расстояние составляет 0,5 м. Линза, собирающая параллельные лучи света в фокусе на расстоянии 10 см (0,1 м) от линзы, имеет преломляющую силу +10 дптр.

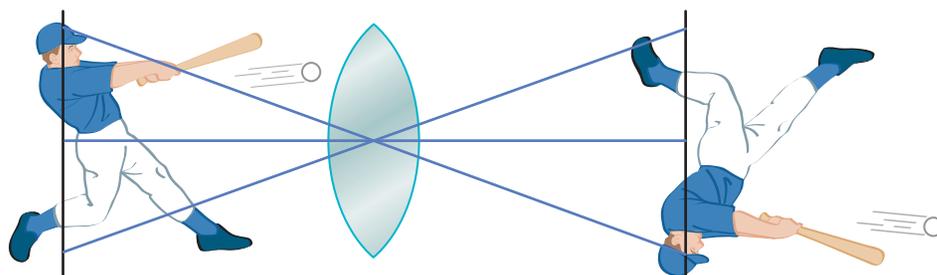
Преломляющую силу вогнутых линз нельзя выразить в единицах фокусного расстояния, поскольку лучи света расходятся, а не фокусируются в одной точке. Если вогнутая линза разводит лучи света в такой же степени, как выпуклая линза силой в +1 дптр сводит их, говорят, что такая вогнутая линза имеет диоптрическую силу -1. Аналогично, если вогнутая линза разводит лучи света настолько, насколько выпуклая линза +10 дптр сводит их, говорят, что вогнутая линза имеет силу, равную -10 дптр.

Вогнутые линзы нейтрализуют преломляющую силу выпуклых линз. Так, размещение вогнутой линзы силой -1 дптр непосредственно перед выпуклой линзой силой +1 дптр создает систему линз с нулевой преломляющей силой.

Силы цилиндрических линз вычисляют так же, как силы сферических, но необходимо указать положение *оси* цилиндрической линзы. Если фокусная линия цилиндрической линзы для параллельных лучей света находится на расстоянии 1 м от линзы, ее преломляющая сила равна +1 дптр. И наоборот, вогнутая цилиндрическая линза, *разводящая* лучи света так же эффективно, как выпуклая линза силой +1 дптр фокусирует их,



А



Б

Рис. 50–7

(А) Два точечных источника света, сфокусированные в двух отдельных точках с противоположной стороны линзы. (Б) Формирование изображения выпуклой сферической линзой

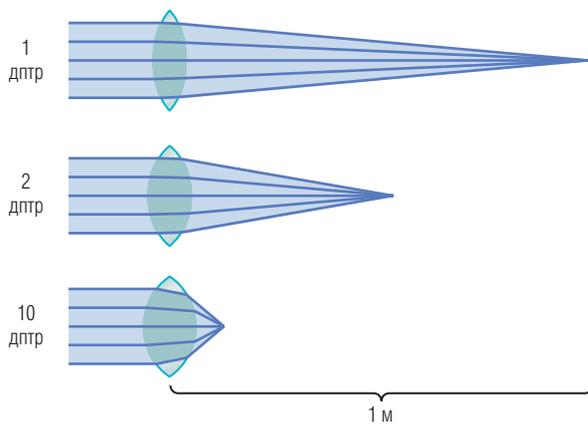


Рис. 50-8

Влияние силы линзы на фокусное расстояние

имеет преломляющую силу -1 дптр. Если фокусная линия горизонтальна, говорят, что положение оси линзы 0° . Если фокусная линия вертикальна, положение оси линзы 90° .

ОПТИКА ГЛАЗА

ГЛАЗ КАК ФОТОКАМЕРА

Глаз по строению оптически эквивалентен фотокамере (рис. 50-9). Глаз имеет систему линз, систему меняющейся апертуры (зрачок) и сетчатку, соответствующую фотопленке. Система линз глаза состоит из четырех преломляющих границ раздела: (1) между воздухом и передней поверхностью роговицы (или роговой оболочки); (2) между задней поверхностью роговицы и водянистой влагой; (3) между водянистой влагой и передней поверхностью хрусталика глаза; (4) между задней поверхностью хрусталика и стекловидным телом. Индекс преломления воздуха равен 1, роговицы — 1,38, водянистой влаги — 1,33, хрусталика (в среднем) — 1,4 и стекловидного тела — 1,34.

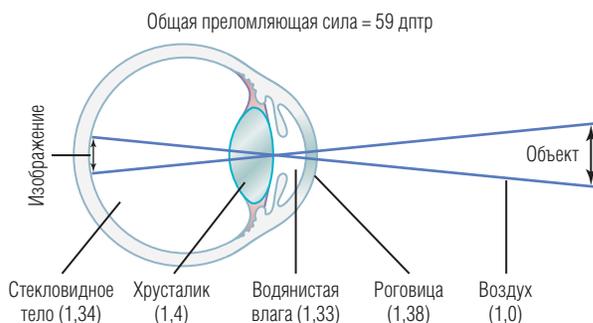


Рис. 50-9

Глаз как фотокамера. В скобках указаны индексы преломления

Представление о всех преломляющих поверхностях глаза как о единой линзе. Для упрощения расчетов можно алгебраически сложить все преломляющие поверхности глаза и рассматривать его как единую линзу. В таком упрощенном глазу есть одна преломляющая поверхность, ее центральная точка расположена на расстоянии 17 мм впереди сетчатки, и общая преломляющая сила составляет 59 дптр при условии аккомодации хрусталика к фиксации взора на дальнем расстоянии.

Примерно $2/3$ из 59 дптр общей преломляющей силы глаза приходится на долю передней поверхности роговицы (*не хрусталика* глаза). Это связано с тем, что индекс преломления роговицы значительно отличается от данного показателя для воздуха, тогда как индекс преломления хрусталика не очень отличается от индексов для водянистой влаги и стекловидного тела.

Общая преломляющая сила хрусталика глаза, когда он нормально расположен в глазу и окружен со всех сторон жидкостью, составляет только 20 дптр, т.е. на его долю приходится примерно $1/3$ от общей преломляющей силы глаза. Но значение хрусталика в том, что под влиянием нервной регуляции его *кривизна может значительно увеличиваться*, обеспечивая аккомодацию, что обсуждается далее в этой главе.

Формирование изображения на сетчатке. Точно так же, как стеклянная линза фокусирует изображение на листе бумаги, оптическая система глаза фокусирует изображение на сетчатке. И хотя изображение объекта на сетчатке перевернуто, наш разум правильно воспринимает объект, потому что мозг «обучен» рассматривать перевернутое изображение как нормальное.

МЕХАНИЗМ АККОМОДАЦИИ

Аккомодация — это изменение преломляющей силы оптической системы глаза для четкого видения объекта на близком и дальнем расстояниях. У детей преломляющая сила хрусталика глаза может увеличиваться от 20 до 34 дптр, т.е. аккомодация составляет примерно 14 дптр. Это происходит в результате изменения формы (кривизны) хрусталика от умеренно выпуклой линзы до очень выпуклой.

У молодого человека хрусталик представляет собой прочную эластичную капсулу, заполненную вязкой белковой прозрачной жидкостью. Если капсула не натянута, хрусталик имеет почти сферическую форму. Однако, как видно на рис. 50-10, вокруг хрусталика радиально расположены *подвешивающие (цинновы) связки* (около 70), которые тянут края хрусталика к внешней орбите глазного яблока. Эти связки прикреплены к передней границе сосудистой оболочки и

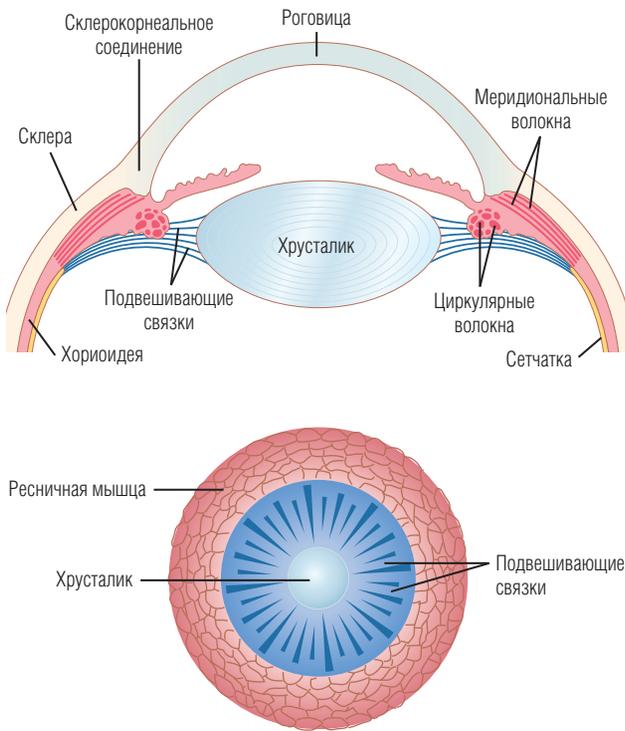


Рис. 50–10

Структурные элементы механизма аккомодации

сетчатки глаза и постоянно натянуты. Натяжение связок ведет к тому, что при нормальных условиях хрусталик остается относительно плоским.

В месте прикрепления подвешивающих связок к главному яблоку также находится ресничная мышца, которая содержит меридиональные и циркулярные (или круговые) волокна гладких мышц. Меридиональные волокна идут от периферических участков подвешивающих связок к месту соединения роговицы со склерой. Когда эти мышечные волокна сокращаются, периферические участки связок в месте их прикрепления смещаются в медиальном направлении, к краям роговицы, при этом снижается степень натяжения связок и хрусталик освобождается от их тяги. Циркулярные волокна располагаются вокруг места прикрепления связок, и при сокращении волокон происходит сфинктерподобное действие, уменьшающее диаметр круга, по периметру которого прикреплены связки; это также ведет к ослаблению натяжения связок и освобождению хрусталика.

Таким образом, сокращение любой гладкомышечной клетки ресничной мышцы снижает степень натяжения связок, и форма хрусталика благодаря его естественной эластичности приближается к сферической.

Аккомодация регулируется парасимпатическими нервами. Как объясняется в главе 52, ресничная мыш-

ца почти полностью регулируется сигналами парасимпатических нервов, передаваемыми к глазу по III паре черепного нерва от его ядра в стволе мозга. Возбуждение этих нервов ведет к сокращению меридиональных и циркулярных волокон ресничной мышцы, что ослабляет натяжение связок. В результате хрусталик становится толще и его преломляющая сила увеличивается. Это позволяет глазу фокусировать более близкие объекты, чем при меньшей преломляющей силе. Следовательно, для постоянной и четкой фокусировки объекта по мере его приближения к глазу количество парасимпатических импульсов, идущих к ресничной мышце, должно постепенно возрастать. Возбуждение симпатических нервов ведет к расслаблению ресничной мышцы, но данный эффект настолько слабый, что практически не играет никакой роли в нормальном механизме аккомодации (см. главу 52).

Пресбиопия – утрата способности хрусталика к аккомодации. По мере старения человека его хрусталик становится больше и толще и теряет свою эластичность, отчасти из-за прогрессирующей денатурации белков хрусталика. С возрастом способность хрусталика изменять форму снижается: к 45–50 годам — до 2 дптр, к 70 годам — до нуля. Это состояние называют пресбиопией. При пресбиопии каждый глаз постоянно сфокусирован на определенном расстоянии, которое зависит от физических особенностей глаз данного человека. Глаза больше не могут приспособиваться к фиксации объекта ни на близком, ни на дальнем расстоянии, поэтому пожилой человек должен носить бифокальные очки, верхний сегмент которых помогает фокусировать взгляд на дальних объектах, а нижний — на близких (например, для чтения).

ДИАМЕТР ЗРАЧКА

Главной функцией радужки является увеличение количества входящих в глаз лучей света в темноте и уменьшение на свету. Рефлекторная регуляция этого механизма обсуждается в главе 52. Количество входящих в глаз лучей света пропорционально площади поверхности зрачка или квадрату его диаметра. Диаметр зрачка человеческого глаза может изменяться примерно от 1,5 до 8 мм. За счет изменения размера отверстия зрачка количество входящих в глаз лучей света может меняться примерно в 30 раз.

Глубина резкости оптической системы глаза возрастает при уменьшении диаметра зрачка. На рис. 50–11 показаны два глаза, одинаковые во всем, за исключением диаметра зрачков (в нижнем глазу он больше). Перед каждым глазом размещены два точечных источника света; свет от каждого источника проходит через отверстие зрачка и фо-

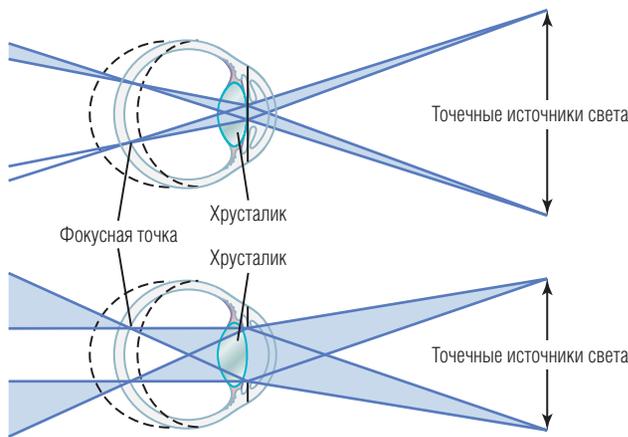


Рис. 50–11

Влияние маленького (вверху) и большого (внизу) отверстия зрачка на глубину фокуса

кусируется на сетчатке. Следовательно, в обоих глазах сетчатка «видит» две четко сфокусированные точки. При смещении сетчатки вперед или назад относительно фокуса размер каждой точки в верхнем глазу почти не меняется, тогда как в нижнем глазу каждая точка заметно увеличивается в размере, становясь нерезким кружком. Другими словами, *глубина резкости* оптической системы верхнего глаза гораздо больше, чем нижнего. Если оптическая система имеет большую глубину резкости, возможно значительное смещение сетчатки от фокальной плоскости или значительное изменение силы хрусталика практически без потери резкости изображения на сетчатке. При «неглубоком» фокусе даже небольшое смещение сетчатки от фокальной плоскости ведет к чрезмерному размыванию изображения.

Самая большая глубина резкости возможна при минимальном диаметре зрачка. Это связано с тем, что при очень маленьком отверстии почти все лучи проходят через центр линзы, а большинство центральных лучей, как объяснялось ранее, всегда находятся в фокусе.

Нарушения рефракции

Эмметропия – нормальное зрение. Как показано на рис. 50–12, глаз считают эмметропическим, если при полном расслаблении ресничной мышцы параллельные лучи света от дальних объектов фокусируются точно на сетчатке. Это означает, что эмметропический глаз может четко видеть все отдаленные объекты без сокращения его ресничной мышцы. Однако для фокусировки близко расположенных объектов необходимо сокращение ресничной мышцы глаза, что обеспечивает соответствующую степень аккомодации.

Гиперопия – дальнозоркость. Гиперопия обычно наблюдается, если глазное яблоко слишком короткое или оптическая система глаза слишком слабая. В таком случае параллельные лучи света

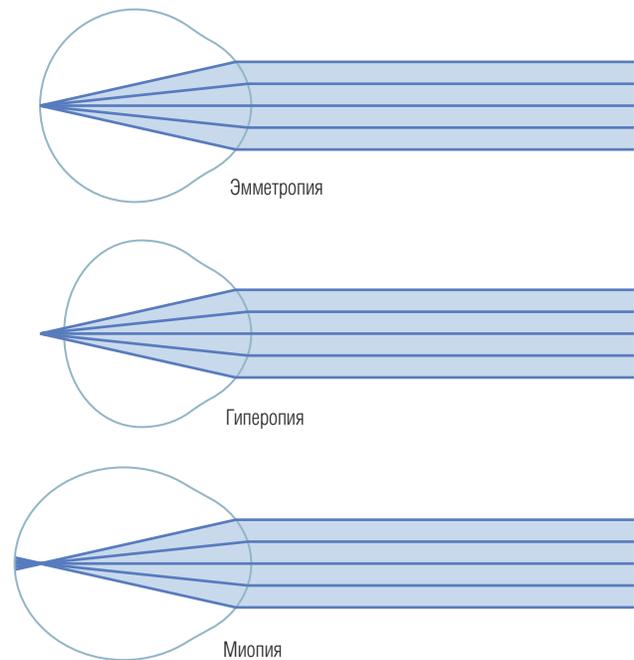


Рис. 50–12

Фокусирование параллельных лучей света на сетчатке при эмметропии, позади сетчатки – при гиперопии и впереди сетчатки – при миопии

недостаточно преломляются ослабленной оптической системой, чтобы сфокусироваться на сетчатке к тому моменту, когда они ее достигают (см. рис. 50–12). Для преодоления этой аномалии ресничная мышца должна сокращаться, чтобы увеличить преломляющую силу хрусталика. Дальнозоркий человек способен фокусировать отдаленные объекты на сетчатке с помощью механизма аккомодации. Если для этого достаточно небольшого сокращения ресничной мышцы, то у человека еще есть значительный запас аккомодации и сохраняется возможность четко фокусировать на сетчатке объекты все более близкие до тех пор, пока ресничная мышца не сократится до предела. В старости, когда хрусталик становится пресбиопическим, дальнозоркому человеку уже недостаточно аккомодации для четкой фокусировки на сетчатке даже отдаленных объектов, не говоря уже о близких.

Миопия – близорукость. При миопии в условиях полного расслабления ресничной мышцы лучи света от отдаленных объектов фокусируются перед сетчаткой (см. рис. 50–12). Это обычно бывает при слишком большой длине глазного яблока, но также может быть следствием слишком большой преломляющей силы оптической системы глаза.

Не существует механизма уменьшения преломляющей силы хрусталика ниже уровня, который он имеет при полностью расслабленной ресничной мышце. Следовательно, у близорукого человека отдаленные объекты на сетчатке не фокусируются четко. Однако когда объект оказывается достаточно близко к глазу, изображение

объекта фокусируется на сетчатке. Если расстояние от объекта до глаза становится еще меньше, глаз для четкой фокусировки изображения использует механизм аккомодации. Таким образом, близорукий человек имеет ограниченную «дальнюю точку» ясного видения.

Коррекция миопии и гиперопии с помощью линзы. Если преломляющие поверхности глаза имеют слишком большую силу, как при *миопии*, чрезмерное преломление можно скорректировать, поместив перед глазом вогнутую сферическую линзу, разводящую лучи. Такая коррекция показана в верхней части **рис. 50–13**.

У человека с *гиперопией*, т.е. со слишком слабой оптической системой глаза, нарушение зрения можно скорректировать путем увеличения преломляющей силы с помощью помещенной перед глазом выпуклой сферической линзы. Такая коррекция показана в нижней части **рис. 50–13**.

Вогнутую или выпуклую сферическую линзу подбирают, сначала пробуя сильную линзу, затем более сильную или более слабую, до тех пор, пока не будет найдена линза, которая обеспечит наилучшую остроту зрения.

Астигматизм. Астигматизм — это нарушение рефракции глаза, когда зрительные образы, расположенные в перпендикулярных плоскостях, фокусируются на разных расстояниях. Чаще всего это обусловлено слишком большой кривизной роговицы в одной плоскости глаза. Примером астигматической линзы может быть линза с поверхностью, подобной поверхности яйца, лежащего одной стороной к свету. Уровень кривизны по длинной оси яйца гораздо меньше, чем уровень кривизны по его короткой оси.

Поскольку кривизна астигматической линзы в одной плоскости меньше, чем в другой, лучи света, проходящие через периферические части линзы в одной плоскости, отклоняются в меньшей степени, чем лучи, проходящие через периферические части в другой плоскости.

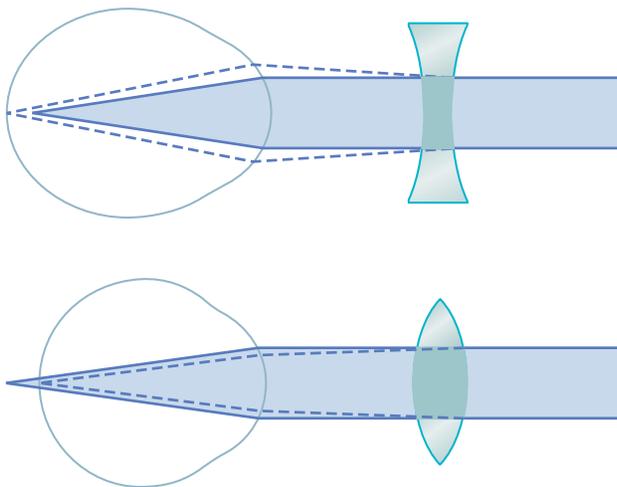


Рис. 50–13

Коррекция миопии вогнутой линзой (вверху) и коррекция гиперопии выпуклой линзой (внизу)

На **рис. 50–14** показаны лучи света, исходящие из точечного источника и проходящие через продолговатую астигматическую линзу. В вертикальном направлении кривизна линзы больше, чем в горизонтальном, поэтому лучи света в вертикальной плоскости (плоскость BD) преломляются сильнее. И наоборот, лучи света в горизонтальной плоскости (плоскость AC) преломляются в меньшей степени. Понятно, что не все лучи света, проходящие через астигматическую линзу, собираются в общей фокусной точке, т.к. лучи, проходящие через одну плоскость, фокусируются гораздо дальше тех, которые проходят через другую плоскость.

Сила аккомодации глаза не может компенсировать астигматизм, поскольку при аккомодации кривизна хрусталика меняется примерно одинаково во всех плоскостях, а при астигматизме для каждой из двух плоскостей нужна разная степень аккомодации. Таким образом, человек с астигматизмом без очков никогда не увидит предметы в четком фокусе.

Коррекция астигматизма с помощью цилиндрической линзы. Глаз с астигматизмом можно рассматривать как оптическую систему из двух разных по силе цилиндрических линз, размещенных под прямым углом друг к другу. Обычным способом коррекции астигматизма является подбор сферической линзы, которая корригирует фокус одной плоскости астигматической линзы. Для исправления дефекта в другой плоскости используют цилиндрическую линзу. Подбор ее предполагает определение как *дефектной оси*, так и *преломляющей силы*, необходимой для коррекции.

Есть несколько методов, позволяющих определить ось аномального цилиндрического компонента оптической системы глаза. Один из этих методов основан на использовании параллельных черных полос, подобных тем, которые показаны на **рис. 50–15**. Часть параллельных полос вертикальные, другие горизонтальные, а осталь-

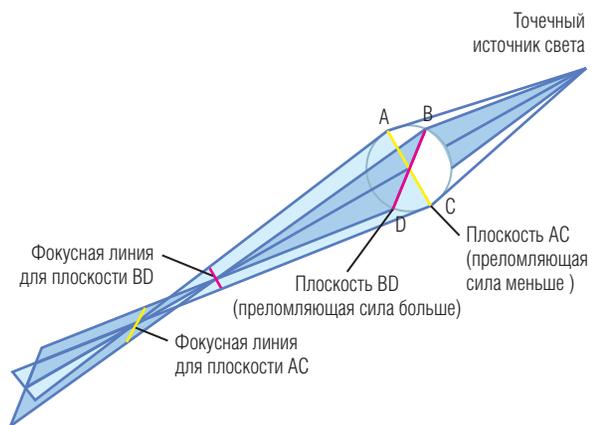


Рис. 50–14

Астигматизм, демонстрирующий, что лучи света фокусируются на одном фокусном расстоянии в одной плоскости (плоскость AC) и на другом фокусном расстоянии в плоскости под прямым углом к первой (плоскость BD)

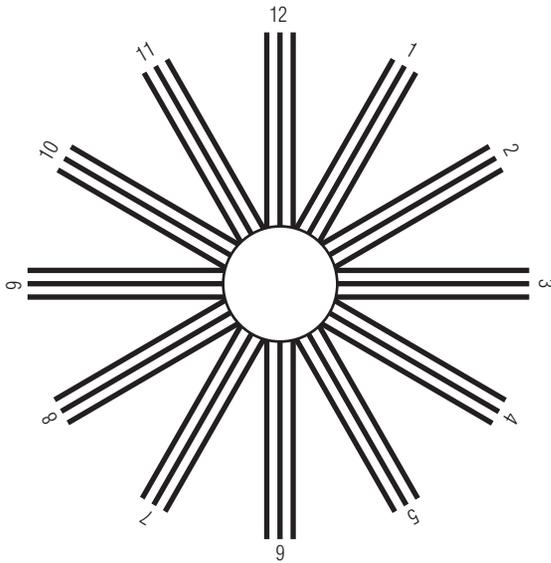


Рис. 50–15

Карта, составленная из параллельных черных полосок, ориентированных под разными углами, для определения оси астигматизма

ные расположены под различными углами к вертикальной и горизонтальной осям. Размещая перед глазом с астигматизмом различные сферические линзы, находят такую, с помощью которой четко фокусируются параллельные полосы, но не устраняется расплывчатость полос, расположенных под прямым углом к резко фокусируемым. В соответствии с физическими законами оптики, *ось находящегося вне фокуса* цилиндрического компонента оптической системы параллельна нерезким полосам. После определения этой оси начинают подбирать необходимую для коррекции *цилиндрическую линзу*. Пробуют разные по силе положительные и отрицательные цилиндрические линзы, оси которых совпадают с нечеткими полосами. Подбор осуществляется до тех пор, пока не будет найдена цилиндрическая линза, позволяющая пациенту видеть все пересекающиеся полосы одинаково четко. Затем оптик отшлифовывает специальную линзу, в которой комбинируются сферическая и цилиндрическая коррекции по соответствующей оси.

Коррекция оптических аномалий с помощью контактных линз. Стекланные или пластмассовые контактные линзы можно удобно разместить непосредственно на передней поверхности роговицы. Эти линзы удерживаются на месте тонким слоем слезной жидкости, заполняющей пространство между контактной линзой и передней поверхностью глаза.

Особым свойством контактной линзы является то, что она практически сводит к нулю преломление, которое обычно происходит на передней поверхности роговицы. Это связано с тем, что слезная жидкость между контактной линзой и роговицей имеет почти такой же индекс преломления, что и роговица. Таким образом, ее пе-

редняя поверхность больше не играет значимой роли в оптической системе глаза. Главную роль начинает играть внешняя поверхность контактной линзы, преломление которой заменяет преломление роговицы. Это особенно важно для людей с аномалиями рефракции, обусловленными неправильной формой роговицы, например в случае *кератоконуса* (поверхность роговицы имеет сложную конфигурацию в виде конуса). Без контактной линзы выпуклая роговица вызывает такое серьезное нарушение зрения, что почти никакие очки не могут его скорректировать. При использовании контактной линзы преломление роговицы нейтрализуется и заменяется нормальным преломлением контактной линзы.

Контактные линзы имеют и другие преимущества: (1) линза поворачивается вместе с глазом и дает более широкое поле зрения по сравнению с очками; (2) контактная линза мало влияет на размер объекта, который видит через нее человек, тогда как линзы, расположенные перед глазом примерно на расстоянии 1 см, кроме исправления фокуса влияют также и на размер изображения.

Катаракта. Это самая распространенная патология глаз, которая встречается главным образом у людей пожилого возраста. При катаракте часть хрусталика становится непрозрачной. На ранней стадии формирования катаракты происходит денатурация белков некоторых волокон хрусталика. Позднее эти белки свертываются, формируя непрозрачные области вместо нормальных прозрачных белковых волокон.

Если катаракта значительно затрудняет прохождение света, что серьезно нарушает зрение, состояние можно исправить хирургическим путем, удалив хрусталик. После этого глаз теряет большую часть его преломляющей силы, которая должна быть замещена мощной выпуклой линзой перед глазом. Обычно вместо удаленного хрусталика в глаз имплантируют искусственный хрусталик.

ОСТРОТА ЗРЕНИЯ

Теоретически пятно света от отдаленного точечного источника света при фокусировке на сетчатке должно быть бесконечно малым. Однако поскольку оптическая система глаза несовершенна, пятно света на сетчатке даже при максимальном разрешении оптической системы здорового глаза обычно имеет общий диаметр приблизительно 11 мкм. В центре пятна света яркость самая высокая, а по направлению к его краям постепенно убывает, как показано для двух точечных источников света на **рис. 50–16**.

Средний диаметр колбочек в *ямке* сетчатки (центральная часть сетчатки, где самая высокая острота зрения) равен примерно 1,5 мкм, что составляет 1/7 диаметра пятна света. Однако поскольку пятно света имеет яркую центральную точку и менее яркие края, в норме человек может различить две отдельные точки при расстоянии

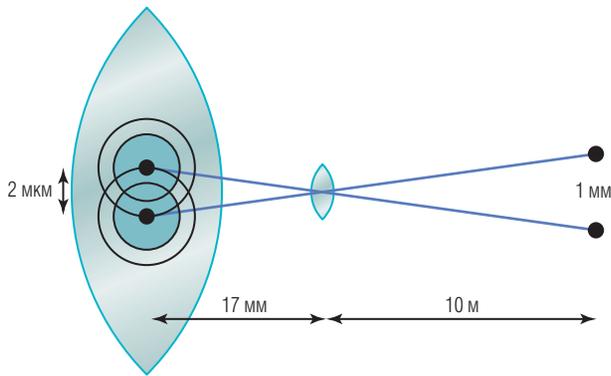


Рис. 50–16

Максимальная острота зрения для двух точечных источников света

на сетчатке между их центрами около 2 мкм, что немного больше ширины колбочек центральной ямки. Такое различие точек также показано на рис. 50–16.

Нормальная острота зрения глаза человека для различения точечных источников света составляет примерно 25 угловых секунд. Следовательно, когда лучи света из двух отдельных точек достигают глаза под углом 25 угловых секунд между собой, они распознаются как две точки вместо одной. Это означает, что человек с нормальной остротой зрения, глядя на два ярких точечных источника света с расстояния 10 м, может различить их как отдельные объекты лишь в том случае, если они находятся на расстоянии 1,5–2 мм друг от друга.

При диаметре ямки менее 0,5 мм (< 500 мкм) менее 2° поля зрения попадают в область сетчатки с максимальной остротой зрения. Вне области центральной ямки острота зрения постепенно ослабевает, снижаясь более чем в 10 раз при достижении периферии. Это происходит потому, что в периферических частях сетчатки по мере удаления от центральной ямки все большее число палочек и колбочек связывается с каждым волокном зрительного нерва (см. главу 52).

Клинический метод оценки остроты зрения. Карта для оценки остроты зрения обычно состоит из букв различных размеров, помещенных на расстоянии около 6 м (20 футов) от тестируемого человека. Если человек с этого расстояния хорошо видит буквы, которые должен видеть в норме, говорят, что острота его зрения равна 1,0 (20/20). Если человек с этого расстояния видит только те буквы, которые в норме должны быть видны с 60 м (200 футов), говорят, что у человека зрение 0,1 (20/200). Другими словами, остроту зрения оценивают по отношению двух расстояний или отношению остроты зрения данного человека к нормальной остроте зрения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАССТОЯНИЯ ОТ ГЛАЗА ДО ОБЪЕКТА

Существуют три главных способа, с помощью которых человек обычно определяет расстояние до объекта: (1) по размерам изображений известных объектов на сетчатке глаза; (2) по параллаксу перемещения; (3) по стереопсису. Способность определять расстояние по стереопсису также называют *восприятием глубины*.

Определение расстояния по размерам изображений известных объектов на сетчатке глаза. Если известно, что рост человека, которого вы видите, 180 см, определить, как далеко он от вас, можно по размеру его изображения на сетчатке (рис. 50–17). Это не значит, что каждый из нас сознательно думает о размере на сетчатке, но головной мозг обучается автоматически вычислять расстояния до объектов по размерам изображений, когда данные известны.

Определение расстояния по параллаксу перемещения. Когда человек смотрит вдаль неподвижно, параллакса перемещения нет. Однако при смещении головы в одну или другую сторону изображения близко расположенных объектов быстро движутся по сетчатке, тогда как образы отдаленных объектов остаются почти неподвижными. Например, при смещении головы в сторону на 2,54 см изображение объекта, расположенного на этом расстоянии от глаз, движется практически через всю сетчатку, тогда как смещение изображения объекта, удаленного от глаз на 60 м, не ощущается. Таким образом, при использовании механизма параллакса перемещения можно определять *относительные расстояния* до различных объектов даже одним глазом.

Определение расстояния по стереопсису. Поскольку глаза располагаются относительно друг друга на расстоянии чуть больше 5 см, изображения на сетчатках отличаются. Например, объект, нахо-

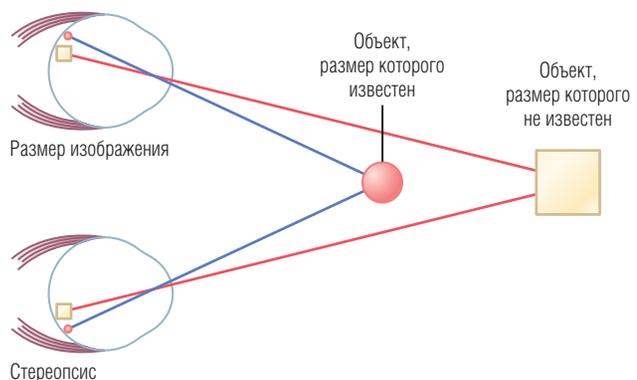


Рис. 50–17

Определение расстояния по размеру изображения на сетчатке и по стереопсису

дящийся перед носом на расстоянии 2,54 см, формирует изображение на левой стороне сетчатки левого глаза и на правой стороне сетчатки правого глаза, тогда как изображение объекта, расположенного перед носом на расстоянии 6 м, формируется в тесно корреспондирующих точках в центрах обеих сетчаток. На **рис. 50–17** показано, что изображения красного пятна и желтого квадрата проецируются в противоположных участках двух сетчаток в связи с тем, что объекты находятся на разном расстоянии перед глазами.

При зрении двумя глазами именно *стереопсис* (или *бинокулярный параллакс*) практически полностью отвечает за высокую способность к оценке расстояния до близко расположенных объектов. Однако стереопсис фактически бесполезен для восприятия глубины на расстоянии более 60 м.

Офтальмоскоп

Офтальмоскоп — инструмент, с помощью которого можно заглянуть в глаз человека и увидеть его сетчатку. Устройство офтальмоскопа достаточно простое (**рис. 50–18**).

При наличии яркого пятна света на сетчатке *эметропического глаза* лучи света от этого пятна дивергируют по направлению к оптической системе глаза. После прохождения через оптическую систему лучи света идут параллельно друг другу, поскольку сетчатка расположена позади оптической системы на расстоянии, равном фокусному расстоянию. Когда параллельные лучи проходят в эметропический глаз наблюдателя, они снова собираются в фокусной точке на сетчатке, поскольку она также расположена позади оптической системы глаза на расстоянии, равном фокусному расстоянию. Любое пятно света на сетчатке исследуемого глаза проецируется в фокусной точке на сетчатке глаза наблюдателя.

Таким образом, если заставить сетчатку пациента излучать свет, изображение сетчатки будет

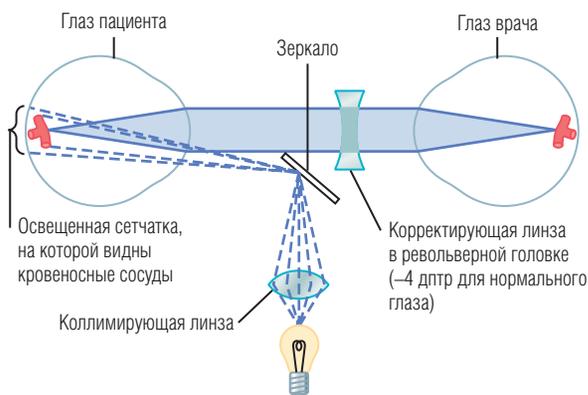


Рис. 50–18

Оптическая система офтальмоскопа

фокусироваться на сетчатке наблюдателя (при условии, что оба глаза эметропичны). Если глаза исследуемого или наблюдателя имеют аномалии рефракции, необходима коррекция преломляющей силы глаза наблюдателя, чтобы он мог видеть четкое изображение сетчатки исследуемого. Обычный офтальмоскоп имеет несколько очень маленьких линз, вмонтированных в револьверную головку. Ее можно вращать от одной линзы к другой для коррекции нарушенной рефракции путем подбора линзы соответствующей силы. У здоровых молодых людей происходит естественная рефлекторная аккомодация, которая ведет к увеличению оптической силы хрусталика каждого глаза примерно на +2 дптр. Для исправления данного эффекта следует повернуть револьверную головку с линзами приблизительно до уровня коррекции -4 дптр.

СИСТЕМА ЖИДКОСТЕЙ ГЛАЗА

Глаз заполнен *внутриглазной жидкостью*, поддерживающей достаточное давление в глазном яблоке для удержания его в растянутом состоянии. На **рис. 50–19** видно, что внутриглазная жидкость состоит из *водянистой влаги*, которая находится перед хрусталиком, и *стекловидной жидкости* (или *стекловидного тела*), расположенной между задней поверхностью хрусталика и сетчаткой.

Водянистая влага — свободно текущая жидкость, тогда как стекловидная жидкость представляет собой студенистую массу, скрепленную тонкой волокнистой сетью, состоящей главным образом из сильно удлинённых молекул протеогликана. И вода, и растворенные вещества мо-

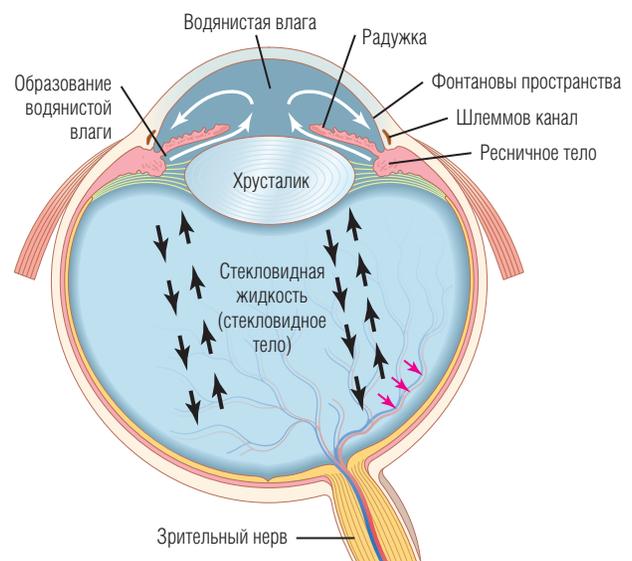


Рис. 50–19

Формирование и ток жидкости (белые стрелки) в глазу. Черные стрелки — диффузия жидкости и других компонентов, красные стрелки — фильтрация и диффузия в сосудах сетчатки

гут медленно *диффундировать* в стекловидной жидкости, но *тока жидкости практически нет*.

Водянистая влага непрерывно образуется и реабсорбируется. Баланс между ее образованием и реабсорбцией регулирует общий объем и давление внутриглазной жидкости.

ОБРАЗОВАНИЕ ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ

Водянистая влага образуется *со средней скоростью 2–3 мкл/мин*. Почти вся она секретируется клетками *ресничных отростков*, которые представляют собой узкие длинные складки, выступающие из *ресничного тела* в пространство позади радужки, где связки хрусталика и ресничная мышца прикрепляются к главному яблоку. Поперечное сечение ресничных отростков показано на **рис. 50–20**, а их связь с жидкостными камерами глаза — на **рис. 50–19**. Из-за складчатой архитектуры общая площадь поверхности ресничных отростков в каждом глазу составляет примерно 6 см^2 (весьма большая площадь, если учитывать небольшой размер ресничного тела).

Поверхности ресничных отростков покрыты эпителиальными клетками с мощной секреторной функцией, а непосредственно под ними расположена область, чрезвычайно богатая сосудами. Секретция водянистой влаги эпителиальными клетками ресничных отростков начинается с активного транспорта ионов натрия (Na^+) в пространства между эпителиальными клетками. Ионы натрия тянут за собой ионы хлора (Cl^-) и ионы гидрокарбоната (HCO_3^-) для поддержания электронейтральности. Все эти ионы вместе вызывают осмос воды из кровеносных капилляров, лежащих ниже, в тех же самых эпителиаль-

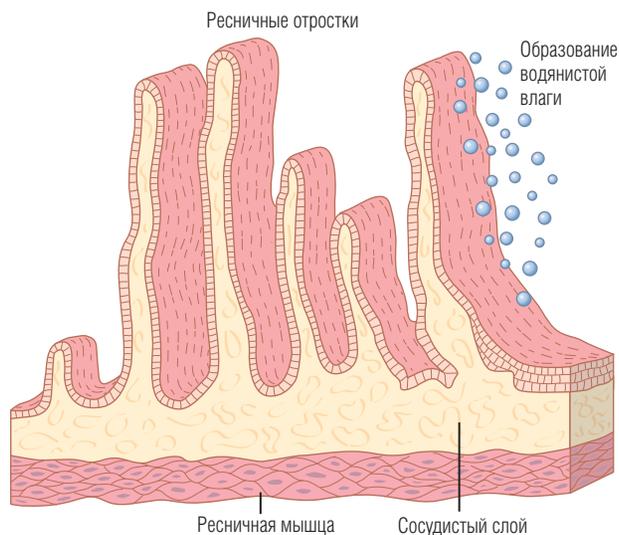


Рис. 50–20

Анатомия ресничных отростков. Водянистая влага образуется на их поверхности

ных межклеточных пространствах. Получаемый в результате раствор выливается из пространств ресничных отростков в переднюю камеру глаза. Кроме того, через эпителий активным транспортом или облегченной диффузией переносятся некоторые питательные вещества, в частности аминокислоты, аскорбиновая кислота и глюкоза.

ОТТОК ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ

Водянистая влага после образования ресничными отростками сначала течет *через зрачок в переднюю камеру глаза*, как показано на **рис. 50–19**. Отсюда водянистая влага течет *вперед к хрусталику и в иридокорнеальный угол* (угол между роговицей и радужкой) и через сеть трабекул входит в *шлеммов канал*, который опорожняется во внеглазные вены. На **рис. 50–21** показана анатомия иридокорнеального угла. Видно, что пространства между трабекулами простираются на всем пути от передней камеры до шлеммова канала. Последний представляет собой тонкостенную вену, которая проходит вокруг глаза по всей его периферии. Эндотелиальная мембрана канала настолько пористая, что даже большие молекулы белка и небольшие твердые частицы, вплоть до размера эритроцитов, могут проходить из передней камеры глаза в шлеммов канал. Хотя шлеммов канал является истинным венозным кровеносным сосудом, в него обычно течет так много водянистой влаги, что он заполняется ею, а не кровью. Небольшие вены, идущие от шлеммова канала к большим венам глаза, обычно содержат только водянистую влагу, поэтому их называют *водяными венами*.

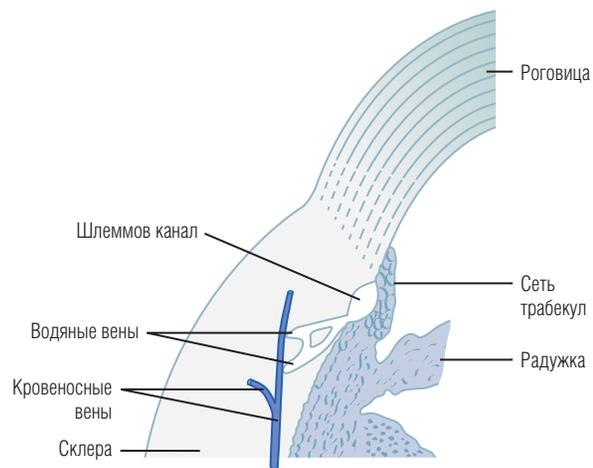


Рис. 50–21

Анатомия иридокорнеального угла. Система оттока водянистой влаги из глазного яблока в вены конъюнктивы

ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Нормальное внутриглазное давление — в среднем 15 мм рт. ст. (от 12 до 20 мм рт. ст.).

Измерение внутриглазного давления. Внутриглазное давление измеряют специальным тонометром, принцип работы которого показан на **рис. 50–22**. Роговицу обезболивают местным анестетиком, и основание тонометра размещают на роговице. Затем слегка надавливают на центральный поршень, что ведет к смещению внутрь части роговицы под поршнем. Величину смещения регистрируют на шкале тонометра.

Регуляция внутриглазного давления. В здоровом глазу внутриглазное давление постоянно, как правило, в пределах ± 2 мм рт. ст. от нормального уровня (в среднем 15 мм рт. ст.). Внутриглазное давление определяется главным образом сопротивлением оттоку водянистой влаги из передней камеры глаза в шлеммов канал. Сопротивление создается сетью трабекул, через которые жидкость просачивается на своем пути из боковых углов передней камеры к стенке шлеммова канала. Эти трабекулы имеют мельчайшие отверстия (размером 2–3 мкм). Скорость тока жидкости в шлеммовом канале заметно увеличивается при повышении давления. Когда внутриглазное давление в норме, скорость оттекающей жидкости обычно составляет 2,5 мкл/мин и равна скорости притекающей жидкости от ресничного тела.

Механизм очищения трабекулярных пространств и внутриглазной жидкости. Когда большое количество органических остатков (*дебриса*) оказывается в водянистой влаге, например после кровоизлияния в глаз или в процессе внутриглазной инфекции, эти остатки накапливаются в трабекулярных пространствах, ведущих от передней камеры

глаза к шлеммову каналу. Органические остатки могут мешать адекватной реабсорбции жидкости из передней камеры глаза, вызывая *глаукому*. Однако на поверхностях трабекулярных пластин есть большое количество фагоцитарных клеток, а вне шлеммова канала есть слой внутритканевого геля, содержащий большое количество ретикулоэндотелиальных клеток, имеющих чрезвычайно высокую способность к поглощению и перевариванию органических остатков до низкомолекулярных веществ, которые затем могут абсорбироваться. Так фагоцитарная система помогает очищению трабекулярных пространств.

Поверхность радужки и другие поверхности глаза позади нее покрыты эпителием, способным к фагоцитозу белков и мелких частиц из водянистой влаги, что помогает поддерживать чистоту жидкости.

Глаукома. Глаукома является одной из наиболее распространенных причин слепоты. При этом заболевании внутриглазное давление становится патологически высоким (выше 25–30 мм рт. ст.), иногда резко повышаясь до 60–70 мм рт. ст.

Чрезвычайно высокое внутриглазное давление может привести к потере зрения в течение нескольких дней или даже часов. По мере повышения давления волокна зрительного нерва в области диска зрительного нерва (в месте выхода из глазного яблока) сжимаются. Полагают, что это блокирует ток аксоплазмы от тел нейронов сетчатки в волокна зрительного нерва, идущие к головному мозгу. В результате нарушается питание этих нервных волокон, что приводит к их гибели. Возможно, сдавление артерии сетчатки, входящей в глазное яблоко в области диска зрительного нерва, усиливает повреждение нервных элементов из-за уменьшения питания сетчатки.

В большинстве случаев при глаукоме патологически высокое давление возникает в результате повышенного сопротивления оттоку жидкости через трабекулярные пространства в шлеммов канал в месте соединения радужки и роговицы. Например, при остром воспалении глаза лейкоциты и тканевые остатки могут блокировать трабекулярные пространства, вызывая резкое увеличение внутриглазного давления. При хронических состояниях, особенно у пожилых пациентов, причиной глаукомы может стать фиброзная окклюзия трабекулярных пространств.

Глаукому лечат, закапывая в глаз лекарственные вещества, которые диффундируют в глазное яблоко, снижая секрецию или увеличивая абсорбцию водянистой влаги. Если лекарственная терапия неэффективна, снижения внутриглазного давления можно добиться хирургическими методами, с помощью которых открывают трабекулярные пространства или создают каналы, позволяющие жидкости вытекать из пространств глазного яблока в пространство под конъюнктивой снаружи глазного яблока.

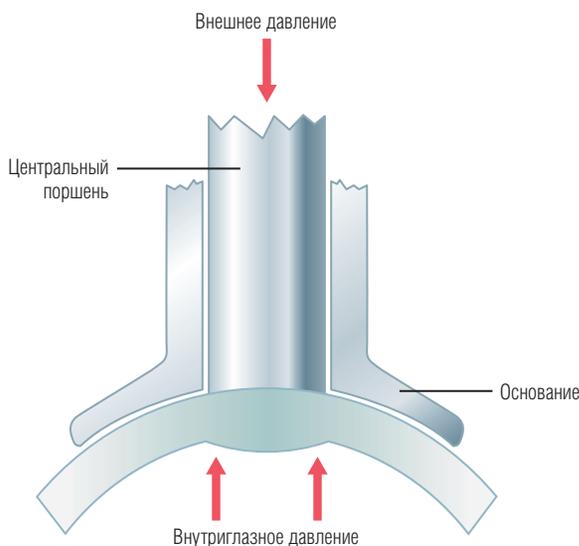


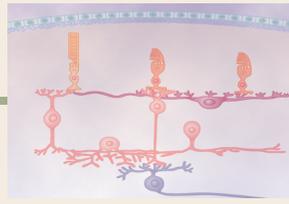
Рис. 50–22

Принцип устройства тонометра

Литература

Buisseret P. Influence of extraocular muscle proprioception on vision. *Physiol Rev* 75:323, 1995.

- Candia OA, Alvarez LJ. Fluid transport phenomena in ocular epithelia. *Prog Retin Eye Res* 27:197, 2008.
- Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 290:2057, 2003.
- De Groef L, Van Hove I, Dekeyster E, et al. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:7756, 2013.
- Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, et al. Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(14):ORSF23, 2013.
- Krag S, Andreassen TT. Mechanical properties of the human lens capsule. *Prog Retin Eye Res* 22:749, 2003.
- Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med* 360:1113, 2009.
- Lichtinger A, Rootman DS. Intraocular lenses for presbyopia correction: past, present, and future. *Curr Opin Ophthalmol* 23:40, 2012.
- Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev* 77:21, 1997.
- Petrash JM. Aging and age-related diseases of the ocular lens and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:ORSF54, 2013.
- Quigley HA. Glaucoma. *Lancet* 377:1367, 2011.
- Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 7:2019, 2013.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 311:1901, 2014.



Глаз: II. Функции рецепторов и нейронов сетчатки

Сетчатка — светочувствительная часть глаза, которая содержит: (1) *колбочки*, ответственные за цветовое зрение; (2) *палочки*, которые могут воспринимать слабый цвет, но ответственны в основном за черно-белое зрение и зрение в темноте. При возбуждении палочек и колбочек сигналы сначала проводятся через последовательные слои нейронов самой сетчатки, затем — по нервным волокнам зрительных путей и в итоге попадают в кору полушарий большого мозга.

В этой главе будут рассмотрены механизмы, с помощью которых палочки и колбочки воспринимают свет и цвет и преобразуют зрительный образ в сигналы зрительного нерва.

АНАТОМИЯ И ФУНКЦИЯ СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СЕТЧАТКИ

Слои сетчатки. На **рис. 51–1** показаны структурные элементы сетчатки (снаружи внутрь): (1) *пигментный эпителий*; (2) *слой палочек и колбочек, выступающих в пигментный эпителий*; (3) *наружный ядерный слой, содержащий клеточные тела палочек и колбочек*; (4) *наружный сетчатый слой*; (5) *внутренний ядерный слой*; (6) *внутренний сетчатый слой*; (7) *слой ганглиозных клеток*; (8) *слой волокон зрительного нерва*; (9) *внутренняя пограничная мембрана*.

Свет проходит через оптическую систему глаза и стекловидное тело и *входит в сетчатку с внутренней стороны глаза* (см. **рис. 51–1**). Прежде чем свет достигнет слоя палочек и колбочек, он проходит через ганглиозные клетки, сетчатые и ядерные слои. Толщина преодолеваемого светом слоя составляет несколько сотен микрометров. Этот путь через неомогенную ткань снижает остроту зрения, но в *области центральной ямки* сетчатки внутренние слои раздвинуты в стороны для уменьшения потери зрения.

Центральная ямка и ее значение для остроты зрения. На **рис. 51–2** показана небольшая зона в центре сетчатки (диаметр 0,3 мм, общая площадь немногим более 1 мм²), имеющая особую способность к острому детальному видению. Эту небольшую зону называют *центральной ямкой*. Она почти полностью состоит из колбочек, структура которых помогает выявлять детали в зрительном образе. В частности, у колбочек центральной ямки очень длинные и тонкие тела в отличие от гораздо более толстых колбочек на периферии сетчатки.

Кроме того, в области ямки кровеносные сосуды, ганглиозные клетки, внутренний ядерный слой клеток и сетчатые слои лежат не над колбочками, а смещены в сторону. Это позволяет свету проходить к колбочкам беспрепятственно.

Палочки и колбочки. На **рис. 51–3** схематически изображены основные компоненты фоторецептора — палочки и колбочки. Наружный сегмент колбочки имеет форму конуса (**рис. 51–4**). В целом палочки уже и длиннее колбочек, но не всегда. На периферии сетчатки палочки имеют диаметр 2–5 мкм, колбочки — 5–8 мкм; в центральной ямке палочек нет, а колбочки тоньше и имеют диаметр 1,5 мкм.

На **рис. 51–3** обозначены главные функциональные элементы фоторецепторов: (1) *наружный сегмент*; (2) *внутренний сегмент*; (3) *ядро*; (4) *синаптическое тело*. В наружном сегменте находятся фоточувствительные вещества. Для палочек это *родопсин* (или *зрительный пурпур*), а в колбочках есть три фоточувствительных вещества, которые называют *цветными пигментами* и которые функционируют практически так же, как родопсин (различия лишь в спектральной чувствительности).

На **рис. 51–3** и **51–4** видно, что в *наружных сегментах* палочек и колбочек большое количе-

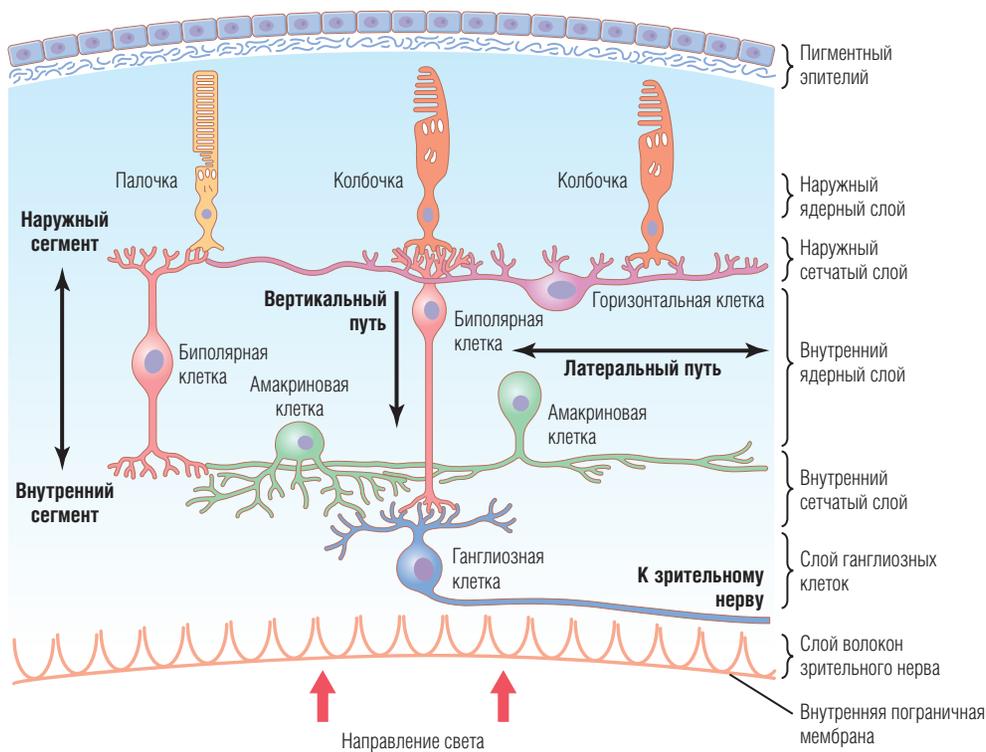


Рис. 51–1

Слои сетчатки

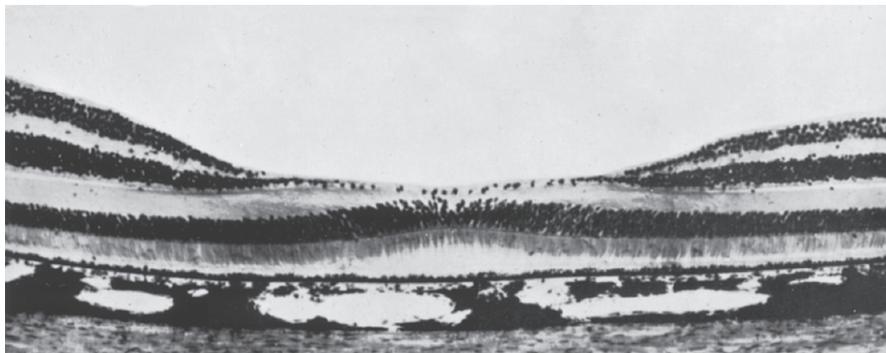


Рис. 51–2

Микрофотография желтого пятна и центральной ямки сетчатки. Обратите внимание на сдвинутые в стороны от ямки внутренние слои, что уменьшает помехи при проведении света [Fawcett DW. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986]

ство *дисков*. Они представляют собой складки клеточной мембраны, «упакованные» в стопку. В каждой палочке или колбочке содержится примерно по 1000 дисков. Родопсин и цветные пигменты — это конъюгированные белки, которые включены в мембраны дисков в виде трансмембранных белков. Концентрация этих фоточувствительных веществ в дисках так велика, что на их долю приходится около 40% всей массы наружного сегмента.

Внутренний сегмент палочки или колбочки содержит обычную цитоплазму с цитоплазматическими органеллами. Особое значение име-

ют митохондрии, которые, как объясняется далее, играют важную роль в обеспечении фоторецепторной функции энергией.

Синаптическое тело — это часть палочек и колбочек, которая соединяется с последующими нервными клетками (*горизонтальными* и *биполярными*), представляющими следующие звенья зрительного пути.

Пигментный эпителий сетчатки. Черный пигмент *меланин* в данном слое предупреждает отражение света в глазном яблоке, что чрезвычайно важно для ясного видения. Меланин выполняет ту же функцию, что и черный цвет внутренних частей

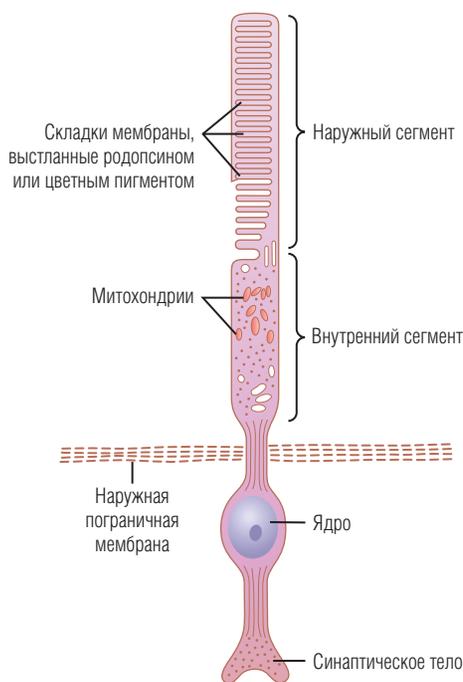


Рис. 51–3

Схематическое изображение функциональных элементов палочек и колбочек

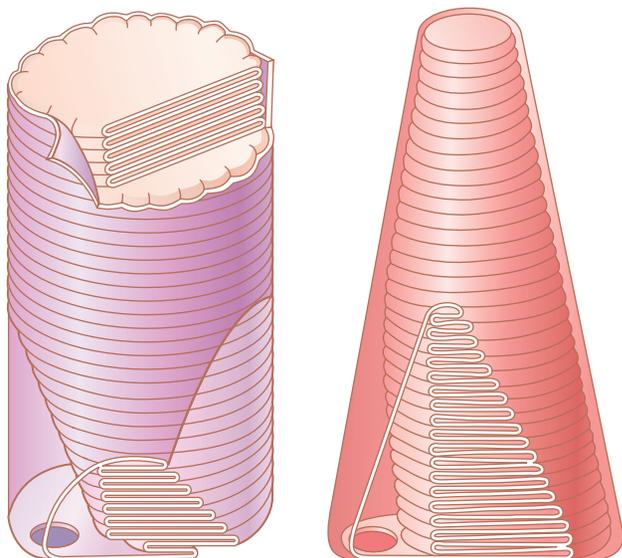


Рис. 51–4

Структура мембраны внешнего сегмента палочки (слева) и колбочки (справа) (предоставлено R. Young)

фотокамеры. Без этого лучи света отражались бы во всех направлениях внутри глазного яблока, вызывая диффузное освещение сетчатки (в норме присутствует контраст между темными и яркими областями, необходимыми для формирования четких изображений).

Наглядным примером важности меланина пигментного эпителия сетчатки является состояние зрения у *альбиносов* (лат. *albus* — белый) —

людей с врожденным отсутствием меланина во всем теле. Когда альбинос входит в ярко освещенную комнату, попавший на его сетчатку свет отражается внутри глазного яблока во всех направлениях непигментированными поверхностями сетчатки и подлежащей склеры. В результате одно дискретное пятно света, которое в норме возбудило бы лишь несколько палочек или колбочек, отражается повсюду и возбуждает множество рецепторов. Таким образом, у альбиносов острота зрения редко бывает выше 0,2–0,1 (20/100–20/200) даже при максимальной оптической коррекции.

Кроме того, пигментный эпителий запасает большие количества *витамина А*, который перемещается вперед-назад через клеточные мембраны наружных сегментов палочек и колбочек, погруженных в пигментный эпителий сетчатки. Далее будет показано, что витамин А — важный предшественник фоточувствительных веществ палочек и колбочек.

Кровоснабжение сетчатки. Кровоснабжение внутренних слоев сетчатки осуществляется *центральной артерией сетчатки*, которая входит в глазное яблоко в центре зрительного нерва и затем делится, *обеспечивая питание всей внутренней поверхности сетчатки*. Таким образом, внутренние слои сетчатки имеют собственное кровоснабжение, независимое от других структур глаза.

Однако самый наружный слой сетчатки прилегает к *хориоиде* — ткани, очень богатой сосудами и лежащей между сетчаткой и склерой.

Наружные слои сетчатки, особенно наружные сегменты палочек и колбочек, зависят в основном от диффузии питательных веществ, особенно кислорода, из сосудов хориоидеи.

Отслойка сетчатки. Иногда сетчатка *отслаивается от пигментного эпителия*. В некоторых случаях причиной является повреждение глазного яблока, в результате жидкость или кровь собирается между сетчаткой и пигментным эпителием. Иногда отслойка связана с контрактурой тончайших коллагеновых волокон стекловидного тела, которые тянут части сетчатки внутрь глазного яблока.

Отчасти из-за диффузии через щель в месте отслойки, отчасти в связи с наличием независимого кровоснабжения сетчатки по ретинальной артерии отслоенная сетчатка может не подвергаться дегенерации в течение нескольких дней, и возможно сохранение функции сетчатки с помощью хирургического восстановления ее нормальной связи с пигментным эпителием. Без хирургического вмешательства сетчатка разрушается и не может функционировать даже после хирургической репарации.

ФОТОХИМИЯ ЗРЕНИЯ

Как уже говорилось ранее, палочки и колбочки содержат фоточувствительные вещества, кото-

рые распадаются под действием света, в результате возбуждаются нервные волокна, выходящие из глаза. Фоточувствительное вещество в палочках называют *родопсином*, а в колбочках — *цветными пигментами*, которые лишь немного отличаются от родопсина.

В этом разделе мы обсудим в основном фотохимию родопсина, но те же явления приложимы и к цветным пигментам.

ЗРИТЕЛЬНЫЙ ЦИКЛ РОДОПСИНА И ВОЗБУЖДЕНИЕ ПАЛОЧЕК

Родопсин и его распад под действием световой энергии.

Наружный сегмент палочки, погруженный в пигментный эпителий сетчатки, примерно на 40% состоит из фоточувствительного пигмента *родопсина*. Это вещество представляет собой соединение белка *скотопсина* и каротиноидного пигмента *ретинала* (или *ретинена*). Важно, что ретиналь представлен в особой форме — *11-цис-ретиналь*, поскольку только такая форма может связываться со скотопсином для синтеза родопсина.

После поглощения световой энергии родопсин начинает распадаться в течение доли секунды (рис. 51–5, вверху). Причиной является фотоактивация электронов в ретиальной части родопсина, что ведет к немедленному превращению *11-цис-ретиналя* в полностью-*транс-ретиналь*, который имеет ту же химическую структуру, что

и *11-цис-ретиналь*, однако другую физическую структуру — прямую, а не изогнутую молекулу. Поскольку трехмерная ориентация реактивных участков полностью-*транс-ретиналя* больше не сходится с ориентацией реактивных участков *скотопсина*, эта форма ретинала начинает отделяться от *скотопсина*.

Непосредственный продукт реакции — *батородопсин* (*прелюмиродопсин*), который представляет собой частично расщепленную комбинацию полностью-*транс-ретиналя* и *скотопсина*. Батородопсин является очень нестабильным веществом, которое распадается в течение наносекунд до *люмиродопсина*.

Люмиродопсин, в свою очередь, распадается в течение микросекунд до *метародопсина I*, затем в течение примерно миллисекунды превращается в *метародопсин II* и, наконец, гораздо медленнее (в течение нескольких секунд) расщепляется на отдельные продукты — *скотопсин* и полностью-*транс-ретиналь*.

Именно метародопсин II, называемый также *активированным родопсином*, вызывает электрические изменения в палочках, которые передают зрительный образ в центральную нервную систему в форме потенциалов действия зрительного нерва (см. далее).

Восстановление родопсина. Как показано внизу рис. 51–5, первой стадией восстановления родопсина является обратное превращение полностью-*транс-ретиналя* в *11-цис-ретиналь*. Этот процесс нуждается в метаболической энергии и катализируется ферментом *ретиналь-изомеразой*. Сразу после образования *11-цис-ретиналя* автоматически соединяется со скотопсином, вновь формируя родопсин, который остается стабильным, пока снова не начнется его распад при поглощении световой энергии.

Роль витамина А в формировании родопсина. На рис. 51–5 показан второй химический путь, с помощью которого полностью-*транс-ретиналь* превращается в *11-цис-ретиналь*. Это происходит путем конверсии полностью-*транс-ретиналя* в полностью-*транс-ретинол* (одну из форм витамина А). Затем под влиянием фермента *изомеразы* полностью-*транс-ретинол* превращается в *11-цис-ретинол*. *11-цис-ретинол* конвертируется в *11-цис-ретиналь*, который потом комбинируется со скотопсином и формирует новый родопсин. Витамин А присутствует и в цитоплазме палочек, и в пигментном эпителии сетчатки. Следовательно, в норме в случае необходимости он всегда доступен для формирования нового ретинала. С другой стороны, при избытке ретинала в сетчатке он легко превращается снова в витамин А, уменьшая таким образом количество родопсина. Позднее мы увидим, что взаимопревращения ретинала и витамина А особен-

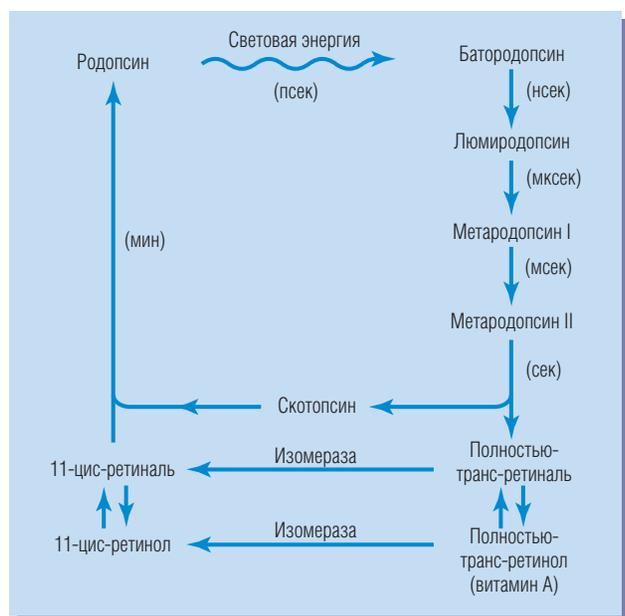


Рис. 51–5

Зрительный цикл родопсина в палочке, демонстрирующий распад его под действием света с последующим медленным восстановлением в процессе химических реакций

но важны при долговременной адаптации сетчатки к свету различной интенсивности.

Ночная слепота. Это состояние развивается у человека при значительном дефиците витамина А, поскольку без него количество ретиналя и родопсина резко снижается. Состояние называют *ночной слепотой*, т.к. ночью освещенность слишком низкая для обеспечения адекватного зрения у людей с дефицитом витамина А. Ночная слепота развивается у человека, который не получает витамин А с пищей в течение многих месяцев, поскольку в норме в печени есть большие запасы данного витамина. Сразу после развития ночной слепоты ее иногда можно устранить, если в течение часа ввести витамин А внутривенно.

Возбуждение палочек при активации родопсина светом

Рецепторный потенциал палочек представлен гиперполяризацией, а не деполяризацией. Возникающий в палочке под действием света рецепторный потенциал отличается от рецепторных потенциалов практически всех других сенсорных рецепторов, а именно: возбуждение палочки вызывает *увеличение отрицательности* ее мембранного потенциала, т.е. *гиперполяризацию*. Этот процесс противоположен процессу деполяризации (снижению отрицательности), который происходит у других сенсорных рецепторов.

Как активация родопсина ведет к гиперполяризации? Это связано с тем, что *при распаде родопсина снижается проводимость мембраны для ионов натрия (Na^+) в наружном сегменте палочек*. Это вызывает гиперполяризацию всей мембраны следующим образом.

На **рис. 51–6** показано движение ионов Na^+ и ионов калия (K^+) в полном электрическом контуре через внутренний и наружный сегменты палочки. Внутренний сегмент постоянно откачивает ионы Na^+ изнутри наружу, а ионы K^+ активно транспортирует внутрь клетки. Ионы K^+ выходят из клетки через каналы калиевой утечки, находящиеся только во внутреннем сегменте. Na^+/K^+ -насос, как и в других клетках, способствует созданию отрицательного потенциала внутри клетки. Однако наружный сегмент палочки, где локализуются диски фоторецептора, ведет себя совершенно иначе. Здесь мембрана палочки в *темноте* высокопроницаема для ионов Na^+ , которые входят в клетку через каналы, управляемые циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ). В темноте уровень цГМФ высокий, что позволяет положительно заряженным ионам Na^+ постоянно течь назад, внутрь палочки, и нейтрализовать большую часть отрицательности внутри клетки.

Таким образом, в норме в темноте, когда палочки не возбуждены, снижается электроотрицательность на внутренней стороне мембраны палочки, составляющая примерно -40 мВ вме-

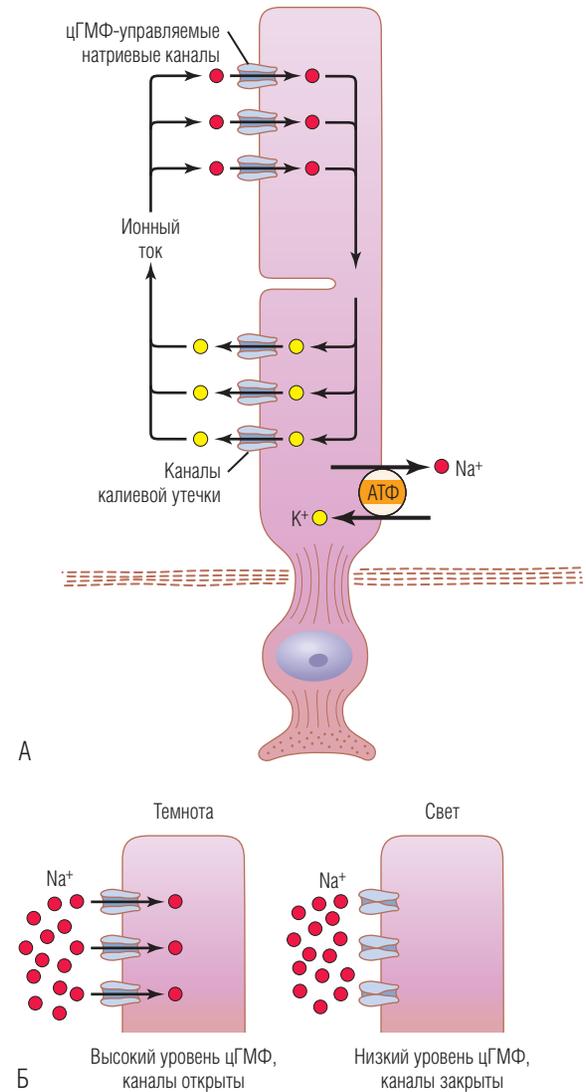


Рис. 51–6

(А) Натрий поступает в фоторецептор (например, палочку) через цГМФ-управляемые натриевые каналы. Калий выходит из клетки через каналы калиевой утечки. Na^+/K^+ -насос поддерживает постоянные уровни натрия и калия внутри клетки. (Б) В темноте уровень цГМФ высокий, и натриевые каналы открыты. На свету уровень цГМФ снижается, и натриевые каналы закрываются, вызывая гиперполяризацию клетки. АТФ — аденозинтрифосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

сто обычных -70 – 80 мВ, характерных для большинства сенсорных рецепторов.

Под воздействием света родопсин наружного сегмента палочки активируется и начинает распадаться. Затем цГМФ-управляемые натриевые каналы закрываются, и натриевая проводимость мембраны наружного сегмента снижается в результате трех этапов (**рис. 51–7**): (1) родопсин поглощает свет, вызывая активацию электронов в светопоглощающей ретинальной части родопсина (см. ранее); (2) активированный родопсин стимулирует G-белок, называемый *трансдуцином*, который активирует цГМФ-фосфодиэсте-

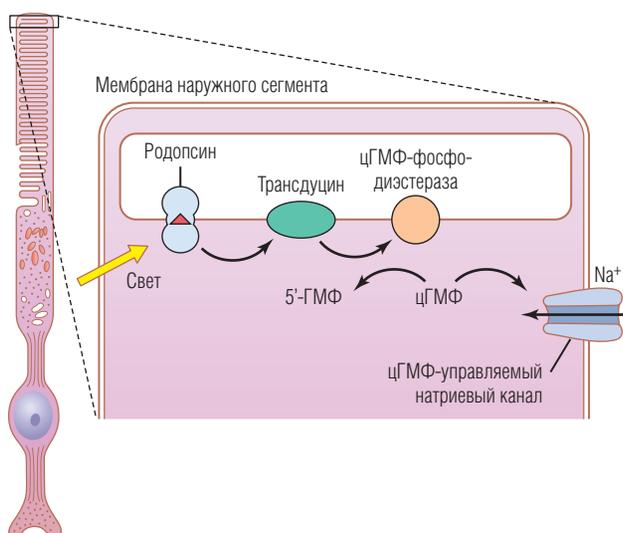


Рис. 51–7

Фототрансдукция в наружном сегменте мембраны фоторецептора (палочки или колбочки). Когда свет попадает на фоторецептор, например палочку, активируется светопоглощающая ретиная часть родопсина, что стимулирует трансдуцин, который активирует цГМФ-фосфодиэстеразу. Этот фермент способствует превращению цГМФ в 5'-ГМФ. Снижение количества циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) сопровождается закрытием натриевых каналов, что, в свою очередь, ведет к гиперполяризации фоторецептора. ГМФ — гуанозинмонофосфат

разу — фермент, катализирующий распад цГМФ до 5'-цГМФ; (3) снижение уровня цГМФ закрывает цГМФ-управляемые натриевые каналы, что уменьшает поступление ионов Na^+ .

Ионы Na^+ продолжают выкачиваться наружу через мембрану внутреннего сегмента. Теперь палочку покидает большее количество ионов Na^+ , чем поступает внутрь. Поскольку ионы Na^+ имеют положительный заряд, потеря их внутри палочки способствует увеличению отрицательности с внутренней стороны мембраны, и чем больше световой энергии попадает на палочку, тем выше становится электроотрицательность, т.е. выше гиперполяризация. При максимальной интенсивности света мембранный потенциал достигает уровня -70 – 80 мВ, близкого к потенциалу равновесия для ионов K^+ .

Длительность рецепторного потенциала и логарифмическая зависимость между рецепторным потенциалом и интенсивностью света. Когда луч света внезапно попадает на сетчатку, временная гиперполяризация в палочках (т.е. рецепторный потенциал) достигает пика через 0,3 сек и длится более 1 сек. В колбочках изменение происходит в 4 раза быстрее, чем в палочках. Следовательно, зрительный образ, воздействующий на палочки сетчатки в течение лишь 1 миллионной доли секунды, иногда может вызывать ощущение видимого изображения в течение более секунды.

Другой особенностью рецепторного потенциала является то, что он примерно пропорционален логарифму интенсивности света. Это чрезвычайно важно, т.к. позволяет глазу различать интенсивности света в диапазоне, во много тысяч раз большем, чем при других обстоятельствах.

Механизм, с помощью которого распад родопсина снижает натриевую проводимость мембраны. При оптимальных условиях одиночный фотон света (самая малая квантовая единица световой энергии) может вызвать в палочке доступный для измерения рецепторный потенциал, равный примерно 1 мВ. Достаточно 30 фотонов света, чтобы вызвать насыщение палочки на 50% (рецепторный потенциал, равный половине максимально возможного). Как такое небольшое количество света вызывает такой мощный эффект? Дело в том, что фоторецепторы имеют чрезвычайно чувствительный каскад химических реакций, усиливающих стимуляцию примерно в 1 млн раз, а именно:

1. Фотон активирует электрон в 11-цис-ретиное родопсина, что ведет к образованию активированного родопсина — метародопсина II (см. рис. 51–5).
 2. Активированный родопсин функционирует в качестве фермента, активирующего трансдуцин (белок, который присутствует в мембранах дисков и клеточной мембране палочек в неактивной форме).
 3. Активированный трансдуцин активирует гораздо больше молекул фосфодиэстеразы.
 4. Активированная фосфодиэстераза сразу гидролизует много молекул цГМФ, таким образом разрушая его. До этого цГМФ был связан с натриевым каналом наружной мембраны палочки и «держал» его в открытом состоянии. Однако когда фосфодиэстераза гидролизует цГМФ, натриевые каналы закрываются. В ответ на каждую активированную молекулу родопсина закрываются несколько сотен каналов. В темноте поток ионов Na^+ через каждый из этих каналов был чрезвычайно быстрым, и закрытие каждого канала блокирует вход миллионов ионов Na^+ на все время, пока канал не откроется снова. Именно снижение тока ионов Na^+ через мембрану и вызывает возбуждение палочки.
 5. В течение примерно секунды другой фермент, всегда присутствующий в палочке, — родопсинкиназа — инактивирует активированный родопсин (метародопсин II), и весь каскад возвращается к нормальному состоянию с открытыми натриевыми каналами.
- Итак, в палочках запускается каскад химических реакций, которые усиливают действие одиночного фотона света, вызывая движение

миллионов ионов Na^+ . Это объясняет чрезвычайную чувствительность палочек в условиях полной темноты.

Колбочки в 30–300 раз менее чувствительны, чем палочки, но даже в этом случае возможно цветное зрение при любой интенсивности света (если она больше, чем очень густые сумерки).

Фотохимия цветового зрения, осуществляемого колбочками

Фоточувствительные вещества в колбочках имеют почти такой же химический состав, что и родопсин в палочках. Ретинальная часть всех пигментов (и в колбочках, и в палочках) совершенно одинаковая, различаются лишь белковые части — *опсины*, а именно: *фотопсины* в колбочках отличаются от *скотопсина* в палочках. Следовательно, цветные пигменты колбочек — это комбинация ретиналя и фотопсинов.

Из дальнейшего обсуждения станет ясно, что в каждой колбочке присутствует лишь один из трех цветных пигментов, что делает колбочки избирательно чувствительными к различным цветам: *синему*, *зеленому* или *красному*. Их характеристики поглощения имеют максимумы для световых волн разной длины — 445, 535 и 570 нм соответственно.

Такие же длины волн характеризуют максимальную светочувствительность колбочек каждого типа, что и объясняет способность сетчатки различать цвета. Примерные кривые поглощения для пигментов представлены на **рис. 51–8**. Показана также кривая поглощения для родопсина палочек с максимумом в области световых волн длиной 505 нм.

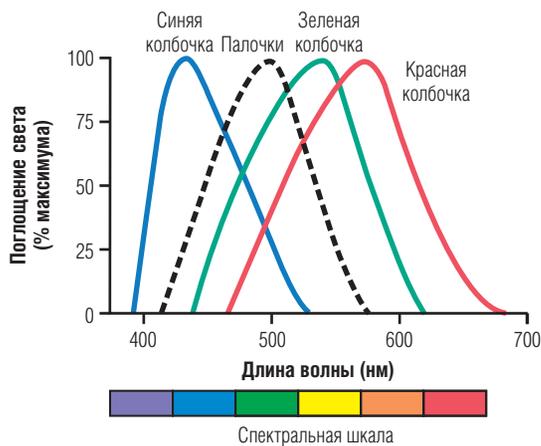


Рис. 51–8

Поглощение света пигментом палочек и цветными пигментами колбочек сетчатки человека [Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr. Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964; Brown PK, Wald G. Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964]

АВТОМАТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕТЧАТКИ — СВЕТОВАЯ И ТЕМНОВАЯ АДАПТАЦИИ

Если человек находится на ярком свете в течение нескольких часов, фоточувствительные вещества в палочках и колбочках разрушаются до ретиналя и опсинов. Кроме того, большое количество ретиналя в обоих типах рецепторов превращается в витамин А. В результате концентрация фоточувствительных веществ в рецепторах сетчатки значительно уменьшается, и чувствительность глаз к свету снижается. Этот процесс называют *световой адаптацией*.

Наоборот, если человек длительно находится в темноте, ретиналь и опсины в палочках и колбочках снова превращаются в фоточувствительные вещества. Кроме того, витамин А переходит в ретиналь, пополняя запасы фоточувствительного вещества, предельная концентрация которого определяется количеством опсинов в палочках и колбочках, способных соединиться с ретиналем. Данный процесс называют *темновой адаптацией*.

На **рис. 51–9** показан ход темновой адаптации у человека, оказавшегося в полной темноте после нескольких часов пребывания на ярком свете. Видно, что сначала чувствительность его сетчатки очень низкая, но в течение 1 мин она увеличивается в 10 раз, т.е. сетчатка может реагировать на свет, интенсивность которого составляет 10% нужной интенсивности. Через 20 мин чувствительность возрастает в 6000 раз, через 40 мин — примерно в 25 000 раз.

Кривую на **рис. 51–9** называют *кривой темновой адаптации*. Обратите внимание на ее изгиб.

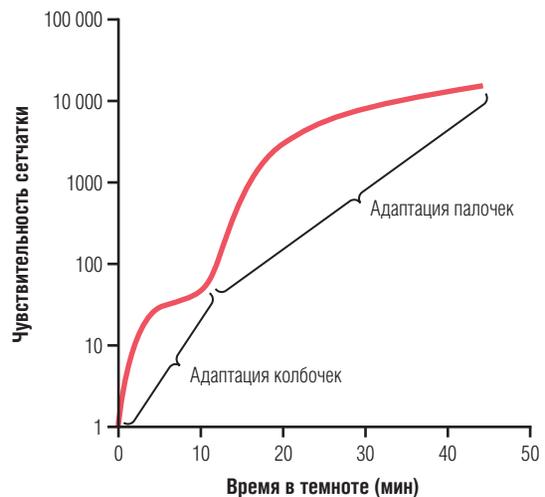


Рис. 51–9

Темновая адаптация, которая демонстрирует взаимосвязь между адаптацией колбочек и палочек

Начальная часть кривой связана с адаптацией колбочек, поскольку все химические события зрения в колбочках происходят примерно в 4 раза быстрее, чем в палочках. С другой стороны, изменения чувствительности колбочек в темноте никогда не достигают такой же степени, как у палочек. Следовательно, несмотря на быструю адаптацию, колбочки уже через несколько минут прекращают адаптироваться, а чувствительность медленно адаптирующихся палочек продолжает увеличиваться в течение многих минут и даже часов, достигая чрезвычайной степени. Кроме того, большая чувствительность палочек связана с конвергенцией 100 или более палочек на одиночную ганглиозную клетку в сетчатке; реакции этих палочек суммируются, увеличивая их чувствительность, что изложено далее в этой главе.

Другие механизмы световой и темновой адаптации. Помимо адаптации, связанной с изменениями концентрации родопсина или цветных пигментов, глаза имеют два других механизма световой и темновой адаптации. Первый из них — *изменение размера зрачка* (см. главу 50). Это может вызвать примерно 30-кратную адаптацию в течение долей секунды благодаря увеличению количества света, попадающего на сетчатку через отверстие зрачка.

Другим механизмом является *нервная адаптация*, происходящая в последовательной цепочке нейронов сетчатки и зрительного пути в головном мозге. При увеличении освещенности сигналы, передаваемые биполярными, горизонтальными, амакриновыми и ганглиозными клетками, сначала интенсивны. Однако при передаче сигналов по нейрональному контуру интенсивность большинства из них быстро снижается. В этом случае чувствительность изменяется лишь в несколько раз, а не в тысячи раз, как при фотохимической адаптации. Нервная адаптация, как и зрачковая, происходит за доли секунды, однако для полной адаптации посредством фоточувствительной химической системы нужно много минут и даже часов.

Значение световой и темновой адаптации для зрения. В пределах от максимальной темновой адаптации до максимальной световой адаптации чувствительность глаза к свету изменяется в 500 000–1 000 000 раз, при этом чувствительность приспособляется к изменениям освещенности автоматическим образом.

Для регистрации изображений на сетчатке необходимо определение темных и светлых областей изображения. Чувствительность сетчатки отрегулирована таким образом, чтобы рецепторы реагировали на более светлые области и не реагировали на более темные. Недостаточность адаптации сетчатки проявляется, когда, например, человек выходит из кинотеатра на яркий свет. Тогда даже темные области изображения

кажутся чрезмерно яркими, вследствие этого все изображение блекнет из-за низкого контраста между его различными частями. Острота зрения в данном случае очень низкая и остается такой до тех пор, пока сетчатка не адаптируется настолько, чтобы темные области изображения больше не стимулировали рецепторы.

Наоборот, когда человек попадает из освещенной комнаты в темное помещение, чувствительность сетчатки обычно так низка, что даже светлые области изображения не могут возбудить рецепторы. Только после темновой адаптации светлые области начинают восприниматься глазом.

Примером высочайшей степени световой и темновой адаптации является способность глаза видеть и при ярком солнечном свете после световой адаптации, и при свете звезд после темновой адаптации, несмотря на то что интенсивности солнечного света и света звезд различаются примерно в 10 млрд раз.

ЦВЕТОВОЕ ЗРЕНИЕ

Из предыдущего раздела мы узнали, что разные колбочки чувствительны к свету разного цвета. В этом разделе обсуждается механизм, с помощью которого сетчатка различает разные градации цвета в зрительном диапазоне светового спектра.

ТРЕХЦВЕТНЫЙ МЕХАНИЗМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦВЕТА

Все теории цветового зрения основаны на хорошо известном факте, что человеческий глаз может различать почти все оттенки цветов при смешивании в разных комбинациях трех монохроматических лучей света: красного, зеленого и синего.

Спектральная чувствительность трех типов колбочек. На основании тестирования цветового зрения доказано, что спектральная чувствительность трех типов колбочек у человека практически совпадает с кривыми поглощения света для обнаруженных в колбочках трех типов цветных пигментов. Эти кривые показаны на **рис. 51–8** и на **рис. 51–10** (с небольшими отличиями). Они могут объяснить большинство феноменов цветового зрения.

Интерпретация цвета в нервной системе. На **рис. 51–10** видно, что оранжевый монохроматический свет с длиной волны 580 нм стимулирует красные колбочки на 99% (от их максимальной стимуляции при оптимальной длине волны), зеленые колбочки — на 42% и совсем не стимулирует синие колбочки (0%). Таким образом, соотно-

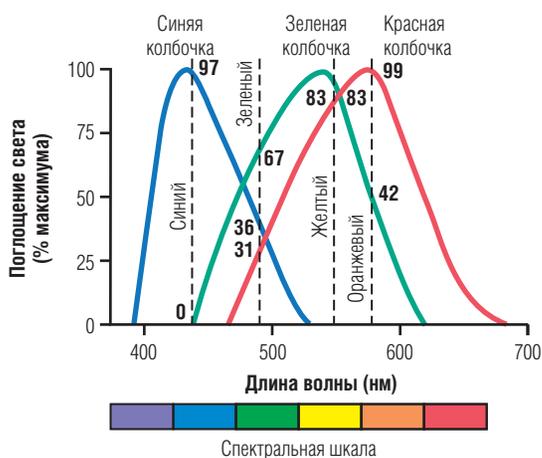


Рис. 51-10

Степень стимуляции (цифры около кривых, %) разных цветов чувствительных колбочек монохроматическим светом четырех цветов: синим, зеленым, желтым и оранжевым

пение стимуляции трех типов колбочек составляет 99 : 42 : 0. Нервная система интерпретирует такую комбинацию соотношений как оранжевый цвет. Синий монохроматический свет с длиной волны 450 нм совсем не стимулирует красные и зеленые колбочки (показатели стимуляции равны нулю), а синие колбочки стимулируются на 97%. В этом случае комбинация соотношений 0 : 0 : 97 интерпретируется нервной системой как синий цвет. Аналогично соотношения 83 : 83 : 0 интерпретируются как желтый цвет, а 31 : 67 : 36 — как зеленый.

Ощущение белого цвета. Равная стимуляция всех колбочек (красных, зеленых и синих) дает ощущение белого цвета. Не существует волны света, соответствующей белому цвету; белое — комбинация всех длин волн спектра. Кроме того, для ощущения белого достаточно стимуляции сетчатки комбинацией всего трех цветов, которые стимулируют соответствующие типы колбочек примерно в равной степени.

Слепота на отдельные цвета

Слепота на красный и зеленый цвета. Из рис. 51-10 ясно, что зеленый, желтый, оранжевый и красный цвета, соответствующие диапазону световых волн в пределах 525 и 675 нм, в норме отличаются друг от друга с помощью красных и зеленых колбочек. При отсутствии любой из этих двух групп колбочек человек не может различать эти четыре цвета. Особенно сильно страдает различение красного и зеленого, поэтому говорят, что у человека *слепота на красный и зеленый цвета*.

Человека без красных колбочек называют *протанопом*. Общий спектр видимого им света заметно короче с длинноволнового конца из-за потери красных колбочек. При отсутствии зеленых колбочек человека называют *дейтеранопом*;

у такого человека ширина зрительного спектра совершенно нормальна в связи с наличием у него красных колбочек, способных воспринимать красный цвет.

Слепота на красный и зеленый цвета является генетическим нарушением, которое наблюдается почти исключительно у лиц мужского пола, т.е. соответствующие колбочки кодируют гены женской X-хромосомы. У женщин почти не бывает слепоты на цвета, поскольку у них по крайней мере одна из двух хромосом имеет нормальный ген для каждого типа колбочек. У мужчин только одна X-хромосома, поэтому у них отсутствие гена может привести к цветовой слепоте. Поскольку X-хромосому мужчина всегда наследует от матери и никогда — от отца, цветовая слепота передается от матери сыну, а мать в этом случае называют *носителем цветовой слепоты* (примерно 8% женщин).

Ослабление восприятия синего цвета. Полное отсутствие синих колбочек бывает редко. Иногда их меньше нормы, что ведет к появлению феномена, который называют *ослаблением восприятия синего цвета*.

Тестирование цветового зрения. Для быстрого выявления цветовой слепоты используют специальные таблицы (рис. 51-11). На них вперемешку нанесены точки нескольких цветов. На верхнем изображении человек с нормальным цветовым зрением видит цифру «74», а человек со слепотой на красный и зеленый цвета — «21». На нижнем изображении человек с нормальным цветовым зрением видит цифру «42», со слепотой на красный цвет — «2», со слепотой на зеленый цвет — «4». Если сравнить эти таблицы с кривыми спектральной чувствительности разных колбочек (см. рис. 51-10), легко понять, почему красные, синие и зеленые точки у людей со слепотой на цвета могут восприниматься чрезмерно усиленными.

ФУНКЦИЯ НЕЙРОНОВ СЕТЧАТКИ

На рис. 51-12 показаны основные связи между нейронами сетчатки: слева — контур, характерный для периферической части сетчатки, а справа — для области центральной ямки.

Типы нервных клеток сетчатки:

1. Фоторецепторы, *палочки* и *колбочки*, проводящие сигналы к наружному сетчатому слою, где образуют синапсы с биполярными и горизонтальными клетками.
2. *Горизонтальные клетки*, проводящие сигналы горизонтально в наружном сетчатом слое от палочек и колбочек к биполярным клеткам.
3. *Биполярные клетки*, сигналы которых проводятся вертикально от палочек, колбочек и горизонтальных клеток к внутреннему сетчатому слою, где формируют синапсы с ганглиозными и амакриновыми клетками.
4. *Амакриновые клетки*, передающие сигналы в двух направлениях: либо прямо от биполяр-

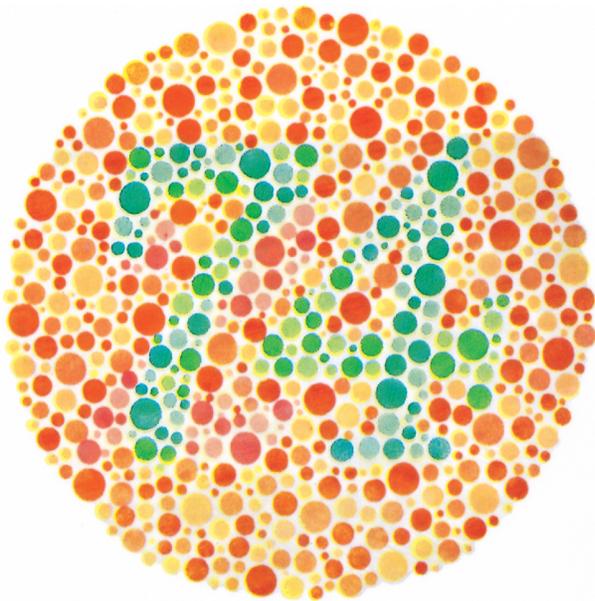


Рис. 51–11

Таблицы Ишихара. На верхнем изображении человек с нормальным цветовым зрением видит цифру «74», а со слепотой на красный и зеленый цвета — «21». На нижнем изображении человек со слепотой на красный цвет (протаноп) читает «2», со слепотой на зеленый (дейтераноп) — «4», а с нормальным цветовым зрением видит «42». По этому рисунку тестировать нарушения цветового зрения нельзя. Следует использовать оригинальные таблицы Ishihara's Tests for Colour Blindness

ных клеток к ганглиозным клеткам, либо горизонтально в пределах внутреннего сетчатого слоя от аксонов биполярных клеток к дендритам ганглиозных клеток или к другим амакриновым клеткам.

5. Ганглиозные клетки, проводящие сигналы по зрительному нерву в ствол мозга.

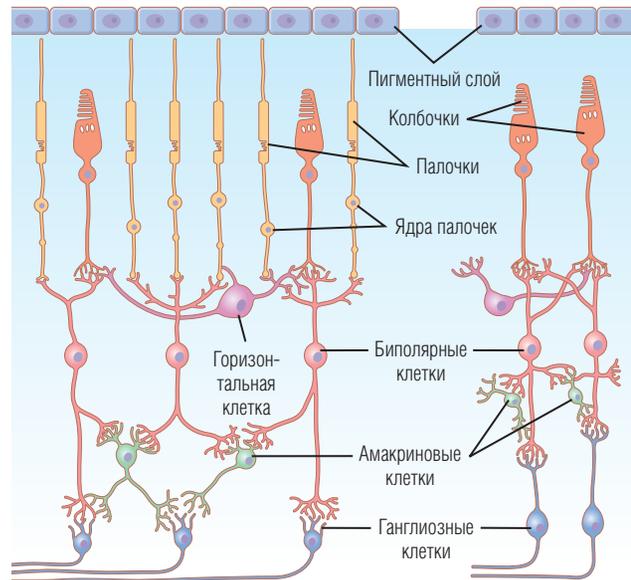


Рис. 51–12

Нервная организация сетчатки: слева — периферическая часть нейронального контура, справа — область центральной ямки

6. *Интерплексиформные клетки* не очень значимы и на рисунке не показаны. Эти клетки передают сигналы в ретроградном направлении — от внутреннего сетчатого слоя к наружному. Все сигналы этих клеток тормозные, полагают, что они регулируют латеральное распространение зрительных сигналов горизонтальными клетками в наружном сетчатом слое. В этом заключается их роль в регуляции степени контраста зрительного образа.

Зрительный путь от колбочек к ганглиозным клеткам функционирует иначе, чем путь от палочек. Как справедливо для многих других сенсорных систем, сетчатка имеет и старый (палочковый), и новый (колбочковый) типы зрения. Нейроны и нервные волокна, проводящие сигналы от колбочек, значительно крупнее нервных элементов, проводящих сигналы от палочек, потому сигналы от колбочек проводятся в мозг в 2–5 раз быстрее. Кроме того, контур этих двух систем немного отличается.

Справа на рис. 51–12 показан зрительный путь от области центральной ямки, представляющий собой быструю колбочковую систему. Этот прямой путь состоит из трех типов нервных клеток: (1) колбочек; (2) биполярных клеток; (3) ганглиозных клеток. Кроме того, горизонтальные клетки проводят тормозные сигналы латерально в наружном сетчатом слое, а амакриновые клетки проводят сигналы латерально во внутреннем сетчатом слое.

Слева на рис. 51–12 — нервные связи на периферии сетчатки, где есть и палочки, и колбочки.

Показаны три биполярные клетки; средняя из них связана только с палочками, что характерно для зрительной системы многих низших животных. Аксон этой биполярной клетки связан только с амакриновыми клетками, которые передают сигналы к ганглиозным клеткам.

Таким образом, для только палочкового зрения достаточно четырех видов нейронов, образующих прямой путь: (1) палочек; (2) биполярных клеток; (3) амакриновых клеток; (4) ганглиозных клеток. Горизонтальные и амакриновые клетки обеспечивают латеральные взаимосвязи.

Две другие биполярные клетки, показанные на **рис. 51–12** в периферической части нейронального контура сетчатки, связаны и с палочками, и с колбочками; отростки этих биполярных клеток проходят к ганглиозным клеткам как непосредственно, так и через амакриновые клетки.

Нейромедиаторы нейронов сетчатки. Еще не все нейромедиаторы, используемые для синаптического проведения в сетчатке, полностью раскрыты. Однако известно, что и палочки, и колбочки в их синапсах с биполярными клетками выделяют *глутамат*. Гистологические и фармакологические исследования выявили много типов амакриновых клеток, секретирующих по крайней мере восемь медиаторов, в т.ч. *гамма-аминомасляную кислоту, глицин, дофамин, ацетилхолин и индоламин*, которые в норме функционируют как тормозные медиаторы. Функциональное назначение медиаторов биполярных, горизонтальных и интерплексиформных клеток пока не ясно, но известно, что некоторые из горизонтальных клеток выделяют тормозные медиаторы.

Большинство сигналов в нейронах сетчатки передается электротонически, без развития потенциалов действия. Ганглиозные клетки — единственные нейроны сетчатки, сигналы которых всегда передаются в виде потенциалов действия, идущих по зрительному нерву к головному мозгу. Иногда потенциалы действия регистрируются и в амакриновых клетках, хотя значение их не ясно. Во всех других случаях нейроны сетчатки проводят зрительные сигналы *электротонически*, что можно объяснить следующим образом.

Электротоническое проведение означает непосредственное распространение электрического тока (без развития потенциалов действия) по цитоплазме нейрона и аксонам от точки возбуждения к месту синаптической связи.

Так, проведение от наружных сегментов палочек и колбочек, где генерируются зрительные сигналы, к синаптическим телам осуществляется электротонически. Это означает, что гиперполяризация, возникающая в ответ на действие лучей света в наружном сегменте палочки или колбочки, проводится почти без изменений в виде

электрического тока, проходящего по цитоплазме весь путь до синаптического тела, и потенциала действия не нужно. Далее, когда медиатор, выделяющийся из палочки или колбочки, стимулирует биполярную или горизонтальную клетку, сигнал снова передается от входа к выходу клетки путем местного электрического тока, без развития потенциалов действия.

Значение электротонического проведения состоит в том, что оно позволяет проводить сигналы, *градуированные по силе*. Так, для палочек и колбочек величина их гиперполяризации прямо зависит от интенсивности освещенности; сигнал не подчиняется закону «все или ничего», как было бы в случае развития потенциала действия.

Латеральное торможение для усиления зрительного контраста — функция горизонтальных клеток

Горизонтальные клетки (см. **рис. 51–12**) обеспечивают связь между синаптическими телами палочек и колбочек, а также дендритами биполярных клеток. На выходе горизонтальные клетки *всегда тормозные*. Таким образом, латеральная связь обеспечивает латеральное торможение, характерное для других сенсорных систем и важное для четкого выделения контрастных границ в зрительном образе. Этот феномен показан на **рис. 51–13**, где небольшое пятно света сфокусировано на сетчатке. Зрительный путь от центральной области, куда попадает луч света, возбуждается, тогда как область рядом — нет.

Другими словами, горизонтальные клетки за счет латерального торможения в окружающих областях останавливают диффузное распространение сигнала, которое могло бы произойти в

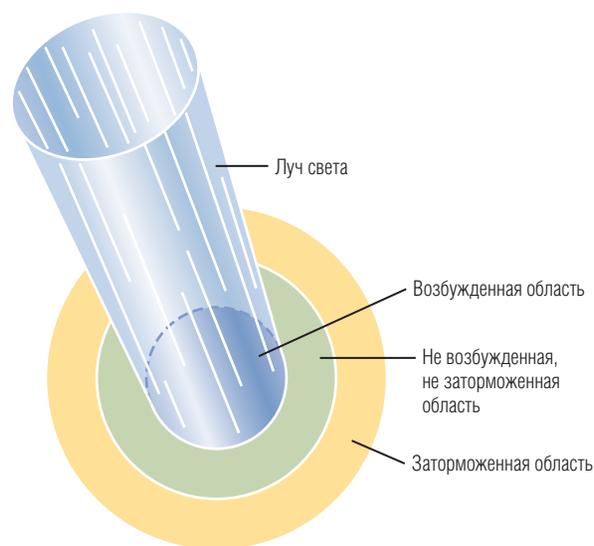


Рис. 51–13

Латеральное торможение

связи с наличием широкого ветвления дендритов и аксонов в слоях сетчатки. Возможно, некоторые амакриновые клетки также обеспечивают дополнительное латеральное торможение и дальнейшее усиление зрительного контраста во внутреннем слое сетчатки.

Деполаризующиеся и гиперполяризующиеся биполярные клетки

Противоположные сигналы (возбуждающие и тормозные) в зрительном пути обеспечивают *деполяризующиеся* и *гиперполяризующиеся биполярные клетки*, т.е. при возбуждении палочек и колбочек некоторые биполярные клетки деполаризуются, тогда как другие гиперполяризуются. Существует два объяснения этому: (1) есть биполярные клетки двух типов, которые по-разному реагируют на выделяемый палочками и колбочками медиатор глутамат: одни деполаризуются, другие гиперполяризуются; (2) одни биполярные клетки получают сигнал непосредственно от палочек и колбочек, тогда как другие получают этот же сигнал через горизонтальные клетки. Поскольку горизонтальные клетки тормозные, их действие приводит к противоположной реакции биполярных клеток.

Независимо от механизма разнонаправленных реакций, важность этого феномена состоит в том, что одна половина биполярных клеток проводит положительные сигналы, а другая — отрицательные. Как мы увидим далее, оба типа сигналов — и положительный, и отрицательный — используются при проведении зрительной информации в мозг.

Другим аспектом этого реципрокного отношения между деполаризующимися и гиперполяризующимися биполярными клетками является обеспечение механизма латерального торможения дополнительно к механизму, связанному с горизонтальными клетками. Поскольку разные типы биполярных клеток находятся рядом друг с другом, это способствует появлению контрастных границ в зрительном образе, даже если граница лежит точно между двумя прилежащими фоторецепторами. В противоположность этому механизм латерального торможения, обеспечиваемый горизонтальными клетками, действует на гораздо большем расстоянии.

Амакриновые клетки и их функции

В настоящее время морфологическими или гистохимическими методами идентифицировано около 30 типов амакриновых клеток. Функции некоторых из них охарактеризованы, и все они отличаются друг от друга.

Один тип амакриновых клеток является частью прямого пути палочкового зрения — от палочки к биполярным клеткам, затем к ама-

криновым и, наконец, к ганглиозным клеткам. Амакриновые клетки другого типа активно реагируют в начале непрерывного зрительного сигнала, но ответ быстро исчезает. Некоторые амакриновые клетки, наоборот, мощно реагируют на выключение зрительного сигнала, но их ответ также быстро прекращается. Амакриновые клетки еще одного типа реагируют и на включение, и на выключение света, просто сигнализируя об изменении освещения, независимо от его направления. Есть амакриновые клетки, реагирующие на движение пятен света по сетчатке в определенном направлении; о таких клетках говорят, что они *чувствительны к направлению*.

В известном смысле большинство амакриновых клеток являются вставочными нейронами, которые помогают анализировать зрительные сигналы, прежде чем они покинут сетчатку.

ГАНГЛИОЗНЫЕ КЛЕТКИ И ВОЛОКНА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Каждая сетчатка содержит около 100 млн палочек и 3 млн колбочек, но количество ганглиозных клеток — лишь около 1,6 млн. Таким образом, в среднем 60 палочек и 2 колбочки конвергируют на каждую ганглиозную клетку и волокно зрительного нерва, идущее от ганглиозной клетки к мозгу.

Однако есть большие различия между периферической и центральной частями сетчатки. По мере приближения к центральной ямке все меньше палочек и колбочек конвергируют на каждое зрительное волокно; кроме того, и палочки, и колбочки становятся тоньше. Эти эффекты постепенно увеличивают остроту зрения в центральной части сетчатки. В самом центре — в области *центральной ямки* — есть только тонкие колбочки (примерно 35 000) и совсем нет палочек. К тому же, как показано справа на **рис. 51–12**, количество волокон зрительного нерва, выходящих из этой части сетчатки, почти равно количеству колбочек. Это объясняет высокую степень остроты зрения в центральной части сетчатки по сравнению со значительно меньшей остротой на периферии.

Другим различием между периферией и центром сетчатки является гораздо более высокая чувствительность периферической сетчатки к слабому свету. Отчасти это объясняется тем, что чувствительность палочек в 30–300 раз выше, чем колбочек. Однако такая чувствительность значительно усиливается в связи с конвергенцией примерно 200 палочек на одну ганглиозную клетку в периферических областях сетчатки, поэтому сигналы от палочек суммируются, дополнительно усиливая интенсивность стимуляции периферических ганглиозных клеток и исходящих от них волокон зрительных нервов.

Ганглиозные клетки сетчатки и их рецептивные поля

W-клетки, X-клетки и Y-клетки. В ранних экспериментах на кошках были описаны три группы ганглиозных клеток — W-клетки, X-клетки и Y-клетки, которые имеют различные структуру и функции.

W-клетки передают сигналы по соответствующим им волокнам зрительного нерва с низкой скоростью и возбуждаются в основном от палочек, передающих сигналы через малые биполярные и амакриновые клетки. W-клетки имеют широкие рецептивные поля в периферической части сетчатки, чувствительны к восприятию направленного движения в поле зрения и, вероятно, важны для палочкового зрения в условиях темноты.

X-клетки имеют небольшие рецептивные поля, поскольку их дендриты мало распространены в сетчатке. Следовательно, сигналы X-клеток отражают дискретные участки сетчатки и передают тонкие детали зрительных образов. Поскольку каждая X-клетка получает сигналы по крайней мере от одной колбочки, эти клетки, вероятно, отвечают за все цветовое зрение.

Y-клетки — самые крупные из всех ганглиозных клеток и передают сигналы к мозгу со скоростью 50 м/сек и выше. Y-клетки имеют разветвленные дендриты и собирают сигналы от обширных областей сетчатки. Y-клетки реагируют на быстрые изменения в зрительных образах и информируют центральную нервную систему о появлении любого нового зрительного явления в поле зрения почти немедленно, но без высокой точности его локализации, обеспечивая лишь соответствующие сигналы, заставляющие глаза двигаться по направлению к возбуждающему зрительному образу.

P-клетки и M-клетки. Для приматов используют другую классификацию ганглиозных клеток сетчатки. Уже описано около 20 типов таких клеток, каждый из которых отвечает за определенное зрительное ощущение. Некоторые клетки лучше всего реагируют на направление движения или ориентацию, тогда как другие реагируют на тонкие детали, увеличение либо уменьшение освещенности или особые цвета.

У приматов, включая человека, лучше всего изучены два класса ганглиозных клеток сетчатки — *парвоцеллюлярные клетки* (P-клетки) и *магноцеллюлярные клетки* (M-клетки).

P-клетки, также называемые β -клетками и *миниатюрными ганглиозными клетками* (в центральной части сетчатки), проецируются к парвоцеллюлярному (мелкоклеточному) слою латерального колленчатого ядра таламуса.

M-клетки, также называемые α -клетками и *зонтическими клетками*, проецируются к магно-

целлюлярному слою латерального колленчатого ядра таламуса, которое передает информацию от зрительного пути к зрительной зоне (см. главу 52).

Основные отличия P-клеток от M-клеток:

1. Рецептивные поля для P-клеток гораздо меньше рецептивных полей для M-клеток.
2. Аксоны P-клеток проводят импульсы гораздо медленнее, чем аксоны M-клеток.
3. Реакции P-клеток на стимулы, особенно на цветные, могут быть длительными, тогда как реакции M-клеток значительно короче по времени.
4. P-клетки чувствительны в основном к цветным стимулам, тогда как M-клетки к ним нечувствительны.
5. M-клетки, по сравнению с P-клетками, гораздо более чувствительны к низкоконтрастным и черно-белым стимулам.

Основные функции M-клеток и P-клеток вытекают из их отличий: P-клетки высокочувствительны к зрительным стимулам, связанным с тонкими деталями и с различиями в цвете, однако относительно нечувствительны к низкоконтрастным стимулам; M-клетки высокочувствительны к низкоконтрастным стимулам и быстро движущимся зрительным стимулам.

Описан также третий тип фоточувствительных ганглиозных клеток, которые содержат собственное фоточувствительное вещество *меланопсин*. Об этом типе клеток известно гораздо меньше. Они, по-видимому, посылают сигналы главным образом к областям головного мозга, не связанным со зрением, особенно к супрахиазмальному ядру гипоталамуса (главному водителю циркадианных ритмов). Вероятно, эти сигналы помогают контролировать циркадианные ритмы, которые синхронизируют физиологические изменения со сменой дня и ночи.

ВОЗБУЖДЕНИЕ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК

Спонтанные постоянные потенциалы действия в ганглиозных клетках. Именно от ганглиозных клеток длинные волокна зрительного нерва направляются в мозг. В связи с большим расстоянием электротонический способ проведения, используемый палочками, колбочками и биполярными клетками в пределах сетчатки, больше не годится; вместо этого ганглиозные клетки проводят свои сигналы в виде периодических потенциалов действия. Более того, даже при отсутствии стимуляции они посылают постоянные импульсы с частотой 5–40 в секунду. Зрительные сигналы, в свою очередь, накладываются на эту фоновую активность ганглиозных клеток.

Передача информации об изменении освещенности. Как уже указывалось, многие ганглиозные клет-

ки возбуждаются специфически при *изменениях освещенности*. Это демонстрируется изменениями импульсной активности на **рис. 51–14**. На **рис. 51–14А** показана импульсная активность, которая сразу при включении света на долю секунды резко усиливается, но в следующую долю секунды снижается. На **рис. 51–14Б** представлена активность ганглиозной клетки, расположенной латерально по отношению к пятну света; данная клетка явно тормозится при включении света из-за латерального торможения. При выключении света происходят противоположные явления. Записи отражают ответы on–off и off–on.

Противоположные направления ответов связаны, соответственно, с деполяризующимися и гиперполяризующимися биполярными клетками, а нестационарная природа ответов, по крайней мере частично, генерируется амакриновыми клетками, многие из которых имеют такие же нестационарные реакции.

Способность глаз определять *изменение освещенности* весьма развита и в центральной части сетчатки, и на ее периферии. Например, очень маленький комар, летящий через поле зрения, обнаруживается мгновенно. И наоборот, тот же комар, если он тихо сидит, остается ниже порога зрительного восприятия.

Передача сигналов, отражающих контрастные границы в зрительном образе

Многие ганглиозные клетки реагируют главным образом на контрастные границы в зрительном образе. Видимо, это главный способ передачи в мозг информации об особенностях рассматриваемого объекта.

Если на сетчатку падает ровный свет, т.е. все фоторецепторы равномерно стимулируются светом, ганглиозные клетки контрастного типа не

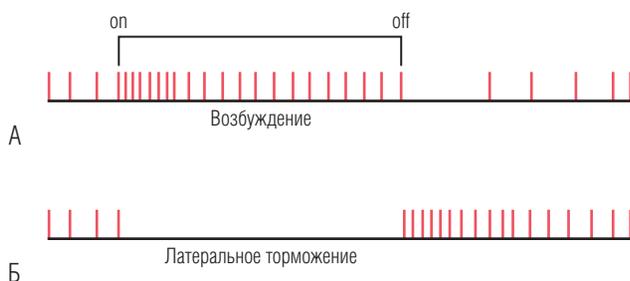


Рис. 51–14

Реакции ганглиозной клетки на свет в области, возбуждаемой пятном света (**А**), и области, прилегающей к возбуждаемой (**Б**); здесь ганглиозная клетка тормозится механизмом латерального торможения [Granit R. Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955]

стимулируются и не тормозятся. Это связано с тем, что сигналы, проводимые *непосредственно* от фоторецепторов через деполяризующиеся биполярные клетки, являются возбуждающими, тогда как сигналы, проводимые *латерально* через гиперполяризующиеся биполярные клетки, как и через горизонтальные клетки, являются главным образом тормозными. Таким образом, прямой возбуждающий сигнал, идущий по одному пути, вероятно, должен нейтрализоваться тормозными сигналами, проходящими по латеральному пути.

Один из таких контуров показан на **рис. 51–15**, в верхней части которого — три фоторецептора. Центральный фоторецептор возбуждает деполяризующуюся биполярную клетку. Два боковых фоторецептора связаны с той же биполярной клеткой через тормозные горизонтальные клетки, которые нейтрализуют прямой возбуждающий сигнал, если три рецептора возбуждаются светом одновременно.

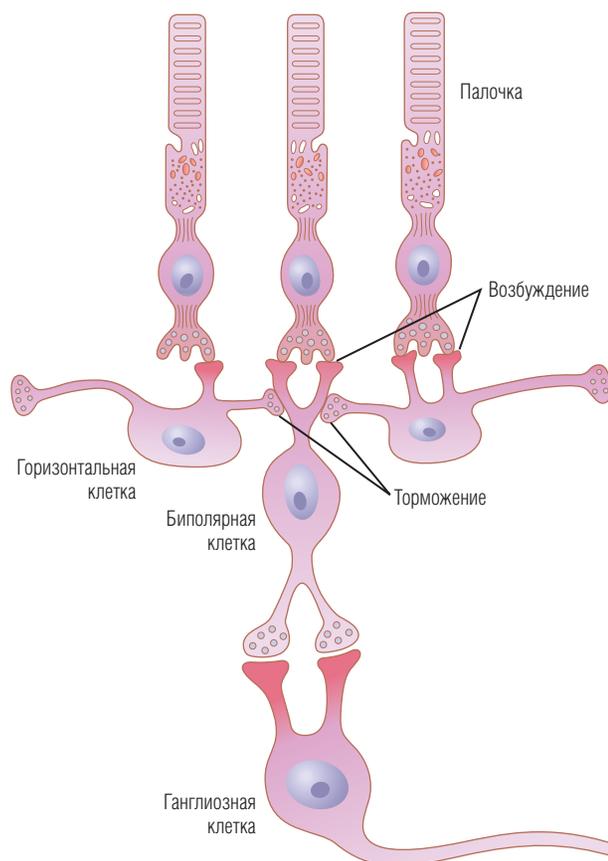


Рис. 51–15

Взаимосвязи между палочками, горизонтальными клетками, биполярной клеткой и ганглиозной клеткой в сетчатке, обеспечивающие возбуждение в синапсах между палочками, биполярной клеткой и горизонтальными клетками, но торможение — в синапсах между горизонтальными клетками и биполярной клеткой

Теперь рассмотрим, что происходит при наличии контрастной границы в зрительном образе. Обратившись к **рис. 51–15**, предположим, что центральный фоторецептор стимулируется ярким пятном света, тогда как один из двух латеральных рецепторов находится в темноте. Пятно света возбуждает прямой путь через биполярную клетку. Пребывание одного латерального рецептора в темноте ведет к тому, что состояние одной из горизонтальных клеток не изменяется. Следовательно, она не стимулируется и не тормозит биполярную клетку. Таким образом, там, где есть зрительный контраст, сигналы прямого и латерального путей усиливают друг друга.

В целом функция механизма латерального торможения в глазу — та же, что и в большинстве других сенсорных систем: обеспечить выявление и усиление контраста.

Проведение цветовых сигналов ганглиозными клетками

Одиночная ганглиозная клетка может стимулироваться одной или несколькими колбочками. Когда все три типа колбочек (красные, синие и зеленые) стимулируют одну и ту же ганглиозную клетку, сигнал, передаваемый через нее, один и тот же для любого цвета спектра. Таким образом, сигнал от данной ганглиозной клетки не играет никакой роли в определении цвета, т.е. сигнал «белый».

Некоторые ганглиозные клетки возбуждаются колбочками одного цветового типа и тормозятся колбочками другого цветового типа. Это часто бывает с красными и зелеными колбочками, когда красные колбочки вызывают возбуждение, а зеленые — торможение, или наоборот.

Такие же взаимовлияния наблюдаются между синими колбочками, с одной стороны, и сочетанием красных и зеленых колбочек (оба типа колбочек возбуждаются желтым цветом), с другой стороны. Это ведет к реципрокным отношениям (возбуждение–торможение) между синим и желтым цветами.

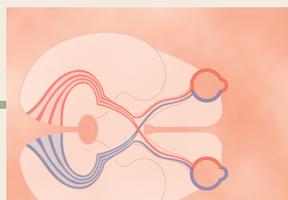
Механизм такого взаимовлияния заключается в следующем. Колбочки одного цветового типа возбуждают ганглиозную клетку по прямому возбуждающему пути через деполяризующую биполярную клетку, тогда как колбочки другого цветового типа тормозят эту ганглиоз-

ную клетку непрямым тормозным путем через гиперполяризующую биполярную клетку.

Важность этого механизма состоит в том, что он отражает способ различения цветов на уровне самой сетчатки. Каждый тип ганглиозной клетки возбуждается одним цветом, но тормозится «оппонентным» цветом. Таким образом, анализ цвета начинается уже в сетчатке и не является только функцией головного мозга.

Литература

- Bloomfield SA, Völgyi B. The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nat Rev Neurosci* 10:495, 2009.
- Dhande OS, Huberman AD. Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. *Curr Opin Neurobiol* 24:133, 2014.
- Do MT, Yau KW. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev* 90:1547, 2010.
- Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y. Adaptation in vertebrate photoreceptors. *Physiol Rev* 81:117, 2001.
- Gegenfurtner KR. Cortical mechanisms of colour vision. *Nat Rev Neurosci* 4:563, 2003.
- Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 31:27, 2008.
- Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al. Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies. *Physiol Rev* 88:639, 2008.
- Huberman AD, Niell CM. What can mice tell us about how vision works? *Trends Neurosci* 34:464, 2011.
- Imamoto Y, Shichida Y. Cone visual pigments. *Biochim Biophys Acta* 1837:664, 2014.
- Luo DG, Xue T, Yau KW. How vision begins: an odyssey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:9855, 2008.
- Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron* 76:266, 2012.
- Masland RH. The tasks of amacrine cells. *Vis Neurosci* 29:3, 2012.
- Okawa H, Sampath AP. Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse. *Physiology (Bethesda)* 22:279, 2007.
- Orban T, Jastrzebska B, Palczewski K. Structural approaches to understanding retinal proteins needed for vision. *Curr Opin Cell Biol* 27:32, 2014.
- Schmidt TM, Do MT, Dacey D, et al. Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J Neurosci* 31:16094, 2011.
- Sexton T, Buhr E, Van Gelder RN. Melanopsin and mechanisms of non-visual ocular photoreception. *J Biol Chem* 287:1649, 2012.
- Solomon SG, Lennie P. The machinery of colour vision. *Nat Rev Neurosci* 8:276, 2007.
- Vaney DI, Sivyer B, Taylor WR. Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function. *Nat Rev Neurosci* 13:194, 2012.
- Yau KW, Hardie RC. Phototransduction motifs and variations. *Cell* 139:246, 2009.



Глаз: III. Центральная нейрофизиология зрения

ЗРИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

На **рис. 52–1** показаны главные зрительные пути от сетчаток обоих глаз к зрительной зоне. Возникающие в глазу нервные сигналы покидают сетчатку по зрительным нервам. У зрительного перекреста волокна зрительного нерва, идущие от носовой половины сетчатки, переходят на противоположную сторону, где объединяются с волокнами от височной половины сетчатки противоположного глаза, формируя зрительные пути. Волокна каждого зрительного пути си-

наптически связаны с дорсолатеральным колленчатым ядром таламуса, и отсюда колленчатопорные волокна идут через зрительную лучистость (также называемую колленчатопорным трактом) к первичной зрительной области около шпорной борозды в медиальной части затылочной доли.

Зрительные волокна идут также к некоторым более старым областям мозга: (1) от зрительных путей к супрахиазмальному ядру гипоталамуса, преимущественно для регуляции циркадианных ритмов, синхронизирующих различные физиологические изменения в организме в соответствии с биоритмом ночь–день; (2) в претектальные ядра среднего мозга для возбуждения рефлекторных движений глаз при фиксации взгляда на нужном объекте и для активации зрачкового рефлекса на свет; (3) в верхние холмики четверохолмия для регуляции быстрых направленных движений обоих глаз; (4) в вентролатеральное колленчатое ядро таламуса и окружающие области основания мозга, видимо, для участия в регуляции некоторых поведенческих функций организма.

Таким образом, зрительные пути можно грубо разделить на старую зрительную систему, направляющую сигналы к среднему мозгу и основанию переднего мозга, и новую зрительную систему — для непосредственной передачи зрительных сигналов в зрительную зону, расположенную в затылочных долях. У человека новая зрительная система отвечает за визуальное восприятие практически всех аспектов осознанного зрения (формы, цвета и прочее). У многих примитивных животных даже форма зрительного объекта определяется старой зрительной системой, при этом верхние холмики четверохолмия используются так же, как зрительная зона у млекопитающих.

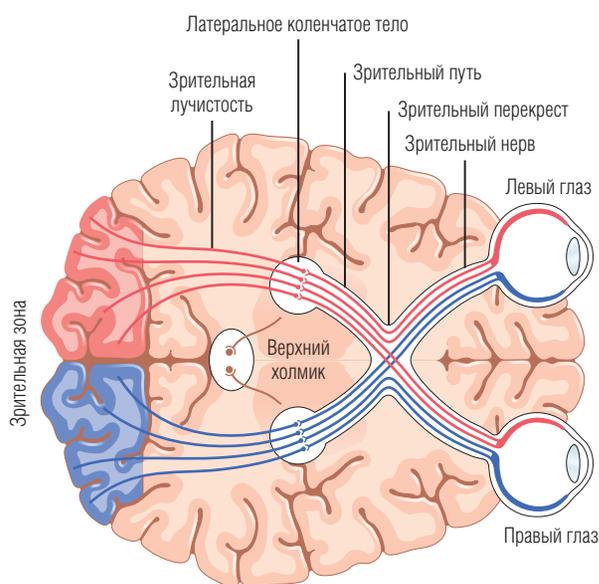


Рис. 52–1

Основные зрительные пути от глаз к зрительной зоне [Polyak SL. The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941]

ФУНКЦИЯ ДОРСОЛАТЕРАЛЬНОГО КОЛЕНЧАТОГО ЯДРА ТАЛАМУСА

Волокна зрительного нерва новой зрительной системы заканчиваются в *дорсолатеральном коленчатом ядре*, которое локализуется в дорсальной части таламуса. Это ядро называют также *латеральным коленчатым телом* (см. **рис. 52–1**), оно выполняет две основные функции.

Во-первых, передает визуальную информацию от зрительного пути к *зрительной зоне* через *зрительную лучистость*. Эта функция переключения осуществляется с высокой степенью топографической точности, т.е. сигналы передаются «точка в точку» по всему пути от сетчатки к зрительной зоне. После зрительного перекреста одна половина волокон каждого зрительного пути принадлежит одному глазу, а вторая половина — другому глазу, представляя соответствующие точки двух сетчаток. В дорсолатеральном коленчатом ядре сигналы от каждого глаза проводятся раздельно. Это ядро состоит из шести слоев. Слои II, III и V (в вентродорсальном направлении) получают сигналы от наружной половины ипсилатеральной сетчатки, тогда как слои I, IV и VI получают сигналы от внутренней части сетчатки противоположного глаза. Соответствующие области сетчаток обоих глаз связаны с нейронами, которые накладываются друг на друга в парных слоях, и подобная параллельная передача сохраняется на всем пути к зрительной зоне.

Во-вторых, дорсолатеральное ядро играет роль ворот для передачи сигналов в зрительную зону, т.е. контролирует количество информации, пропускаемой к коре. Ядро получает управляющие сигналы от двух главных источников: (1) от зрительной зоны по *кортикофугальным волокнам*, идущим назад к латеральному коленчатому ядру; (2) от *ретикулярных областей среднего мозга*. Оба пути тормозные и при стимуляции могут выключить проведение через определенные части дорсолатерального коленчатого ядра. Эти управляющие контуры помогают выделять зрительную информацию, которой позволяет пройти.

Существует иное деление дорсолатерального коленчатого ядра: (1) слои I и II называют *магноцеллюлярными*, поскольку они содержат большие нейроны и получают сигналы почти исключительно от крупных ганглиозных М-клеток сетчатки. Магноцеллюлярная система образует *быстропроводящий путь* к зрительной зоне. Однако данная система «цветослепая», т.е. проводит только черно-белую информацию. Кроме того, точность ее передачи «точка в точку» слабая, т.к. М-клеток не так много и их дендриты широко распределяются в сетчатке; (2) слои от III до VI называют *парвоцеллюлярными*, поскольку они

содержат много мелких и средних по размеру нейронов. Эти нейроны получают вход почти исключительно от ганглиозных Р-клеток сетчатки, которые передают информацию о цвете и обеспечивают пространственную передачу сигналов «точка в точку», но скорость их проведения умеренная, невысокая.

ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ

На **рис. 52–2** и **52–3** показана *зрительная зона*, расположенная в основном на медиальной стороне затылочных долей. Как и корковые отделы других сенсорных систем, зрительная зона подразделяется на *первичную зрительную область* и *вторичные зрительные области*.

Первичную зрительную область также называют *зрительной областью I*. Другое ее название — *стриарная кора*, т.к. эта область внешне имеет выраженную полосатую исчерченность.

Первичная зрительная область (см. **рис. 52–2**) лежит около *шпорной борозды*, распространяясь вперед от *полюса затылка* по *медиальной стороне* каждой затылочной доли. Эта область является «конечной станцией» для прямых зрительных сигналов от глаз.

Как видно на **рис. 52–2**, сигналы от *желтого пятна* сетчатки заканчиваются в районе полюса затылка, тогда как сигналы от периферических частей сетчатки (20°, 60°, 90°) заканчиваются внутри или около концентрических полукругов, расположенных впереди от полюса вдоль шпорной борозды на медиальной стороне затылоч-

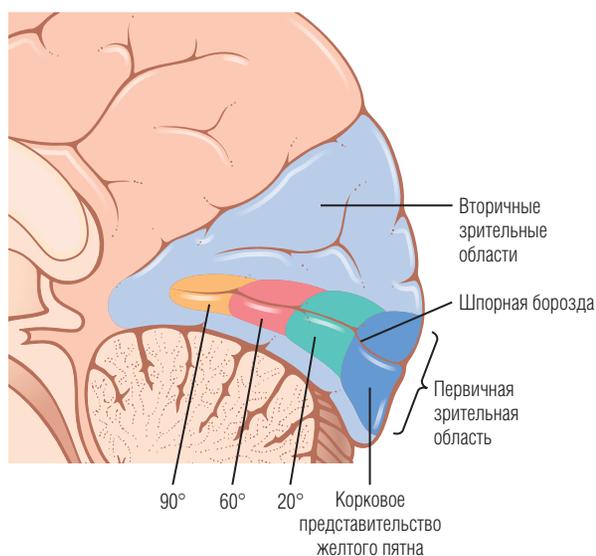


Рис. 52–2

Первичная зрительная область около шпорной борозды медиальной поверхности затылочной доли

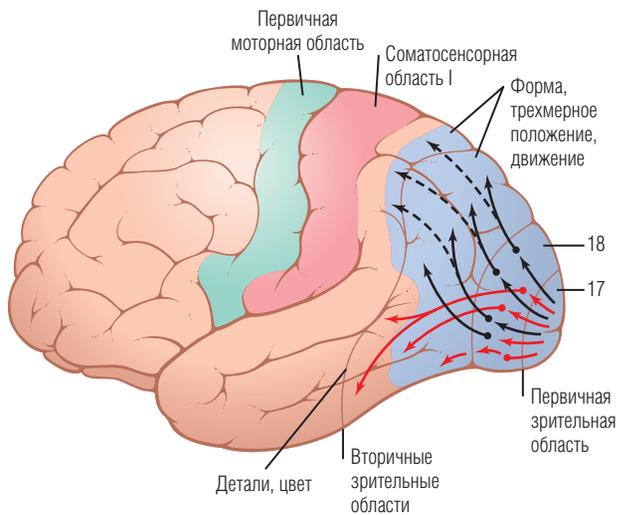


Рис. 52-3

Передача сигналов от первичной зрительной области во вторичные зрительные области на латеральных поверхностях затылочной и теменной долей. Обратите внимание, что сигналы о форме объекта, положении его в трехмерном (3D) пространстве и движении передаются главным образом в верхние отделы затылочной доли и задние части теменной доли. Сигналы о деталях и цвете объекта передаются в основном в переднеventральную часть затылочной доли и вентральную часть заднего отдела височной доли. 17 и 18 — поля по Бродману

ной доли. Верхняя часть сетчатки представлена сверху, а нижняя — снизу. На рисунке видно, что область коркового представительства желтого пятна занимает большой участок первичной зрительной области. Именно к этой области приходят сигналы от центральной ямки, ответственной за наибольшую степень остроты зрения. В общей зоне представительства сетчатки в первичной зрительной области центральная ямка занимает пространство в несколько сотен раз большее, чем периферические части сетчатки.

Вторичные зрительные области, называемые также *ассоциативными зрительными областями*, лежат латерально, впереди, выше и ниже по отношению к первичной зрительной области.

Кроме того, большая часть этих областей накладывается на латеральные поверхности затылочной и теменной долей в виде складок, направленных наружу (см. рис. 52-3). В эти области проводятся вторичные зрительные сигналы для анализа. Например, около первичной зрительной области находится *поле 18 по Бродману* (см. рис. 52-3), куда направляются практически все сигналы от первичной зрительной области. Поле 18 по Бродману называют *зрительной областью II*, или просто *V2*. Другие, более отдаленные вторичные зрительные области имеют специфические обозначения V3, V4 и т.д. (более 12 областей). Значение всех этих областей заключается в постепенном выявлении и анализе различных аспектов зрительного образа.

ПЕРВИЧНАЯ ЗРИТЕЛЬНАЯ ОБЛАСТЬ

Как почти все другие области коры полушарий большого мозга, первичная зрительная область состоит из шести отдельных слоев (рис. 52-4). Так же, как и в других сенсорных системах, гангилокарбиновые волокна заканчиваются в слое IV, однако этот слой имеет подслои. Быстропроводящие сигналы от ганглиозных М-клеток сетчатки входят в слой IV α и отсюда передаются вертикально как вверх — к поверхности коры, так и вниз — к более глубоким уровням.

Зрительные сигналы от средних по размеру волокон зрительного нерва, исходящих из ганглиозных Р-клеток сетчатки, также заканчиваются в слое IV, но в других его местах (по сравнению с сигналами М-клеток): в слоях IV α и IV β , являющихся самой поверхностной и самой глубокой частями слоя IV, как видно справа на рис. 52-4. Отсюда эти сигналы тоже проводятся вертикально как к поверхности коры, так и к

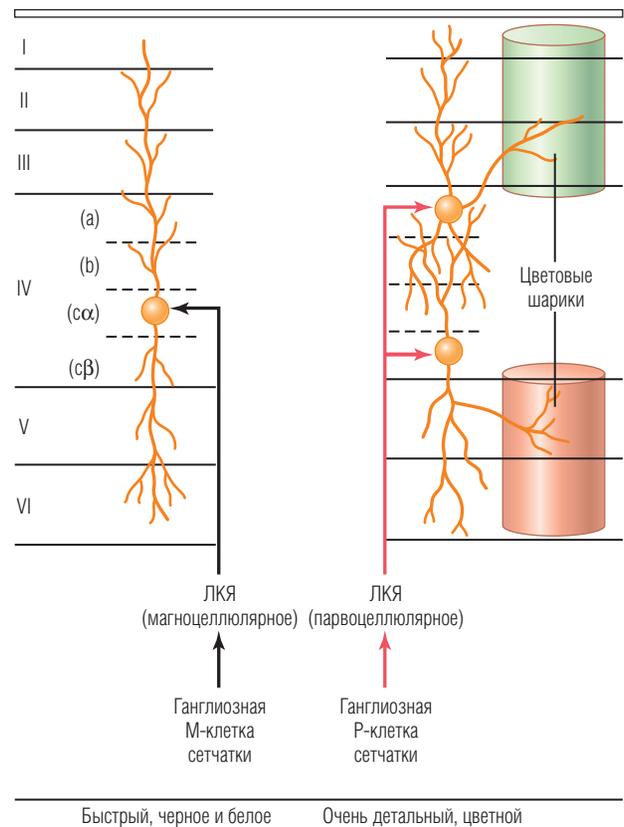


Рис. 52-4

Шесть слоев первичной зрительной области. Путь, показанный на рисунке слева, исходит из магноцеллюлярных слоев латерального колленчатого ядра (ЛКЯ) и проводит быстроизменяющиеся черно-белые зрительные сигналы. Путь справа начинается в парвоцеллюлярных слоях (слои III–VI) ЛКЯ; он проводит сигналы, передающие точные пространственные детали, а также цвет. Обратите внимание на особые области зрительной зоны, называемые цветовыми шариками и необходимые для различения цвета

более глубоким ее слоям. Именно эти пути от ганглиозных Р-клеток передают зрительные сигналы точно, «точка в точку», а также отвечают за цветовое зрение.

Вертикальные колонки нейронов в зрительной зоне. Зрительная зона структурно состоит из нескольких миллионов вертикальных колонок нервных клеток, причем каждая колонка имеет диаметр 30–50 мкм. Такая же организация из вертикальных колонок обнаружена повсюду в коре мозга, во всех ее зонах — сенсорных, моторных и аналитических.

Каждая вертикальная колонка представляет собой функциональную единицу и содержит 1000 либо более нейронов. После поступления зрительных сигналов в слой IV осуществляется их обработка по мере того, как они распространяются вверх и вниз вдоль каждой вертикальной колонки. Полагают, что в процессе этой обработки происходит раскодирование отдельных бит зрительной информации на последовательных «станциях переключения» вдоль этого пути. Сигналы, проходящие вверх, к слоям I, II и III, в результате распространяются латерально по коре только на небольшое расстояние. И наоборот, сигналы, идущие вниз, к слоям V и VI, возбуждают нейроны, которые проводят сигналы на значительные расстояния.

Цветовые шарики в зрительной зоне. Среди вертикальных колонок первичной зрительной области, как и среди вертикальных колонок некоторых вторичных зрительных областей, рассеяны особые, похожие на колонки участки, называемые *цветовыми шариками*. Они получают латеральные сигналы от прилежащих вертикальных колонок и специфически активируются цветовыми сигналами. Считается, что цветовые шарики являются первичными областями раскодирования цвета.

Взаимодействие зрительных сигналов от обоих глаз. Вспомните, что сигналы от каждого глаза проводятся через отдельные слои нейронов латерального коленчатого тела. Эти сигналы остаются отделенными друг от друга, пока не дойдут до слоя IV первичной зрительной области. В этом слое происходит переплетение вертикальных колонок с образованием полос шириной примерно 0,5 мм каждая. Сигналы от одного глаза входят в вертикальные колонки каждой полосы попеременно с сигналами от парного глаза. Эта область коры определяет, есть ли «приводка»¹ зрительных образов от двух глаз, т.е. точно ли пригнаны друг к другу корреспондирующие точки двух сетчаток. В свою очередь,

¹ Приводка — точное наложение (совмещение) цветов на печатном листе (полиграф.).

эта дешифрованная информация используется для направленного взора каждого глаза, с тем чтобы изображение сливалось. Полученная информация о степени совпадения изображений от двух глаз позволяет человеку различать расстояние до объектов по механизму *стереопсиса*.

ДВА ОСНОВНЫХ ПУТИ АНАЛИЗА ЗРИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

На **рис. 52–3** видно, что после выхода из первичной зрительной области информация анализируется во вторичных зрительных областях двумя основными путями.

Анализ положения в трехмерном пространстве, общей формы и движения объекта. По одному из путей, изображенному на **рис. 52–3** черными стрелками, анализируется трехмерное положение зрительного объекта. Этот путь анализирует также форму объекта и его движение. Другими словами, этот путь информирует о том, где находится любой объект в каждое мгновение и движется ли он. После выхода из первичной зрительной области сигналы идут обычно в *задний средневисочный регион* и вверх — в обширный *затылочнотемный регион*. У передней границы теменной доли зрительные сигналы перекрываются сигналами от задних частей ассоциативных соматосенсорных областей, анализирующих трехмерные аспекты соматосенсорных сигналов. Сигналы, передаваемые по пути *положение — форма — движение*, идут к коре главным образом по крупным волокнам зрительного нерва, исходящим от больших ганглиозных М-клеток сетчатки и передающим быстрые сигналы, но лишь в черно-белом цвете.

Анализ деталей и цвета зрительного образа. Красные стрелки на **рис. 52–3**, проходящие из первичной зрительной области во вторичные зрительные области *нижних венстромедиальных регионов затылочной и височной долей*, указывают главный путь для анализа деталей зрительного образа. Отдельные части этого пути специфически анализируют и цвет. Следовательно, данный путь имеет отношение к таким функциям зрительной системы, как распознавание букв, чтение, определение структуры поверхностей, различение цвета объекта и распознавание на основе этой информации самого объекта.

ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛЯЦИИ НЕЙРОНОВ ВО ВРЕМЯ АНАЛИЗА ЗРИТЕЛЬНОГО ОБРАЗА

Анализ контрастов в зрительном образе. Когда человек смотрит на белую стену, стимулируется лишь небольшое количество нейронов в первичной

зрительной области, независимо от степени освещения стены. Что же в действительности определяет зрительная зона? Для ответа на этот вопрос поместим на стену изображение креста, как на **рис. 52–5** слева. Справа демонстрируется характерное пространственное распределение наиболее возбужденных нейронов зрительной зоны при рассматривании креста. Видно, что *области максимального возбуждения выявляются по границам зрительного образа*. Следовательно, зрительный сигнал в первичной зрительной области связан в основном с *контрастом* и практически не затрагивает неконтрастные области. Мы отмечали в **главе 51**, что это справедливо также для большинства ганглиозных клеток сетчатки, т.к. рядом расположенные рецепторы сетчатки при их равной стимуляции тормозят друг друга. Однако на любой границе в поле зрения, где есть изменение от темного к светлому или от светлого к темному, обоюдного торможения не происходит. В этом случае интенсивность стимуляции большинства нейронов пропорциональна *градиенту контраста*, т.е. чем контрастнее изображение и больше различия интенсивности светлых и темных областей, тем выше степень стимуляции.

Зрительная зона определяет также ориентацию линий и границ. Зрительная зона определяет не только существование линий и границ в разных областях изображения на сетчатке, но также ориентацию каждой линии и границы, т.е. расположены они вертикально, горизонтально или под определенным углом. Полагают, что это результат линейной организации взаимно тормозящихся клеток, которые возбуждают нейроны второго порядка, если торможение осуществляется на всем пути вдоль линии клеток, где существует контрастный край. Следовательно, линия одного направления стимулирует одни нервные клетки, линия другого направления — иные клетки. Такие нервные клетки называют *простыми клетками*. Они обнаруживаются главным образом в слое IV первичной зрительной области.

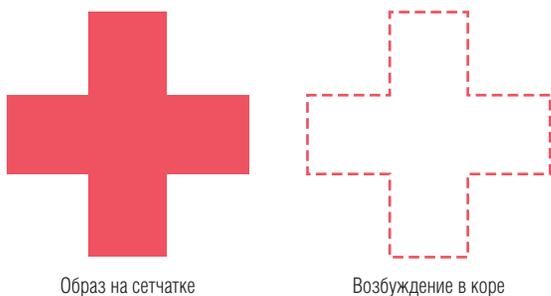


Рис. 52–5

Характер возбуждения в зрительной зоне в ответ на образ на сетчатке

Определение ориентации линии при ее латеральном или вертикальном смещении в поле зрения. По мере продвижения сигнала дальше от слоя IV некоторые нейроны реагируют на линии определенного направления, меняющие свое положение на сетчатке. Это значит, что при умеренном смещении линии латерально или вертикально в поле зрения некоторые нейроны все еще будут стимулироваться, если ориентация линии не меняется. Такие клетки называют *сложными клетками*.

Определение линий специфической длины, изогнутых под углом или другой формы. Некоторые нейроны в наружных слоях вертикальных колонок первичной зрительной области и нейроны некоторых вторичных зрительных областей стимулируются только линиями или границами определенной длины, специфически изогнутой формы или изображениями с другими особенностями. Эти нейроны выделяют из видимого пространства информацию еще более высокого порядка. Таким образом, по мере распространения сигналов по аналитическому пути зрительной зоны постепенно происходит дешифровка все более сложных характеристик каждого видимого объекта.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦВЕТА

Цвет определяется так же, как и линии, т.е. путем анализа контраста. Например, красная область часто контрастирует с зеленой областью, синяя — с красной, зеленая — с желтой. Все эти цвета могут также контрастировать с белой областью в пределах видимого пространства. Предполагается, что именно контраст с белой областью ответствен за феномен, который называют *постоянством цвета*. Это значит, что когда изменяется цвет освещающего света, одновременно меняется и цвет белой области, и соответствующие вычисления в мозге позволяют интерпретировать красное как красное, несмотря на то что освещающий свет изменил цвет, поступающий в глаза.

Механизм анализа контраста цветов связан с тем, что контрастирующие цвета, называемые *«оппонентными» цветами*, возбуждают специфические нервные клетки. Предполагают, что первичные детали цветового контраста выявляются простыми клетками, тогда как более сложные контрасты обнаруживаются сложными и сверхсложными клетками.

Эффект удаления первичной зрительной области

Удаление первичной зрительной области у человека вызывает потерю осознанного зрения. Однако психологические исследования показывают, что такие «слепые» люди могут бессознательно реагировать поворотом глаз, головы или избега-

нием на изменения интенсивности света, движения в поле зрения и на некоторые характеристики видимых объектов. Полагают, что подобные реакции осуществляются по нервным путям, проходящим главным образом в верхние холмики и другие отделы старой зрительной системы.

Поля зрения и периметрия

Поле зрения — пространство, видимое глазом в данный момент. Область, видимую со стороны носа, называют *назальным полем зрения*, а область, видимую с латеральной стороны, — *темпоральным полем зрения*.

Для выявления слепоты в определенных частях поля зрения для каждого глаза используют метод, называемый *периметрией*. Исследуемый человек закрывает один глаз, а другим смотрит на центральную точку, находящуюся непосредственно перед ним. Затем маленькое пятно света или небольшой объект перемещают вперед-назад во всех областях поля зрения, и исследуемый указывает, когда он видит объект, а когда нет. На **рис. 52–6** в виде диаграммы представлено поле зрения для левого глаза. На этом рисунке, как и на всех периметрических диаграммах, примерно на уровне 15° латеральнее центральной точки зрения обнаруживается *слепое пятно*, связанное с отсутствием палочек и колбочек над *диск зрительного нерва*.

Патологические изменения поля зрения. Иногда слепые пятна обнаруживают в частях поля зрения вне области диска зрительного нерва. Такие слепые пятна называют *скотомами*. Они часто появляются при поражении зрительного нерва в связи с глаукомой (слишком большое давление жидкости в глазном яблоке), из-за аллергических реакций в сетчатке или при токсических состоя-

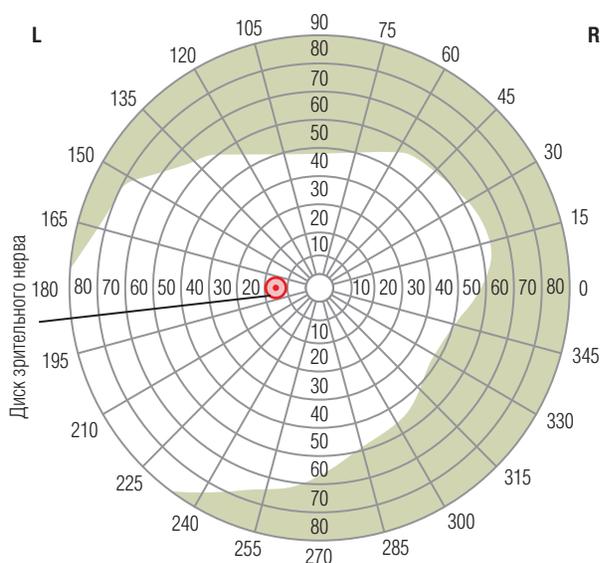


Рис. 52–6

Периметрическая карта, демонстрирующая поле зрения для левого глаза. Красной окружностью обозначено слепое пятно

ниях, например при свинцовых отравлениях либо избыточном употреблении табака.

Другим состоянием, которое можно диагностировать с помощью периметрии, является *пигментная ретинопатия*. При этом заболевании части сетчатки дегенерируют, и большое количество пигмента меланина осаждается в местах дегенерации. Пигментная ретинопатия, как правило, сначала вызывает слепоту на периферии поля зрения, затем постепенно захватывает центральные области.

Влияние поражений оптического пути на поля зрения.

Разрушение всего *зрительного нерва* вызывает слепоту иннервируемого им глаза.

В результате разрушения *зрительного перекреста* прекращается переход сигналов от назальных половин обеих сетчаток в противоположные зрительные пути, в результате «слепнут» назальные половины обеих сетчаток. Это означает, что человек теряет зрение со стороны височной (темпоральной) части поля зрения каждого глаза, *поскольку изображение поля зрения на сетчатке переворачивается* оптической системой глаза. Это состояние называют *битемпоральной гемиянопсией*. Такое поражение часто возникает в результате опухоли гипофиза из-за ее направленного вверх давления со стороны турецкого седла на основание зрительного перекреста.

Перерыв *зрительного пути* денервирует соответствующую половину сетчатки на стороне поражения; в результате оба глаза не могут видеть объекты с противоположной стороны по отношению к месту поражения. Это состояние известно как *гомимная гемиянопсия*.

ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ И ИХ РЕГУЛЯЦИЯ

Для полного использования возможностей зрения наряду с системой интерпретации зрительных сигналов, поступающих от глаз, практически так же важны системы мозгового контроля движений глаз по направлению к рассматриваемому объекту.

Мышцы, управляющие движениями глаз. Движения глаз осуществляют три пары мышц (**рис. 52–7**): (1) *медialьные и латеральные прямые*; (2) *верхние и нижние прямые*; (3) *верхние и нижние косые*. При сокращении медialьных и латеральных прямых мышц глаза движутся из стороны в сторону. Сокращение верхних и нижних прямых мышц вызывает движения глаз вверх или вниз. Основной функцией косых мышц является вращение глазных яблок для удержания полей зрения в вертикальном положении.

Нервные пути, контролирующие движения глаз. На **рис. 52–7** показаны ядра III, IV и VI пар черепных нервов в стволе мозга и их связи с периферическими нервами, которые иннервируют глазные мышцы. Показаны взаимосвязи между ядрами ствола мозга посредством *медialьного продольного пучка*. Каждый из трех наборов мышц для

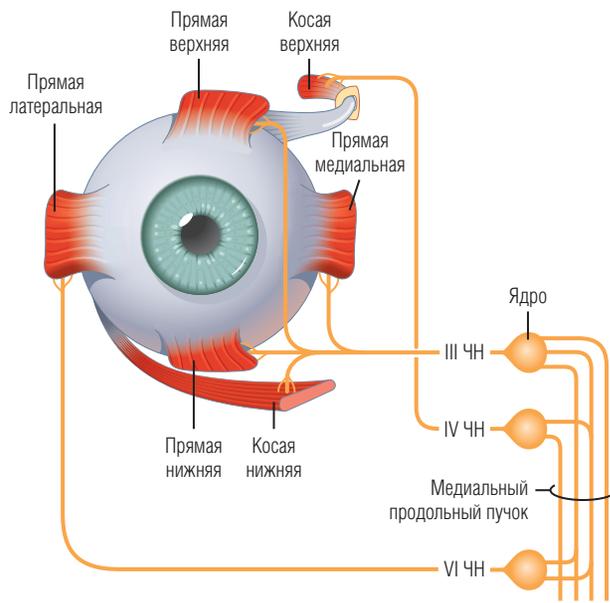


Рис. 52–7

Правый глаз, вид спереди. Показаны внеглазные мышцы глаза и их иннервация. ЧН – черепной нерв

каждого глаза иннервируется *реципрокно* таким образом, что одна мышца из пары расслабляется, если другая сокращается.

Рис. 52–8 демонстрирует пути коркового контроля глазодвигательного аппарата. Сигналы из зрительных областей затылочной доли идут по окципитотектальному и окципитоколликюлярному трактам к претектальной области и верхним холмикам четверохолмия ствола мозга. Отсюда сигналы, которые регулируют движения глаз, проходят к ядрам глазодвигательных нервов в стволе мозга. К глазодвигательной системе проводятся также мощные сигналы из центров ствола мозга, регулирующих равновесие тела (от вестибулярных ядер через медиальный продольный пучок).

ФИКСАЦИОННЫЕ ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ

Вероятно, наиболее важными движениями глаз являются те, которые фиксируют взор в определенной части поля зрения. Фиксационные движения контролируют два нервных механизма. Один механизм позволяет осуществлять произ-

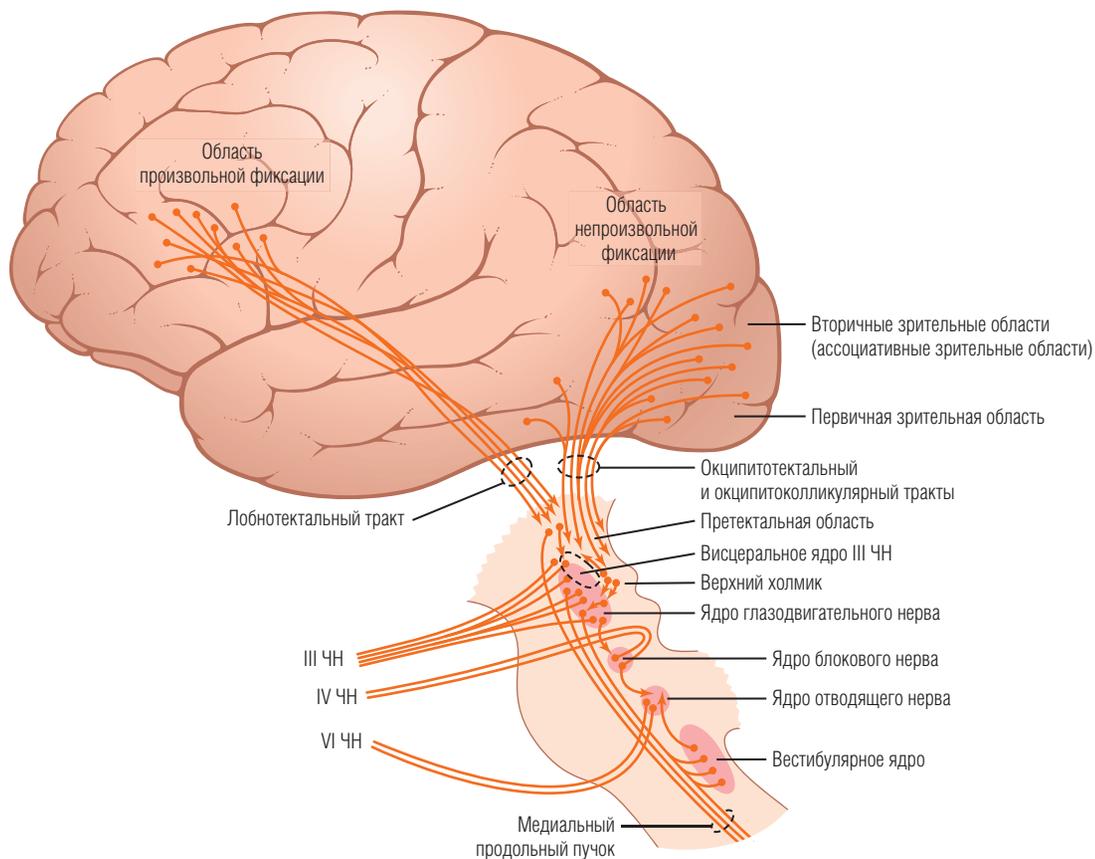


Рис. 52–8

Нервные пути регуляции сопряженного движения глаз. Стрелки указывают направление распространения нервных импульсов. ЧН – черепной нерв

вольное движение глаз для обнаружения объекта, на котором человек хочет зафиксировать взгляд. Этот механизм называют *механизмом произвольной фиксации*. Другой механизм является непроизвольным и позволяет надежно удерживать взор на объекте после его обнаружения. Такой механизм называют *механизмом непроизвольной фиксации*.

Движения произвольной фиксации регулируются областью, расположенной билатерально в премоторных областях лобных долей, как показано на **рис. 52–8**. Вследствие двухсторонней дисфункции или разрушения этих областей человеку трудно или почти невозможно оторвать глаза от одной точки фиксации и перевести на другую точку. Обычно ему нужно зажмуриться или закрыть глаза рукой на короткое время, и только после этого направление взгляда удастся изменить.

Наоборот, механизм непроизвольной фиксации, который как бы приковывает глаза к объекту после его обнаружения, регулируется *вторичными зрительными областями*, расположенными в основном перед первичной зрительной областью. При двухстороннем разрушении этой области человеку трудно или совсем невозможно удерживать глаза на точке фиксации. Задние «непроизвольные» зрительные поля затылочной доли автоматически приковывают глаза к данной точке и предупреждают движение изображения по сетчатке. Для прекращения фиксации взора нужны произвольные импульсы, передаваемые из «произвольных» зрительных полей лобной доли.

Механизм непроизвольной фиксации и роль верхних холмиков. Непроизвольная фиксация взора происходит по механизму отрицательной обратной связи, который предупреждает выход объекта из центральной части сетчатки. В норме глаза осуществляют три типа почти неощущаемых движений: (1) *постоянные колебательные движения* с частотой 30–80 Гц, связанные с последовательными сокращениями моторных единиц глазных мышц; (2) *медленные дрейфующие движения* в одном или другом направлении; (3) *внезапные рывковые движения*, контролируемые механизмом непроизвольной фиксации.

Когда пятно света зафиксировано в области центральной ямки, колебательные движения заставляют его двигаться с высокой частотой по колбочкам. Каждый раз, когда пятно достигает края центральной ямки, происходит рефлекторная реакция, вызывающая внезапное рывковое движение, в результате которого пятно сдвигается от края центральной ямки к ее центру. Таким образом, рефлекторная реакция автоматически перемещает изображение назад к центральной точке видения.

Медленные дрейфующие и внезапные рывковые движения показаны на **рис. 52–9**. Эта способность к непроизвольной фиксации в большинстве случаев утрачивается при разрушении верхних холмиков.

Саккадические движения глаз — механизм последовательной фиксации точек. Когда видимое окружение постоянно движется перед глазами, как, например, при езде на машине, глаза фиксируются то на одной, то на другой привлекающей внимание точке, «прыгая» от одной точки к следующей с частотой 2–3 «прыжка» в секунду. Эти «прыжки» называют *саккадами*, а движения — *оптико-кинетическими движениями*. Саккады осуществляются так быстро, что занимают не более 10% общего времени движений глаз, а 90% времени глаза удерживаются на точках фиксации. Кроме того, во время саккад мозг подавляет видение, поэтому человек не осознает смещения глаз от точки к точке.

Саккадические движения во время чтения. В процессе чтения глаза человека обычно совершают несколько саккадических движений на каждой строке. В этом случае не пространство движется перед глазами, а глаза обучаются двигаться по нему посредством последовательных саккад для извлечения информации. Подобные саккады осуществляются, когда человек рассматривает картину, но в этом случае саккады совершаются в разных направлениях (вверх, вниз, в стороны и под углом) последовательно от одной точки картины к другой.

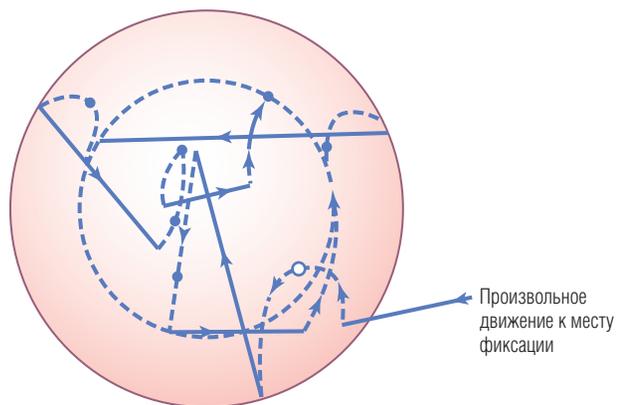


Рис. 52–9

Движение пятна света по сетчатке при внезапных рывковых движениях глаза, возвращающих пятно назад к центру ямки всякий раз, когда оно дрейфует к ее краю (пунктирные линии обозначают медленные дрейфующие движения, а сплошные линии — внезапные рывковые движения) [Whitteridge D. Central control of the eye movements. In Field J, Magoun HW, Hall VE (eds): Handbook of Physiology. vol. 2, sec. 1. Washington, DC, American Physiological Society, 1960]

Фиксация на движущихся объектах — следящее движение. Глаза также могут оставаться фиксированными на движущемся объекте, что называют *следящим движением*. Высокоразвитый корковый механизм автоматически определяет направление движения объекта и затем быстро организует движения глаз соответственно этому направлению. Например, когда объект движется вверх и вниз с частотой несколько раз в секунду, глаза сначала не могут его фиксировать. Однако примерно через секунду начинаются саккадические движения, которые грубо приближаются к волнообразным движениям объекта. Через несколько секунд движения глаз становятся гладкими и следуют за волновыми движениями объекта практически точно. Это свидетельствует о высокой степени подсознательной способности следящей системы автоматически регулировать движения глаз.

Верхние холмики в основном ответственны за поворот глаз и головы по направлению к изменению в поле зрения. Даже после разрушения зрительной зоны внезапное появление нового визуального сигнала на периферии поля зрения часто вызывает немедленный поворот глаз в этом направлении. Однако такое движение не происходит, если разрушены и верхние холмики. Для поддержания этой функции различные части сетчатки топографически представлены в верхних холмиках (как и в первичной зрительной области), хотя и с меньшей точностью. Тем не менее появление сигнала на периферии сетчатки ведет к активации определенной части нейронов верхних холмиков, затем вторичные сигналы передаются к глазодвигательным ядрам для поворота глаз. Этим направленным движениям глаз помогает то, что верхние холмики имеют также топографические карты соматосенсорных ощущений от тела и акустических сигналов от ушей.

Волокна зрительных нервов от глаз к холмикам, ответственные за эти быстрые повороты, являются ветвями быстропроводящих волокон ганглиозных М-клеток, одна ветвь которых идет к зрительной зоне, а другая — к верхним холмикам.

Кроме передачи сигналов, вызывающих поворот глаз по направлению к источнику изменения в поле зрения, сигналы от верхних холмиков передаются через *медиальный продольный пучок* к другим уровням ствола мозга, вызывая поворот головы и даже тела по направлению к источнику. Другие, незрительные типы нарушений, например сильный шум или удар в бок, также вызывают подобный поворот глаз, головы и тела, но только при условии интактных верхних холмиков. Следовательно, верхние холмики играют важнейшую роль в ориентировании глаз, головы и тела по отношению к внешним стиму-

лам, независимо от того, являются они зрительными, слуховыми или соматосенсорными.

СЛИЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ОБОИХ ГЛАЗ

С целью облегчения интерпретации зрительных ощущений изображения от обоих глаз в норме *сливаются* друг с другом в корреспондирующих точках обеих сетчаток. Важную роль при этом играет зрительная зона. Как отмечалось ранее в данной главе, корреспондирующие точки двух сетчаток посылают зрительные сигналы к разным слоям нейронов в латеральном колленчатом теле, а уже их сигналы передаются к параллельным нейронам в зрительной зоне. Существующие между этими нейронами взаимодействия приводят к *интерференционному возбуждению* специфических нейронов при отсутствии «приводки» двух изображений. Такое возбуждение, по-видимому, обеспечивает сигнал, который передается к глазодвигательному аппарату, вызывая конвергенцию, дивергенцию или вращение глаз для достижения слияния изображений. После «приводки» интерференционное возбуждение специфических нейронов в зрительной зоне прекращается.

Механизм стереопсиса для оценки расстояния до видимых объектов

Поскольку оба глаза отстоят друг от друга более чем на 5 см, изображения на двух сетчатках не совсем одинаковы. Так, правый глаз видит объект чуть больше с правой стороны, а левый — чуть больше с левой стороны, и чем ближе объект, тем больше несоответствие. Следовательно, точное и одновременное совпадение всех корреспондирующих точек двух изображений невозможно. Более того, чем ближе объект к глазам, тем меньше степень совпадения.

Степень совпадения запускает механизм *стереопсиса*, обеспечивающий оценку расстояния до видимых объектов. В основе механизма стереопсиса лежит тот факт, что некоторые волокна общего зрительного пути от сетчатки к зрительной зоне отклоняются от центральной части этого пути на 1–2° по обе стороны. Некоторые нервные волокна от двух глаз точно «подогнаны» для объектов, удаленных на 2 м, другие волокна точно «подогнаны» для объектов, отстоящих на 25 м. Таким образом, расстояние определяется соответствующими волокнами зрительного нерва, которые возбуждаются при наличии «приводки» или ее отсутствии. Способность определять расстояние называют *восприятием глубины*.

Страбизм

Страбизм (или *косоглазие*) означает потерю слияния глаз в одной или нескольких зрительных

координатах: горизонтальной, вертикальной и ротационной. Основные формы косоглазия показаны на **рис. 52–10**: (1) *горизонтальный страбизм*; (2) *торсионный страбизм*; (3) *вертикальный страбизм*. Часто наблюдается комбинация двух или даже трех форм косоглазия.

Страбизм нередко связан с нарушением «настройки» механизма слияния зрительной системы. Так, при ранних попытках ребенка фиксировать оба глаза на одном и том же объекте один глаз фиксирует объект удовлетворительно, тогда как другой не может этого сделать, или оба глаза фиксируют объект нормально, но не могут это делать одновременно. Скоро характер содружественных движений глаз становится патологически «настроенным» в самих путях нервной регуляции, и изображение никогда не сливается.

Подавление зрительного образа от неиспользуемого глаза. У некоторых пациентов с косоглазием глаза при фиксации взора на объекте взаимозаменяемы. У других для фиксации используется только один глаз, тогда как изображение от второго глаза подавляется, и он никогда не используется для четкого видения. Острота зрения подавленного глаза практически не развивается, иногда оставаясь равной 20/400 или менее. Если доминантный глаз слепнет, зрение в подавленном глазу у взрослых может развиваться только в небольшой степени, но у маленьких детей — в значительно большей степени. Это доказывает, что острота зрения в основном зависит от надлежащего развития синаптических связей центральной нервной системы с глазами. Фактически количество нервных связей уменьшается даже анатомически в областях зрительной зоны, которые в норме получают сигналы от подавленного глаза.

РЕГУЛЯЦИЯ АККОМОДАЦИИ И ДИАМЕТРА ЗРАЧКА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ

ИННЕРВАЦИЯ ГЛАЗ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ

Как показано на **рис. 52–11**, глаза иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Парасимпатические преганглионарные волокна выходят из *ядра Вестфаля–Эдингера* (висцеральная часть ядра III пары черепного нерва) и идут в составе *III пары*

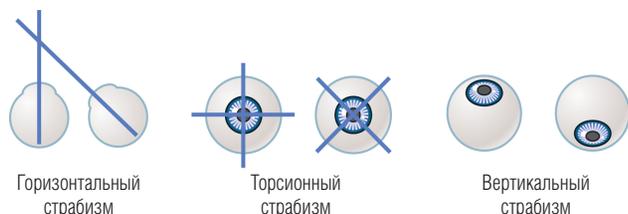


Рис. 52–10

Основные типы страбизма

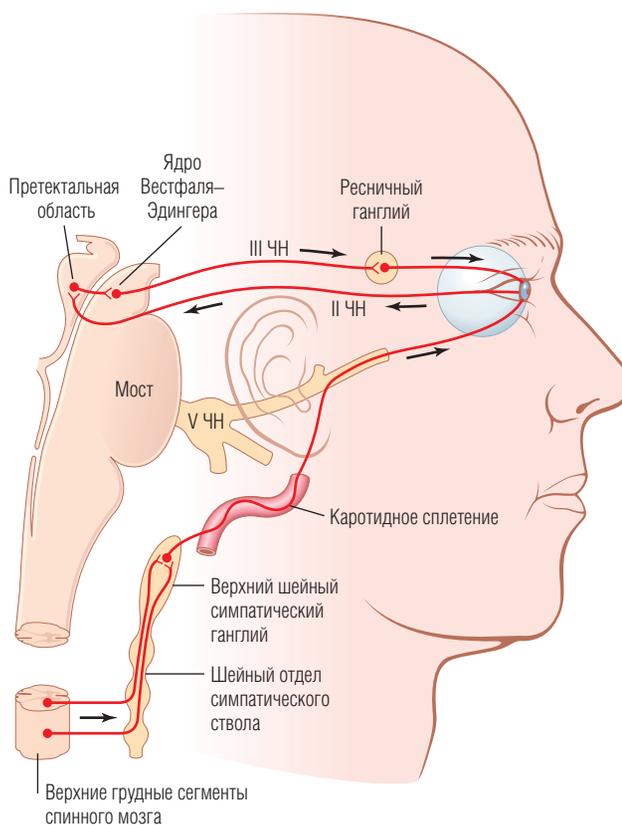


Рис. 52–11

Иннервация глаза вегетативной нервной системой. Также показана рефлекторная дуга зрачкового рефлекса на свет (черные стрелки). ЧН — черепной нерв [Ranson SW, Clark SL. *Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959]

черепных нервов к *ресничному ганглию*, который лежит сразу позади глазного яблока. Здесь преганглионарные волокна образуют синапсы с парасимпатическими постганглионарными нейронами. Эти нейроны, в свою очередь, посылают волокна в составе *ресничных нервов* в глазное яблоко. Ресничные нервы возбуждают: (1) ресничную мышцу, которая регулирует фокусирование хрусталика; (2) мышцу радужки, сужающую зрачок.

Источником симпатической иннервации глаза являются *нейроны боковых рогов* первого грудного сегмента спинного мозга. Выходящие отсюда симпатические нервные волокна входят в симпатическую цепочку и поднимаются к *верхнему шейному ганглию*, где синаптически связываются с ганглиозными нейронами. Их постганглионарные волокна идут вдоль поверхности каротидной артерии и далее вдоль более мелких артерий и достигают глаза. Здесь симпатические нервные волокна иннервируют радиальные волокна радужки (которые расширяют зрачок), а также некоторые внеглазные мышцы глаза (см. далее).

РЕГУЛЯЦИЯ АККОМОДАЦИИ

Механизм *аккомодации* (фокусировки оптической системы глаз) важен для поддержания высокой остроты зрения. Аккомодация осуществляется в результате сокращения или расслабления ресничной мышцы глаза. Сокращение этой мышцы увеличивает преломляющую силу хрусталика, а расслабление снижает ее (см. главу 50). Как же человек приспособливает аккомодацию, чтобы глаза были все время в фокусе?

Аккомодация регулируется механизмом отрицательной обратной связи, который автоматически изменяет преломляющую силу хрусталика, чтобы достичь высокой остроты зрения. Когда глаза, сфокусированные на отдаленном объекте, должны внезапно сфокусироваться на ближнем объекте, хрусталик обычно аккомодирует в течение менее 1 сек. Хотя точный механизм, вызывающий это быстрое и точное фокусирование глаза, не ясен, известны некоторые из его особенностей.

Во-первых, при внезапном изменении расстояния до точки фиксации преломляющая сила хрусталика изменяется в пределах доли секунды в направлении, соответствующем достижению нового фокуса. Во-вторых, изменить силу хрусталика в нужном направлении помогают разные факторы.

1. *Хроматическая аберрация.* Например, красный луч фокусируется немного сзади по отношению к голубому лучу, поскольку голубой луч сильнее преломляется хрусталиком, чем красный луч. Глаза, вероятно, способны определить, какой из двух лучей лучше сфокусирован, и передают эту информацию аккомодирующему механизму для увеличения или уменьшения силы хрусталика.
2. *Конвергенция.* При фиксации взора на ближнем объекте глаза конвергируют. Механизмы нервной регуляции конвергенции одновременно посылают сигнал, увеличивающий преломляющую силу хрусталика глаза.
3. *Ясность фокуса в глубине ямки по сравнению с ясностью фокуса по краям различна,* т.к. центральная ямка лежит несколько глубже, чем остальная сетчатка. Это различие также дает сигнал, в каком направлении следует изменить силу хрусталика.
4. *Степень аккомодации хрусталика все время немного изменяется с частотой до 2 раз в секунду.* При этом визуальное изображение становится четче, если колебание силы хрусталика меняется в правильном направлении, и менее четким, когда сила хрусталика меняется в неправильном направлении. Это дает быстрый сигнал к выбору правильного направления изменения силы хрусталика для обеспечения фокуса.

Области коры полушарий большого мозга, регулирующие аккомодацию, функционируют в тесной параллельной связи с областями, контролирующими фиксационные движения глаз. При этом анализ зрительных сигналов осуществляется в областях коры, соответствующих полям 18 и 19 по Бродману, а моторные сигналы к ресничной мышце передаются через претектальную область ствола мозга, затем через ядро Вестфаля–Эдингера и в итоге идут по парасимпатическим нервным волокнам к глазам.

РЕГУЛЯЦИЯ ДИАМЕТРА ЗРАЧКА

Стимуляция парасимпатических нервов возбуждает мышцу радужки, называемую также *сфинктером зрачка*. При ее сокращении зрачок сужается, т.е. диаметр его уменьшается. Это явление называют *миозом*.

И наоборот, стимуляция симпатических нервов возбуждает радиальные волокна радужки, вызывая расширение зрачка, называемое *мидриазом*.

Зрачковый рефлекс на свет. При действии света на глаз диаметр зрачка уменьшается. Эту реакцию называют *зрачковым рефлексом на свет*. Нервный путь данного рефлекса показан в верхней части **рис. 52–11** черными стрелками. Когда свет попадает на сетчатку, небольшое количество импульсов проходит по зрительному нерву к претектальным ядрам. Отсюда вторичные импульсы идут к *ядру Вестфаля–Эдингера*, а затем назад через *парасимпатические нервы* к сфинктеру зрачка, вызывая его сокращение. В темноте зрачковый рефлекс тормозится, что ведет к расширению зрачка.

Функция зрачкового рефлекса на свет — помочь глазу быстро адаптироваться к изменениям освещенности (см. главу 51). Диаметр зрачка изменяется примерно от 1,5 мм при максимальном сужении до 8 мм при максимальном расширении. Поскольку яркость света на сетчатке увеличивается пропорционально квадрату диаметра зрачка, диапазон световой и темновой адаптаций за счет зрачкового рефлекса на свет составляет около 30 : 1, т.е. количество света, входящего в глаз, может изменяться в 30 раз.

Рефлексы и реакции зрачка при поражениях центральной нервной системы. При некоторых поражениях центральной нервной системы нарушается передача зрительных сигналов от сетчатки к ядру Вестфаля–Эдингера, что блокирует зрачковый рефлекс на свет. Часто такая блокада наблюдается при *сифилисе, алкоголизме, энцефалите* и других поражениях центральной нервной системы. Обычно блокада происходит в претектальной области ствола мозга, хотя может быть и результатом разрушения некоторых тонких волокон зрительных нервов.

Волокна, идущие от претектальных ядер к ядру Вестфаля–Эдингера, в основном тормозные. Без их тормозного влияния ядро становится постоянно активным, вызывая наряду с потерей зрачкового рефлекса на свет постоянное сужение зрачка.

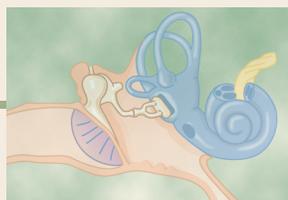
Кроме того, зрачки могут сужаться сильнее, чем в норме, в случае стимуляции ядра Вестфаля–Эдингера иным способом. Например, когда глаза фиксируются на ближнем объекте, сигналы, вызывающие аккомодацию хрусталика и конвергенцию двух глаз, одновременно вызывают и незначительное сужение зрачка. Такой эффект называют *реакцией зрачка на аккомодацию*. Зрачок, который не реагирует на свет, но реагирует на аккомодацию и одновременно сильно сужен (*зрачок Аргилла Робертсона*), является диагностическим признаком поражения центральной нервной системы (часто сифилитического характера).

Синдром Горнера. Иногда нарушение симпатической иннервации глаза локализуется в шейном отделе симпатического ствола. Это приводит к клиническому состоянию, называемому *синдромом Горнера*. Основные проявления этого синдрома: (1) зрачок одного глаза постоянно сужен (по сравнению со зрачком парного глаза) из-за прерывания симпатической иннервации мышцы, расширяющей зрачок; (2) верхнее веко опущено (в норме оно поддерживается поднятым в часы бодрствования частично за счет сокращения волокон гладких мышц в верхнем веке, иннервируемых симпатическим отделом вегетативной нервной системы; при разрушении симпатических нервов невозможно поднять верхнее веко так же высоко, как в норме); (3) на стороне поражения кровеносные сосуды лица и головы постоянно расширены; (4) отсутствие потоотделе-

ния (которое требует симпатической иннервации) в областях лица и головы на пораженной стороне.

Литература

- Bridge H, Cumming BG. Representation of binocular surfaces by cortical neurons. *Curr Opin Neurobiol* 18:425, 2008.
- Calkins DJ. Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:ORSF37, 2013.
- Espinosa JS, Stryker MP. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron* 75:230, 2012.
- Gilbert CD, Li W. Top-down influences on visual processing. *Nat Rev Neurosci* 14:350, 2013.
- Harris KD, Mrsic-Flogel TD. Cortical connectivity and sensory coding. *Nature* 503:51, 2013.
- Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80:953, 2000.
- Ibbotson M, Krekelberg B. Visual perception and saccadic eye movements. *Curr Opin Neurobiol* 21:553, 2011.
- Katzner S, Weigelt S. Visual cortical networks: of mice and men. *Curr Opin Neurobiol* 23:202, 2013.
- Kingdom FA. Perceiving light versus material. *Vision Res* 48:2090, 2008.
- Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci* 36:165, 2013.
- Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH. The role of fixational eye movements in visual perception. *Nat Rev Neurosci* 5:229, 2004.
- Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL. The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. *Nat Rev Neurosci* 14:83, 2013.
- Munoz DP, Everling S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5:218, 2004.
- Nassi JJ, Callaway EM. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci* 10:360, 2009.
- Parker AJ. Binocular depth perception and the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 8:379, 2007.
- Peelen MV, Downing PE. The neural basis of visual body perception. *Nat Rev Neurosci* 8:636, 2007.



Орган слуха

В этой главе изложены механизмы, с помощью которых ухо принимает звуковые волны, различает их частоты и проводит в центральную нервную систему слуховую информацию, где ее значение расшифровывается.

БАРАБАННАЯ ПЕРЕПОНКА И СИСТЕМА КОСТОЧЕК

ПРОВЕДЕНИЕ ЗВУКА ОТ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ К УЛИТКЕ

На **рис. 53–1** показаны *барабанная перепонка* (или *барабанная мембрана*) и *косточки*, которые проводят звук от барабанной перепонки через среднее ухо к *улитке* (внутреннему уху). К барабанной перепонке прикреплена *рукоятка молоточка*. Молоточек связан с *наковальней* тонкими связками таким образом, что при любом дви-

жении молоточка наковальня движется вместе с ним. С противоположного конца наковальня соединена с головкой *стремечка*, а *основание стремечка* прилежит к *перепончатому лабиринту* улитки в отверстии *овального окна улитки*.

Тонкий конец рукоятки молоточка прикрепляется к центру барабанной перепонки, и эту точку прикрепления постоянно тянет *мышца*, *напрягающая барабанную перепонку*, удерживая ее в напряженном состоянии. Это напряжение позволяет звуковым вибрациям в любой части барабанной перепонки передаваться к косточкам, что невозможно при ненапряженной мембране.

Косточки среднего уха подвешены связками таким образом, что молоточек и наковальня вместе действуют как единый рычаг, точка опоры которого находится примерно у края барабанной перепонки.

Наковальня со стремечком соединены, и каждый раз, когда барабанная перепонка движется внутрь, стремечко надавливает на овальное окно улитки и жидкость в улитке с другой его стороны. И наоборот, когда молоточек движется наружу, стремечко «оттягивает» жидкость в обратном направлении.

Согласование импедансов системой косточек. При каждой звуковой вибрации амплитуда движения основания стремечка составляет лишь 3/4 амплитуды движения рукоятки молоточка, т.е. рычажная система косточек не увеличивает смещение стремечка, как обычно полагают. На самом деле система косточек уменьшает амплитуду, но увеличивает *силу* движения примерно в 1,3 раза. Кроме того, площадь поверхности барабанной перепонки составляет около 55 мм², тогда как площадь поверхности стремечка — в среднем 3,2 мм². Произведение этой 17-кратной разницы и 1,3-кратного усиления рычажной системы

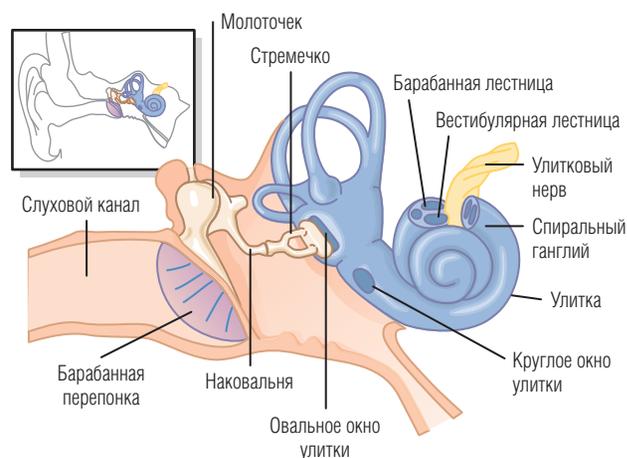


Рис. 53–1

Барабанная перепонка, система косточек среднего уха и внутреннее ухо

дает примерно 22-кратное увеличение общего давления на жидкость улитки по сравнению с силой давления звуковых волн на барабанную перепонку. Поскольку инерция жидкости гораздо выше инерции воздуха, необходимо увеличить силу, чтобы вызвать вибрацию жидкости. Следовательно, барабанная перепонка и система косточек обеспечивают *согласование импедансов* между звуковыми волнами в воздухе и звуковыми вибрациями жидкости в улитке. В самом деле, для звуковых частот между 300 и 3000 Гц согласование импедансов составляет 50–75% (от идеального согласования), что обеспечивает использование большей части энергии входящих звуковых волн.

При отсутствии системы косточек и барабанной перепонки звуковые волны могут проходить прямо через воздух среднего уха и входить в овальное окно улитки. Однако в этом случае слуховая чувствительность на 15–20 дБ ниже по сравнению с таковой при передаче звуков через косточки. Это эквивалентно уменьшению голоса от умеренной громкости до едва слышимого уровня.

Ослабление звука путем сокращения мышцы, напрягающей барабанную перепонку, и стремянной мышцы. Когда звуковые волны передаются через систему косточек и оттуда — в центральную нервную систему с небольшой задержкой (40–80 мсек), происходит рефлекторное сокращение *стремянной мышцы* и в меньшей степени — *мышцы, напрягающей барабанную перепонку*. Последняя тянет рукоятку молоточка внутрь, а стремянная мышца тянет стремячко наружу. Обе силы противоположны друг другу, что увеличивает ригидность всей системы косточек и значительно снижает проведение низкочастотных волн, в основном частотой менее 1000 Гц.

Рефлекс затухания может снизить интенсивность передачи низкочастотных звуков на 30–40 дБ, что соответствует разнице между громким голосом и шепотом. Данный механизм, как полагают, выполняет две функции.

1. *Защищает* улитку от повреждающих вибраций, связанных с чрезмерно громким звуком.
2. *Маскирует* низкочастотные звуки в шумной среде. При этом обычно удаляется основная часть фонового шума, что позволяет человеку сконцентрироваться на звуках частотой выше 1000 Гц, с помощью которых передается большинство значимой информации при речевом общении.

Мышца, напрягающая барабанную перепонку, и стремянная мышца снижают слуховую чувствительность человека к собственной речи путем активации коллатеральных нервных сигналов, передаваемых к этим мышцам одновременно с активацией речевого механизма.

ПЕРЕДАЧА ЗВУКА ЧЕРЕЗ КОСТЬ

Поскольку *улитка* встроена в костную полость височной кости, называемую *костным лабиринтом*, вибрация черепа может вызывать вибрацию жидкости в самой улитке. Следовательно, когда камертон или электронный вибратор размещают на костном выступе черепа, особенно на сосцевидном отростке височной кости около уха, человек слышит звук. Однако энергии воздушных колебаний даже при громком звуке будет недостаточно для вызова слухового ощущения через кость, если к ней не прикреплено специальное электромеханическое звукоусиливающее устройство.

УЛИТКА

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ УЛИТКИ

Улитка — система скрученных в спираль трубок. Общий вид улитки представлен на **рис. 53–1**, ее поперечное сечение — на **рис. 53–2** и **53–3**.

Система состоит из трех трубок: (1) *вестибулярной лестницы*; (2) *средней лестницы*; (3) *барабанной лестницы*.

Вестибулярная и средняя лестницы отделены друг от друга *рейснеровой мембраной*, также называемой *вестибулярной мембраной* (см. **рис. 53–3**); барабанная и средняя лестницы разделены *базальной (основной) мембраной*. На поверхности базальной мембраны располагается *орган Корти* (*кортиев орган*), содержащий ряд электромеханочувствительных клеток — *волосковых клеток*. Они являются рецепторами, которые инициируют генерацию нервных импульсов в ответ на звуковые вибрации.

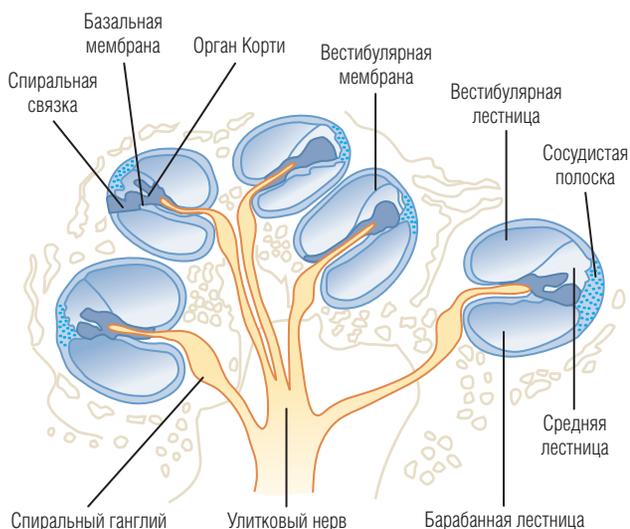


Рис. 53–2

Улитка [Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students, ed 2, Philadelphia, 2010, Elsevier]

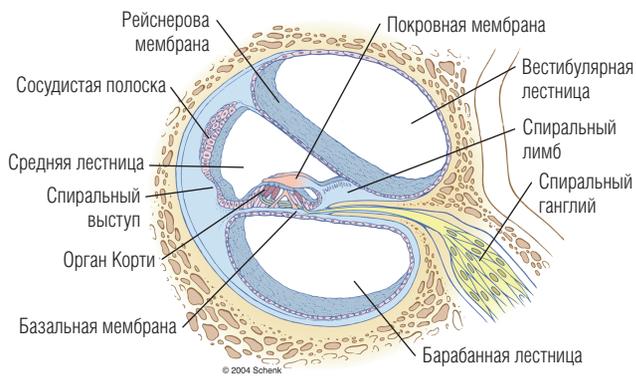


Рис. 53–3

Срез через один виток улитки

На рис. 53–4 схематически изображены части раскрученной улитки, участвующие в проведении звуковых вибраций. Обратите внимание, на рисунке отсутствует рейснерова мембрана. Эта мембрана такая тонкая и подвижная, что не препятствует прохождению звуковых вибраций от вестибулярной лестницы к средней лестнице, поэтому в отношении проведения звука в жидкости обе лестницы рассматриваются как единая камера. Значение рейснеровой мембраны состоит в поддержании особого состава жидкости в средней лестнице, что необходимо для нормальной функции звукочувствительных волосковых клеток (см. далее).

Звуковые вибрации передаются в вестибулярную лестницу от основания стремечка через овальное окно улитки. Поверхность основания стремечка покрывает окно и связана с его краями с помощью ненапрянутой кольцевой связки, поэтому рейснерова мембрана может двигаться внутрь и наружу в соответствии со звуковыми вибрациями. Движение мембраны внутрь заставляет жидкость в вестибулярной и средней лестницах двигаться вперед, а движение мембраны наружу заставляет жидкость двигаться назад.

Базальная мембрана и явление резонанса в улитке. Базальная мембрана — волокнистая структура, отделяющая среднюю лестницу от барабанной.

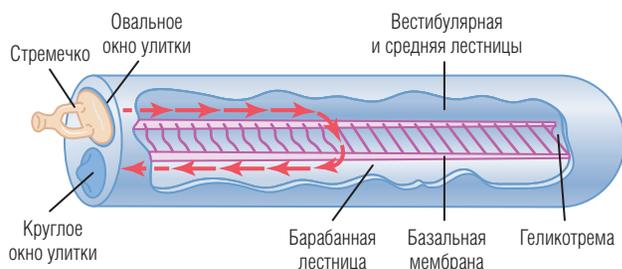


Рис. 53–4

Движение жидкости (стрелки) в улитке после толчка ее вперед стремечком

Она содержит 20 000–30 000 базальных волокон, которые идут от стержня улитки (или костного центра улитки) к наружной стенке. Это жесткие, эластичные, похожие на язычки музыкальных инструментов структуры, основание которых зафиксировано на стержне улитки, но дистальные концы не зафиксированы, а только погружены в ненапрянутую базальную мембрану. Поскольку волокна жесткие и свободные с одного конца, они могут вибрировать подобно язычкам губной гармошки.

Длина базальных волокон постепенно увеличивается в направлении от основания улитки к геликотреме (верхушке улитки), начиная от овального окна улитки. Волокна удлинняются в 12 раз: от 0,04 мм у овального и круглого окон улитки до 0,5 мм у геликотремы.

Диаметр базальных волокон, однако, постепенно уменьшается в направлении от овального окна улитки к геликотреме, и общая жесткость волокон снижается более чем в 100 раз. В результате короткие жесткие волокна у овального окна улитки лучше вибрируют при очень высокой частоте, тогда как длинные гибкие волокна у геликотремы — при низкой частоте.

Таким образом, у основания улитки, где звуковые волны входят через овальное окно улитки, возникает высокочастотный резонанс базальной мембраны. Однако вблизи геликотремы отмечается низкочастотный резонанс, главным образом из-за меньшей жесткости волокон, но также вследствие увеличенной «нагрузки» из-за избыточной массы жидкости, которая должна вибрировать вдоль трубок улитки.

ПЕРЕДАЧА ЗВУКОВЫХ ВОЛН В УЛИТКЕ

Когда основание стремечка движется в сторону овального окна улитки, вдавливая его внутрь, круглое окно улитки должно выбухать наружу, поскольку улитка со всех сторон окружена костными стенками. Первичным действием звуковой волны, входящей в овальное окно улитки, должно быть выгибание базальной мембраны у основания улитки в направлении круглого окна улитки. Однако эластическое напряжение, возникающее в волокнах базальной мембраны при их выгибании в сторону круглого окна улитки, инициирует волну жидкости, которая «бежит» вдоль базальной мембраны в направлении геликотремы (рис. 53–5). Движение волны вдоль базальной мембраны сравнимо с движением волны давления вдоль артериальных стенок (см. главу 15), а также с волной, которая бежит по поверхности водоема.

Особенности вибрации базальной мембраны при разных звуковых частотах. На рис. 53–5 видно, что характер передачи звуковых волн разной частоты разли-

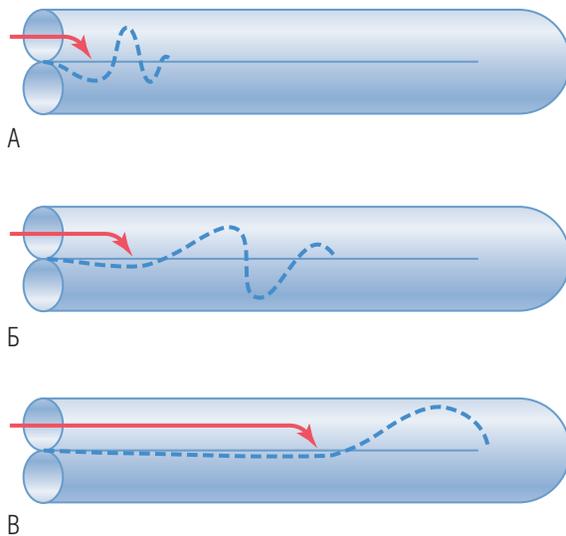


Рис. 53–5

«Бегущие» вдоль базальной мембраны волны звуков высокой частоты (А), средней частоты (Б) и низкой частоты (В). Стрелки указывают на начало усиления звуковой волны

чен. Каждая волна, относительно слабая на входе, становится сильной, когда достигает части базальной мембраны, имеющей естественную резонансную частоту, равную частоте соответствующего звука. В этой точке базальная мембрана может вибрировать с такой легкостью, что энергия волны рассеивается. В результате в данной точке волна затухает и уже не может распространяться дальше вдоль остальной части мембраны. Таким образом, высокочастотная звуковая волна распространяется лишь на короткое расстояние вдоль базальной мембраны, прежде чем достигает своей резонансной точки и затухает; звуковая волна средней частоты проходит примерно половину всей длины мембраны и затем затухает, а низкочастотная звуковая волна проходит по всей длине мембраны.

Другим свойством «бегущей» волны является то, что она быстро распространяется в начале базальной мембраны, но по мере продвижения в глубь улитки постепенно замедляет ход. Это связано с высоким коэффициентом эластичности волокон базальной мембраны у овального окна улитки и дальнейшим постепенным уменьшением этого коэффициента. Такое быстрое начальное распространение волны позволяет высокочастотным звуковым колебаниям пройти достаточно далеко в глубь улитки, чтобы развернуться и отделиться друг от друга вдоль базальной мембраны. Без этого все высокочастотные волны сливались бы вместе в пределах первых миллиметров базальной мембраны и их частоты нельзя было бы различить.

Амплитудная характеристика вибрации базальной мембраны. Пунктирными кривыми на рис. 53–6А по-

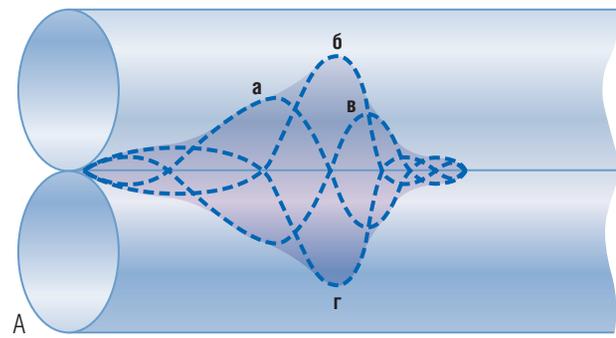


Рис. 53–6

(А) Амплитудная характеристика вибрации базальной мембраны для звука средней частоты. (Б) Амплитудные характеристики для звуковых частот в диапазоне от 200 до 8000 Гц, демонстрирующие участки максимальной амплитуды колебаний базальной мембраны для разных частот

казано положение звуковой волны на базальной мембране, когда стремечко находится в положении максимального сдвига внутрь (а), переместилось назад к нейтральной позиции (б), находится в положении максимального сдвига наружу (в) и вернулось назад к нейтральной позиции, но движется внутрь (г).

Область вокруг этих разных волн (обозначена на рисунке более темным цветом) показывает *степень отклонения* базальной мембраны во время полного цикла вибрации — *амплитудную характеристику вибрации* базальной мембраны для данной звуковой частоты.

На рис. 53–6Б показаны амплитудные характеристики вибрации для разных частот. Видно, что максимальная амплитуда для звука частотой 8000 Гц находится у основания улитки, тогда как для частот менее 200 Гц — у верхушки базальной мембраны около геликотремы, где вестибулярная лестница открывается в барабанную лестницу.

Главный способ различения звуковых частот основан на определении места максимальной стимуляции нервных волокон, идущих от органа Корти.

ФУНКЦИЯ ОРГАНА КОРТИ

Орган Корти (рис. 53–7; см. рис. 53–2, 53–3) является рецепторным органом, который генерирует нервные импульсы в ответ на вибрацию базальной мембраны. Обратите внимание, что орган

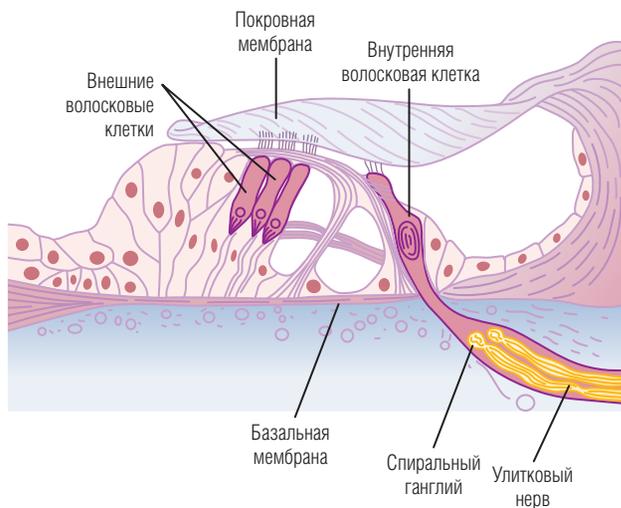


Рис. 53-7

Орган Корти. Особо выделены волосковые клетки и покровная мембрана, под давлением которой находятся погруженные в нее или касающиеся ее волоски

Корти лежит на поверхности базальной мембраны.

Истинными сенсорными рецепторами в органе Корти являются два специализированных типа нервных клеток, называемых *волосковыми клетками*: один ряд *внутренних волосковых клеток*, количество которых примерно 3500, а диаметр каждой — около 12 мкм, и три или четыре ряда *внешних (или наружных) волосковых клеток* количеством около 12 000 и диаметром каждой около 8 мкм. Базолатеральные поверхности волосковых клеток формируют синапсы с сетью окончаний нерва улитки. От 90 до 95% этих синапсов локализованы на внутренних волосковых клетках, что указывает на их особое значение для восприятия звука.

Нервные волокна, стимулируемые волосковыми клетками, идут к *спиральному ганглию*, который находится в стержне улитки. Нервные клетки спирального ганглия посылают примерно 30 000 аксонов в *нерв улитки* и затем в центральную нервную систему на уровне верхнего отдела продолговатого мозга. Связь органа Корти со спиральным ганглием и улитковым нервом показана на **рис. 53-2**.

Возбуждение волосковых клеток. На **рис. 53-7** видно, что от волосковых клеток вверх выступают волоски, называемые *стереоцилиями*, которые касаются гелеобразной *покровной мембраны* (лежащей в средней лестнице) или погружены в нее. Эти волосковые клетки подобны волосковым клеткам в макулах и кристах ампул вестибулярного аппарата (см. главу 56).

Сгибание стереоцилий в одном направлении деполаризует волосковые клетки, а сгибание в

противоположном направлении их гиперполяризует. Это, в свою очередь, возбуждает волокна слухового нерва, синаптически связанные с волосковыми клетками.

На **рис. 53-8** показан механизм, с помощью которого вибрация базальной мембраны возбуждает окончания стереоцилий. Наружные концы волосковых клеток плотно фиксированы в регулярной структуре, которую называют *ретикулярной пластиной* и которая поддерживается треугольными *столбами Корти*, плотно прикрепленными к базальной мембране.

Ретикулярная пластина, столбы Корти и базальная мембрана движутся как единая жесткая структура. При движении базальной мембраны вверх ретикулярная пластина смещается *вверх и внутрь* по направлению к стержню улитки. Когда базальная мембрана отклоняется вниз, ретикулярная пластина сдвигается *вниз и наружу*. Движение внутрь и наружу ведет к тому, что стереоцилии двигаются вперед-назад относительно покровной мембраны.

Таким образом, каждый раз, когда колеблется базальная мембрана, волосковые клетки возбуждаются.

Слуховые сигналы передаются в основном внутренними волосковыми клетками. Хотя наружных волосковых клеток в 3-4 раза больше, чем внутренних, примерно 90% волокон слухового нерва стимулируются внутренними, а не наружными клетками. Тем не менее, если наружные волосковые клетки повреждаются, происходит значительная потеря слуха, хотя внутренние волосковые клетки продолжают функционировать нормально. Следовательно, наружные волосковые клетки каким-то образом регулируют чувствительность внутренних волосковых клеток к звукам разной высоты — феномен, называемый *«настройкой» рецепторной системы*. Эта концепция поддерживается тем фактом, что большое количество

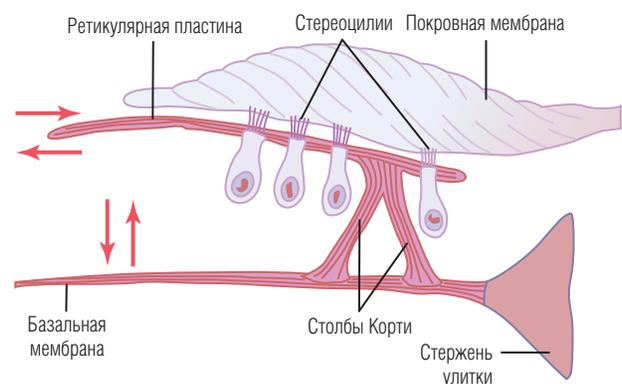


Рис. 53-8

Стимуляция волосковых клеток при движениях вперед-назад стереоцилий, касающихся гелеобразной покровной мембраны или погруженных в нее

ретроградных нервных волокон идет из ствола мозга к месту расположения наружных волосковых клеток. Стимуляция данных нервных волокон может вызывать укорочение наружных волосковых клеток и, возможно, изменяет также степень их жесткости. Эти эффекты позволяют предполагать наличие ретроградного нервного механизма регуляции чувствительности уха к различной высоте звука, активируемого через наружные волосковые клетки.

Рецепторные потенциалы волосковых клеток и возбуждение волокон слухового нерва. Стереоцилии представляют собой жесткие структуры, т.к. каждая имеет ригидный белковый каркас. На апикальной поверхности волосковой клетки есть примерно 100 стереоцилий. Их длина постепенно возрастает по направлению к стороне волосковой клетки, расположенной дальше от стержня улитки. Верхушки более коротких стереоцилий прикрепляются тонкими нитями к задним сторонам прилежащих более длинных стереоцилий. Следовательно, всякий раз, когда короткие стереоцилии сгибаются по направлению к более длинным, кончики более коротких стереоцилий тянутся наружу от поверхности волосковой клетки. Это вызывает механическое преобразование, которое открывает 200–300 катионных каналов. В результате происходит быстрое перемещение положительно заряженных ионов калия (K^+) из жидкости, заполняющей среднюю лестницу, в стереоцилии, что сопровождается деполяризацией мембраны волосковых клеток.

Таким образом, когда базальная мембрана отклоняется в сторону вестибулярной лестницы, волосковые клетки деполяризуются, а при движении в противоположном направлении клетки гиперполяризуются, т.е. генерируется рецепторный потенциал волосковых клеток. Это, в свою очередь, стимулирует окончания улиткового нерва, которые образуют синапсы на основаниях волосковых клеток. Полагают, что во время деполяризации волосковых клеток они выделяют в данных синапсах быстродействующий медиатор. Возможно, им является глутамат.

Эндокохлеарный потенциал. Чтобы лучше понять электрические потенциалы, генерируемые волосковыми клетками, нужно объяснить электрический феномен, называемый *эндокохлеарным потенциалом*. Средняя лестница заполнена жидкостью, называемой *эндолимфой*, вестибулярная и барабанная лестницы заполнены жидкостью, называемой *перилимфой*. Вестибулярная и барабанная лестницы непосредственно связаны с подпаутинным (субарахноидальным) пространством мозга, и перилимфа почти идентична спинномозговой жидкости. Эндолимфа, заполняющая среднюю лестницу, — совершенно другая жидкость, которую секретирует *сосудистая полоска* — очень богатая кровеносными сосуда-

ми область на наружной стенке средней лестницы. Эндолимфа содержит калий в высокой концентрации и натрия в низкой концентрации, что противоположно составу перилимфы.

Между эндолимфой и перилимфой существует постоянный электрический потенциал, равный примерно +80 мВ (положительный заряд внутри средней лестницы и отрицательный — снаружи). Этот потенциал называют *эндокохлеарным потенциалом*. Он генерируется постоянной секрецией положительных ионов калия в эндолимфу средней лестницы.

Значение эндокохлеарного потенциала связано с тем, что реснички волосковых клеток выступают через ретикулярную пластину и омываются эндолимфой, тогда как нижерасположенные тела волосковых клеток омывает перилимфа. Кроме того, волосковые клетки имеют отрицательный внутриклеточный потенциал, равный –70 мВ относительно перилимфы и –150 мВ относительно эндолимфы у верхних поверхностей, где стереоцилии проходят через ретикулярную пластину и попадают в эндолимфу. Полагают, что высокий электрический потенциал на ресничках волосковых клеток дополнительно повышает их чувствительность и способность реагировать на самый слабый звук.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ЗВУКА

Итак, ясно, что низкочастотные звуки вызывают максимальную активацию базальной мембраны у геликотремы, а высокочастотные звуки активируют эту мембрану у основания улитки. Звуки средней частоты активируют мембрану между этими двумя участками. Более того, существует пространственная организация нервных волокон в кохлеарном пути, на всем его протяжении от улитки до коры полушарий большого мозга. Регистрация сигналов в слуховых путях ствола мозга и в слуховых рецептивных полях коры показывает, что специфические нейроны головного мозга активируются звуками определенной частоты. Следовательно, для нервной системы *главным* способом различения звуковых частот является определение положения максимально стимулируемого участка базальной мембраны. Это называют *принципом места* для определения звуковой частоты.

Однако на **рис. 53–6** видно, что дистальный конец базальной мембраны (у геликотремы) стимулируется всеми звуковыми частотами ниже 200 Гц. Трудно понять, как удастся дифференцировать низкие частоты в диапазоне от 200 до 20 Гц в соответствии с *принципом места*. Считают, что такие низкие частоты определяются *главным образом залпом нервных импульсов* (или *частотным принципом*). Низкочастотные звуки от 20 до 1500–2000 Гц вызывают залпы нервных импульсов, синхронизированных с этими частотами, затем залпы передаются нервом улитки

в улитковые ядра головного мозга. Кроме того, предполагают, что улитковые ядра различают частоту залпов нервных импульсов. Действительно, повреждение всей апикальной половины улитки, разрушающее базальную мембрану (где в норме определяются все низкочастотные звуки), не ликвидирует полностью различение низкочастотных звуков.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРОМКОСТИ

Громкость определяется слуховой системой по крайней мере тремя способами. Во-первых, чем громче звук, тем больше амплитуда вибрации базальной мембраны и волосковых клеток, т.е. волосковые клетки возбуждают нервные окончания с большей частотой. Во-вторых, увеличение амплитуды вибрации ведет к стимуляции все большего количества волосковых клеток на периферии резонирующей части базальной мембраны, вызывая *пространственную суммацию* импульсов, т.е. передачу их по многим нервным волокнам. В-третьих, наружные волосковые клетки не стимулируются значительно до тех пор, пока вибрации базальной мембраны не достигают высокой интенсивности. Стимуляция этих клеток, вероятно, информирует нервную систему о том, что звук громкий.

Определение изменений громкости и степенной закон. Человек интерпретирует изменения интенсивности сенсорных стимулов *примерно пропорционально* степенной функции истинной интенсивности (см. главу 48). Для звука субъективное ощущение изменяется примерно пропорционально кубическому корню истинной интенсивности звука. Другими словами, ухо может различать интенсивность звука в диапазоне от самого слабого шепота до самого громкого шума, что примерно соответствует увеличению звуковой энергии в *1 трлн раз* или увеличению амплитуды движения базальной мембраны в *1 млн раз*. Однако ухо интерпретирует это громадное различие в уровне звука приблизительно как 10 000-кратное изменение. Следовательно, шкала интенсивности сильно «сжата» механизмом восприятия звука слуховой системы. Это позволяет человеку интерпретировать различия в интенсивности звука в чрезвычайно широком диапазоне — гораздо более широком, чем было бы возможно без «сжатия» шкалы интенсивности.

Децибел как единица измерения силы звука. Из-за широкого диапазона изменений интенсивности звука, которые ухо человека может воспринимать и различать, интенсивность звука обычно выражают в логарифмических единицах относительно их истинной интенсивности. 10-кратное увеличение звуковой энергии обозначают как 1 бел, а 0,1 бела — 1 децибел (дБ). 1 дБ озна-

чает истинное увеличение звуковой энергии в 1,26 раза.

Другой причиной использования децибельной системы для выражения изменений громкости является то, что в диапазоне интенсивности звука, обычном для общения, ухо едва различает *изменение* интенсивности звука, равное 1 дБ.

Порог слышимости при разных частотах. На рис. 53–9 показаны пороги давления, при которых звуки разной частоты едва слышимы ухом. Видно, что звук частотой 3000 Гц может быть слышим, даже если его интенсивность очень низка: на 70 дБ ниже уровня звукового давления в 1 дин/см², что составляет 10⁻⁶ мкВт/см². И наоборот, звук частотой 100 Гц может восприниматься, только если его интенсивность в 10 000 раз выше.

Частотный диапазон слышимости. Молодые люди могут слышать звуки в диапазоне частот от 20 до 20 000 Гц. Однако на рис. 53–9 мы видим, что звуковой диапазон зависит в большой степени от громкости. Если громкость на 60 дБ ниже уровня звукового давления в 1 дин/см², звуковой диапазон составляет 500–5000 Гц; полный диапазон 20–20 000 Гц может быть достигнут только при интенсивных звуках. В старости частотный диапазон обычно становится короче: от 50 до 8000 Гц или еще меньше.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ СЛУХОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

НЕРВНЫЕ СЛУХОВЫЕ ПУТИ

На рис. 53–10 показаны основные слуховые пути. Видно, что нервные волокна от *спирального ганглия* входят в *дорсальный* и *вентральный улитковые ядра*, расположенные в верхней части про-

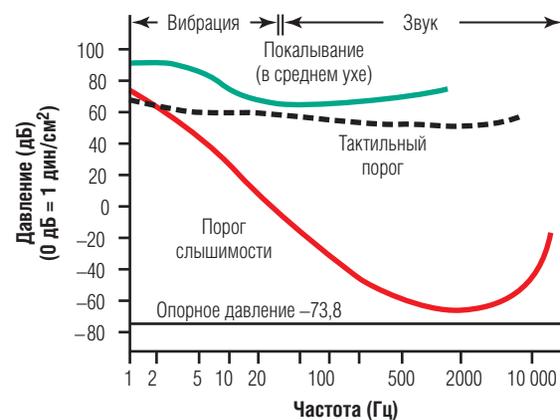


Рис. 53–9

Связь порога слышимости и соматосенсорных ощущений (покалывание и тактильный порог) с уровнем звуковой энергии при каждой частоте звука

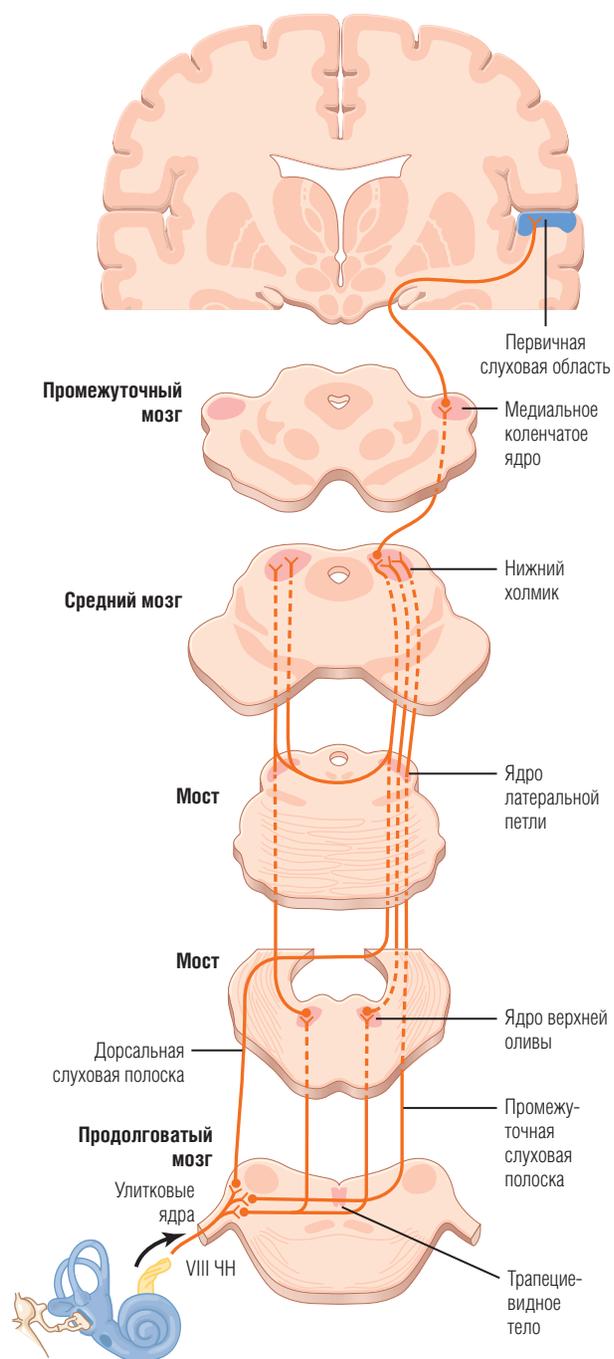


Рис. 53–10

Слуховые нервные пути. Стрелка указывает направление слухового пути от улитки. ЧН — черепной нерв

долговатого мозга. Здесь все волокна формируют синапсы, и аксоны нейронов второго порядка переходят главным образом на противоположную сторону ствола мозга, заканчиваясь в ядрах верхней оливы. Небольшое количество волокон нейронов второго порядка идет к ядрам верхней оливы на той же стороне. От ядер верхней оливы слуховой путь проходит вверх через латеральную петлю. Некоторые волокна заканчива-

ются в ядре латеральной петли, однако многие проходят мимо этого ядра и направляются к нижнему холмику, где все или почти все слуховые волокна образуют синапсы. Отсюда путь идет к медиальному колленчатому ядру, где все волокна также формируют синапсы. Наконец, через слуховую лучистость путь проходит к слуховой зоне, расположенной в основном в верхней извилине височной доли. Следует отметить несколько важных моментов.

Во-первых, сигналы от обеих ушей передаются по путям обеих сторон головного мозга с преобладанием передачи по путям противоположной стороны. Перекрещивание обоих путей происходит по крайней мере на трех уровнях ствола мозга: (1) в трапецевидном теле; (2) в комиссуре между двумя ядрами латеральной петли; (3) в комиссуре, соединяющей два нижних холмика.

Во-вторых, многие коллатеральные волокна от слуховых путей поступают непосредственно в ретикулярную активирующую систему ствола мозга. Эта система проецируется диффузно вверх, в ствол мозга, и вниз, в спинной мозг, и активирует всю нервную систему в ответ на громкие звуки. Другие коллатерали идут к червь мозжечка, который также мгновенно активируется при внезапном шуме.

В-третьих, высокая степень тонотопической организации поддерживается в слуховых путях на всем их протяжении от улитки к коре. Действительно, существуют три пространственные структуры распределения звуковых частот в улитковых ядрах (две структуры в нижних холмиках, одна точная тонотопическая структура для отдельных звуковых частот в слуховой зоне) и по крайней мере пять других, менее точных структур в слуховой зоне и ассоциативных слуховых областях.

Частота импульсации на разных уровнях слуховых путей.

Частота импульсов в одиночных волокнах слухового нерва, входящих в улитковые ядра, может достигать 1000 Гц, при этом частота определяется главным образом громкостью звука. При звуковых частотах 2000–4000 Гц импульсы слухового нерва часто синхронизированы со звуковыми волнами, но частота импульсов не обязательно совпадает со звуковой частотой.

Импульсация в слуховых путях ствола мозга не синхронизирована с частотой звука, за исключением частот менее 200 Гц. Выше уровня нижних холмиков синхронизация в основном теряется, т.е. звуковые сигналы не проводятся неизменными прямо из уха к высшим уровням мозга. Вместо этого информация от звуковых сигналов начинает извлекаться из потока импульсов уже на таком низком уровне, как улитковые ядра. У нас будет возможность обсудить это позднее при изучении восприятия направления действующего на нас звука.

СЛУХОВАЯ ФУНКЦИЯ КОРЫ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

На **рис. 53–11** показана слуховая зона, которая лежит главным образом в надвисочной плоскости верхней височной доли, но также распространяется на латеральную сторону височной доли, на большую часть островковой доли и даже на латеральную часть теменной покрывки.

На **рис. 53–11** показаны две отдельные области слуховой зоны: *первичная слуховая область* и *ассоциативная слуховая область* (называемая также *вторичной слуховой областью*). Первичная слуховая область непосредственно возбуждается проекциями от медиального коленчатого тела, тогда как ассоциативная слуховая область возбуждается вторично импульсами из первичной слуховой области, а также проекциями из таламических ассоциативных областей, прилежащих к медиальному коленчатому телу.

Восприятие частоты звука в первичной слуховой области. В первичной слуховой области и ассоциативной слуховой области обнаружены по крайней мере *шесть тонопических карт*. В каждой из этих

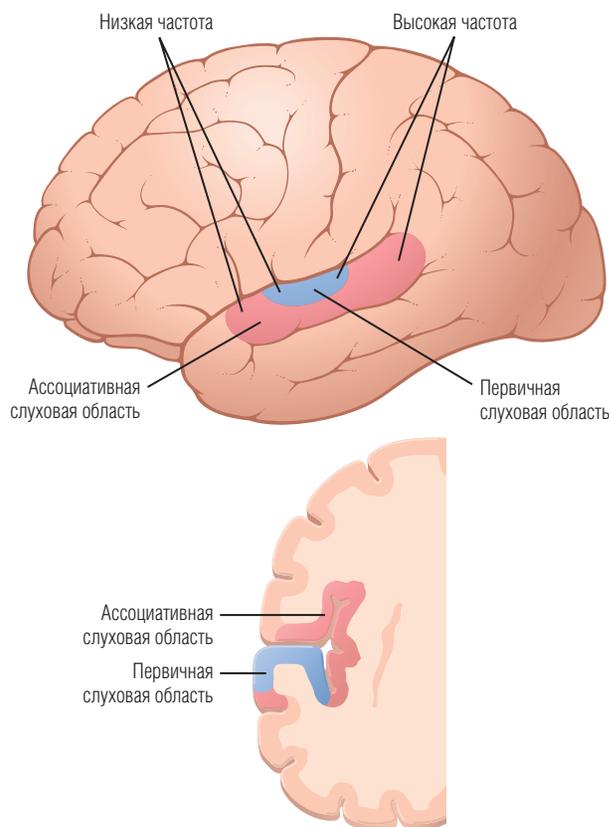


Рис. 53–11

Слуховая зона

карт высокочастотные звуки возбуждают нейроны у одного конца карты, а низкочастотные звуки — у противоположного конца. Как видно на **рис. 53–11**, низкочастотные звуки локализируются в основном спереди, а высокочастотные — сзади. Это справедливо не для всех карт. Почему слуховая зона имеет так много различных карт? Скорее всего, каждая карта анализирует одно специфическое свойство звука. Например, одна из больших карт в первичной слуховой области различает звуковые частоты и дает человеку физическое ощущение высоты звуков. Другая карта используется для определения направления, откуда исходит звук. Есть карты слуховой зоны, которые анализируют особые характеристики звука, например внезапное начало, или модуляции, например выделение из шума звуков определенной частоты.

Диапазон частот, на которые реагирует каждый нейрон слуховой зоны, гораздо уже, чем в улитке и релейных ядрах ствола мозга. Вновь обратившись к **рис. 53–6Б**, можно увидеть, что базальная мембрана улитки стимулируется звуками всех частот. Такое же звуковое представление есть и в улитковых ядрах. Однако когда возбуждение достигает коры, большинство звуковоспринимающих нейронов реагируют только на узкий диапазон частот. Следовательно, где-то по пути механизмы анализа «обостряют» реакцию на частоту. Полагают, что причиной такого обостряющего эффекта является главным образом феномен латерального торможения, который обсуждался в **главе 48** в связи с механизмами передачи информации по нервам. Это значит, что стимуляция улитки одной частотой тормозит звуковые частоты с обеих сторон этой первичной частоты; причиной являются коллатеральные волокна, ответвляющиеся от первичного сигнального пути и оказывающие тормозное влияние на прилежащие пути. Этот эффект важен для усиления соматосенсорных, зрительных и других типов ощущений.

Многие нейроны слуховой зоны, особенно в ассоциативной слуховой области, не просто реагируют на специфические звуковые частоты в ухе. Полагают, что данные нейроны «связывают» различные звуковые частоты друг с другом или звуковую информацию с информацией от других сенсорных областей коры. Действительно, теменная часть ассоциативной слуховой области частично перекрывает соматосенсорную область II, что, вероятно, обеспечивает возможность ассоциации слуховой информации с соматосенсорной.

Различение звуковых образов слуховой зоной. Полное двухстороннее удаление слуховой зоны у обезьяны не устраняет восприятие ею звуков и грубой реакции на них, но значительно уменьшается, а

иногда и совсем исчезает способность животного различать звуки разной высоты и особенно *звуковые образы*. Например, животное, натренированное распознавать комбинацию или последовательность тонов (один после другого в определенном порядке), теряет эту способность после разрушения слуховой зоны; более того, оно не может вновь научиться такому типу реакции. Следовательно, слуховая зона особенно важна в различении *тональных и последовательных звуковых образов*.

Двухстороннее разрушение первичной слуховой области у человека значительно снижает слуховую чувствительность. Разрушение одной стороны лишь слегка уменьшает слышимость в противоположном ухе и не ведет к глухоте из-за многочисленных пересекающихся связей между сторонами в нервном слуховом пути. Однако поражается способность человека локализовать источник звука, поскольку для функции локализации требуются сопоставительные сигналы в коре обоих полушарий.

Поражения, при которых страдает ассоциативная слуховая область (но не первичная слуховая область), не снижают способность человека слышать и дифференцировать звуковые тоны или интерпретировать простые звуковые образы. Однако человек часто не способен интерпретировать *значение* слышимого звука. Например, поражение задней части верхней височной извилины, называемой *областью Вернике*, которая является частью ассоциативной слуховой области, нередко сопровождается невозможностью понимать значение слов, даже если человек отлично их слышит и может повторять. Данные функции ассоциативной слуховой области и ее связь с общими интеллектуальными функциями мозга подробно обсуждаются в [главе 58](#).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЗВУКА

Человек определяет горизонтальное направление звука двумя основными способами: (1) по задержке во времени между входом звука в одно ухо и его входом в противоположное ухо; (2) по разнице между интенсивностью звуков в обоих ушах.

Первый механизм лучше всего функционирует при частотах ниже 3000 Гц, а второй механизм — при более высоких частотах, поскольку голова при этих частотах является более мощным звуковым барьером. Механизм задержки времени различает направление гораздо точнее, чем механизм интенсивности, поскольку он не зависит от внешних факторов, за исключением точного интервала времени между двумя звуковыми сигналами. Если человек смотрит прямо по направлению источника звука, звук достигает обоих ушей точно в один и тот же момент, но

если правое ухо к источнику ближе, чем левое, звуковые сигналы от правого уха входят в мозг раньше звуковых сигналов от левого уха.

Два указанных механизма не могут различить, находится ли источник звука впереди или позади человека, а также сверху или снизу. Это различие достигается главным образом с помощью *ушных раковин*. Форма ушной раковины изменяет *количество звука*, входящего в ухо, в зависимости от направления, откуда идет звук, путем улавливания определенных звуковых частот от разных направлений.

Нервный механизм определения направления звука.

Разрушение слуховой зоны с обеих сторон головного мозга и у человека, и у животных вызывает почти полную потерю способности определять направление звука. Нервный анализ начинается в *ядрах верхней оливы* ствола мозга. Верхняя олива ствола мозга имеет два ядра: *медиальное* и *латеральное*. Нервные пути на всем протяжении от этих ядер до коры также необходимы для интерпретации сигналов.

Латеральное ядро верхней оливы участвует в определении направления, откуда исходит звук, вероятно, просто путем сравнения *интенсивности звуков*, достигающих обоих ушей, и посылая соответствующий сигнал к слуховой зоне для оценки направления.

У *медиального ядра верхней оливы* есть специфический механизм для *определения задержки времени между звуковыми сигналами, входящими в оба уха*. Это ядро содержит большое количество нейронов, имеющих два главных дендрита. Один дендрит направляется вправо, другой — влево. Звуковой сигнал от правого уха попадает к правому дендриту, а от левого уха — к левому. Интенсивность возбуждения каждого нейрона очень чувствительна к специфической задержке времени между двумя звуковыми сигналами от двух ушей. Нейроны с одного края ядра максимально реагируют на короткую задержку времени, тогда как нейроны с противоположного края реагируют на длинную задержку; нейроны, расположенные между этими областями, реагируют на различные промежуточные варианты задержки времени. Таким образом, в медиальном ядре верхней оливы формируется пространственная ориентация сигналов. Звуки, приходящие с лицевой стороны головы, максимально стимулируют один набор нейронов оливы, а звуки, поступающие под разными углами сбоку головы, стимулируют разные комбинации нейронов на противоположных сторонах. Эта пространственная ориентация сигналов затем передается слуховой зоне, где определяется направление звука по положению максимально стимулируемых нейронов. Полагают, что сигналы для определения направления звука передаются через

другой путь с возбуждением другого локуса в коре по сравнению с путем проведения и локусом для тональных характеристик звука.

Механизм определения направления звука показывает, как анализируется специфическая информация, заключенная в сенсорных сигналах, по мере того, как сигналы проходят через различные уровни нервной активности. В данном случае «качество» направления звука отделяется от «качества» звуковых тонов на уровне ядер верхней оливы.

Центробежные сигналы из центральной нервной системы к нижерасположенным слуховым центрам. На каждом уровне слуховой системы от коры до улитки в ухе обнаружены ретроградные пути. Конечные части этих путей представлены главным образом волокнами, которые идут от ядер верхней оливы к звуковоспринимающим волосковым клеткам в органе Корти. Эти ретроградные пути тормозные: стимуляция дискретных точек в ядре оливы тормозит специфические области органа Корти, уменьшая их звуковую чувствительность на 15–20 дБ. Это позволяет человеку направлять свое внимание на звуки особого качества и в то же время пропускать звуки, имеющие другие качественные характеристики. Например, человек может слышать отдельный инструмент в симфоническом оркестре.

НАРУШЕНИЯ СЛУХА

Типы глухоты

Глухота обычно бывает двух типов: (1) вызванная повреждением улитки, слухового нерва или нейрональных контуров центральной нервной системы, связанной с ухом; эту глухоту называют *нервной глухотой*; (2) вызванная повреждением физических структур уха, проводящих звук к улитке; эту глухоту называют *кондуктивной глухотой*.

При разрушении улитки или слухового нерва человек становится постоянно глухим. Однако если улитка и нерв интактны, но система косточек среднего уха разрушена или анкилозирована (фиксирована на месте в связи с фиброзом или кальцификацией), звуковые волны могут все же достигать улитки посредством костного проведения от звукового генератора, прикрепленного на черепе над ухом.

Аудиометр. Для определения природы нарушения слуха используют аудиометр. Простой наушник соединяют с электронным генератором, способным издавать чистые тоны в диапазоне от низких до высоких частот. Аппарат калибруется так, что звук нулевого уровня интенсивности для каждой частоты является громкостью, едва слышимой нормальным ухом (порог слышимости для нормального уха). Калиброванный регулятор объема может увеличивать громкость выше нулевого уровня. Если громкость должна быть увеличена на 30 дБ выше нормы, чтобы услы-

шать звук, говорят, что у человека *потеря слуха* 30 дБ на данную частоту.

При проверке слуха с помощью аудиометра тестируют примерно 8–10 частот, включающих звуковой спектр, и потерю слуха определяют для каждой из них. Затем вычерчивают *аудиограмму* (рис. 53–12, 53–13), выявляющую потерю слуха на каждой из частот слухового спектра. Аудиометр снабжен наушником для тестирования воздушной проводимости уха и механическим вибратором для тестирования костной проводимости от сосцевидного отростка черепа к улитке.

Аудиограмма при нервной глухоте. При нервной глухоте у человека снижается или полностью отсутствует способность слышать звуки в условиях воздушной и костной проводимости.

На рис. 53–12 показана аудиограмма, отражающая частичную нервную глухоту (в основном на высокочастотные звуки). К нервной глухоте может привести поражение основания улитки. Некоторая степень глухоты такого типа наблюдается почти у всех пожилых людей.

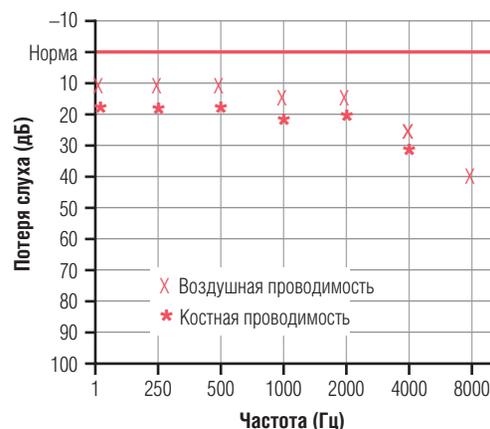


Рис. 53–12

Аудиограмма при нервной глухоте старческого типа

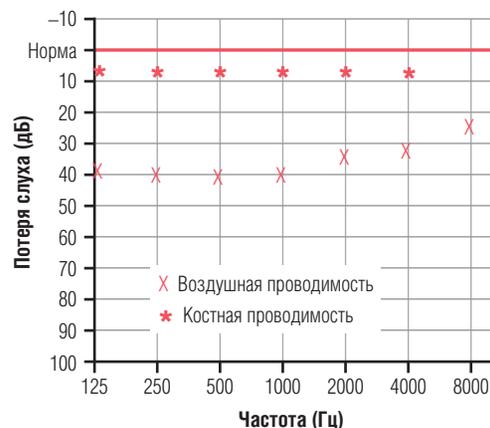


Рис. 53–13

Аудиограмма при глухоте, связанной с нарушением воздушной проводимости в результате склероза среднего уха

Есть и другие типы нервной глухоты: (1) глухота на низкочастотные звуки, вызываемая чрезмерным и длительным воздействием очень громких звуков (выступление рок-группы или шум реактивного двигателя самолета), т.к. низкочастотные звуки обычно оказывают большее повреждающее воздействие на орган Корти; (2) глухота на все частоты, обусловленная лекарственной чувствительностью органа Корти, особенно к некоторым антибиотикам, например стрептомицину, гентамицину, канамицину и хлорамфениколу.

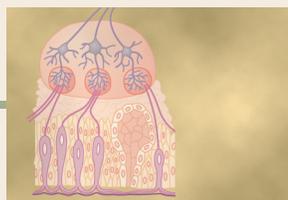
Аудиограмма при кондуктивной глухоте, связанной со средним ухом. Обычно этот тип глухоты связан с фиброзом в среднем ухе вследствие повторной инфекции или в результате наследственной болезни, называемой *отосклерозом*. В обоих случаях звуковые волны не могут передаваться через косточки от барабанной перепонки к овальному окну улитки.

На **рис. 53–13** показана аудиограмма человека с глухотой, связанной с нарушением проведения в результате поражения среднего уха. В данном случае костная проводимость практически нормальная, но проведение через систему косточек резко снижено для всех частот, особенно низких. В некоторых случаях кондуктивной глухоты основание стремечка анкилозируется, т.е. срастается с краями овального окна улитки в связи с костным разрастанием стремечка. В этой ситуации человек становится полностью глухим и косточковое проведение невозможно, однако слух восстанавливается почти до нормы после хирургического удаления стремечка и замены его на миниатюрный тefлоновый или металлический протез, который проводит звук от наковальни к овальному окну улитки.

Литература

- Avan P, Büki B, Petit C. Auditory distortions: origins and functions. *Physiol Rev* 93:1563, 2013.
- Bizley JK, Cohen YE. The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci* 14:693, 2013.
- Bulankina AV, Moser T. Neural circuit development in the mammalian cochlea. *Physiology (Bethesda)* 27:100, 2012.

- Dallos P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. *Curr Opin Neurobiol* 18:370, 2008.
- Defourny J, Lallemand F, Malgrange B. Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. *Am J Physiol Cell Physiol* 301:C750, 2011.
- Géléoc GS, Holt JR. Sound strategies for hearing restoration. *Science* 344:1241062, 2014.
- Glowatzki E, Grant L, Fuchs P. Hair cell afferent synapses. *Curr Opin Neurobiol* 18:389, 2008.
- Grothe B, Pecka M, McAlpine D. Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev* 90:983, 2010.
- Hudspeth AJ. Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. *Neuron* 59:530, 2008.
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A. Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol Rev* 84:541, 2004.
- Kandler K, Clause A, Noh J. Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. *Nat Neurosci* 12:711, 2009.
- King AJ, Dahmen JC, Keating P, et al. Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space. *Neurosci Biobehav Rev* 35:2129, 2011.
- King AJ, Nelken I. Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? *Nat Neurosci* 12:698, 2009.
- Mizrahi A, Shalev A, Nelken I. Single neuron and population coding of natural sounds in auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 24:103, 2014.
- Nelken I. Processing of complex sounds in the auditory system. *Curr Opin Neurobiol* 18:413, 2008.
- Papsin BC, Gordon KA. Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. *N Engl J Med* 357:2380, 2007.
- Rauschecker JP, Shannon RV. Sending sound to the brain. *Science* 295:1025, 2002.
- Read HL, Winer JA, Schreiner CE. Functional architecture of auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12:433, 2002.
- Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet* 372:406, 2008.
- Schreiner CE, Polley DB. Auditory map plasticity: diversity in causes and consequences. *Curr Opin Neurobiol* 24:143, 2014.
- Sharpee TO, Atencio CA, Schreiner CE. Hierarchical representations in the auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 21:761, 2011.
- Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 82:601, 2002.
- Weinberger NM. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci* 5:279, 2004.



Химические чувства: вкус и обоняние

Чувства вкуса и обоняния позволяют нам отличать нежелательную для приема и даже смертельно опасную пищу от вкусной и питательной пищи. Кроме того, чувства вкуса и обоняния участвуют в процессах переваривания и усвоения пищи. Запах позволяет животным распознавать близость других животных и даже определенных животных. Наконец, чувства вкуса и обоняния тесно связаны с примитивными эмоциональными и поведенческими функциями нашей нервной системы. В этой главе мы обсудим, как воспринимаются вкусовые и обонятельные стимулы и как они кодируются нервными сигналами, передаваемыми в мозг.

ЧУВСТВО ВКУСА

Вкус является в основном функцией *вкусовых сосочков* полости рта, но каждый из своего жизненного опыта знает, что большой вклад во вкусовые ощущения вносит также запах. Кроме того, значительно изменяют вкусовое восприятие текстура пищи, ощущаемая с помощью тактильных рецепторов полости рта, и пища, которая стимулирует болевые окончания, например перец. Важность вкуса заключается в том, что он позволяет человеку выбирать пищу в соответствии с желаниями, а часто в связи с метаболическими потребностями тканей тела в отношении определенных веществ.

ПЕРВИЧНЫЕ ВКУСОВЫЕ ОЩУЩЕНИЯ

Не все специфические химические вещества, возбуждающие разные рецепторы вкусовых клеток, известны. Психофизиологические и нейрофизиологические исследования выявили по крайней мере 13 возможных или вероятных химических рецепторов вкусовых клеток. Среди них 2 ре-

цептора для ионов натрия (Na^+), 2 — для ионов калия (K^+), 1 — для ионов хлора (Cl^-), 1 — для ионов водорода (H^+), 1 аденозиновый, 1 инозиновый, 1 глутаматный, 2 рецептора для сладкого и 2 рецептора для горького. Эти рецепторы объединены в пять основных категорий, которые называют *первичными вкусовыми ощущениями*: *кислое, соленое, сладкое, горькое и юмами*.

Человек может ощущать сотни разных вкусов. Предполагают, что все они являются комбинациями первичных вкусовых ощущений так же, как все цвета, которые мы видим, представляют комбинации трех первичных цветов (см. главу 51).

Кислый вкус. Кислый вкус формируется под влиянием кислот, т.е. концентрации ионов водорода. Интенсивность данного вкусового ощущения примерно пропорциональна *логарифму концентрации ионов водорода*. Чем больше кислоты в пище, тем сильнее ощущение кислого.

Соленый вкус. Соленый вкус связан с ионизированными солями, главным образом с концентрацией ионов натрия. Качество вкуса варьирует от одной соли к другой, поскольку некоторые соли кроме солености вызывают и другие вкусовые ощущения. За чувство соленого отвечают в основном катионы солей, особенно ионы натрия, но анионы тоже вносят свой вклад, хотя и в меньшей степени.

Сладкий вкус. Сладкий вкус не связан с каким-либо одним классом химических веществ. К веществам, вызывающим сладкий вкус, относят сахара, гликоли, спирты, альдегиды, кетоны, амиды, сложные эфиры, некоторые аминокислоты, некоторые небольшие белки, сульфоновые кислоты, галогенированные кислоты и неорганические соли свинца и бериллия. Обратите внимание, что большинство веществ, вызывающих

сладкий вкус, являются органическими веществами. Интересно, что незначительное изменение химической структуры, например добавление простого радикала, может изменить вкус вещества со сладкого на горькое.

Горький вкус. Как и для сладкого вкуса, нет единственного химического вещества, вызывающего горький вкус. И снова почти все вещества горького вкуса являются органическими. Наиболее вероятно, что ощущения горького вкуса вызывают два особых класса веществ: (1) длинноцепочечные органические вещества, содержащие азот; (2) алкалоиды. Алкалоиды есть во многих лекарственных средствах, используемых в медицине, например в хинине, кофеине, стрихнине и никотине.

Есть вещества, сладкие на вкус, однако имеющие горькое послевкусие (например, сахарин), что делает эти вещества неприятными для некоторых людей.

Горький вкус высокой интенсивности обычно заставляет человека отказываться от такой пищи. Это, несомненно, важная функция горького вкуса, поскольку многие опасные для жизни токсины, обнаруживаемые в ядовитых растениях, являются алкалоидами, и практически все имеют интенсивно горький вкус, что обычно ведет к отказу от содержащей их пищи.

Вкус юмами. Юмами — японское слово, которое означает «очень вкусный» и указывает на приятное вкусовое ощущение. Вкус юмами качественно отличается от кислого, соленого, сладкого или горького. Юмами — основной вкус

пищи, содержащей *L-глутамат*, например экстракты мяса и выдержанный сыр, и некоторые физиологи считают его отдельной, пятой категорией первичных вкусовых стимулов.

Рецептор для *L-глутамата*, возможно, связан с одним из глутаматных рецепторов, экспрессируемых также в нервных синапсах мозга. Однако точные молекулярные механизмы, ответственные за вкус юмами, еще не ясны.

ВКУСОВОЙ ПОРОГ

Порог стимуляции для кислого вкуса соляной кислотой в среднем равен 0,0009 моль/л; для соленого вкуса хлоридом натрия — 0,01 моль/л; для сладкого вкуса сахаром — 0,01 моль/л; для горького вкуса хинином — 0,000008 моль/л. Обратите внимание, насколько высока чувствительность к горькому вкусу, что не удивительно, ведь этот вкус выполняет важную защитную функцию против многих опасных токсинов в пище.

В табл. 54–1 приведены относительные вкусовые индексы (эквиваленты вкусовых порогов) разных веществ. В таблице интенсивностям четырех первичных вкусовых ощущений соответствуют интенсивности соляной кислоты, хинина, сахарозы и хлорида натрия, каждому из которых произвольно присвоен вкусовой индекс, равный 1.

Вкусовая «слепота». Некоторые люди не чувствуют вкуса определенных веществ, особенно различных типов соединений тиомочевины. Для демонстрации вкусовой «слепоты» психологи используют *фенилтиокарбамид*, вкус которого не

Табл. 54–1

Относительные вкусовые индексы разных веществ*

Кислые вещества	Индекс	Горькие вещества	Индекс	Сладкие вещества	Индекс	Соленые вещества	Индекс
Соляная кислота	1	Хинин	1	Сахароза	1	Хлорид натрия (NaCl)	1
Муравьиная кислота	1,1	Бруцин	11	1-пропокси-2-амино-4-нитробензол	5000	Фторид натрия (NaF)	2,0
Хлоруксусная кислота	0,90	Стрихнин	3,1	Сахарин	675	Хлорид кальция (CaCl ₂)	1
Ацетоуксусная кислота	0,85	Никотин	1,3	Хлороформ	40	Бромид натрия (NaBr)	0,40
Молочная кислота	0,85	Фенилтиомочевина	0,90	Фруктоза	1,7	Йодид натрия (NaI)	0,35
Винная кислота	0,70	Кофеин	0,40	Аланин	1,3	Хлорид лития (LiCl)	0,40
Яблочная кислота	0,60	Вератрин	0,20	Глюкоза	0,80	Хлорид аммония (NH ₄ Cl)	2,5
Виннокислый калий	0,58	Пилокарпин	0,16	Мальтоза	0,45	Хлорид калия (KCl)	0,60
Уксусная кислота	0,55	Атропин	0,13	Галактоза	0,32		
Лимонная кислота	0,46	Кокаин	0,02	Лактоза	0,30		
Угольная кислота	0,06	Морфин	0,02				

* Pfaffman C. Handbook of Physiology. Sec I, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p. 507.

чувствуют 15–30% людей; точный процент зависит от метода тестирования и концентрации вещества.

ВКУСОВАЯ ПОЧКА ЯЗЫКА И ЕЕ ФУНКЦИЯ

На **рис. 54–1** показана вкусовая почка, диаметр которой около 1/30 мм, а длина около 1/16 мм. Вкусовая почка состоит примерно из 50 модифицированных эпителиальных клеток, одни из которых называют *поддерживающими клетками*, а другие — *вкусовыми клетками*. Вкусовые клетки постоянно заменяются путем митотического деления поддерживающих клеток, поэтому одни вкусовые клетки являются молодыми, а другие — зрелыми. Последние располагаются ближе к центру почки, вскоре разрушаются и исчезают. Длительность жизни каждой вкусовой клетки у животных составляет примерно 10 сут, у человека этот срок неизвестен.

Наружные кончики вкусовых клеток окружают миниатюрную *вкусовую пору* (см. **рис. 54–1**). От кончика каждой вкусовой клетки внутрь поры выступают несколько *вкусовых волосков*, достигающих полости рта. Вкусовые волоски создают рецепторную поверхность для восприятия вкуса.

Тела вкусовых клеток оплетены разветвленной сетью терминалей *волокон вкусового нерва*, которые стимулируются вкусовыми клетками. Некоторые из этих волокон проникают в складки мембран вкусовых клеток. Под клеточной мембраной около волокон есть много везикул. Полагают, что эти везикулы содержат медиатор, который высвобождается через клеточную мембрану, возбуждая окончания нервных волокон в ответ на вкусовую стимул.

Локализация вкусовых почек. Вкусовые почки есть на трех типах сосочков языка: (1) большое ко-

личество вкусовых почек расположено на стенках желобков, которые окружают желобовидные сосочки, формирующие V-образную линию на поверхности задней части языка; (2) умеренное количество вкусовых почек есть на грибовидных сосочках, расположенных по плоской передней поверхности языка; (3) небольшое количество почек содержится на листовидных сосочках в складках боковых поверхностей языка. Дополнительные вкусовые почки локализируются в основании миндалин, надгортаннике и даже в проксимальной части пищевода. Количество вкусовых почек у взрослых — 3000–10 000, у детей их немного больше. После 45 лет многие вкусовые почки дегенерируют, что является причиной снижения вкусовой чувствительности у пожилых людей.

Специфичность вкусовых почек для первичного вкусового стимула. Микроэлектродные исследования показывают, что *каждая вкусовая почка обычно реагирует в основном на 1 из 5 первичных вкусовых стимулов при условии низкой концентрации вкусовых веществ*. Однако при высокой их концентрации большинство почек могут возбуждаться двумя или более первичными вкусовыми стимулами, а также некоторыми другими вкусовыми стимулами, которые не соответствуют первичной категории.

Механизм стимуляции вкусовых почек

Рецепторный потенциал. Мембрана вкусовых клеток, как и большинства других рецепторных клеток, с внутренней стороны имеет отрицательный заряд по отношению к наружной поверхности. Действие вкусового вещества на вкусовые волоски вызывает частичную потерю этого отрицательного потенциала, т.е. вкусовая клетка *деполяризуется*. В большинстве случаев уменьшение потенциала в широком диапазоне примерно пропорционально логарифму концентрации стимулирующего вещества. Это *изменение электрического потенциала* вкусовой клетки называют *рецепторным потенциалом*.

В основе механизма возникновения рецепторного потенциала при взаимодействии стимула со вкусовыми волосками лежит связывание вкусового вещества с рецептором на наружной поверхности вкусовой клетки вблизи мембраны или непосредственно в ней. Это открывает ионные каналы, через которые положительно заряженные ионы натрия или водорода входят в клетку, деполяризуя ее. Затем вкусовое вещество постепенно смывается с поверхности вкусовых волосков слюной, и стимуляция прекращается.

Тип белкового рецептора каждого вкусового волоска определяет тип ощущаемого вкуса. Для ионов натрия и водорода, вызывающих, соответственно, ощущения соленого и кислого, ре-

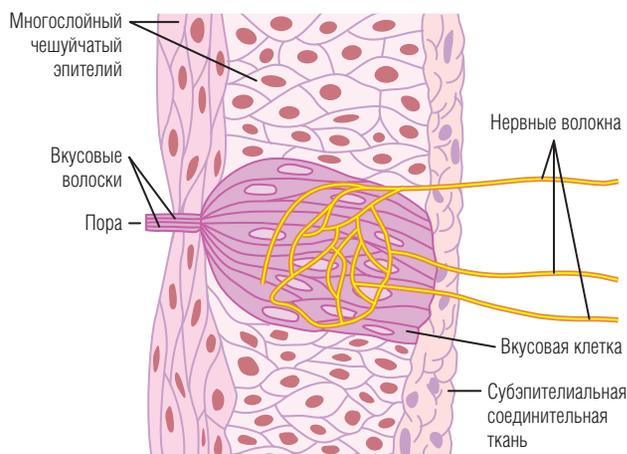


Рис. 54–1

Вкусовая почка

цепторный потенциал открывает специфические ионные каналы в апикальных мембранах вкусовых клеток, активируя рецепторы. Однако для вкусовых ощущений сладкого и горького части белковых рецепторов, выступающие из апикальных мембран, активируют внутри вкусовых клеток особые вещества, которые называют *вторичными посредниками*. Эти вещества вызывают внутри клеток химические изменения, инициирующие вкусовые сигналы.

Генерация нервных импульсов вкусовой почкой. В первый момент действия вкусового стимула в нервных волокнах, идущих от вкусовой почки, появляется мощный разряд, достигающий максимума в течение небольшой доли секунды. Затем в течение следующих нескольких секунд происходит адаптация до более низкого, постоянного уровня, который поддерживается все время действия стимула. Итак, по вкусовому нерву сначала передается мощный кратковременный разряд, а затем — более слабый постоянный разряд до тех пор, пока вкусовой стимул действует на вкусовую почку.

ПЕРЕДАЧА ВКУСОВЫХ СИГНАЛОВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

На **рис. 54–2** показаны нервные пути передачи вкусовых сигналов от языка и области глотки в центральную нервную систему. Вкусовые импульсы от передних двух третей языка идут сначала по *языкоглоточному нерву*, затем через *барабанную струну* входят в лицевой нерв и в итоге через *одиночный тракт* — в ствол мозга. Вкусовые ощущения от желобовидных сосочков на задней поверхности языка и от других задних регионов полости рта и глотки передаются через *языкоглоточный нерв* также в *одиночный тракт*, но в его задний отдел. Наконец, небольшая часть вкусовых сигналов передается в *одиночный тракт* от основания языка и других частей глоточной области по *блуждающему нерву*.

Все вкусовые волокна образуют синапсы в *ядре одиночного тракта* задней части ствола мозга. Это ядро посылает аксоны нейронов второго порядка в небольшую область *вентрального заднемедиального ядра таламуса*, расположенного слегка медиальнее той области таламуса, где оканчиваются волокна от лицевых отделов системы задние столбы — *медиальная петля*. Из таламуса по аксонам нейронов третьего порядка импульсы проводятся к *нижнему концу постцентральной извилины*, где она загибается глубоко в *силвиеву борозду* и в прилежащую *покрышечную область островка*. Эта область лежит несколько латеральнее, вентральнее и ростральнее соматосенсорной области I, куда поступают

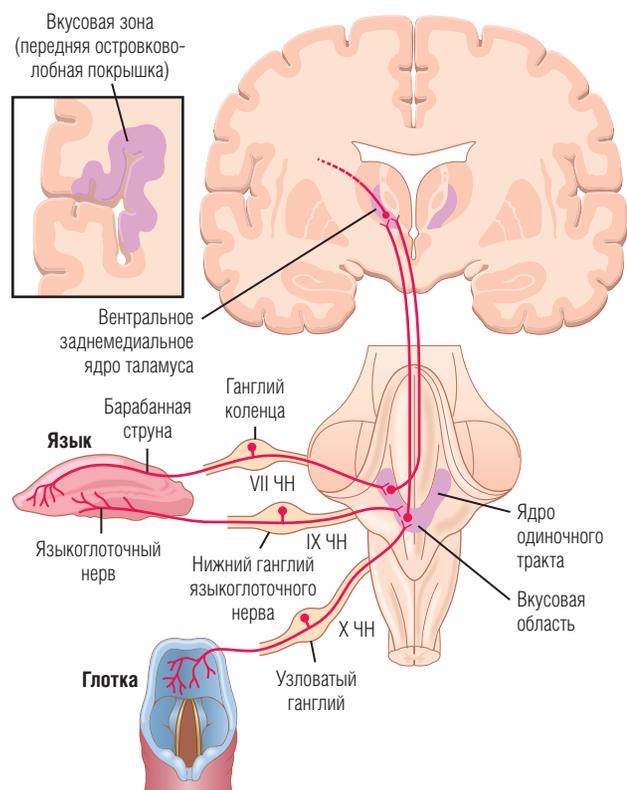


Рис. 54–2

Передача вкусовых сигналов в центральную нервную систему. ЧН — черепной нерв

тактильные сигналы от языка. Из изложенного ясно, что вкусовые пути тесно связаны с соматосенсорными путями от языка.

Интеграция вкусовых рефлексов в стволе мозга. От одиночного тракта многие вкусовые сигналы передаются в пределах ствола мозга непосредственно к *верхнему и нижнему слюноотделительным ядрам*, а отсюда уже поступают к подчелюстным, подъязычным и околоушным железам, регулируя секрецию слюны во время приема и переваривания пищи.

Быстрая вкусовая адаптация. Каждый знает, что вкусовые ощущения быстро адаптируются, часто почти полностью в течение примерно 1 мин в случае непрерывной стимуляции. Однако, согласно данным электрофизиологических исследований вкусовых нервных волокон, на долю самих вкусовых почек обычно приходится не более 50% быстрой адаптации. Следовательно, высокая степень адаптации вкусовых ощущений почти полностью происходит в центральной нервной системе, но механизмы адаптации неизвестны. Во всяком случае данный механизм отличается от других сенсорных систем, которые адаптируются главным образом на уровне рецепторов.

ВКУСОВЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ПИТАНИЯ

Вкусовое предпочтение означает, что животное выбирает главным образом пищу определенного вида, а не другую и автоматически использует это для регуляции качества потребляемой им пищи. Более того, вкусовые предпочтения часто изменяются в соответствии с потребностью организма в некоторых веществах, что демонстрируют следующие экспериментальные исследования.

После удаления надпочечников лабораторные животные, страдающие от *солевого истощения*, предпочитают пить не чистую воду, а воду с высокой концентрацией хлорида натрия. Этого часто достаточно для обеспечения потребности организма в соли и предупреждения гибели от солевого истощения.

При введении больших доз инсулина у животных резко снижается концентрация глюкозы в крови, и они автоматически выбирают самую сладкую пищу. При резком снижении концентрации кальция в крови после удаления паращитовидных желез животные автоматически выбирают для питья воду с высокой концентрацией хлорида кальция.

Этот же феномен наблюдается и в повседневной жизни. Известно, что в пустыне возможность полизать соль привлекает животных отовсюду. Человек отвергает любую пищу, которая вызывает у него неприятные ощущения, и это во многих случаях защищает организм от опасных для здоровья веществ.

Механизм вкусового предпочтения локализуется в центральной нервной системе, а не во вкусовых рецепторах, хотя известно о повышении чувствительности этих рецепторов в пользу необходимой организму пищи.

То, что вкусовое предпочтение является феноменом центральной нервной системы, подтверждается следующим фактом. Главную роль в определении вкусовых предпочтений играют приятные и неприятные вкусовые ощущения, с которыми человек сталкивался в течение жизни. Например, если после приема какой-либо пищи человеку стало плохо, у него в дальнейшем развивается отрицательное вкусовое предпочтение или *отвращение к этому вкусу (вкусовая аверсия)*; тот же эффект можно продемонстрировать на животных.

ОБОНЯНИЕ

Обоняние — самое непонятное из наших чувств. Отчасти это связано с тем, что обоняние — субъективное чувство, которое трудно изучать у животных. Кроме того, обоняние у человека развито гораздо хуже, чем у многих животных.

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ МЕМБРАНА

Обонятельная мембрана, гистология которой показана на **рис. 54–3**, лежит в верхней части каждой ноздри. С медиальной стороны обонятельная мембрана представляет собой направленные вниз складки, которые идут вдоль поверхности верхней части перегородки. Латерально складки покрывают верхнюю носовую раковину и небольшую часть верхней поверхности средней носовой раковины. Площадь поверхности обонятельной мембраны в каждой ноздре составляет примерно 2,4 см².

Обонятельные клетки. *Обонятельные клетки* — это рецепторные клетки, воспринимающие запах и представляющие собой истинные биполярные нервные клетки, источником которых является центральная нервная система. В обонятельном эпителии есть примерно 100 млн обонятельных клеток, рассеянных среди *поддерживающих клеток* (см. **рис. 54–3**). Со стороны слизистой оболочки окончание дендрита обонятельной клетки формирует расширение (узелок), из которого в слизь, выстилающую внутреннюю поверхность носовой полости, выступают от 4 до 25 *обонятельных ресничек* (или *обонятельных волосков*). Диаметр обонятельной реснички равен 0,3 мкм, а длина — до 200 мкм. Обонятельные реснички формируют в слизи плотную сеть, и именно они реагируют на запахи в воздухе и стимулируют обонятельные клетки (см. далее). Среди обонятельных клеток расположено много небольших *боуменовых желез*, секретирующих слизь на поверхность обонятельной мембраны.

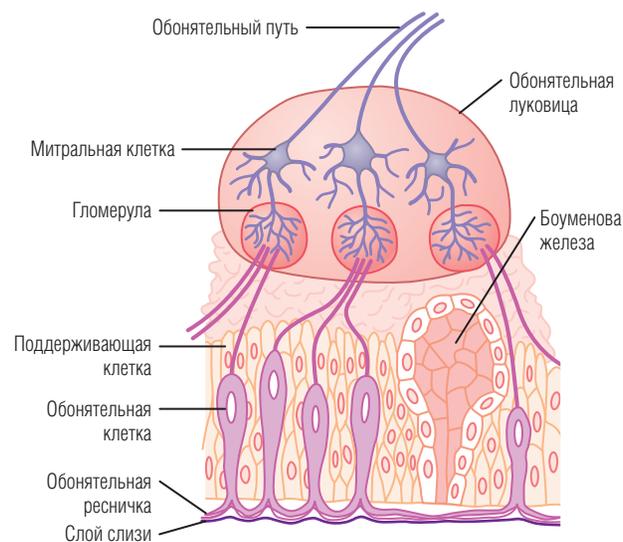


Рис. 54–3

Организация обонятельной мембраны и обонятельной луковицы и их связи с обонятельным путем

СТИМУЛЯЦИЯ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

Механизм возбуждения обонятельных клеток. Структурой обонятельных клеток, непосредственно реагирующей на *одоранты* (пахучие химические вещества), является *обонятельная ресничка*. При контакте с поверхностью обонятельной мембраны одорант сначала диффундирует в слизь, покрывающую обонятельные реснички, а потом связывается с белковыми рецепторами в обонятельной мембране, называемыми *обонятельными рецепторами* (рис. 54–4).

Каждый обонятельный рецептор представляет собой длинную молекулу, которая 7 раз проходит через мембрану, формируя петли, выступающие внутрь и наружу. Одорант связывается с выступающими наружу петлями обонятельного рецептора. С внутренней стороны мембраны обонятельный рецептор связан с *G-белком*, состоящим из трех субъединиц.

После стимуляции обонятельного рецептора α -субъединица отсоединяется от G-белка и активирует *аденилатциклазу*, прикрепленную к внутренней стороне мембраны реснички вблизи тела обонятельной клетки. Активированная адени-

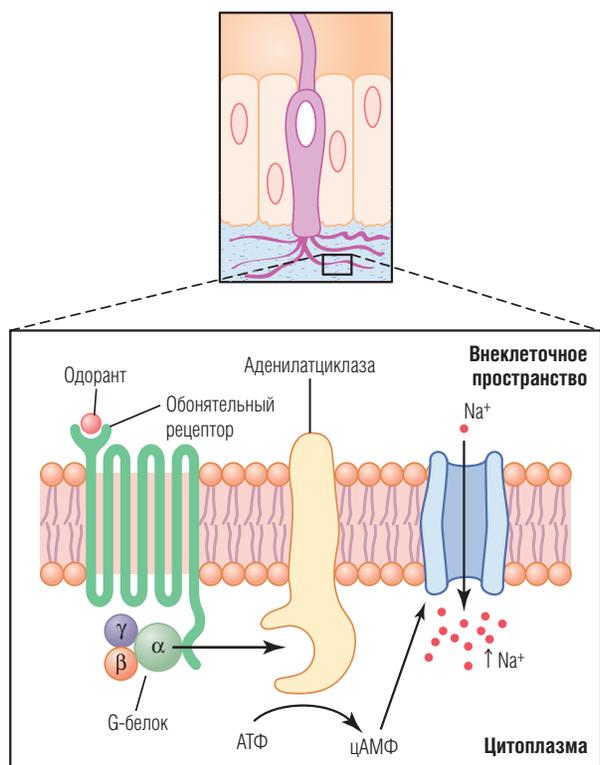


Рис. 54–4

Общее представление о трансдукции обонятельного сигнала. Связывание одоранта с G-белок-связанным рецептором активирует аденилатциклазу, которая превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Появление цАМФ ведет к активации натриевого канала, что увеличивает вход ионов натрия в клетку и деполяризует ее. Это способствует возбуждению обонятельного нейрона и проведению потенциалов действия в центральную нервную систему

латциклаза, в свою очередь, превращает молекулы *аденозинтрифосфата* в *циклический аденозинмонофосфат* (цАМФ). Затем цАМФ активирует расположенный рядом *натриевый канал*. Его ворота открываются, и большое количество ионов натрия переходит через мембрану в цитоплазму. Это сдвигает мембранный потенциал в положительную сторону, что, в свою очередь, ведет к возбуждению обонятельного нейрона и проведению потенциалов действия в центральной нервной системе по *обонятельному нерву*.

Важность механизма активации обонятельных нервов заключается в том, что он значительно усиливает возбуждающее действие даже слабого одоранта. Это происходит в результате следующей последовательности событий: (1) активация обонятельного рецептора одорантом активирует G-белок, который затем (2) активирует многие молекулы аденилатциклазы в обонятельной мембране, что (3) ведет к образованию во много раз большего количества молекул цАМФ, (4) цАМФ открывает множество натриевых каналов. Следовательно, даже минимальная концентрация одоранта способна запустить каскад реакций, в результате которых откроется чрезвычайно большое количество натриевых каналов. Этим объясняется очень высокая чувствительность обонятельных нейронов даже к малейшему количеству одоранта.

Помимо основного химического механизма, стимулирующего обонятельные клетки, на степень стимуляции влияют несколько физических факторов. Во-первых, возможно ощутить запах только летучих веществ, попадающих в ноздри при вдохе. Во-вторых, чтобы вещество прошло через слизь к обонятельным клеткам, оно должно немного раствориться в воде. В-третьих, полезно, чтобы вещество было хотя бы немного растворимо в жирах, вероятно, потому, что липидные составляющие самих ресничек являются слабым барьером для нерастворимых в жирах одорантов. Некоторые исследования позволяют предположить, что существует до 1000 разных типов обонятельных рецепторов в обонятельной мембране.

Мембранные потенциалы и потенциалы действия обонятельных клеток. По данным микроэлектродных исследований, мембранный потенциал покоя обонятельной клетки в среднем равен -55 мВ. При таком потенциале большинство клеток постоянно генерируют редкие потенциалы действия с частотой от 1 импульса каждые 20 сек до 2–3 имп/сек.

Большинство одорантов вызывают *деполяризацию* обонятельной мембраны, снижая отрицательный потенциал в клетке от нормального уровня -55 мВ до -30 мВ или менее, т.е. изменяя вольтаж в положительном направлении. В связи

с этим количество потенциалов действия возрастает до 20–30 имп/сек, что является высокой частотой для очень тонких волокон обонятельных нервов.

Частота импульсации обонятельных нервов меняется примерно пропорционально логарифму силы стимула, что свидетельствует о подчинении обонятельных рецепторов общим принципам трансдукции, характерным и для других сенсорных рецепторов.

Быстрая адаптация обонятельных ощущений. Примерно на 50% обонятельные рецепторы адаптируются в течение первой секунды после начала стимуляции, далее они адаптируются очень незначительно и медленно. Однако всем известно из жизненного опыта, что у человека после попадания в сильно пахнущую среду ощущение запаха исчезает практически полностью в течение примерно 1 мин. Поскольку психологическая адаптация значительно сильнее, чем степень адаптации самих рецепторов, почти наверняка большая часть адаптации происходит в центральной нервной системе. Это относится также к адаптации вкусовых ощущений.

Предполагаемый нервный механизм адаптации следующий. Большое количество центробежных нервных волокон направляются от обонятельной зоны назад по обонятельному пути и заканчиваются на особых тормозных клетках обонятельной луковицы, называемых *гранулярными клетками*. Вероятно, после начала действия обонятельного стимула быстро происходит мощное торможение в центральной нервной системе по механизму обратной связи, подавляющее передачу обонятельных сигналов через обонятельную луковицу.

Поиск первичных обонятельных ощущений

В прошлом многие физиологи были уверены, что многообразие обонятельных ощущений обеспечивается небольшим количеством обособленных первичных ощущений так же, как зрение и вкус обеспечиваются лишь несколькими первичными ощущениями. Далее приведена одна из классификаций первичных запахов, основанная на данных физиологических исследований.

1. Камфорный.
2. Muskusный.
3. Цветочный.
4. Мятный.
5. Эфирный.
6. Едкий (острый).
7. Гнилостный.

Несомненно, данный перечень не представляет истинных первичных обонятельных ощущений. В последние годы многочисленные исследования, включая специфические исследования

генов, кодирующих обонятельные рецепторы, позволяют предположить существование не менее 100 первичных обонятельных ощущений, что является явным контрастом по отношению к трем первичным ощущениям цвета, воспринимаемым глазами, и четырем или пяти первичным ощущениям вкуса, воспринимаемым языком. Наличие множества первичных обонятельных ощущений подтверждается и таким фактом: выявлены люди с обонятельной «слепотой» в отношении более 50 определенных веществ. Предполагается, что обонятельная «слепота» на каждое вещество связана с потерей обонятельного рецептора для этого вещества в обонятельных клетках.

Эмоциональная природа запаха. Запах в большей степени, чем вкус, имеет эмоциональный компонент влияния на организм, вызывая ощущение *приятного* или *неприятного*, и в большей степени важен для выбора пищи. Действительно, у человека, однажды съевшего неподходящую пищу, часто даже ее запах уже вызывает тошноту. Наоборот, запах хороших духов может быть мощным стимулом положительных эмоций у человека. Известно также, что у некоторых животных запах является главным возбудителем половой мотивации.

Порог обоняния. Одной из основных характеристик обоняния является минимальное количество стимулирующего агента в воздухе, вызывающее ощущение его запаха. Например, запах *метилмеркаптана* ощущается при его концентрации, составляющей всего 25×10^{-12} г в каждом миллилитре воздуха. Из-за такого низкого порога ощущения это вещество подмешивают к естественному газу, наделяя его запахом, который можно почувствовать даже при незначительной утечке газа из газовой трубы.

Градации интенсивности запаха. Пороговые концентрации веществ, имеющих запах, чрезвычайно малы, но у многих одорантов концентрации, в 10–50 раз превышающие пороговую, вызывают максимально интенсивный запах. Это контрастирует с большинством других сенсорных систем, у которых диапазоны различения интенсивности очень велики, например 500 тыс : 1 для глаз и 1 трлн : 1 для ушей. Это различие, возможно, объясняется тем, что задачей обоняния является определение наличия или отсутствия одоранта, а не количественная оценка интенсивности его запаха.

ПЕРЕДАЧА ОБОНЯТЕЛЬНЫХ СИГНАЛОВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Обонятельные структуры головного мозга являются одними из первых мозговых структур,

появившихся в процессе эволюции у примитивных животных. Многие из остальных зон мозга развились вокруг этих первичных обонятельных структур. Фактически часть мозга, которая первично обеспечивала обоняние, впоследствии эволюционировала в базальные мозговые структуры, контролирующие эмоции и другие аспекты человеческого поведения и называемые *лимбической системой* (см. главу 59).

Передача обонятельных сигналов в обонятельную луковицу. Обонятельная луковица показана на рис. 54–3. Волокна обонятельного нерва, идущие от луковицы назад, называют *I парой черепных нервов*, или *обонятельным путем*. Обонятельный путь и обонятельная луковица являются передним выростом ткани основания головного мозга. Луковицеобразное расширение на его конце — *обонятельная луковица* — лежит на *решетчатой пластине*, отделяющей полость мозга от верхних отделов носовой полости. Решетчатая пластина имеет множество маленьких перфораций, через которые такое же количество тонких нервных волокон идет вверх от обонятельной мембраны носовой полости к обонятельной луковице в полости черепа.

На рис. 54–3 видна тесная связь между обонятельными клетками в обонятельной мембране и обонятельной луковицей: короткие аксоны обонятельных клеток заканчиваются во множестве глобулярных структур внутри обонятельной луковицы, называемых *гломерулами*. В каждой обонятельной луковице есть несколько тысяч гломерул, каждая из которых является «конечной станцией» примерно для 25 000 аксонов обонятельных клеток. Каждая гломерула также является «станцией отправления» для дендритов примерно 25 больших *митральных клеток* и примерно 60 более мелких *пучковых клеток*, тела которых лежат в обонятельной луковице поверх гломерул. На дендритах обонятельные нейроны формируют синапсы, а митральные и пучковые клетки посылают аксоны по обонятельному пути, чтобы провести обонятельные сигналы к более высоким уровням центральной нервной системы.

Данные некоторых исследований позволяют предположить, что различные гломерулы реагируют на разные одоранты. Возможно, специфические гломерулы являются реальным ключом к анализу разных обонятельных сигналов, передаваемых в центральную нервную систему.

Обонятельные системы

Обонятельный путь входит в мозг в передней части соединения между средним и большим мозгом; там путь делится на два, как показано на рис. 54–5. Один идет медиально, в *медиальную обонятельную область* ствола мозга, а другой

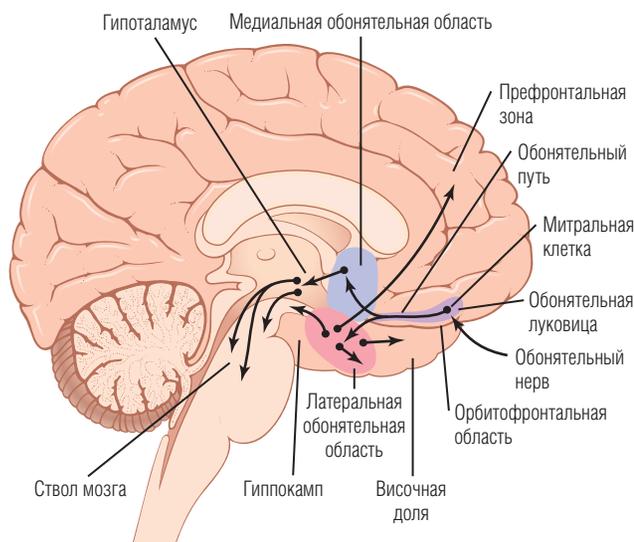


Рис. 54–5

Нервные связи (стрелки) обонятельной системы

проходит латерально, в *латеральную обонятельную область*. Медиальная обонятельная область представляет собой примитивную (очень старую) обонятельную систему, а латеральная область является входом в менее старую и новую обонятельные системы.

Медиальная обонятельная область – примитивная обонятельная система. Медиальная обонятельная область состоит из группы ядер промежуточного мозга, расположенных непосредственно впереди гипоталамуса. Наиболее заметными являются *ядра перегородки*, которые представляют собой ядра промежуточного мозга и доставляют информацию в гипоталамус и другие примитивные отделы лимбической системы головного мозга. Эта область мозга в основном связана с врожденным поведением (см. главу 59).

Значение медиальной обонятельной области можно понять после двухстороннего удаления у животного латеральной обонятельной области и сохранении медиальной обонятельной области. В данном случае сохраняются практически неизменными такие простые реакции, как облизывание губ, слюноотделение и другие пищевые реакции на запах, а также основные элементы эмоционального поведения, связанного с запахом. После удаления латеральных обонятельных областей отмечается отсутствие более сложных условных обонятельных рефлексов.

Латеральная обонятельная область – менее старая обонятельная система. В состав латеральной обонятельной области входят в основном *прегрушевидная область* и *грушевидная область*, а также *корковые отделы миндалевидных ядер*. От этих областей сигнальные пути идут практически во все отделы лимбической системы, особенно в

менее примитивные отделы, например гиппокамп. Это наиболее важная структура для «обучения» организма отличать приятную пищу от неприятной на основе жизненного опыта. Полагают, что именно эта латеральная обонятельная область и ее обширные связи с поведенческой лимбической системой ответственны за абсолютный отказ (*аверсию*) от той пищи, которая в прошлом вызвала тошноту и рвоту.

Важной особенностью латеральной обонятельной области является то, что многие сигнальные пути из нее непосредственно идут также в отделы *старой коры полушарий большого мозга (палеокортекс)* в *переднемедиальной области височной доли*. Это единственная область коры, куда сенсорные сигналы приходят без переключения в таламусе.

Новая обонятельная система. Недавно был обнаружен новый обонятельный путь, который проходит через таламус, его дорсомедиальное ядро и затем — к заднебоковому квадранту орбитофронтальной области. Согласно результатам экспериментальных исследований на обезьянах, эта новая обонятельная система, вероятно, участвует в осознанном анализе запаха.

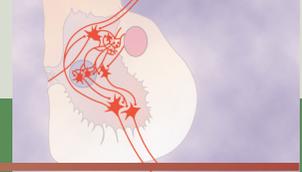
Итак, существуют: (1) *очень старая* обонятельная система, обеспечивающая основные обонятельные рефлексы; (2) *менее старая* система, ответственная за автоматический, но в определенной степени приобретенный выбор пищи, пригодной к употреблению, и отказ от токсических и вредных для здоровья веществ; (3) *новая* система, которая, как и большинство других корковых сенсорных систем, используется для осознанного восприятия и анализа обонятельной информации.

Центробежный контроль активности обонятельной луковицы со стороны центральной нервной системы. Многие нервные волокна, исходящие из обонятельной зоны головного мозга, идут в обратном направлении в составе обонятельного пути к обонятельной луковице (т.е. центробежно — из мозга на

периферию). Нервные волокна заканчиваются на мелких *гранулярных клетках*, расположенных в обонятельной луковице среди митральных и пучковых клеток. Гранулярные клетки посылают тормозные сигналы к митральным и пучковым клеткам. Полагают, что такая обратная связь может быть способом усиления способности человека отличать один запах от другого.

Литература

- Auffarth B. Understanding smell — the olfactory stimulus problem. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1667, 2013.
- Bermudez-Rattoni F. Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nat Rev Neurosci* 5:209, 2004.
- Carleton A, Accolla R, Simon SA. Coding in the mammalian gustatory system. *Trends Neurosci* 33:326, 2010.
- Chandrasekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 444:288, 2006.
- Dotson CD, Geraedts MC, Munger SD. Peptide regulators of peripheral taste function. *Semin Cell Dev Biol* 24:232, 2013.
- Giessel AJ, Datta SR. Olfactory maps, circuits and computations. *Curr Opin Neurobiol* 24:120, 2014.
- Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A. Purinergic signaling in special senses. *Trends Neurosci* 32:128, 2009.
- Keller A, Vosshall LB. Better smelling through genetics: mammalian odor perception. *Curr Opin Neurobiol* 18:364, 2008.
- Liman ER, Zhang YV, Montell C. Peripheral coding of taste. *Neuron* 81:984, 2014.
- Lodovichi C, Belluscio L. Odorant receptors in the formation of the olfactory bulb circuitry. *Physiology (Bethesda)* 27:200, 2012.
- Mandaïron N, Linster C. Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. *J Neurophysiol* 101:2204, 2009.
- Matsumoto I, Ohmoto M, Abe K. Functional diversification of taste cells in vertebrates. *Semin Cell Dev Biol* 24:210, 2013.
- Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 86:409, 2006.
- Nei M, Niimura Y, Nozawa M. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. *Nat Rev Genet* 9:951, 2008.
- Roper SD. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Semin Cell Dev Biol* 24:71, 2013.
- Smith DV, Margolskee RF. Making sense of taste. *Sci Am* 284:32, 2001.
- Tizzano M, Finger TE. Chemosensors in the nose: guardians of the airways. *Physiology (Bethesda)* 28:51, 2013.
- Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ. Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell* 16:139:234, 2009.

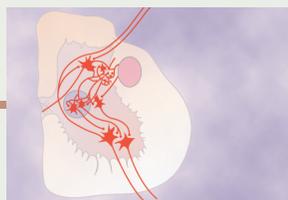


XI

ЧАСТЬ

Нервная система: В. Нейрофизиология двигательных и интегративных функций

55	Двигательные функции спинного мозга и спинальные рефлексy
56	Роль коры полушарий большого мозга и ствола мозга в регуляции двигательных функций
57	Участие мозжечка и базальных ганглиев в регуляции двигательных функций
58	Кора полушарий большого мозга, интеллектуальные функции мозга, обучение и память
59	Поведенческие и мотивационные механизмы мозга, лимбическая система и гипоталамус
60	Состояния мозговой активности: сон, мозговые волны, эпилепсия, психозы и деменция
61	Вегетативная нервная система и мозговое вещество надпочечников
62	Мозговой кровоток, спинномозговая жидкость и метаболизм головного мозга



Двигательные функции спинного мозга и спинальные рефлексy

Интеграция сенсорной информации происходит на всех уровнях нервной системы, позволяя осуществлять соответствующие моторные реакции сначала на уровне спинного мозга с его относительно простыми мышечными рефлексами, затем на уровне ствола мозга, где формируются более сложные реакции, и, наконец, на уровне головного мозга, отвечающего за сложнейшие двигательные навыки.

В этой главе обсуждается регуляция двигательных функций на уровне спинного мозга. Без особых нейрональных контуров спинного мозга даже наиболее сложные системы двигательного контроля головного мозга не могли бы вызывать целенаправленных движений. Например, в головном мозге нет нейронального контура для специфических движений ног вперед-назад, необходимых для шагания. Зато такой контур есть в спинном мозге, а головной мозг просто посылает *командные сигналы* в спинной мозг, чтобы инициировать процесс шагания.

Однако не следует преуменьшать роль головного мозга, поскольку он обеспечивает регуляцию последовательности двигательной активности спинного мозга (например, способствует поворотам тела, когда его нужно наклонить вперед при ускорении движения или изменить положение для перехода от ходьбы к прыжкам), а также постоянно контролирует и регулирует равновесие. И все это осуществляется через *аналитические* и *командные сигналы*, генерируемые в головном мозге. В реализации перечисленных функций участвует множество нейрональных контуров спинного мозга, являющихся объектами команд. Данные контуры обеспечивают непосредственное управление практически всеми мышцами.

ОРГАНИЗАЦИЯ СПИННОГО МОЗГА ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Центральной частью всех спинальных рефлексов является серое вещество спинного мозга. На **рис. 55–1** показана типичная организация серого вещества спинного мозга на уровне одиночного сегмента. Практически все сенсорные сигналы входят в спинной мозг через его *чувствитель-*

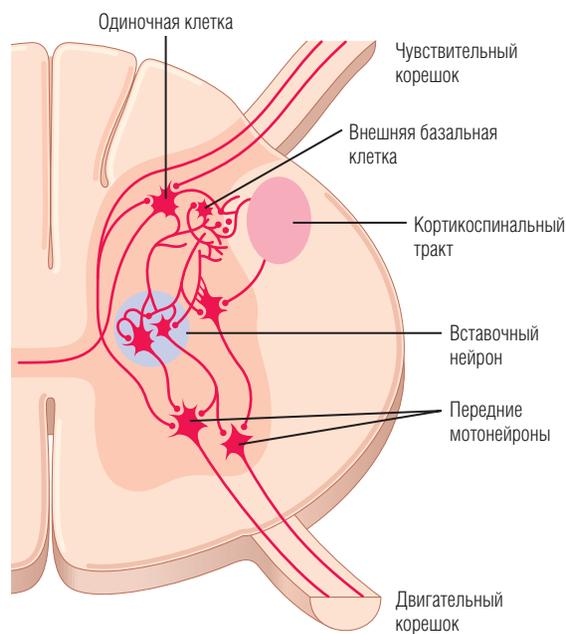


Рис. 55–1

Связи периферических чувствительных и кортикоспинальных волокон со вставочными нейронами и передними мотонейронами спинного мозга

ные (задние, или дорсальные) корешки. После входа каждое чувствительное волокно посылает сигналы по двум путям: (1) одна ветвь почти сразу заканчивается в сером веществе спинного мозга и участвует в осуществлении сегментарных спинальных рефлексов или других локальных реакций; (2) другая ветвь идет к высшим уровням нервной системы, проводя сигналы к вышерасположенным сегментам спинного мозга, стволу мозга или к коре полушарий большого мозга.

В сером веществе каждого сегмента спинного мозга (на уровне спинального нерва) есть несколько миллионов нейронов. Помимо сенсорных релейных (переключающих) нейронов (см. главы 48, 49) существуют два других типа нейронов: (1) передние мотонейроны; (2) вставочные нейроны.

Передние мотонейроны. В сером веществе передних рогов каждого сегмента спинного мозга расположено несколько тысяч нейронов, которые на 50–100% крупнее большинства других нейронов. Это передние мотонейроны (рис. 55–2). Аксоны этих мотонейронов выходят из спинного мозга через передние корешки и непосредственно иннервируют волокна скелетных мышц. Существует два типа передних нейронов: α -мотонейроны и γ -мотонейроны.

Альфа-мотонейроны. α -Мотонейроны дают начало крупным двигательным нервным волокнам типа А α (средний диаметр 14 мкм). После вхождения в скелетную мышцу эти волокна много-

кратно ветвятся, иннервируя крупные мышечные волокна. Стимуляция одиночного α -волокна возбуждает от трех до нескольких сотен волокон скелетных мышц, которые вместе с иннервирующим их мотонейроном составляют так называемую моторную единицу. Передача нервных импульсов к скелетной мышце и стимуляция мышечных волокон моторных единиц обсуждались в главах 6 и 7.

Гамма-мотонейроны. Наряду с α -мотонейронами, стимуляция которых ведет к сокращению волокон скелетных мышц, в передних рогах спинного мозга локализируются значительно более мелкие γ -мотонейроны, которых примерно в 2 раза меньше. γ -Мотонейроны передают импульсы по более тонким двигательным нервным волокнам типа А γ (средний диаметр 5 мкм). Они иннервируют особые волокна скелетных мышц, называемые интрафузальными мышечными волокнами, которые показаны на рис. 55–2 и 55–3. Данные волокна составляют центральную часть мышечных веретен, участвующих в регуляции мышечного тонуса (см. далее).

Вставочные нейроны. Вставочные нейроны есть во всех областях серого вещества спинного мозга, в задних и передних рогах, а также в промежутке между ними, как показано на рис. 55–1. Этих клеток примерно в 30 раз больше, чем передних мотонейронов. Вставочные нейроны — небольшие по размеру и очень возбудимы, часто проявляют спонтанную активность и способны генерировать до 1500 имп/сек. Они имеют многочисленные связи друг с другом, а многие также синаптически связаны непосредственно с передними мотонейронами, как видно на рис. 55–1. Взаимосвязи между вставочными нейронами и передними мотонейронами отвечают за боль-

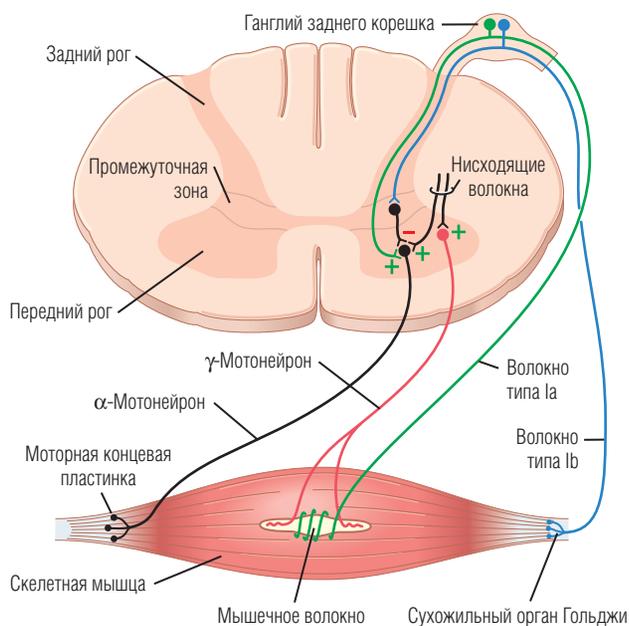


Рис. 55–2

Периферические чувствительные волокна и передние мотонейроны, иннервирующие скелетную мышцу

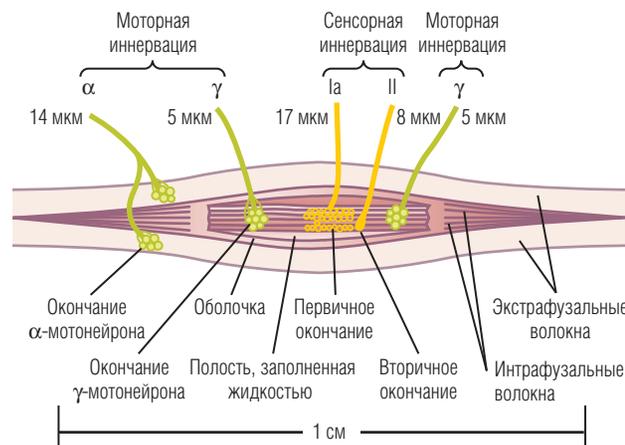


Рис. 55–3

Мышечное веретено, его связи с крупными экстрафузальными мышечными волокнами. Обратите внимание также на моторную и сенсорную иннервации мышечного веретена

шинство интегративных функций спинного мозга (см. далее).

По существу весь набор разных нейрональных контуров, приведенных в **главе 47**, обнаруживается в пределах пула вставочных нейронов спинного мозга, включая *дивергирующие, конвергирующие, ритмически разряжающиеся* и другие типы контуров. В этой главе описаны способы включения различных нейрональных контуров в выполнение спинным мозгом специфических рефлекторных реакций.

Лишь немногие сенсорные сигналы, входящие в спинной мозг по спинальным нервам или нисходящие из головного мозга, достигают непосредственно передних мотонейронов. Почти все сигналы проводятся сначала через вставочные нейроны, где обрабатываются соответствующим образом. На **рис. 55–1** видно, что кортикоспинальный тракт заканчивается почти полностью на спинальных вставочных нейронах, где сигналы от данного тракта объединяются с сигналами от других спинальных трактов либо спинальных нервов, прежде чем конвергируют на передних мотонейронах, регулируя функцию мышц.

Клетки Реншоу проводят тормозные сигналы к окружающим мотонейронам. В передних рогах спинного мозга есть значительное количество небольших нейронов, называемых *клетками Реншоу*, тесно связанных с мотонейронами. Как только аксон переднего мотонейрона покидает тело клетки, его коллатерали идут к прилежащим клеткам Реншоу. Это *тормозные клетки*, проводящие тормозные сигналы к окружающим мотонейронам. Таким образом, стимуляция каждого мотонейрона ведет к торможению прилежащих мотонейронов. Этот эффект, называемый *латеральным торможением*, чрезвычайно важен. Двигательная система использует латеральное торможение для фокусировки, т.е. «обострения» ее сигналов подобно тому, как этот принцип использует сенсорная система для проведения первичного сигнала в желаемом направлении без ослабления, одновременно подавляя тенденцию сигналов к латеральному распространению.

Множественные межсегментарные связи спинного мозга и проприоспинальные волокна. Более 50% восходящих и нисходящих нервных волокон спинного мозга являются *проприоспинальными волокнами*. Они проходят от одного сегмента спинного мозга к другому. Кроме того, когда чувствительные волокна входят в спинной мозг по его задним корешкам, волокна разветвляются, и ветви идут вверх и вниз вдоль спинного мозга. Некоторые из них проводят сигналы лишь к одному или двум сегментам, тогда как другие проводят сигналы ко многим сегментам. Эти восходящие и нисходящие проприоспинальные волокна обеспечивают пути для мультисегментарных рефлексов, изложенных в этой главе далее, включая рефлексы, координирующие одновременные движения передних и задних конечностей.

МЫШЕЧНЫЕ ВЕРЕТЕНА И СУХОЖИЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ГОЛЬДЖИ

Для надлежащей регуляции мышечной функции необходимо не только возбуждение мышцы мотонейронами передних рогов спинного мозга. Нужна еще постоянная информация по механизму обратной связи между мышцей и спинным мозгом о функциональном состоянии каждой мышцы в конкретный момент: длине мышцы, ее напряжении, скорости изменения длины и напряжения в каждое мгновение. Эту информацию обеспечивают два особых типа рецепторов в мышцах и их сухожилиях: (1) *мышечные веретена*, которые распределены по всему протяжении брюшка мышцы и посылают информацию в нервную систему о длине мышцы или скорости ее изменения (см. **рис. 55–2**); (2) *сухожильные органы Гольджи*, локализующиеся в сухожилиях мышц и проводящие информацию о напряжении сухожилия или скорости его изменения (см. **рис. 55–2, 55–8**).

Сигналы от данных рецепторов почти полностью предназначены для регуляции сократительной функции «своей» мышцы. Сигналы действуют практически на подсознательном уровне, но при этом передают громадное количество информации не только к спинному мозгу, но и к мозжечку и даже к коре полушарий большого мозга, помогая каждому из этих отделов нервной системы осуществлять регуляцию мышечных сокращений.

РЕЦЕПТОРНАЯ ФУНКЦИЯ МЫШЕЧНОГО ВЕРЕТЕНА

Структура и моторная иннервация мышечного веретена. Организация мышечного веретена представлена на **рис. 55–3**. Каждое веретено имеет длину 3–10 мм и состоит из 3–12 очень маленьких, заостренных на концах *интрафузальных мышечных волокон*, которые *прикрепляются к гликокаликсу* окружающих крупных *экстрафузальных волокон* скелетной мышцы.

Интрафузальное мышечное волокно — очень маленькое поперечнополосатое волокно. Однако центральная часть каждого такого волокна практически не содержит актиновых и миозиновых филаментов. Следовательно, при сокращении концов волокна его центральная часть не сокращается. Вместо этого она функционирует как сенсорный рецептор, что обсуждается далее. Способные сокращаться концевые части интрафузальных волокон возбуждаются тонкими *двигательными нервными волокнами типа A γ* , которые являются аксонами γ -мотонейронов передних рогов спинного мозга, описанных ранее.

Эти волокна также называют *эфферентными γ -волоконнами* в отличие от крупных *эфферентных α -волокон* (нервные волокна типа A α), иннервирующих экстрафузальные волокна скелетных мышц.

Сенсорная иннервация мышечного веретена. Рецепторной частью мышечного веретена является его центральная часть. В этой области интрафузальные мышечные волокна не имеют миозиновых и актиновых сократительных элементов. Как видно на **рис. 55–3** и **55–4**, чувствительные волокна исходят из этой области и стимулируются растяжением средней части веретена.

Легко понять, что рецептор мышечного веретена может возбуждаться двумя путями.

1. Удлинение всей мышцы растягивает среднюю часть веретена и, следовательно, возбуждает рецептор.
2. Даже если длина всей мышцы не изменяется, сокращение конечных частей интрафузальных волокон веретена растягивает его среднюю часть и таким образом возбуждает рецептор.

В центральной рецепторной части мышечного веретена есть два типа сенсорных окончаний: *первичное афферентное* и *вторичное афферентное*.

Первичное афферентное сенсорное окончание. Центральную часть рецепторной области каждого интрафузального волокна окружает толстое чувствительное нервное волокно, формирующее *первичное афферентное*, или *аннулоspirальное, сенсорное окончание*. Это нервное волокно типа Ia со средним диаметром 17 мкм проводит сенсорные сигналы к спинному мозгу со скоростью 70–120 м/сек — самой высокой скоростью для нервных волокон нашего организма.

Вторичное афферентное сенсорное окончание. Как видно на **рис. 55–3** и **55–4**, рецепторная область ин-

нервируется обычно одним, лишь иногда двумя более мелкими чувствительными нервными волокнами типа II со средним диаметром 8 мкм, расположенными с одной или обеих сторон первичного афферентного сенсорного окончания. Окончание такого нервного волокна называют *вторичным афферентным сенсорным окончанием*. Иногда оно окружает интрафузальные волокна так же, как это делают волокна типа Ia, но часто разветвляются подобно кусту.

Волокна с ядерной сумкой и ядерной цепочкой. Внутри мышечного веретена различают два типа интрафузальных волокон: (1) *волокна с ядерной сумкой* (1–3 в каждом веретене), в центральной части рецепторной области которых несколько ядер мышечного волокна собраны вместе (см. **рис. 55–4**); (2) *волокна с ядерной цепочкой* (3–9 в каждом веретене), которые в 2 раза меньше в диаметре и вдвое короче волокон с ядерной сумкой, а ядра распределены в виде цепочки по всей рецепторной области. Первичное афферентное сенсорное окончание (нервное волокно диаметром 17 мкм) возбуждается интрафузальными волокнами и с ядерной сумкой, и с ядерной цепочкой. Вторичное афферентное сенсорное окончание (нервное волокно диаметром 8 мкм) возбуждается, как правило, волокнами с ядерной цепочкой (см. **рис. 55–4**).

Реакция первичного и вторичного афферентных сенсорных окончаний на медленное изменение длины рецепторной части мышечного веретена — статический ответ. Когда рецепторная часть мышечного веретена растягивается *медленно*, количество импульсов, передаваемых от первичных и вторичных афферентных сенсорных окончаний, растет пропорционально степени растяжения, и окончания продолжают передавать эти импульсы в течение нескольких минут. Такой эффект называют *статическим ответом* мышечного веретена. Итак, если мышечное веретено остается растянутым, и первичные, и вторичные афферентные сенсорные окончания продолжают передавать сигналы в течение нескольких минут.

Реакция первичного афферентного сенсорного окончания на быстрое изменение длины рецепторной части мышечного веретена — динамический ответ. Когда длина рецепторной части мышечного веретена изменяется внезапно, первичное афферентное сенсорное окончание (но не вторичное) стимулируется особенно мощно. Такое возбуждение первичного афферентного сенсорного окончания называют *динамическим ответом*, что означает чрезвычайно активную реакцию окончания на *скорость изменения длины*. Даже когда длина рецепторной части мышечного веретена увеличивается только на долю микрометра в течение доли секунды, первичный рецептор передает огромное коли-

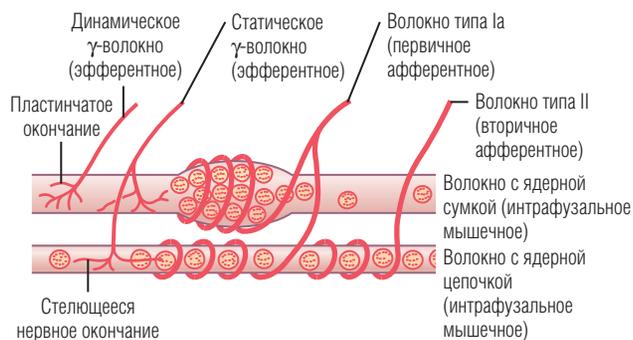


Рис. 55–4

Детали связей с нервной системой волокон с ядерной сумкой и волокон с ядерной цепочкой [Stein RB. Peripheral control of movement. Physiol Rev 54:225, 1974]

чество дополнительных импульсов по чувствительным нервным волокнам диаметром 17 мкм, однако *только до тех пор, пока длина действительно увеличивается*. Как только увеличение длины прекращается, дополнительный прирост импульсного разряда возвращается к более низкому уровню, чем статический разряд, все еще присутствующий в ответе. И наоборот, при укорочении веретена происходит прямо противоположное изменение сигнала.

Таким образом, первичное афферентное сенсорное окончание посылает чрезвычайно сильные сигналы, положительные или отрицательные, к спинному мозгу, информируя его о любом изменении длины мышечного веретена.

Регуляция интенсивности статических и динамических ответов двигательными нервными гамма-волокнами.

Двигательные нервные γ -волокна к мышечному веретену можно разделить на два типа: γ -динамические (γ_d) и γ -статические (γ_s). Первые из них возбуждают главным образом интрафузальные волокна с ядерной сумкой, а вторые возбуждают в основном интрафузальные волокна с ядерной цепочкой. Когда волокна γ_d возбуждают волокна с ядерной сумкой, динамический ответ веретена чрезвычайно усиливается, но статический ответ почти не меняется. Наоборот, стимуляция волокон γ_s , возбуждающих мышечные волокна с ядерной цепочкой, усиливает статический ответ, оказывая лишь незначительное влияние на динамический ответ. Следующие разделы главы иллюстрируют, что эти два типа ответов мышечных веретен важны для разных типов мышечного контроля.

Непрерывный разряд мышечных веретен при нормальных условиях. В норме, особенно на фоне некоторого возбуждения эфферентных γ -волокон, в чувствительных нервных волокнах мышечных веретен постоянно возникают импульсы. Растяжение мышечных веретен увеличивает частоту импульсов, тогда как укорочение веретен снижает ее. Таким образом, веретена могут посылать к спинному мозгу *положительные сигналы*, т.е. увеличенное количество импульсов, свидетельствующее о растяжении мышцы, или *отрицательные сигналы*, т.е. уменьшенное количество импульсов, указывающее на отсутствие растяжения мышцы.

РЕФЛЕКС РАСТЯЖЕНИЯ МЫШЦЫ

Самым простым проявлением функции мышечных веретен является *рефлекс растяжения мышцы*. Всякий раз, когда мышца внезапно растягивается, возбуждение мышечных веретен приводит к рефлекторному сокращению крупных мышечных волокон растянутой мышцы и тесно связанных с ней мышц-синергистов.

Нейрональный контур рефлекса растяжения мышцы. На рис. 55–5 изображен основной контур рефлекса растяжения мышцы. Видно, что проприоцептивное нервное волокно типа Ia, исходящее от мышечного веретена, входит в задний корешок спинного мозга. Затем ветвь этого волокна идет непосредственно к переднему рогу серого вещества спинного мозга и синаптически связывается с передними мотонейронами, которые посылают двигательные нервные волокна к той же мышце, от которой исходят волокна мышечных веретен. Таким образом, существует *моносинаптический путь*, позволяющий рефлекторному сигналу вернуться назад к мышце с кратчайшей задержкой во времени после возбуждения веретена. Большинство волокон типа II от мышечных веретен заканчиваются на множестве вставочных нейронов серого вещества, и их аксоны проводят сигналы к передним мотонейронам с задержкой или выполняют другие функции.

Динамический и статический рефлексы растяжения мышцы.

Рефлекс растяжения мышцы подразделяют на динамический и статический. *Динамический рефлекс растяжения мышцы* возбуждается мощными динамическими сигналами, возникающими в первичных афферентных сенсорных окончаниях мышечных веретен при быстром растяжении мышцы или прекращении растяжения. Следовательно, когда мышца внезапно растягивается или укорачивается, к спинному мозгу передается интенсивный сигнал, который вызывает незамедлительное мощное рефлекторное сокращение (или уменьшение сокращения) той же мышцы, в которой сигнал возник. Таким образом, функцией динамического рефлекса растяже-

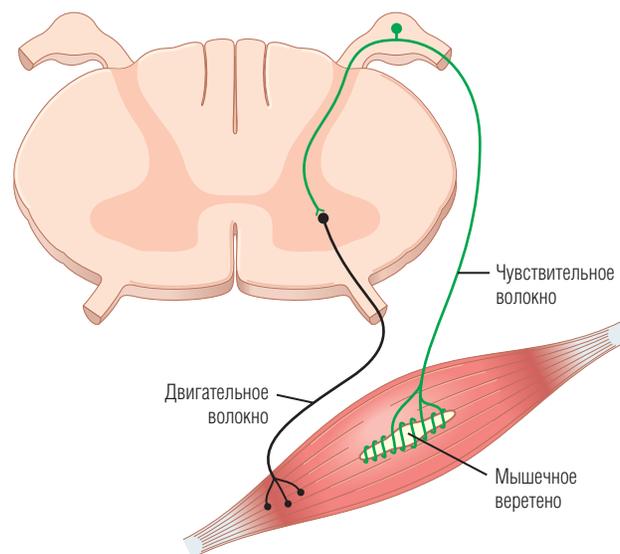


Рис. 55–5

Нейрональный контур рефлекса растяжения мышцы

ния мышцы является противодействие внезапным изменениям ее длины.

Динамический рефлекс растяжения мышцы прекращается в пределах доли секунды после того, как мышца растянулась (или укоротилась) до ее новой длины, но после этого в течение длительного времени продолжается более слабый *статический рефлекс растяжения мышцы*. Он возбуждается постоянными сигналами статических рецепторов, передаваемыми первичными и вторичными афферентными сенсорными окончаниями.

Значение статического рефлекса растяжения мышцы заключается в том, что он поддерживает относительно стабильную степень мышечного сокращения, за исключением случаев, когда нервная система человека почему-либо желает другого.

Демпфирующая функция динамического и статического рефлексов растяжения мышцы. Очень важная функция рефлекса растяжения мышцы — способность предупреждать *осцилляции* (судорожные подергивания) при движениях, что называют *демпфирующей*, или *сглаживающей*, функцией.

Интенсивность сигналов, которые передаются от спинного мозга к мышце, часто непостоянна: то возрастает в течение миллисекунд, то снижается. Если аппарат веретен функционирует недостаточно, мышечное сокращение в ходе такого сигнала становится толчкообразным (рис. 55–6). Кривая А отражает нормальный рефлекс мышечных веретен возбужденной мышцы при небольшой (8 сигналов в секунду) частоте стимуляции двигательного нерва, иннервирующей мышцу: кривая относительно ровная. Кривая Б иллюстрирует отсутствие гладкого мышечного

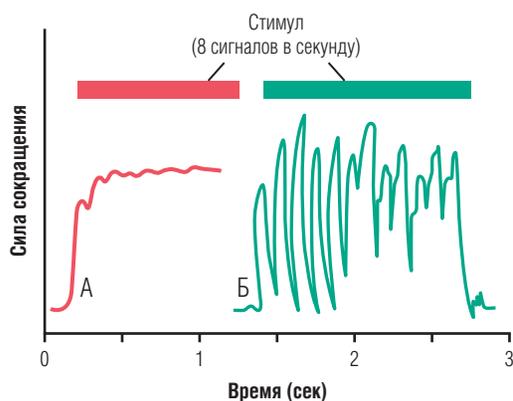


Рис. 55–6

сокращение мышцы, вызываемое сигналами из спинного мозга. Кривая А — нормальная мышца, кривая Б — мышца, у которой мышечные веретена денервированы путем перерезки задних корешков спинного мозга за 3 мес до эксперимента. Кривая А отражает сглаживающее действие рефлекса мышечных веретен [Creed RS, et al. Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932]

сокращения при такой частоте у животного, у которого чувствительные нервы от мышечных веретен были перерезаны за 3 мес до эксперимента. Таким образом, кривая А демонстрирует возможность демпфирующей функции сглаживать мышечные сокращения даже при наличии прерывистых первичных входных сигналов к мышечной системе. Этот эффект также называют *усреднением сигнала*.

РОЛЬ МЫШЕЧНЫХ ВЕРЕТЕН В ПРОИЗВОЛЬНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Важность эфферентных γ -волокон подчеркивает тот факт, что 31% всех двигательных нервных волокон к мышцам представлен тонкими эфферентными волокнами типа А γ , а не толстыми двигательными волокнами типа А α . Когда сигналы передаются от моторной зоны или от любой другой области головного мозга к α -мотонейронам, в большинстве случаев одновременно стимулируются и γ -мотонейроны, что называют *коактивацией*. Это ведет к одновременному сокращению экстрафузальных волокон скелетных мышц и интрафузальных волокон мышечных веретен.

Сокращение интрафузальных мышечных волокон одновременно с крупными мышечными волокнами скелетных мышц имеет двойное значение. Во-первых, удерживает длину рецепторной части мышечного веретена от изменений во время сокращения всей мышцы (т.е. коактивация сдерживает противодействие рефлекса мышечных веретен мышечному сокращению). Во-вторых, сохраняет демпфирующую функцию мышечного веретена независимой от любых изменений длины мышцы. Например, если бы мышечное веретено не сокращалось и не расслаблялось вместе с крупными мышечными волокнами, рецепторная часть мышечного веретена была бы слишком свободной, то перерастянутой, что не соответствует оптимальным условиям для функции мышечного веретена.

Области головного мозга, регулирующие систему эфферентных гамма-волокон

Система эфферентных γ -волокон возбуждается непосредственно сигналами из *бульборетикулярной облегчающей* области ствола мозга и опосредованно — импульсами, передаваемыми в бульборетикулярную область от: (1) *мозжечка*; (2) *базальных ганглиев*; (3) *коры полушарий большого мозга*.

О точных механизмах контроля системы эфферентных γ -волокон пока известно мало. Однако поскольку бульборетикулярная облегчающая область связана прежде всего с сокращениями антигравитационных мышц (а эти мышцы

имеют очень высокую плотность мышечных веретен), считают, что особое значение система эфферентных γ -волокон имеет для демпфирования движений разных частей тела во время ходьбы и бега.

Система мышечных веретен стабилизирует положение тела во время напряженной деятельности. Одной из наиболее важных функций системы мышечных веретен является стабилизация положения тела во время напряженной мышечной деятельности. Для выполнения этой функции бульборетикулярная облегчающая область и связанные с ней области ствола мозга передают возбуждающие сигналы через γ -волокна к интрафузальным мышечным волокнам. Это укорачивает концы веретен и растягивает их центральные рецепторные области, усиливая сенсорный сигнал. Однако если веретена одновременно активируются в скелетных мышцах, расположенных по обе стороны каждого сустава, рефлекторное возбуждение этих мышц также возрастает, обеспечивая в окружении сустава сильное напряжение мышц, противодействующих друг другу. В результате положение сустава становится очень устойчивым, и любой силе, которая пытается его нарушить, противодействуют чрезвычайно чувствительные рефлексы растяжения, действующие с обеих сторон сустава.

Каждый раз, когда человек должен выполнять мышечную работу, которая требует точной регулировки положения тела, возбуждение соответствующих мышечных веретен сигналами из бульборетикулярной облегчающей области ствола мозга стабилизирует положение основных суставов. Эта стабилизация очень помогает выполнению дополнительных тонких произвольных движений (пальцами или другими частями тела), необходимых для сложных двигательных манипуляций.

Клиническое использование рефлекса растяжения мышцы

При клиническом обследовании пациента врач проверяет рефлекс растяжения мышцы с целью определения степени фоновой, или «тонического», возбуждения, передаваемого из головного мозга к спинному.

Коленный и другие мышечные рефлексы. Для оценки рефлекса растяжения мышцы обычно возбуждают коленный и другие мышечные рефлексы. Для вызова коленного рефлекса ударяют неврологическим молоточком по сухожилию надколенника; это мгновенно растягивает четырехглавую мышцу бедра, в результате нижняя конечность дергается вперед (динамический рефлекс растяжения мышцы). На **рис. 55–7** представлена миограмма четырехглавой мышцы бедра, зарегистрированная во время коленного рефлекса.

Подобные рефлексы можно получить почти от любой мышцы тела при ударе либо по ее су-

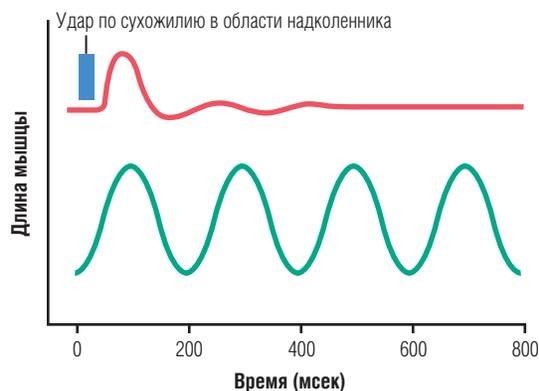


Рис. 55–7

Миограммы четырехглавой мышцы бедра во время развития коленного рефлекса (красная кривая) и икроножной мышцы во время клонуса лодыжки (зеленая кривая)

хожилию, либо по брюшку мышцы. Другими словами, для динамического рефлекса растяжения мышцы достаточно внезапного растяжения мышечных веретен.

Неврологи используют мышечные рефлексы для оценки степени облегчения спинномозговых центров. Когда большое количество облегчающих импульсов передается от верхних регионов центральной нервной системы в спинной мозг, мышечные рефлексы значительно усилены. И наоборот, если облегчающие импульсы подавлены или не действуют, мышечные рефлексы заметно ослаблены либо отсутствуют. Мышечные рефлексы чаще всего используют для определения наличия или отсутствия спастичности мышц при поражениях моторной зоны или заболеваний, возбуждающих облегчающую бульборетикулярную область ствола мозга. Обычно обширные поражения моторной зоны коры полушарий большого мозга (особенно поражения, связанные с инсультами или опухолями мозга) в отличие от поражений расположенных ниже регуляторных областей моторной зоны сопровождаются чрезмерно усиленными мышечными рефлексами на противоположной стороне тела.

Клонус. При определенных условиях мышечные рефлексы могут осциллировать. Этот феномен называют *клонусом* (см. нижнюю миограмму на **рис. 55–7**). Осцилляцию легче всего объяснить на примере клонуса лодыжки.

Если человек, стоящий на кончиках пальцев ног (на цыпочках), внезапно встает на всю стопу, растягивая икроножную мышцу, импульсы от мышечных веретен передаются в спинной мозг. При этом растянутая мышца рефлекторно возбуждается и снова поднимает тело. Через долю секунды рефлекторное сокращение мышцы прекращается, и тело «падает» на стопу опять, таким образом растягивая веретена второй раз. Снова динамический рефлекс растяжения мышцы поднимает тело, однако он также прекращается через долю секунды, и тело падает снова, начиная новый цикл. Часто рефлекс растяжения икронож-

ной мышцы продолжает осциллировать в течение длительного времени. Это и есть клонус.

Клонус обычно развивается только в том случае, когда рефлекс растяжения мышцы сильно сенсibilизирован облегчающими импульсами из головного мозга. Например, у децеребрированного животного, у которого рефлекс растяжения сильно облегчен, клонус развивается легко. Для определения степени облегчения спинного мозга неврологи тестируют пациента на клонус путем внезапного растяжения мышцы и использования постоянно растягивающей мышцу силы. Если клонус развивается, степень облегчения, несомненно, высокая.

РЕФЛЕКС СУХОЖИЛЬНОГО ОРГАНА ГОЛЬДЖИ

Сухожильный орган Гольджи помогает регулировать напряжение мышцы. Сухожильный орган Гольджи представляет собой заключенный в капсулу сенсорный рецептор, через который проходят волокна мышечного сухожилия (рис. 55–8). С каждым сухожильным органом Гольджи обычно связаны примерно 10–15 мышечных волокон. Рецептор стимулируется, когда этот небольшой пучок мышечных волокон «напрягается» при сокращении или растяжении мышцы. Таким образом, основное отличие в возбуждении сухо-

жильного органа Гольджи и мышечного веретена заключается в том, что *веретено определяет длину мышцы и изменение длины мышцы, тогда как сухожильный орган Гольджи определяет напряжение мышцы*, которое изменяет собственное напряжение рецептора.

Сухожильный орган Гольджи, как и первичный рецептор мышечного веретена, имеет рефлексы, называемые *динамическим* и *статическим ответами*. Сухожильный орган Гольджи интенсивно реагирует в случае внезапного увеличения напряжения мышцы (динамический ответ) с последующим снижением активности за долю секунды до низкого уровня устойчивой импульсации, почти прямо пропорционального напряжению мышцы (статический ответ). Таким образом, рецепторы сухожильного органа Гольджи обеспечивают нервную систему непрерывной информацией о степени напряжения любого небольшого сегмента каждой мышцы.

Передача импульсов от сухожильного органа Гольджи в центральную нервную систему. Импульсы от сухожильного органа Гольджи передаются по крупным быстропроводящим нервным волокнам типа Ib со средним диаметром 16 мкм, который только немного меньше диаметра волокон от первичных афферентных сенсорных окончаний мышечного веретена. Как и волокна от афферентных сенсорных окончаний мышечного веретена, быстропроводящие нервные волокна типа Ib передают сигналы в локальные области спинного мозга, а также, после синаптического переключения в заднем роге, через пути длинных волокон (например, спиноцеребеллярные тракты) в мозжечок, а через другие тракты — к коре полушарий большого мозга. Местный сигнал в спинном мозге возбуждает одиночный тормозной вставочный нейрон, который тормозит передний мотонейрон. Этот локальный контур непосредственно тормозит конкретную мышцу, не затрагивая прилежащие к ней мышцы. Связь между сигналами к головному мозгу, функцией мозжечка и других отделов головного мозга, участвующих в регуляции мышечной деятельности, изложена в главе 57.

Рефлекс сухожильного органа Гольджи предупреждает чрезмерное напряжение мышцы. Когда рецепторы сухожильного органа Гольджи стимулируются при увеличении напряжения связанной с ними мышцы, сигналы передаются к спинному мозгу, вызывая рефлекторный ответ соответствующей мышцы. Этот рефлекс полностью *тормозной* и обеспечивает работу механизма *отрицательной обратной связи*, который предотвращает слишком сильное напряжение мышцы.

Когда напряжение мышцы и, соответственно, сухожилия становится чрезмерным, мощное тормозное влияние сухожильного органа

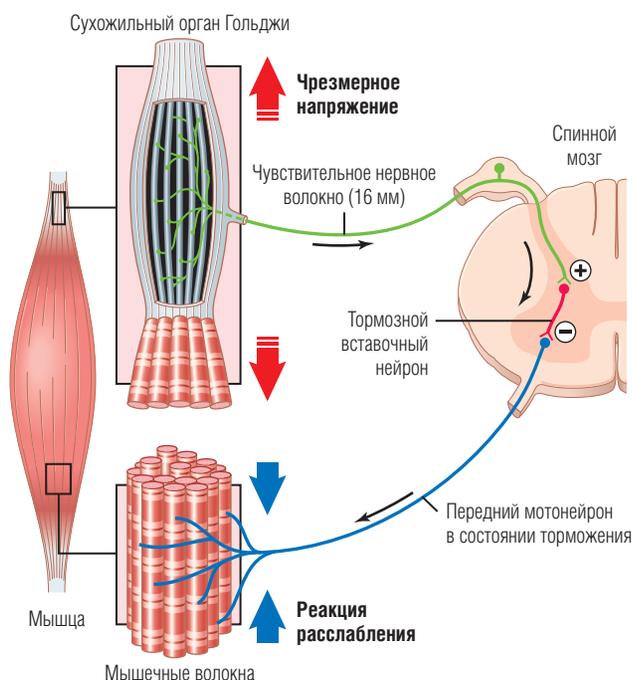


Рис. 55–8

Рефлекс сухожильного органа Гольджи. Чрезмерное напряжение мышцы стимулирует сенсорные рецепторы сухожильного органа Гольджи. Сигналы от рецепторов передаются по чувствительным нервным волокнам, которые в спинном мозге возбуждают тормозной вставочный нейрон, тормозящий активность переднего мотонейрона, что ведет к расслаблению мышцы и защищает ее от чрезмерного напряжения

Гольджи может вызвать внезапную реакцию спинного мозга, которая приведет к мгновенному расслаблению всей мышцы. Такой эффект называют *реакцией удлинения*. Этот защитный механизм, по-видимому, предупреждает разрыв мышцы или отрыв сухожилия от места его прикрепления к кости.

Участие сухожильного органа Гольджи в выравнивании силы сокращения мышечных волокон. Другой вероятной функцией сухожильного органа Гольджи является выравнивание силы сокращения отдельных мышечных волокон: избыточно напряженные волокна тормозятся, а слабо напряженные волокна возбуждаются сильнее. Это равномерно распределяет нагрузку по всем волокнам и предупреждает повреждение изолированных участков мышцы, где небольшому количеству волокон грозит перерастяжение.

Функция мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи в регуляции двигательной активности высшими уровнями головного мозга. До сих пор подчеркивалось функциональное значение мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи в спинномозговой регуляции двигательной функции, но эти два сенсорных органа также информируют центры двигательного контроля в головном мозге о мгновенных изменениях, происходящих в мышцах. Например, задние спиномозжечковые тракты передают немедленную информацию и от мышечных веретен, и от сухожильных органов Гольджи непосредственно к мозжечку со скоростью, достигающей 120 м/сек, — самой большой скоростью проведения в любом отделе головного или спинного мозга. Дополнительные пути проводят ту же информацию в ретикулярные области ствола мозга и в меньшей степени — непосредственно к моторной зоне коры полушарий большого мозга. Как обсуждается в главах 56 и 57, информация от мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи является решающей для регуляции механизмом обратной связи моторных сигналов, исходящих от всех этих областей.

СГИБАТЕЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС И РЕФЛЕКС ОТДЕРГИВАНИЯ

У спинального или децеребрированного животного практически при любой стимуляции кожи конечности происходит сокращение мышц-сгибателей, что ведет к отдергиванию этой конечности от раздражающего объекта. Это называют *сгибательным рефлексом*.

Особенно мощный сгибательный рефлекс в его классической форме возникает при стимуляции болевых рецепторов, например при уколе булавкой, действии горячего предмета или при

ранении, в связи с чем рефлекс также называют *ноцицептивным рефлексом* и *болевым рефлексом*. Стимуляция рецепторов прикосновения тоже может вызвать сгибательный рефлекс, но более слабый и менее продолжительный.

Если болевому воздействию подвергнется не конечность, а какая-либо другая часть тела, она тоже *отдернется от стимула*, однако рефлекс может не ограничиться вовлечением мышц-сгибателей, хотя в основе лежит тот же рефлекс. В связи с этим многие проявления такого рефлекса в различных областях тела называют *рефлексом отдергивания*.

Нервный механизм сгибательного рефлекса. В левой части рис. 55–9 показаны нервные пути сгибательного рефлекса, когда болевой стимул действует на руку. В результате возбуждаются мышцы-сгибатели плеча, при сокращении которых происходит отдергивание кисти от стимула.

Пути для возбуждения сгибательного рефлекса идут не прямо к передним мотонейронам, а сначала подходят к пулу вставочных нейронов спинного мозга и лишь потом — к мотонейронам. Самый короткий контур представляет собой трех- или четырехнейронный путь. Однако

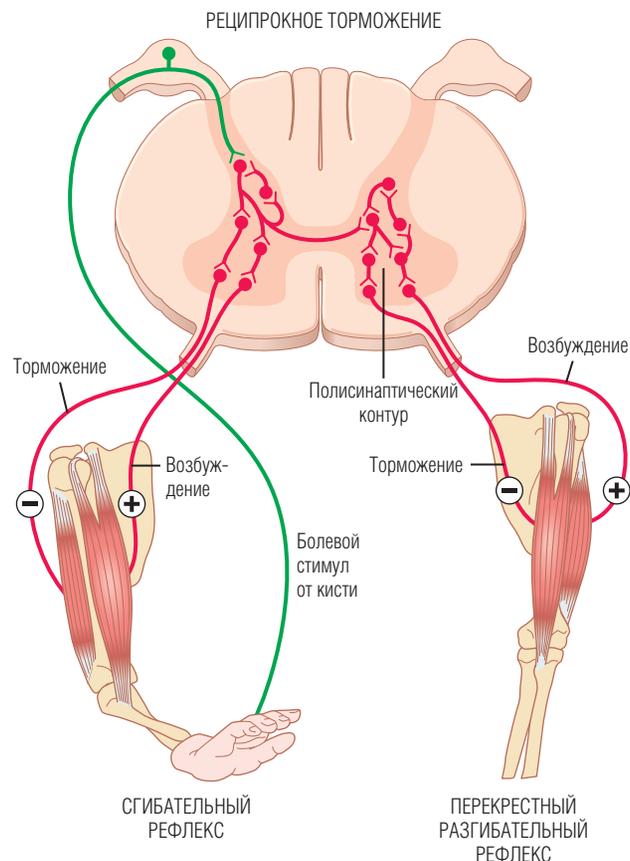


Рис. 55–9

Сгибательный рефлекс, перекрестный разгибательный рефлекс и реципрокное торможение

большинство сигналов проходят через большее количество нейронов и вовлекают следующие основные контуры: (1) *дивергирующие контуры*, которые способствуют распространению рефлекса на мышцы, необходимые для отдергивания; (2) контуры, тормозящие мышцы-антагонисты (*контуры реципрокного торможения*); (3) контуры для вызова *последствия*, которое продолжается доли секунды после прекращения действия стимула.

На **рис. 55–10** представлена типичная миограмма, зарегистрированная от мышцы-сгибателя во время сгибательного рефлекса. Он появляется в пределах нескольких миллисекунд после начала стимуляции болевого нерва. Затем в последующие несколько секунд сгибательный рефлекс начинает *утомляться*, что характерно для всех сложных интегративных рефлексов спинного мозга. После прекращения действия стимула кривая сокращения мышцы возвращается к основной линии, но из-за последствия это происходит через миллисекунды. Длительность последствия зависит от интенсивности сенсорного стимула, вызвавшего рефлекс; слабый тактильный стимул практически не вызывает последствия, однако в ответ на сильный болевой стимул последствие может продолжаться секунду или более.

Последствие, наблюдаемое при сгибательном рефлексе, почти наверняка связано с функцией обоих типов контуров с длительным разрядом на выходе (**см. главу 47**).

Электрофизиологические исследования показывают, что начальная часть последствия, продолжающаяся 6–8 мсек, является результатом повторных импульсных разрядов самих возбужденных вставочных нейронов. Кроме того, продолжительное последствие после сильных болевых стимулов, несомненно, связано с включением путей, которые инициируют повторную генерацию импульсов в ревербирующем контуре вставочных нейронов. Они, в свою очередь,

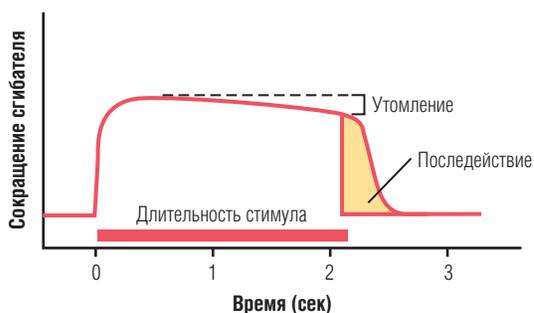


Рис. 55–10

Миограмма сгибательного рефлекса, показывающая быстрое начало рефлекса, период утомления и короткое последствие

проводят импульсы к передним мотонейронам иногда в течение нескольких секунд после прекращения действия входящего сенсорного сигнала.

Таким образом, сгибательный рефлекс организован так, чтобы отдернуть часть тела от болевого стимула или другого раздражающего воздействия. Более того, из-за последствия рефлекс может удерживать часть тела на расстоянии от стимула в течение 0,1–3 сек после прекращения его действия. В это время другие рефлексы и действия центральной нервной системы могут удалить все тело от болевого стимула.

Отдергивание во время сгибательного рефлекса. Состав мышц, вовлекаемых в отдергивание при сгибательном рефлексе, зависит от стимулируемого чувствительного нерва. Так, если болевой стимул действует с внутренней стороны руки, происходит сокращение не только мышц-сгибателей, но и отводящих мышц, чтобы отдернуть руку наружу. Другими словами, интегративные центры спинного мозга вызывают сокращение тех мышц, которые могут эффективно удалить часть тела от объекта, вызывающего боль. Этот механизм действует в любой части тела, но особенно выражен в конечностях благодаря их развитым сгибательным рефлексам.

ПЕРЕКРЕСТНЫЙ РАЗГИБАТЕЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС

Примерно через 0,2–0,5 сек после того, как болевой стимул в одной конечности возбуждает рефлекторное сгибание, противоположная конечность начинает разгибаться. Такой рефлекс называют *перекрестным разгибательным рефлексом*. Разгибание противоположной конечности может оттолкнуть все тело от объекта, вызывающего болевой стимул.

Нервный механизм перекрестного разгибательного рефлекса. На **рис. 55–9** справа показан нейрональный контур, ответственный за перекрестный разгибательный рефлекс. Видно, что для возбуждения мышц-разгибателей сигналы от чувствительных нервов переходят на противоположную сторону спинного мозга. Поскольку перекрестный разгибательный рефлекс обычно начинается лишь через 200–500 мсек после начала действия болевого стимула, ясно, что многие вставочные нейроны вовлекаются в контур между первичным сенсорным нейроном и мотонейронами на противоположной стороне спинного мозга, ответственными за перекрестное разгибание. После удаления болевого стимула перекрестный разгибательный рефлекс имеет более длительный период последствия, чем сгибательный рефлекс. Полагают, что такое длительное последствие

ствие является результатом функции ревербирующих контуров вставочных нейронов.

На рис. 55–11 показана типичная миограмма, зарегистрированная от мышцы, вовлеченной в перекрестный разгибательный рефлекс. Миограмма демонстрирует относительно продолжительный латентный период до начала данного рефлекса и длительное последствие после окончания действия болевого стимула. Длительное последствие необходимо для удержания части тела на расстоянии от болевого стимула до тех пор, пока другие нервные реакции не приведут к удалению от него всего тела.

РЕЦИПРОКНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ И РЕЦИПРОКНАЯ ИННЕРВАЦИЯ

В предыдущих разделах говорилось, что возбуждение одной группы мышц часто сопровождается торможением другой группы мышц. Например, когда рефлекс растяжения возбуждает одну мышцу, часто одновременно тормозится мышца-антагонист. Это называют феноменом *реципрокного торможения*.

Нейрональный контур, который обеспечивает реципрокную связь, называют *реципрокной иннервацией*. Подобные реципрокные связи часто существуют между мышцами на двух сторонах тела, например сгибательные и разгибательные мышечные рефлексы.

На рис. 55–12 показан типичный пример реципрокного торможения. В данном случае в одной конечности возбуждается умеренный и продолжительный сгибательный рефлекс. На фоне этого рефлекса в конечности на другой стороне тела возбуждается более сильный сгибательный рефлекс. Этот более сильный рефлекс посылает реципрокные тормозные сигналы к первой конечности и уменьшает степень ее сгибания. Прекращение более сильного сгибательного рефлекса позволяет первому рефлексу восстановить свою прежнюю интенсивность.

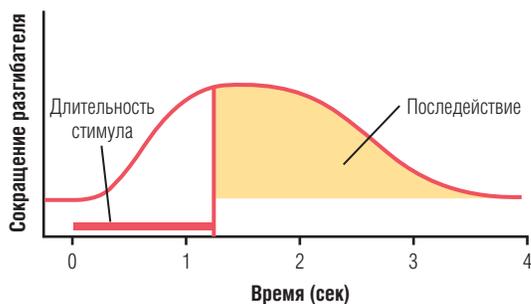


Рис. 55–11

Миограмма перекрестного разгибательного рефлекса, демонстрирующая медленное начало, но продолжительное последствие

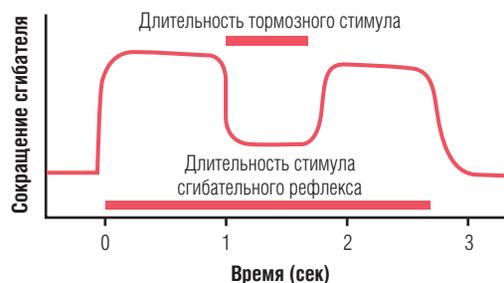


Рис. 55–12

Миограмма сгибательного рефлекса, демонстрирующая реципрокное торможение, вызываемое тормозным стимулом от более сильного сгибательного рефлекса на противоположной стороне тела

РЕФЛЕКСЫ ПОЛОЖЕНИЯ И ЛОКОМОЦИИ

ПОЗНЫЕ И ЛОКОМОТОРНЫЕ РЕФЛЕКСЫ СПИННОГО МОЗГА

Положительная реакция опоры. Надавливание на подушечку лапы децеребрированного животного ведет к разгибанию конечности, которое противодействует давлению, приложенному к лапе. Этот рефлекс настолько сильный, что если животное через несколько месяцев после перерезки спинного мозга (т.е. на фоне усиленных спинальных рефлексов) поставить на лапы, то рефлекторное разгибание конечностей часто сопровождается напряжением мышц, достаточным для удержания веса тела. Данный рефлекс называют *положительной реакцией опоры*.

В основе положительной реакции опоры лежит сложный нейрональный контур во вставочных нейронах, подобный контурам, ответственным за сгибательный и перекрестный разгибательный рефлексы.

Место давления на подушечку лапы определяет направление, в котором конечность будет разгибаться. Давление с одной стороны вызовет разгибание в этом же направлении — эффект, называемый *реакцией магнита*. Данная реакция помогает удержаться от падения в эту сторону.

Спинальный выпрямительный рефлекс. Если спинальное животное положить на бок, оно будет совершать некоординированные движения, пытаясь подняться. Это называют *спинальным выпрямительным рефлексом*. Наличие такого рефлекса свидетельствует об интеграции некоторых относительно сложных позных рефлексов на уровне спинного мозга. Действительно, животное, выхоженное после перерезки грудного отдела спинного мозга между уровнями иннервации передних и задних конечностей и практически здоровое в других отношениях, может подниматься из положения лежа и даже ходить, используя задние конечности в дополнение к передним. У

опоссума с такой перерезкой грудного отдела спинного мозга шагательные движения задних конечностей почти не отличаются от подобных движений у здоровых животных, за исключением того, что не синхронизированы с движениями передних конечностей.

ШАГАТЕЛЬНЫЕ ДВИЖЕНИЯ И ХОДЬБА

Ритмические шагательные движения одной конечности.

У спинальных животных часто наблюдаются ритмические шагательные движения. Если поясничный отдел спинного мозга отделить от его остальной части и рассечь вдоль центральной линии с целью блокады нервной связи между двумя сторонами спинного мозга и, следовательно, между обеими конечностями, каждая из задних конечностей все еще может выполнять шагательные движения. В частности, направленное вперед сгибание конечности через секунду или несколько позже сменяется направленным назад разгибанием. Затем вновь осуществляется сгибание, и цикл повторяется снова и снова.

Колебательные движения вперед-назад в связи с последовательными сокращениями сгибателей и разгибателей могут происходить даже после перерезки чувствительных нервов и, вероятно, являются результатом взаимодействия в пределах спинного мозга контуров реципрокного торможения нейронов, регулирующих мышцы-агонисты и мышцы-антагонисты. Сенсорные сигналы от подушечек лап и рецепторов положения вокруг суставов играют важную роль в регуляции давления на лапы и частоты шагательных движений, когда лапам предоставляется возможность касаться поверхности.

На самом деле спинальный механизм регуляции шагания еще сложнее. Например, если стопа неожиданно наталкивается на препятствие при выпадении вперед, движение временно останавливается. Затем осуществляются подъем стопы и перемещение ее вперед так, чтобы оказаться над препятствием. Это называют *рефлексом спотыкания*. Следовательно, спинной мозг играет роль «умного» регулятора ходьбы.

Реципрокные шагательные движения противоположных конечностей. Если поясничный отдел спинного мозга не расщеплен посередине, каждый раз, когда происходит шагательное движение одной конечности вперед, противоположная конечность движется назад. Этот эффект является результатом реципрокной иннервации двух конечностей.

Диагональные шагательные движения всех четырех конечностей. Если спинальное животное (выхоженное после высокой перерезки спинного мозга на уровне шеи, над областью иннервации верхних конечностей) удерживать над полом так, что-

бы его лапы свободно свисали вниз, растяжение конечностей иногда возбуждает шагательные рефлексы, вовлекающие все четыре конечности. В целом шагательные движения передних и задних конечностей осуществляются по диагонали. Диагональный шагательный рефлекс является еще одним проявлением реципрокной иннервации, которая осуществляется по всей длине спинного мозга в направлении вверх и вниз между передними и задними конечностями. При шагании одновременно стимулируются только одна передняя и одна задняя конечности. Такую организацию шагания называют *рефлексом шагания на месте*.

Рефлекс галопирования. Другим типом рефлекса у спинальных животных является рефлекс галопирования, когда обе передние конечности движутся вместе назад, а обе задние — вперед. Это происходит, когда на конечности с обеих сторон тела одновременно действуют почти равные стимулы растяжения и давления, и животное ударяет о землю обеими передними и обеими задними конечностями сразу.

ЧЕСАТЕЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС

Особенно важным спинальным рефлексом у некоторых животных является чесательный рефлекс, который запускается *ощущениями зуда* или *щекотки*. Этот рефлекс включает две функции: (1) *ощущение положения*, которое позволяет лапе точно найти место раздражения на поверхности тела; (2) *чесательные движения вперед-назад*.

Ощущение положения является высокоразвитой функцией. Так, если блоха заползает на плечо спинального животного, его задняя лапа может определить ее положение, несмотря на то что для приведения лапы к месту, где ползает блоха, должны одновременно и скоординированно сокращаться 19 мышц конечности. На еще большую сложность чесательного рефлекса указывает и тот факт, что при переходе блохи на другую сторону первая лапа прекращает чесание, а противоположная лапа начинает движения вперед-назад и в итоге находит блоху.

Чесательные движения вперед-назад, как и шагательные локомоторные движения, вовлекают контуры с реципрокной иннервацией, которые вызывают осцилляцию.

СПИНАЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЙ СПАЗМ

У людей часто наблюдается локальный мышечный спазм. Во многих случаях причиной такого спазма является локальная боль.

Мышечный спазм в результате перелома кости. Один тип клинически важного спазма происходит в мышцах, окружающих сломанную кость. Этот спазм является результатом болевых импульсов, возникающих в сломанных концах кости, что заставляет мышцы, окружающие область пере-

лома, сокращаться тонически. Уменьшение боли после введения локального анестетика в область перелома снижает спазм; глубокий общий наркоз, например эфирный, также уменьшает спазм.

Спазм брюшных мышц при перитоните. Другим типом локального спазма, вызываемого спинальными рефлексами, является спазм мышц передней брюшной стенки в результате раздражения пристеночной брюшины при перитоните. В данном случае облегчение боли позволяет спастически сокращенным мышцам расслабиться. Такой же тип спазма часто происходит во время хирургической операции. Например, во время операции в брюшной полости болевые импульсы от пристеночной брюшины часто заставляют брюшные мышцы сильно сокращаться, иногда выдавливая кишечник через хирургический разрез. По этой причине для проведения операций в брюшной полости обычно нужна глубокая анестезия.

Судороги мышц. Другим видом локального спазма является судорога мышцы. Любой местный раздражающий фактор или нарушение метаболизма в мышце, например сильный холод, прекращение кровоснабжения или перенапряжение, может вызвать проведение болевых или других сенсорных сигналов от мышцы к спинному мозгу, что приведет к рефлекторному сокращению мышцы по механизму обратной связи. Полагают, что сокращение мышцы еще больше стимулирует сенсорные рецепторы, заставляя спинной мозг усилить интенсивность сокращения. Таким образом, из-за положительной обратной связи даже небольшая первичная стимуляция вызывает все более сильное сокращение, вплоть до выраженной судороги мышцы.

СПИНАЛЬНЫЕ ВЕГЕТАТИВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ

На уровне спинного мозга осуществляются многие сегментарные вегетативные рефлексы, большинство которых обсуждаются в других главах. К ним относят: (1) изменения сосудистого тонуса в результате локального нагревания кожи (см. главу 74); (2) потоотделение в результате локального нагревания поверхности тела (см. главу 74); (3) кишечно-кишечные рефлексы, контролируемые некоторыми моторными функциями кишечника (см. главу 63); (4) брюшинно-кишечные рефлексы, тормозящие двигательную активность желудочно-кишечного тракта в ответ на стимуляцию брюшины (см. главу 67); (5) эвакуационные рефлексы для опорожнения полного мочевого пузыря (см. главу 26) или переполненной толстой кишки (см. главу 64). Кроме того, все сегментарные рефлексы могут иногда возбуждаться одновременно в форме так называемого *массивного рефлекса*, изложенного далее.

Массивный рефлекс. Иногда у спинального животного или человека активность спинного мозга чрезвычайно повышается, что сопровождается массивным импульсным разрядом в значительной его части. Обычно это происходит в связи с сильным болевым воздействием на кожу или в случае чрезмерного переполнения внутренних органов, например при перерастяжении мочево-

го пузыря или толстой кишки. Независимо от типа стимула возникает рефлекс, который называют *массивным рефлексом* и который вовлекает большую часть спинного мозга или весь спинной мозг. Эффекты массивного рефлекса: (1) мощный сгибательный спазм многих скелетных мышц; (2) опорожнение прямой кишки и мочевого пузыря; (3) увеличение артериального давления до максимальных значений (иногда уровень систолического давления превышает 200 мм рт. ст.); (4) обильное потоотделение обширных областей поверхности тела.

Поскольку массивный рефлекс может продолжаться в течение нескольких минут, он, вероятно, является результатом активации большого количества ревербирующих контуров, что одновременно возбуждает большие области спинного мозга. Это похоже на механизм развития эпилептических судорог, связанный с реверберацией возбуждения, возникающей в головном, а не в спинном мозге.

ПЕРЕРЕЗКА СПИННОГО МОЗГА И СПИНАЛЬНЫЙ ШОК

Когда спинной мозг перерезается в верхней части шеи, сначала практически все функции спинного мозга, включая спинномозговые рефлексы, мгновенно подавляются, вплоть до полного их выключения. Эту реакцию называют *спинальным шоком*. Причиной такой реакции является то, что нормальная активность спинальных нейронов зависит в большой степени от постоянного тонического возбуждения спинного мозга под действием импульсов, поступающих к нему по нисходящим нервным волокнам от высших центров, особенно по ретикулоспинальным, вестибулоспинальным и кортикоспинальным трактам.

В течение нескольких часов или недель возбудимость спинальных нейронов постепенно восстанавливается. По-видимому, это естественное свойство всех нейронов, т.е. после потери источника облегчающих импульсов нейроны увеличивают собственную естественную степень возбудимости, чтобы компенсировать потерю хотя бы частично. Чтобы возвратиться к норме возбудимости центров спинного мозга у неприматов, нужно от нескольких часов до нескольких суток. Однако у человека восстановление часто задерживается на несколько недель, а иногда полного восстановления так и не происходит. В других случаях, наоборот, происходит восстановление с повышенной возбудимостью некоторых либо всех функций спинного мозга.

Далее перечислены некоторые из спинальных функций, особенно страдающих во время и после спинального шока.

1. В начале спинального шока сразу и очень значительно падает артериальное давление, иногда опускаясь ниже 40 мм рт. ст., что свидетельствует о практически полной блокаде активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Давление, как правило, возвращается к норме в течение нескольких дней (даже у человека).

2. Все рефлексy скелетных мышц, интегрированные в спинном мозге, на первых стадиях шока блокируются. Эти рефлексy у животных восстанавливаются до нормы в течение нескольких часов или дней, у человека — от 2 нед до нескольких месяцев. И у животных, и у человека некоторые рефлексy могут стать чрезмерно возбудимыми, особенно в тех случаях, когда после перерезки основной части путей между головным и спинным мозгом некоторые облегчающие пути сохраняются. Первыми восстанавливаются рефлексy растяжения, в дальнейшем постепенно восстанавливаются более сложные рефлексy в следующем порядке: сгибательные, антигравитационные позные и шагательные (частично).
3. Рефлексy крестцового отдела спинного мозга, контролирующие опорожнение мочевого пузыря и прямой кишки, в течение первых недель после перерезки спинного мозга у человека подавлены, но в большинстве случаев восстанавливаются (см. главы 26, 67).

Литература

- Alvarez FJ, Benito-Gonzalez A, Siembab VC. Principles of interneuron development learned from Renshaw cells and the motoneuron recurrent inhibitory circuit. *Ann N Y Acad Sci* 1279:22, 2013.
- de Groat WC, Wickens C. Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. *Acta Physiol (Oxf)* 207:66, 2013.
- Dietz V. Proprioception and locomotor disorders. *Nat Rev Neurosci* 3:781, 2002.
- Dietz V, Fouad K. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. *Brain* 137:654, 2014.
- Duysens J, Clarac F, Cruse H. Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. *Physiol Rev* 80:83, 2000.
- Glover JC. Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. *Physiol Rev* 80:615, 2000.
- Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci* 4:573, 2003.
- Hubli M, Bolliger M, Dietz V. Neuronal dysfunction in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 49:582, 2011.
- Jankowska E, Hammar I. Interactions between spinal interneurons and ventral spinocerebellar tract neurons. *J Physiol* 591:5445, 2013.
- Kiehn O. Development and functional organization of spinal locomotor circuits. *Curr Opin Neurobiol* 21:100, 2011.
- Marchand-Pauvert V, Iglesias C. Properties of human spinal interneurons: normal and dystonic control. *J Physiol* 586:1247, 2008.
- Prochazka A, Ellaway P. Sensory systems in the control of movement. *Compr Physiol* 2:2615, 2012.
- Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92:1651, 2012.
- Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev* 80:767, 2000.
- Rossignol S, Barriere G, Alluin O, Frigon A. Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury. *Physiology (Bethesda)* 24:127, 2009.



Роль коры полушарий большого мозга и ствола мозга в регуляции двигательных функций

Большинство произвольных движений, инициируемых корой полушарий большого мозга, выполняются путем активации двигательных «программ», заложенных в нижних областях мозга: спинном мозге, стволе мозга, базальных ганглиях и мозжечке. Эти нижние центры посылают специфические регулирующие сигналы к мышцам. Однако для некоторых движений тела кора имеет почти прямой путь к передним мотонейронам спинного мозга, минуя любые двигательные центры. Это особенно справедливо для регуляции тонких быстрых движений пальцев и кистей рук. В этой главе и в [главе 57](#) объясняется взаимодействие между разными моторными областями головного мозга и спинного мозга для обеспечения комплексной системы управления произвольными движениями.

МОТОРНАЯ ЗОНА И КОРТИКОСПИНАЛЬНЫЙ ТРАКТ

На [рис. 56–1](#) показаны функциональные регионы коры полушарий большого мозга. Впереди от центральной борозды находится *моторная зона*, занимающая примерно 1/3 задней части лобных долей. Позади центральной борозды расположена *соматосенсорная зона*, от которой к моторной зоне передаются сигналы, инициирующие двигательную активность.

В моторной зоне можно выделить три области, в каждой из которых есть собственное топографическое представление мышечных групп и специфических двигательных функций: (1) *первичная моторная область*; (2) *премоторная область*; (3) *дополнительная моторная область*.

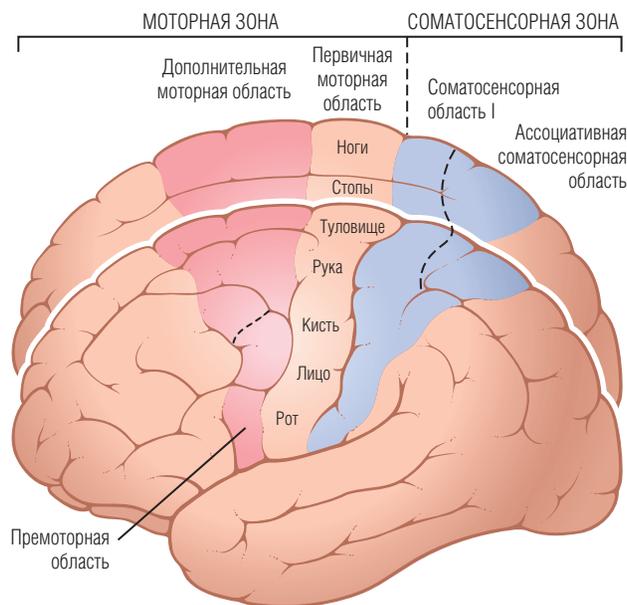


Рис. 56–1

Моторная зона и соматосенсорная зона коры полушарий большого мозга

ПЕРВИЧНАЯ МОТОРНАЯ ОБЛАСТЬ

Первичная моторная область (см. [рис. 56–1](#)) лежит в первой извилине лобных долей впереди от центральной борозды и начинается латерально, в силвиевой щели, распространяется вверх в самую верхнюю часть головного мозга и затем спускается глубоко в продольную щель. (Эта область соответствует полю 4 по Бродману, см. [рис. 48–5](#).)

На [рис. 56–1](#) указано топографическое представление различных мышц тела в первич-

ной моторной области. Непосредственно у сильвиевой щели есть область лица и рта, в средней части первичной моторной области — область руки и кисти. Туловище занимает область у вершины мозга, а области, отвечающие за ноги и стопы, лежат глубоко в продольной щели.

Более детально схема топографической организации первичной моторной области изображена на **рис. 56–2**, на котором показана степень представительства разных мышечных групп согласно карте Пенфилда и Расмуссена. Эта карта была создана на основании данных электрической стимуляции различных областей моторной зоны у людей, подвергшихся нейрохирургическим операциям. Отметим, что более половины первичной моторной области занято регулированием мышц кистей рук и речевых мышц. Точечная стимуляция в этих областях в редких случаях вызывает сокращение одиночной мышцы, чаще начинается сокращение группы мышц. Другими словами, возбуждение одиночного нейрона моторной зоны обычно вызывает специфическое движение, а не сокращение определенной мышцы. Для этого нейрон возбуждает систему мышц, каждая из которых вносит собственный вклад в направление и силу мышечного движения.

ПРЕМОТОРНАЯ ОБЛАСТЬ

Премоторная область (см. **рис. 56–1**) лежит на расстоянии 1–3 см впереди от первичной мотор-

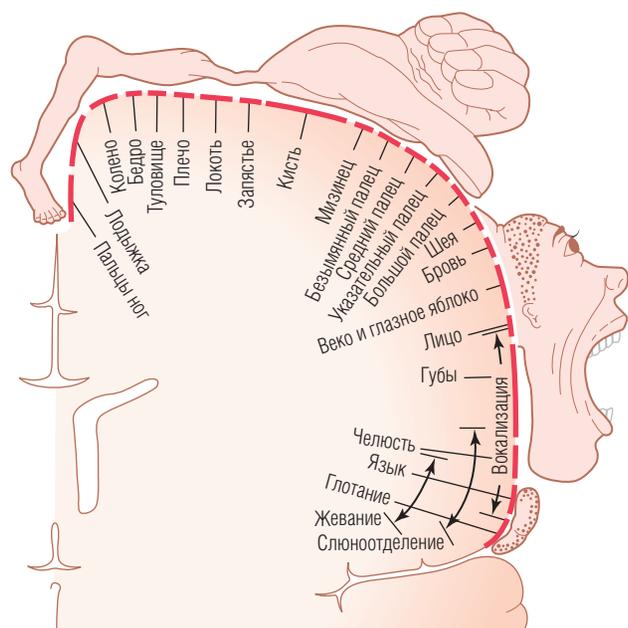


Рис. 56–2

Степень представительства разных мышц тела в моторной зоне (моторный гомункулус) [Penfield W, Rasmussen T. The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968]

ной области, распространяясь вниз в сильвиеву щель и вверх к продольной щели. Здесь премоторная область граничит с дополнительной моторной областью, функции которой подобны функциям премоторной области. Топографическая организация премоторной области в целом такая же, как и первичной моторной области, с областями лица и рта, расположенными наиболее латерально, и областями кисти, руки, туловища и ноги, локализованными в направлении вверх.

Нервные сигналы, генерируемые в премоторной области, вызывают гораздо более сложные комплексы движений по сравнению с разрозненными движениями, вызываемыми сигналами из первичной моторной области. Например, для расположения верхнего плечевого пояса и рук так, чтобы ориентировать кисти рук для выполнения специфических задач, самая передняя часть премоторной области создает прообраз общего мышечного движения, которое будет выполняться. Затем в задней части премоторной области прообраз возбуждает каждый последовательный двигательный акт, необходимый для достижения цели, и задняя часть премоторной области посылает сигналы к первичной моторной области с целью возбуждения специфических мышц либо непосредственно, либо через базальные ганглии и таламус.

Когда человек выполняет определенное действие или наблюдает за тем, как его выполняют другие, активируется особый класс нейронов, называемых *зеркальными*. Активность этих нейронов у наблюдающего человека за действиями другого человека «отражает» их таким образом, как если бы наблюдатель сам выполнял эти действия. Исследования головного мозга методами визуализации показывают, что данные нейроны трансформируют сенсорные образы действий, звуковые или зрительные, в моторные образы этих действий. Многие нейрофизиологи полагают, что зеркальные нейроны важны для понимания действий других людей и для обучения новым навыкам путем подражания.

Таким образом, премоторная область, базальные ганглии, таламус и первичная моторная область составляют общую систему контроля сложных программ координированной двигательной активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МОТОРНАЯ ОБЛАСТЬ

Дополнительная моторная область имеет другую топографическую организацию для контроля двигательной функции. Эта область лежит главным образом в продольной щели мозга, но занимает также несколько сантиметров верхней поверхности лобной доли. Сокращения, вызываемые стимуляцией дополнительной моторной

области, часто не односторонние, а двухсторонние. Например, одновременное сжимание кистей обеих рук. Такие движения, вероятно, являются рудиментарной функцией кистей, необходимой для лазания. В целом дополнительная моторная область функционирует совместно с премоторной областью для обеспечения общей двигательной активности, необходимой для поддержания равновесия, фиксации определенных сегментов тела, позных движений головы и глаз, а также других движений, обеспечиваемых премоторной областью и первичной моторной областью и лежащих в основе более тонкого контроля движений рук и кистей.

НЕКОТОРЫЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ОБЛАСТИ МОТОРНОЙ ЗОНЫ

Некоторые специализированные области моторной зоны (рис. 56–3) контролируют специфические двигательные функции. Локализация этих областей была установлена либо путем электрической стимуляции, либо на основании данных о выпадении моторных функций при деструктивных поражениях определенных корковых областей.

Центр речи — область Брока. На рис. 56–3 показан участок премоторной области, лежащий непосредственно впереди первичной моторной области и прямо над силвиевой щелью. Этот участок называют *областью Брока*. Поражение этой области делает невозможным произнесение сложных слов полностью, однако человек может издавать нечленораздельные звуки, восклицания

либо изредка такие простые слова, как «нет» или «да». Область коры, тесно связанная с областью Брока, обеспечивает и соответствующую дыхательную функцию, благодаря которой одновременно с движениями рта и языка во время речи происходит дыхательная активация голосовых связок. Таким образом, активность участка премоторной области, связанного с речью, весьма сложная.

Область произвольных движений глаз. В премоторной области, выше области Брока, есть область произвольных движений глаз. В случае поражения этой области человек не может произвольно направлять взор на различные объекты. Вместо этого проявляется тенденция к непроизвольной фиксации глаз на определенных объектах — эффект, контролируемый сигналами из затылочной зрительной зоны (см. главу 52). Область произвольных движений глаз также контролирует движения век, например мигание.

Область поворота головы. Электрическая стимуляция области, расположенной несколько выше области произвольных движений глаз, вызывает поворот головы. Эта область тесно связана с областью произвольных движений глаз и обеспечивает поворот головы в направлении определенных объектов.

Область мелкой моторики рук. В премоторной области непосредственно перед первичной моторной областью есть область кистей и пальцев рук, которую нейрохирурги определили как важную для мелкой моторики рук. При разрушении данной области опухолью или по другим причинам движения кистей рук становятся некоординированными и нецеленаправленными. Такое состояние называют *моторной апраксией*.

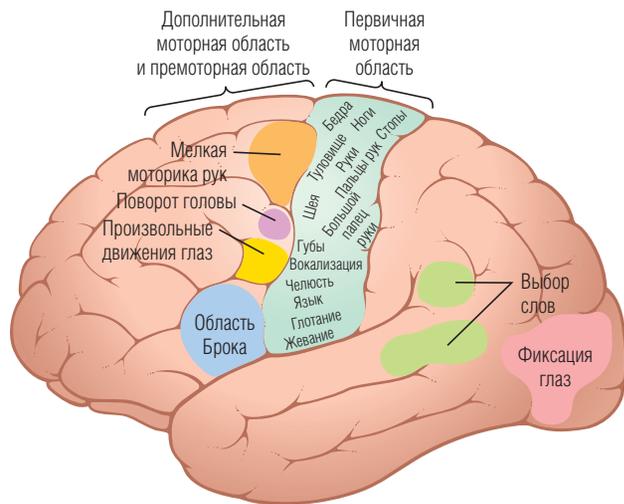


Рис. 56–3

Представительство разных мышц тела в моторной зоне и локализация областей, ответственных за специфические типы двигательной активности

ПЕРЕДАЧА СИГНАЛОВ ОТ МОТОРНОЙ ЗОНЫ К МЫШЦАМ

Двигательные импульсы передаются непосредственно от коры полушарий большого мозга к спинному мозгу через *кортикоспинальный*, или *пирамидный*, *тракт* и опосредованно — через множество вспомогательных путей, вовлекающих *базальные ганглии*, *мозжечок* и разные *ядра ствола мозга*. В целом прямые пути имеют отношение к более изолированным и детальным движениям, особенно кистей и пальцев рук.

Кортикоспинальный тракт

Наиболее важным путем, выходящим из моторной зоны, является *кортикоспинальный тракт* (рис. 56–4). Примерно 30% волокон кортикоспинального тракта исходят из первичной моторной области, 30% — от премоторной области и дополнительной моторной области, а 40% — от

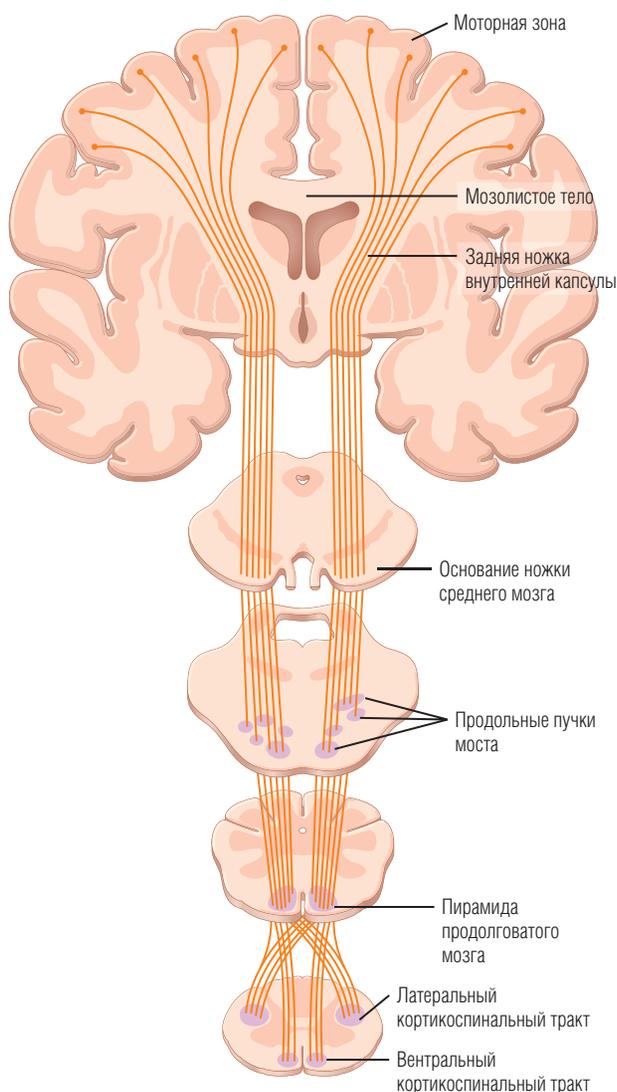


Рис. 56–4

Кортикоспинальный тракт [Ranson SW, Clark SL. Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959]

соматосенсорных областей, расположенных позади центральной борозды.

После выхода из коры тракт проходит через заднюю ножку внутренней капсулы (между хвостатым ядром и скорлупой базальных ганглиев) и спускается вниз через ствол мозга, формируя пирамиды продолговатого мозга. Большая часть волокон кортикоспинального тракта в нижней части продолговатого мозга перекрещивается, переходя на противоположную сторону и спускаясь в составе латеральных кортикоспинальных трактов спинного мозга. В основном эти волокна формируют синапсы на вставочных нейронах промежуточных областей серого вещества спинного мозга. Часть волокон заканчивается на сенсорных релейных (переключающих) нейронах в задних рогах, и очень небольшое количество волокон синаптически связано

непосредственно с передними мотонейронами, которые вызывают сокращение мышц.

Небольшая часть кортикоспинальных волокон не переходит на противоположную сторону в продолговатом мозге, а проходит по той же стороне (ипсилатерально) спинного мозга в *вентральных кортикоспинальных трактах*. Многие из волокон в итоге тоже переходят на другую сторону спинного мозга на уровне шейных или верхних грудных сегментов. Эти волокна, вероятно, связаны с регуляцией билатеральных позных движений, управляемых дополнительной моторной областью.

Наиболее впечатляющей является популяция крупных мягкотных волокон кортикоспинального тракта со средним диаметром 16 мкм. Эти волокна исходят от *гигантских пирамидных клеток*, называемых *клетками Беца*, которые обнаружены только в первичной моторной области. Диаметр клеток Беца — примерно 60 мкм, а их волокна проводят импульсы к спинному мозгу со скоростью около 70 м/сек (максимальная скорость проведения сигналов от головного мозга к спинному мозгу). В каждом кортикоспинальном тракте примерно 34 000 волокон от клеток Беца. Общее количество волокон в каждом тракте — более 1 млн. Эти крупные волокна составляют лишь 3% общего количества, а остальные 97% — в основном волокна диаметром менее 4 мкм, проводящие фоновые тонические сигналы в моторные области спинного мозга.

Другие пути волокон от моторной зоны. Моторная зона дает начало большому количеству дополнительных, главным образом тонких, нервных волокон, которые идут к глубоким регионам большого мозга и ствола мозга.

1. Аксоны гигантских клеток Беца посылают короткие коллатерали к самой коре. Считают, что коллатерали тормозят прилежащие регионы коры, когда клетки Беца разряжаются, «обостряя» таким образом границы возбуждающего сигнала.
2. Большое количество волокон идет от моторной зоны в *хвостатое ядро* и *скорлупу*. Отсюда дополнительные пути идут в ствол мозга и спинной мозг (см. главу 57), главным образом для регуляции сокращений поструральных мышц тела.
3. Умеренное количество двигательных волокон идет к *красному ядру* среднего мозга. От него волокна проходят вниз к спинному мозгу по *руброспинальному тракту*.
4. Умеренное количество двигательных волокон заходит в *ретикулярную формацию* и *вестибулярные ядра* ствола мозга. Отсюда сигналы идут к спинному мозгу по *ретикуломозжечковым* и *вестибуломозжечковым* трактам.
5. Огромное количество двигательных волокон синаптически прерывается в ядрах моста, которые дают начало *мостомозжечковым волокнам*, несущим сигналы в полушария мозжечка.

6. Коллатерали заканчиваются в ядрах *нижней оливы*, и отсюда вторичные *оливо мозжечковые волокна* передают сигналы ко множественным областям мозжечка.

Итак, каждый раз, когда импульс передается спинному мозгу для вызова двигательной активности, базальные ганглии, ствол мозга и мозжечок получают мощные сигналы от кортикоспинальной системы.

Сенсорные входы в моторную зону

Функции моторной зоны регулируются главным образом сигналами от соматосенсорной системы, но в определенной степени также сигналами от других сенсорных систем, например от органов слуха и зрения. Сразу после получения сенсорной информации моторная зона вместе с базальными ганглиями и мозжечком обеспечивает соответствующую двигательную активность. Наиболее важные сенсорные входы в моторную зону следующие.

1. Подкорковые волокна от прилежащих регионов коры полушарий большого мозга, особенно от: (1) соматосенсорных областей теменной доли; (2) областей лобной доли, расположенных впереди моторной зоны; (3) зрительной и слуховой зон.
2. Подкорковые волокна, идущие в составе мозолистого тела от противоположного полушария большого мозга. Эти волокна связывают корреспондирующие области коры двух полушарий мозга.
3. Соматосенсорные волокна, исходящие непосредственно из вентробазального комплекса таламуса, передают главным образом сигналы с периферии тела от кожных тактильных рецепторов и от рецепторов суставов и мышц.
4. Нервные пути от вентролатеральных и передних вентральных ядер таламуса, которые, в свою очередь, получают сигналы от мозжечка и базальных ганглиев. Эти нервные волокна посылают сигналы, необходимые для координации двигательных регуляторных функций моторной зоны, базальных ганглиев и мозжечка.
5. Волокна от внутривентрикулярных ядер таламуса, регулирующие общий уровень возбудимости моторной зоны и возбудимость большинства других регионов коры полушарий большого мозга.

КРАСНОЕ ЯДРО — АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ ИЗ КОРЫ В СПИННОЙ МОЗГ

Красное ядро в среднем мозге функционирует в тесной связи с кортикоспинальным трактом. Как показано на **рис. 56–5**, красное ядро получает большое количество волокон непосредственно от первичной моторной области через *кортикорубральный тракт* и множество коллатералей от кортикоспинального тракта, когда он проходит через средний мозг. Эти нервные во-

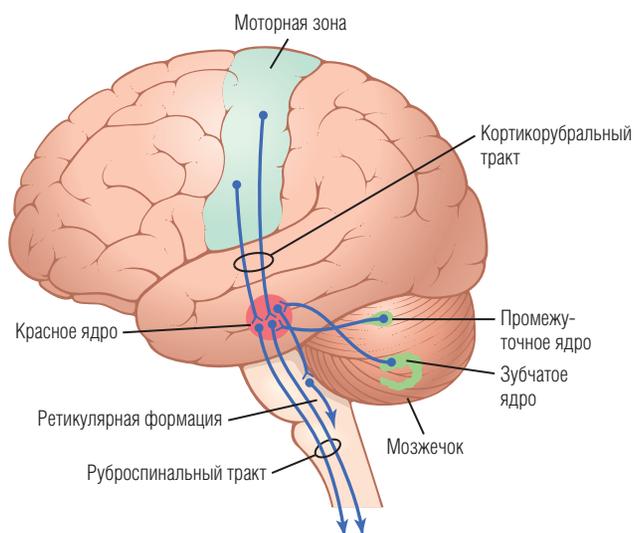


Рис. 56–5

Кортикорубральный тракт двигательного контроля (стрелки). Показана также связь этого пути с мозжечком

локна формируют синапсы в нижней, *крупноклеточной* части красного ядра, где находятся крупные нейроны, по размерам схожие с клетками Беца в моторной зоне.

Эти нейроны дают начало *руброспинальному тракту*, который переходит на противоположную сторону в нижней части ствола мозга и спускается в боковые столбы спинного мозга, следуя в непосредственной близости к кортикоспинальному тракту и впереди него.

Руброспинальные волокна заканчиваются в основном на вставочных нейронах промежуточных областей серого вещества спинного мозга вместе с кортикоспинальными волокнами, а некоторые из руброспинальных волокон формируют синапсы непосредственно на передних мотонейронах, как и часть кортикоспинальных волокон. Красное ядро тесно связано и с мозжечком, подобно тому как связаны мозжечок и моторная зона.

Функции кортикорубральной системы. Крупноклеточная часть красного ядра имеет соматографическое представление всех мышц тела, как и моторная зона. Точечная стимуляция данной части красного ядра вызывает сокращение одиночной мышцы или небольшой группы мышц. Однако здесь представление разных мышц гораздо меньше, чем в моторной зоне, особенно у человека, поскольку размеры красного ядра у людей относительно невелики.

Кортикорубральный тракт функционирует в качестве вспомогательного пути для передачи относительно обособленных сигналов от моторной зоны к спинному мозгу. Если кортикоспинальные волокна разрушаются на фоне

полной сохранности кортикоруброспинального тракта, могут осуществляться отдельные движения, однако резко нарушается регуляция тонких движений пальцев рук и кистей. Движения запястья еще возможны, чего не происходит, если блокируется и кортикоруброспинальный тракт.

Следовательно, нервный путь через красное ядро к спинному мозгу связан с кортикоспинальной системой. Более того, руброспинальный тракт лежит в боковых столбах спинного мозга вместе с кортикоспинальным трактом и заканчивается на вставочных и моторных нейронах, контролирующих дистальные мышцы конечностей. В связи с этим кортикоспинальный и руброспинальный тракты вместе называют *латеральной моторной системой спинного мозга* в отличие от вестибулоретикулоспинальной системы, лежащей медиально в спинном мозге, которую называют *медиальной моторной системой спинного мозга*.

Экстрапирамидная двигательная система

Термин *экстрапирамидная двигательная система* иногда используют для обозначения отделов головного мозга, которые участвуют в двигательном контроле, но не являются частью пирамидной двигательной системы. К экстрапирамидной двигательной системе относят пути через базальные ганглии, ретикулярную формацию ствола мозга, вестибулярные ядра и нередко через красное ядро. Это такие разнообразные области, что экстрапирамидной двигательной системе трудно приписать специфические нейрофизиологические функции. Фактически пирамидная и экстрапирамидная двигательные системы в значительной степени взаимосвязаны и взаимодействуют при регуляции двигательной активности. По этой причине термин «экстрапирамидная двигательная система» все реже используют как в клинике, так и в физиологии.

ВОЗБУЖДЕНИЕ МОТОРНЫХ ОБЛАСТЕЙ СПИННОГО МОЗГА ПЕРВИЧНОЙ МОТОРНОЙ ОБЛАСТЬЮ И КРАСНЫМ ЯДРОМ

Нейроны моторной зоны организованы в вертикальные колонки. В главах 48 и 52 указывалось, что клетки соматосенсорной и зрительной зон организованы в *вертикальные колонки*. Клетки моторной зоны также собраны в вертикальные колонки, диаметр которых составляет долю миллиметра; одна колонка включает тысячи нейронов.

Каждая вертикальная колонка функционирует как единое целое, обычно стимулируя группу мышц-синергистов, а иногда лишь одну мышцу. Кроме того, как и вся кора полушарий большого мозга, колонка имеет 6 отдельных слоев клеток. Все пирамидные клетки, дающие начало кортикоспинальным волокнам, лежат в 5-м слое

клеток от поверхности коры, а сигналы входят в колонку через 2–4-й слои; 6-й слой дает начало основной части волокон, которые связывают колонку с другими регионами коры полушарий большого мозга.

Функции вертикальных колонок. Нейроны каждой колонки действуют как интегративная система обработки данных, использующая информацию от множества источников, на основании которой формируется ответ на «выходе» из колонки. Кроме того, каждая колонка может функционировать как усилительная система, стимулируя одновременно большое количество пирамидных волокон, связанных с одной мышцей или с мышцами-синергистами. Это важно, поскольку стимуляция одиночной пирамидной клетки редко может возбудить мышцу. Обычно для сокращения определенной мышцы нужно, чтобы одновременно либо в быстрой последовательности возбудились 50–100 пирамидных клеток.

Динамические и статические сигналы передаются пирамидными нейронами. Если для запуска быстрого сокращения к мышце посылается сильный сигнал, дальнейшее длительное поддержание сокращения может обеспечить гораздо более слабый продолжительный сигнал. Это обычный характер возбуждения для мышечного сокращения. Для такого возбуждения каждая колонка возбуждает две популяции пирамидных нейронов, одну из которых называют *динамическими нейронами*, а другую — *статическими нейронами*. В начале сокращения в течение короткого периода динамические нейроны возбуждаются с высокой частотой, вызывая начальное *быстрое развитие силы*. Затем статические нейроны возбуждаются с гораздо меньшей частотой и, продолжая возбуждаться с этой частотой, *поддерживают силу* сокращения так долго, как это необходимо.

Нейроны красного ядра имеют похожие динамические и статические характеристики, за исключением того, что в красном ядре больше динамических нейронов, а в первичной моторной области больше статических нейронов. Возможно, это объясняется тем, что красное ядро тесно связано с мозжечком, а мозжечок играет важную роль в быстрой инициации мышечного сокращения (см. главу 57).

Контроль точности мышечных сокращений за счет соматосенсорной обратной связи с моторной зоной

Когда сигналы от моторной зоны вызывают мышечное сокращение, соматосенсорные сигналы от активированных регионов возвращаются к нейронам моторной зоны, иницирующим действие. Большинство соматосенсорных сигналов возникают в: (1) мышечных веретенах; (2) сухо-

жильных органах; (3) тактильных рецепторах кожи над мышцей. Эти соматосенсорные сигналы через механизм положительной обратной связи часто вызывают усиление мышечных сокращений следующим образом. Если интрафузальные мышечные волокна веретен сокращаются сильнее, чем крупные волокна скелетных мышц, центральные части веретен растягиваются и, следовательно, возбуждаются. Затем сигналы от этих веретен быстро возвращаются к пирамидным клеткам моторной зоны, сообщая им, что крупные мышечные волокна сокращаются недостаточно сильно. Пирамидные клетки начинают сильнее возбуждать мышцы, помогая им «догнать» сокращение мышечных веретен. Когда при мышечном сокращении кожа прижимается к объекту, например при обхватывании пальцами сжимаемого в кулаке предмета, сигналы от кожных рецепторов могут, если это необходимо, вызвать дальнейшее возбуждение мышц и усилить сжимающее действие кисти.

Стимуляция спинальных мотонейронов

На **рис. 56–6** показан спинной мозг в поперечном сечении, демонстрирующем: (1) множество моторных и сенсомоторных регуляторных путей, входящих в данный сегмент спинного мозга; (2) типичный передний мотонейрон в середине серого вещества переднего рога. Кортикоспинальный и руброспинальный тракты лежат в задней части боковых столбов белого вещества. Эти волокна заканчиваются в основном на вставочных нейронах промежуточной области серого вещества спинного мозга.

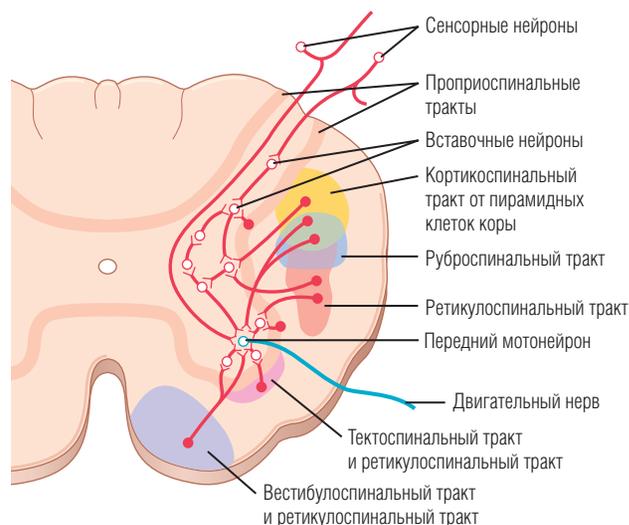


Рис. 56–6

Конвергенция различных моторных регуляторных путей на передних мотонейронах

В области шейного утолщения спинного мозга, где представлены нейроны, иннервирующие мышцы кисти и пальцев, большое количество кортикоспинальных и руброспинальных волокон заканчиваются непосредственно на передних мотонейронах, таким образом обеспечивая прямой путь от головного мозга для активации мышечных сокращений. Это согласуется с тем фактом, что первичная моторная область имеет очень высокую степень представительства для тонкой регуляции движений кистей и пальцев, особенно больших пальцев рук.

Двигательные акты, возбуждаемые центрами спинного мозга. Вспомним, что спинной мозг может обеспечить некоторые специфические рефлекторные двигательные акты в ответ на стимуляцию сенсорных нервов (см. главу 55). Многие из этих движений также важны при возбуждении передних мотонейронов спинного мозга сигналами из головного мозга. Например, рефлекс растяжения осуществляется постоянно. Он помогает сглаживать любые осцилляции мышечных сокращений, инициируемых головным мозгом. Вероятно, этот рефлекс обеспечивает также, по крайней мере частично, движущую силу, необходимую для вызова мышечных сокращений, если интрафузальные волокна мышечных веретен сокращаются сильнее, чем крупные волокна скелетных мышц. При этом возбуждается рефлекторное «самоусиление» стимуляции мышц в дополнение к их центральной стимуляции кортикоспинальными волокнами.

Кроме того, когда сигналы из головного мозга возбуждают мышцу, обычно нет необходимости посылать одновременно тормозные сигналы, расслабляющие мышцу-антагониста. Ее расслабление достигается с помощью контура *реципрокной иннервации*, который присутствует в спинном мозге для координации деятельности антагонистических пар мышц.

Наконец, командными сигналами из головного мозга могут активироваться любые другие рефлекторные механизмы спинного мозга, например рефлекс отдергивания, шагательные рефлекс, чесательный рефлекс и рефлекс поддержания позы. Таким образом, простые управляющие сигналы головного мозга могут инициировать много нормальных двигательных актов, особенно для таких функций, как ходьба и принятие телом различных поз.

РЕЗУЛЬТАТ ПОРАЖЕНИЯ МОТОРНОЙ ЗОНЫ ИЛИ КОРТИКОСПИНАЛЬНОГО ТРАКТА

Инсульт. Как правило, система регуляции движений страдает при патологии, которую называют *инсультом* (инфаркт головного мозга). Причиной инсульта может быть либо разрыв кровеносного сосуда, что ведет к кровоизлиянию в головной

мозг, либо тромбоз одной из основных артерий, снабжающих головной мозг кровью. В любом случае в результате нарушается кровоснабжение коры или кортикоспинального тракта в месте его прохождения через внутреннюю капсулу между хвостатым ядром и скорлупой.

Удаление части первичной моторной области. Удаление части первичной моторной области (области, содержащей гигантские пирамидные клетки Беца) вызывает паралич мышц, представленных в удаленной части коры. Если расположенное ниже хвостатое ядро и прилегающие моторные области (премоторная область и дополнительная моторная область) не поражены, грубые позные движения и фиксирующие движения конечностей еще могут осуществляться, но *утрачивается произвольная регуляция изолированных движений дистальных сегментов конечностей, особенно кистей и пальцев рук.* Это не значит, что мышцы кистей и пальцев рук не могут сокращаться; скорее, *исчезает возможность контролировать их тонкие движения.* На основании этих наблюдений можно заключить, что пирамидная двигательная система необходима для произвольного запуска четко регулируемых движений, особенно кистей и пальцев рук.

Мышечная спастичность, возникающая при обширных поражениях областей, прилежащих к моторной зоне. Первичная моторная область в норме оказывает постоянное тоническое стимулирующее влияние на мотонейроны спинного мозга. Когда этот стимулирующий эффект удаляется, возникает *гипотония.* Большинство поражений моторной зоны, особенно при *инсульте,* вовлекают не только первичную моторную область, но и прилежащие части головного мозга, например базальные ганглии. В этих ситуациях почти всегда развивается *спазм мышц* в соответствующих мышечных областях на *противоположной стороне* тела (поскольку двигательные пути переходят на противоположную сторону). Мышечный спазм связан в основном с поражением вспомогательных путей от непиримидных частей моторной зоны. Эти пути в норме тормозят вестибулярные и ретикулярные двигательные ядра ствола мозга. Когда ядра лишаются тормозного влияния, они становятся спонтанно активными и вызывают чрезмерный спастический тонус в соответствующих мышцах, что мы подробнее обсудим далее в этой главе. Такая спастичность обычно сопровождается инсультом у человека.

РОЛЬ СТВОЛА МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Ствол мозга состоит из *продолговатого мозга, моста* и *среднего мозга.* С одной стороны, ствол мозга является продолжением спинного мозга вверх, в полость черепа, и содержит моторные и сенсорные ядра, выполняющие двигательные и чувствительные функции для областей лица и головы, так же, как спинной мозг осуществляет такие функции в отношении частей тела, рас-

положенных ниже шеи. С другой стороны, ствол мозга обладает собственной «квалификацией», поскольку обеспечивает регуляцию:

- дыхания;
- сердечно-сосудистой системы;
- функций желудочно-кишечного тракта;
- многих стереотипных движений тела;
- равновесия;
- движений глаз.

Ствол мозга также служит промежуточной «станцией» для управляющих сигналов от высших нервных центров. В следующих разделах мы обсудим роль ствола мозга в регуляции движений и равновесия тела. Особенно важны для этих целей *ретикулярные и вестибулярные ядра* ствола мозга.

РОЛЬ РЕТИКУЛЯРНЫХ И ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ЯДЕР

На **рис. 56–7** показана локализация ретикулярных и вестибулярных ядер в стволе мозга.

Антагонизм возбуждения и торможения между ретикулярными ядрами моста и продолговатого мозга

Ретикулярные ядра подразделяют на две основные группы: (1) *ретикулярные ядра моста,* которые расположены несколько сзади и латерально в области моста и распространяются в средний мозг; (2) *ретикулярные ядра продолговатого мозга,* которые идут вдоль продолговатого мозга и лежат впереди и медиально, у средней линии.

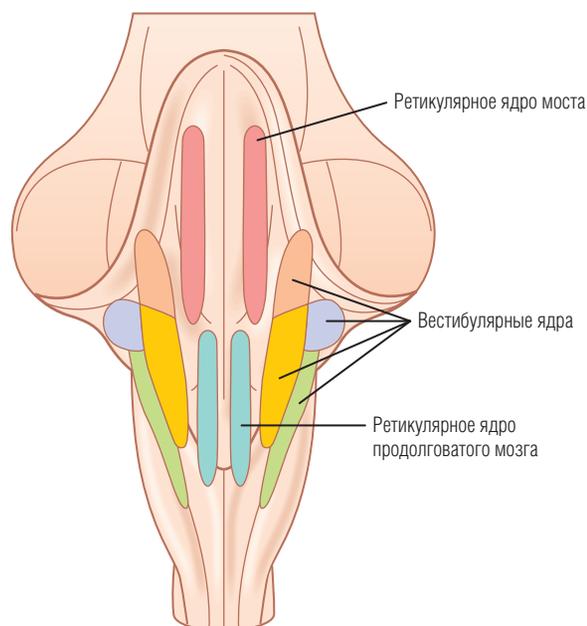


Рис. 56–7

Локализация ретикулярных и вестибулярных ядер в стволе мозга

Данные группы ядер — в основном функциональные антагонисты, при этом ядра моста антигравитационные мышцы возбуждают, а ядра продолговатого мозга их расслабляют.

Ретикулярная система моста. Ретикулярные ядра моста посылают возбуждающие сигналы к спинному мозгу по *ретикулоспинальному тракту моста*, идущему вдоль переднего столба спинного мозга (рис. 56–8). Волокна этого пути заканчиваются на медиальных передних мотонейронах, иннервирующих осевые мышцы тела, которые помогают противостоять действию силы тяжести, т.е. мышцы, выпрямляющие позвоночник, и мышцы-разгибатели конечностей.

Ретикулярные ядра моста имеют высокую степень естественной возбудимости. Кроме того, они получают мощные возбуждающие сигналы от вестибулярных ядер, а также от глубоких ядер мозжечка. Следовательно, при отсутствии противодействия ретикулярной системы продолговатого мозга ретикулярная возбуждающая система моста вызывает такое мощное возбуждение антигравитационных мышц тела, что четвероногое животное, если ему придать вертикальное положение, может «стоять», противодействуя силе тяжести, без сигналов от вышележащих уровней головного мозга.

Ретикулярная система продолговатого мозга. Ретикулярные ядра продолговатого мозга проводят *тормозные* сигналы к тем же антигравитационным передним мотонейронам по другому пути — *ретикулоспинальному тракту продолговатого мозга*, который расположен в боковом столбе спинного мозга (см. рис. 56–8). Ретикулярные ядра продолговатого мозга получают мощные входные коллатерали от: (1) кортико-

спинального тракта; (2) руброспинального тракта; (3) других моторных путей. В норме все эти пути активируют тормозную ретикулярную систему продолговатого мозга, что уравнивает возбуждающие влияния ретикулярной системы моста, и при нормальных условиях мышцы тела имеют нормальный тонус.

Однако некоторые сигналы от вышерасположенных областей головного мозга могут затормозить систему продолговатого мозга при необходимости возбуждения мостовой системы для обеспечения вертикального положения тела. В других ситуациях возбуждение ретикулярной системы продолговатого мозга может тормозить антигравитационные мышцы в некоторых частях тела, чтобы позволить этим частям тела выполнить специфические двигательные функции. Возбуждающие и тормозные ретикулярные ядра составляют регулируемую систему, которая управляется моторными сигналами от коры полушарий большого мозга и других областей, чтобы обеспечить необходимые тонические сокращения мышц для противодействия силе тяжести при стоянии и, когда требуется, затормозить соответствующие группы мышц для выполнения других двигательных функций.

Роль вестибулярных ядер в возбуждении антигравитационных мышц

Все *вестибулярные ядра* (см. рис. 56–7) функционируют вместе с ретикулярными ядрами моста для управления антигравитационными мышцами. Вестибулярные ядра посылают сильные возбуждающие сигналы к антигравитационным мышцам по *латеральному и медиальному вестибулоспинальным трактам*, расположенным в переднем столбе спинного мозга (см. рис. 56–8). Без этой поддержки вестибулярных ядер мостовая ретикулярная система потеряла бы большую часть своего возбуждающего влияния на осевые антигравитационные мышцы.

Специфическая роль вестибулярных ядер состоит в *избирательной* регуляции возбуждения различных антигравитационных мышц для поддержания равновесия *в ответ на сигналы от вестибулярного аппарата* (см. далее).

У децеребрированного животного развивается спастическая ригидность. Когда ствол мозга животного пересекают ниже середины среднего мозга так, чтобы интактными остались ретикулярные системы моста, продолговатого мозга и вестибулярная система, развивается состояние, называемое *децеребрационной ригидностью*. При этом ригидность развивается не во всех мышцах тела, а только в антигравитационных мышцах шеи и туловища и в разгибателях ног.

Причиной децеребрационной ригидности является блокада сильного влияния коры полу-

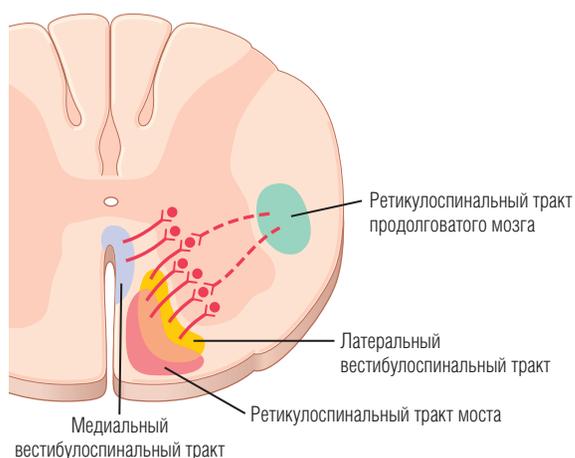


Рис. 56–8

Вестибулоспинальный и ретикулоспинальный тракты, нисходящие в спинной мозг для возбуждения (сплошные линии) и торможения (пунктирные линии) передних мотонейронов, иннервирующих скелетные мышцы туловища и головы

шарий большого мозга, красного ядра и базальных ганглиев на ретикулярные ядра продолговатого мозга. Без такого влияния тормозное действие ретикулярной формации продолговатого мозга не проявляется, и мощная гиперактивность возбуждающей системы моста ведет к развитию ригидности. Далее мы увидим, что при других поражениях двигательных систем мозга, особенно системы базальных ганглиев, причины ригидности могут быть иными.

ВЕСТИБУЛЯРНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЕ РАВНОВЕСИЯ

ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ АППАРАТ

Вестибулярный аппарат (рис. 56–9) — сенсорный орган равновесия. Он погружен в систему костных трубок и полостей, называемых *костным лабиринтом* и расположенных в каменной ча-

сти (*пирамиде*) височной кости. Внутри данной системы находятся перепончатые трубки и полости, называемые *перепончатым лабиринтом*. Перепончатый лабиринт (см. рис. 56–9) является функциональной частью вестибулярного аппарата. Он состоит из *улитки* (улиткового протока), трех *полукружных каналов* (переднего, латерального, или горизонтального, и заднего) и двух больших камер — *утрикулуса* (овального мешочка) и *саккулуса* (круглого мешочка).

Улитка — главный сенсорный орган слуха (см. главу 53), практически не связанный с равновесием. Однако *полукружные каналы*, *утрикулус* и *саккулус* — важные составные части механизма равновесия.

Макула — сенсорный орган утрикулуса и саккулуса, который определяет ориентацию головы по отношению к силе тяжести. Как показано в верхней части рис. 56–9, на внутренней поверхности утрикулуса и саккулуса находится небольшая сенсорная область диаметром чуть больше 2 мм, называемая *макулой* (или *пятном*). *Макула утрикулуса* расположена на его внутренней поверхности, в основном в *горизонтальной плоскости*, и играет важную роль для определения ориентации головы при ее вертикальном положении. *Макула саккулуса*, наоборот, лежит главным образом в *вертикальной плоскости* и сигнализирует об ориентации головы, когда человек лежит.

Каждая макула покрыта студенистым слоем, в который погружено много небольших кристаллов карбоната кальция, называемых *статокониями* (или *отолитами*). Кроме того, в макуле есть тысячи *волосковых клеток*, одна из которых показана на рис. 56–10; *реснички* (цилии) волосковых клеток выступают в студенистый слой. Основание и боковые поверхности волосковых клеток синаптически связаны с окончаниями сенсорных волокон *вестибулярного нерва*.

Удельный вес обызвествленных статоконий в 2–3 раза выше удельного веса окружающей жидкости и тканей. Вес статоконий сгибает реснички в направлении действия силы тяжести.

Чувствительность волосковых клеток к направлению. Каждая волосковая клетка имеет 50–70 небольших ресничек, называемых *стереоцилиями*, и одну большую ресничку — *киноцилию* (см. рис. 56–10). Киноцилия всегда расположена с одной стороны клетки, а стереоцилии постепенно становятся короче по направлению к другой стороне клетки. Мельчайшие *нитевидные сцепки*, почти невидимые даже в электронный микроскоп, связывают верхушку каждой стереоцилии с соседней, более длинной стереоцилией и в итоге — с киноцилией. При отклонении стереоцилий в сторону киноцилии нитевидные сцепки тянут стереоцилии одну за другой наружу от тела клетки.

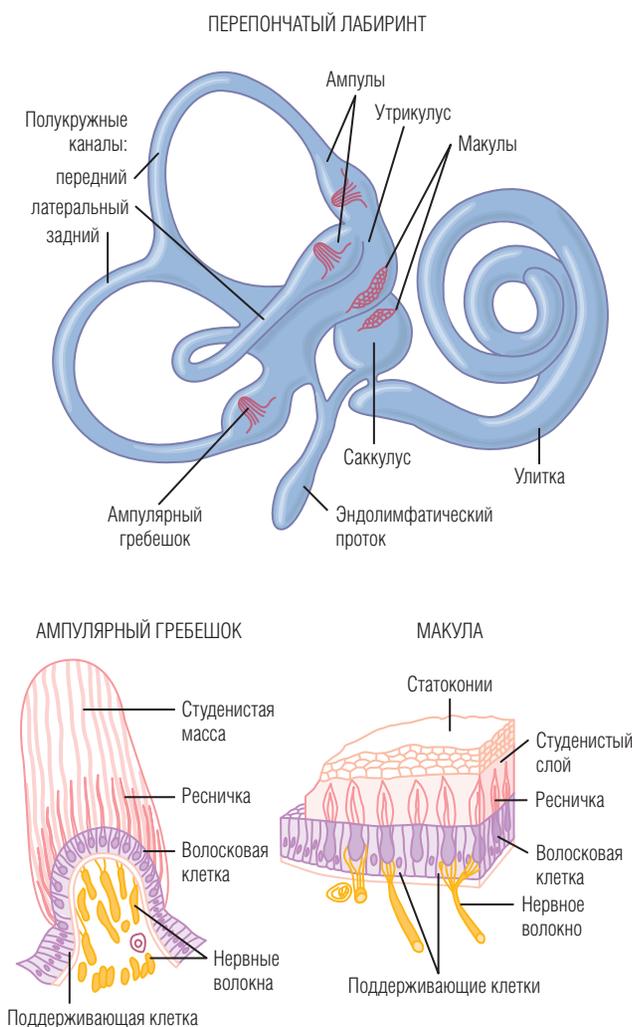


Рис. 56–9

Перепончатый лабиринт, ампулярный гребешок и макула

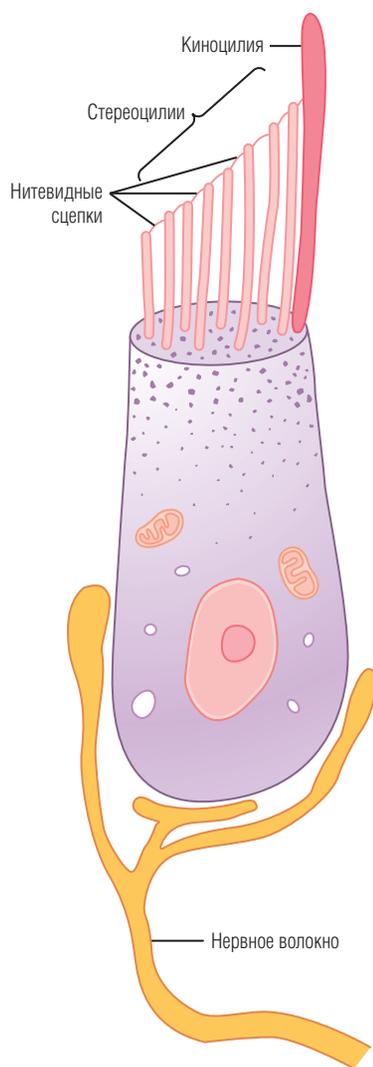


Рис. 56–10

Волосковая клетка вестибулярного аппарата и ее синаптические связи с вестибулярным нервом

В результате в мембране нервной клетки вокруг оснований стереоцилий открываются несколько сотен заполненных жидкостью каналов и создается возможность перемещения в волосковую клетку из окружающей ее эндолимфатической жидкости (эндолимфы) большого количества положительных ионов. Это приводит к *деполяризации мембраны волосковой клетки*. И наоборот, отклонение стереоцилий от киноцилии уменьшает натяжение нитевидных сцепок, что закрывает ионные каналы и ведет к *гиперполяризации волосковой клетки*.

В условиях покоя по нервным волокнам, которые идут от волосковых клеток, постоянно проводятся импульсы с частотой около 100 в секунду. Когда стереоцилии отклоняются в направлении киноцилии, поток импульсов усиливается до нескольких сотен в секунду. И наоборот, отклонение стереоцилий в направлении от кино-

цилии снижает поток импульсов, часто выключая его полностью. Следовательно, когда ориентация головы в пространстве изменяется и вестибулярный аппарат отклоняет реснички, соответствующие сигналы передаются к головному мозгу для регуляции равновесия.

В каждой макуле каждая волосковая клетка ориентирована в определенном направлении, поэтому одни из этих клеток стимулируются при наклоне головы вперед, другие — при отклонении головы назад, третьи — при отклонении в одну сторону и т.д. Следовательно, для каждого положения головы в гравитационном поле в волокнах, идущих от макулы, возникает разный «рисунок» возбуждения. Именно этот «рисунок» информирует головной мозг об ориентации головы в пространстве.

Полукружные каналы. В вестибулярном аппарате есть три полукружных канала — *передний, латеральный и задний*. Они расположены под прямым углом друг к другу так, что представляют все три плоскости пространства. Когда голова наклонена вперед приблизительно на 30° , латеральные полукружные каналы располагаются примерно горизонтально по отношению к поверхности Земли, передние полукружные каналы находятся в вертикальных плоскостях, которые проецируются *вперед и на 45° наружу*, а задние полукружные каналы расположены в вертикальных плоскостях, направленных *назад и на 45° наружу*.

Каждый полукружный канал имеет расширение на одном из его концов, которое называют *ампулой*; и каналы, и ампула наполнены *эндолимфой*. Ток этой жидкости через один из каналов и его ампулу возбуждает сенсорный орган ампулы следующим образом. На **рис. 56–11** виден небольшой гребешок, имеющийся в каждой ампуле, который называют *ампулярным гребешком*. Сверху этот гребешок покрыт рыхлой студенистой массой, называемой *купол* (*купулой*). Когда человек поворачивает голову в каком-либо направлении, жидкость в одном или нескольких полукружных каналах по инерции остается неподвижной, тогда как сами полукружные каналы поворачиваются вместе с головой. При этом жидкость течет от протока и через ампулу, сгибая купол в одну сторону (см. **рис. 56–11**). Поворот головы в противоположном направлении вызывает отклонение купола в другую сторону.

Внутри купола погружены реснички волосковых клеток, которые расположены на ампулярном гребешке. Киноцилии волосковых клеток в куполе ориентированы в одном направлении. Отклонение купола в этом направлении вызывает деполяризацию волосковых клеток, а отклонение купола в противоположном направлении гиперполяризует клетки.

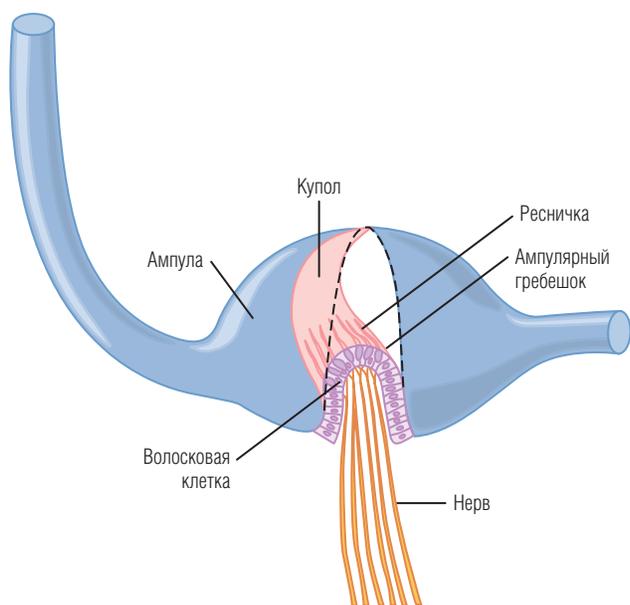


Рис. 56–11

Движение купола и погруженных в него ресничек волосковых клеток в начале поворота головы

От волосковых клеток соответствующие сигналы посылаются по *вестибулярному нерву*, информируя центральную нервную систему об *изменении положения* головы и *скорости изменения* в каждой из трех плоскостей пространства.

ФУНКЦИЯ УТРИКУЛУСА И САККУЛУСА В ПОДДЕРЖАНИИ СТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ

Все волосковые клетки в макулах утрикулуса и саккулуса ориентированы в разных направлениях, поэтому при различных положениях головы стимулируются разные волосковые клетки. «Рисунок» стимуляции разных волосковых клеток информирует головной мозг о положении головы по отношению к действию силы тяжести. В ответ на эту информацию вестибулярная, мозжечковая и ретикулярная двигательные системы мозга возбуждают соответствующие позы для поддержания надлежащего равновесия.

Система утрикулуса и саккулуса функционирует чрезвычайно эффективно для поддержания равновесия, когда голова находится в положении, близком к вертикальному. Действительно, человек может определить нарушение равновесия при очень незначительном отклонении тела (в пределах полуградуса) от идеально вертикальной позиции.

Определение линейного ускорения макулами утрикулуса и саккулуса. Если тело внезапно отклоняется вперед, т.е. когда оно приобретает ускорение,стато-

кони, имеющие более высокую механическую инерцию, чем окружающая жидкость, сдвигаются назад на реснички волосковых клеток, и информация о нарушении равновесия посылается в нервные центры, заставляя человека почувствовать, будто бы он падает назад. Это автоматически заставляет человека отклоняться вперед до тех пор, пока сдвиг статоконий вперед не уравнивает точно их тенденцию сдвигаться назад из-за ускорения. В этот момент нервная система получает информацию о должном равновесии и больше не отклоняет тело вперед.

Таким образом, для поддержания равновесия во время линейного ускорения макулы действуют точно так же, как и во время статического равновесия.

Макулы *не* приспособлены для определения линейной скорости. Когда бегун начинает бег, он должен наклониться вперед, чтобы удержаться от падения назад из-за начального ускорения. При достижении постоянной скорости спортсмены больше не отклонялись бы вперед, если бы бежали в вакууме. Однако бег осуществляется в воздушной среде, поэтому для поддержания равновесия бегуны наклоняются вперед в связи с необходимостью преодолевать сопротивление воздуха, действующего на них. В этом случае не макулы заставляют бегунов наклоняться, а давление воздуха, которое возбуждает рецепторы давления в коже, что инициирует соответствующие реакции для поддержания равновесия, в результате падение предупреждается.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОВОРОТОВ ГОЛОВЫ ПОЛУКРУЖНЫМИ КАНАЛАМИ

Когда голова резко поворачивается в каком-либо направлении (что называют *угловым ускорением*), эндолимфа в полукружных каналах из-за инерции стремится остаться неподвижной, тогда как полукружные каналы тоже поворачиваются. Это вызывает относительный ток жидкости в каналах в направлении, противоположном повороту головы.

На рис. 56–12 показан типичный импульсный сигнал одиночной волосковой клетки ампулярного гребешка в эксперименте с вращением животного в течение 40 сек. На рисунке видно, что: (1) когда купол находится в состоянии покоя, волосковая клетка генерирует тонический разряд частотой примерно 100 имп/сек; (2) в самом начале вращения волосковые клетки отклоняются в одну сторону, и частота разряда значительно возрастает; (3) при продолжении вращения избыточный разряд волосковой клетки постепенно (в течение нескольких секунд) возвращается к уровню покоя.

Причиной такой адаптации волосковой клетки является обратное сопротивление току жид-

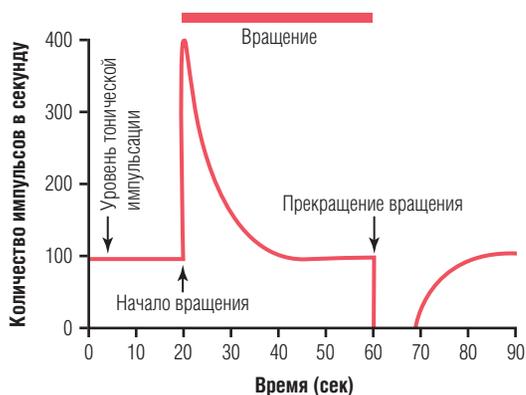


Рис. 56–12

Реакция волосковой клетки при стимуляции полукружного канала в начале вращения головы и в момент прекращения вращения

кости полукружного канала и отклоненного купола, благодаря чему в течение первых секунд вращения эндолимфа начинает перемещаться со скоростью полукружного канала. В течение следующих 5–20 сек купол медленно возвращается в середину ампулы (в положение покоя) под действием эластической отдачи.

При внезапном прекращении вращения наблюдаются противоположные эффекты. Эндолимфа продолжает перемещаться, но ток жидкости в полукружном канале останавливается. Купол отклоняется в противоположном направлении, что ведет к полному прекращению разряда волосковой клетки.

Через следующие несколько секунд перестает перемещаться и эндолимфа, и купол постепенно возвращается в положение покоя. Это сопровождается восстановлением тонического уровня импульсации, как показано на рис. 56–12 справа.

Таким образом, полукружный канал посылает сигнал одной полярности, когда голова *начинает* поворачиваться, и противоположной полярности, когда поворот головы *прекращается*.

Упреждающая функция системы полукружных каналов в поддержании равновесия. Поскольку полукружные каналы не определяют, нарушено ли равновесие тела в связи с его отклонением вперед, в сторону или назад, справедлив вопрос: какова же функция полукружных каналов в поддержании равновесия? Полукружные каналы лишь сообщают, что голова *начинает* или *прекращает* поворот в одном или в другом направлении. Следовательно, функцией полукружных каналов не является поддержание статического равновесия или равновесия при линейных (направленных прямо) или вращательных движениях. Однако потеря функции полукружных каналов ведет к резкому нарушению равновесия у человека при попытках выполнить *быстрые, сложные чередующиеся движения* тела.

Легче всего объяснить функцию полукружных каналов на следующем примере. Если человек, быстро бегущий вперед, внезапно начнет поворот в каком-либо направлении, *он потеряет равновесие через долю секунды*, если в поддержание равновесия *заблаговременно* не будут внесены соответствующие коррективы. К сожалению, макулы утрикулуса и саккулуса могут определить нарушение равновесия только *после того*, когда оно произойдет. Однако полукружные каналы сразу определяют, что человек поворачивается, и оповещают центральную нервную систему о том, что примерно через долю секунды человек *потеряет* равновесие, если не провести *упреждающую коррекцию*. Другими словами, механизм полукружных каналов *предсказывает* нарушение равновесия и заставляет центры равновесия подготовиться к этому. Таким образом, человек сохраняет равновесие, пока центры равновесия корректируют ситуацию.

Удаление клочково-узелковых долей мозжечка нарушает нормальное восприятие сигналов от полукружных каналов, но оказывает меньшее влияние на восприятие сигналов от макул. Мозжечок выполняет упреждающую функцию для большинства быстрых движений тела и движений, обеспечивающих равновесие. Эти особые функции мозжечка будут обсуждены в [главе 57](#).

Вестибулярные механизмы для стабилизации глаз

Без определенного автоматического механизма фиксации взора невозможно было бы удерживать стабильный образ на сетчатках глаз человека при любых быстрых изменениях направления движения или просто при наклонах головы в стороны, вперед или назад. Кроме того, без достаточно длительной фиксации глаза на каждом объекте, необходимой для получения четкого изображения, практически невозможно различение образа. К счастью, каждый раз при резком повороте головы сигналы от полукружных каналов заставляют глаза поворачиваться на столько же градусов, но в противоположном направлении. Это происходит рефлекторно, под действием импульсов, передаваемых через *вестибулярные ядра и медиальный продольный пучок к глазодвигательным ядрам* (см. главу 52).

Другие факторы, связанные с равновесием

Шейные проприорецепторы. Вестибулярный аппарат определяет ориентацию и движение *только головы*. Следовательно, важно, чтобы нервные центры также получали соответствующую информацию о положении головы по отношению к телу. Эта информация передается от проприорецепторов шеи и тела непосредственно к вестибулярным и ретикулярным ядрам ствола мозга и опосредованно — через мозжечок.

Одним из наиболее важных источников проприоцептивной информации, необходимой для поддержания равновесия, являются *рецепторы*

шеи. Если происходит простой наклон головы путем сгибания шеи в определенном направлении, импульсы от шейных проприорецепторов, противодействуя сигналам, возникающим в вестибулярном аппарате, позволяют избежать ощущения нарушения равновесия. Это связано с тем, что сигналы от шейных проприорецепторов противоположны сигналам, передаваемым от вестибулярного аппарата. Однако *когда все тело* отклоняется в определенном направлении (т.е. падает), сигналы от проприорецепторов шеи не противостоят импульсам от вестибулярного аппарата, поэтому в данном случае человек действительно ощущает нарушение равновесия.

Проприоцептивная и экстероцептивная информация от других частей тела. Помимо шейных проприорецепторов в поддержании равновесия важную роль играет информация от проприорецепторов других частей тела. Например, ощущения давления на подошвы стоп сообщают: (1) распределяется ли вес тела равномерно между двумя ногами; (2) нет ли разного давления веса тела на переднюю и заднюю части стоп.

Экстероцептивная информация особенно необходима для поддержания равновесия, когда человек бежит. Давление воздуха на тело спереди свидетельствует, что, кроме силы тяжести, на тело действует также сила другого направления; в результате человек наклоняется вперед, чтобы противостоять этой силе.

Важность зрительной информации для поддержания равновесия. В случае разрушения вестибулярного аппарата и даже после потери большинства проприоцептивной информации от тела человек может достаточно эффективно использовать зрительные механизмы для поддержания равновесия. Самое незначительное линейное или вращательное движение тела немедленно сдвигает изображение на сетчатке, и информация передается к центрам равновесия. Некоторые люди с двухсторонним разрушением вестибулярного аппарата сохраняют почти нормальное равновесие до тех пор, пока их глаза открыты и все движения выполняются медленно. Однако если движения быстрые или глаза закрыты, равновесие немедленно теряется.

Нейрональные связи вестибулярного аппарата с центральной нервной системой

На рис. 56–13 показаны связи вестибулярных нервов в заднем мозге. Большинство волокон вестибулярных нервов заканчивается в стволе мозга в *вестибулярных ядрах*, которые локализируются около соединения продолговатого мозга и моста. Некоторые волокна проходят прямо к ретикулярным ядрам ствола мозга без предварительного формирования синапсов, а также к ядрам шатра, язычка (*uvula*) и клочково-узелковой доли мозжечка. Волокна, которые заканчиваются в вестибулярных ядрах ствола мозга, образуют синапсы на нейронах второго порядка, также посылающих волокна в мозжечок, вестибулоспинальные тракты, медиальный продольный пучок и другие области ствола мозга, особенно в ретикулярных ядрах.

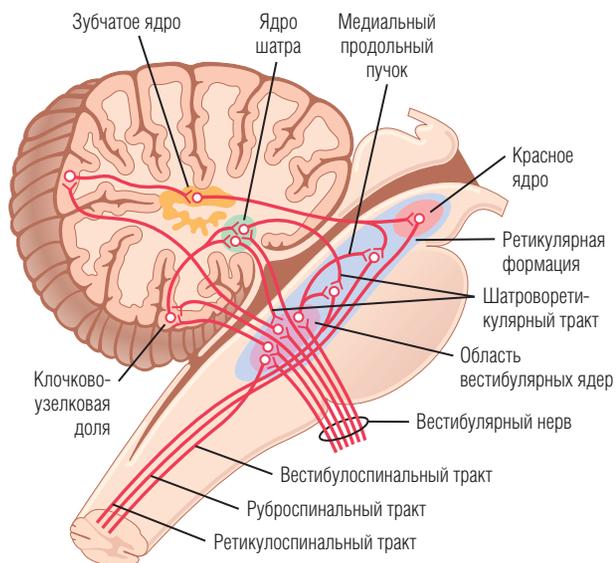


Рис. 56–13

Связи вестибулярных нервов через вестибулярные ядра с другими областями центральной нервной системы

Путь рефлексов равновесия начинается с вестибулярных нервов, которые возбуждаются вестибулярным аппаратом. Далее импульсы идут к вестибулярным ядрам и мозжечку, затем — к ретикулярным ядрам ствола мозга и спускаются в спинной мозг по вестибулоспинальным и ретикулоспинальным трактам. Сигналы спинного мозга контролируют взаимодействие между облегчением и торможением многих антигравитационных мышц, таким образом автоматически регулируя равновесие.

Клочково-узелковые доли мозжечка особенно тесно связаны с сигналами динамического равновесия от полукружных каналов. Действительно, разрушение данных долей приводит к развитию практически таких же клинических симптомов, как разрушение полукружных каналов. Следовательно, тяжелое повреждение этих долей или каналов вызывает потерю динамического равновесия во время *быстрых изменений направления движения*, но не вызывает серьезных расстройств равновесия при статических условиях. Полагают, что *язычок* мозжечка играет важную роль в статическом равновесии.

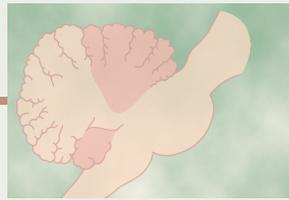
Каждый раз при повороте головы сигналы от вестибулярных ядер и мозжечка, передаваемые вверх в ствол мозга по *медиальному продольному пучку*, вызывают корректирующие движения глаз, позволяющие им оставаться фиксированными на специфическом зрительном объекте. Сигналы также идут вверх (либо по тому же пучку, либо по ретикулярным трактам) и заканчиваются в первичном центре равновесия, расположенном в теменной доле глубоко в силвиевой щели напротив слуховой зоны верхней височной извилины. Эти сигналы дают возможность осознавать состояние равновесия тела.

Роль ядер ствола мозга в регуляции подсознательных стереотипных движений

Иногда ребенок рождается без мозговых структур выше области среднего мозга. Такое состояние называют *анэнцефалией*. Некоторые из этих детей живут несколько месяцев и способны выполнять определенные стереотипные движения, необходимые для питания, например сосание, выталкивание неприятной пищи изо рта, и движения кистей рук ко рту для сосания пальцев. Кроме того, такие дети могут зевать, потягиваться, кричать и следить за объектами, двигая головой и глазами, а при надавливании на верхнюю часть их ног пытаются сесть. Из этого ясно, что многие стереотипные движения человека интегрируются в области ствола мозга.

Литература

- Angelaki DE, Gu Y, Deangelis GC. Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. *J Physiol* 589:825, 2011.
- Cullen KE. The neural encoding of self-generated and externally applied movement: implications for the perception of self-motion and spatial memory. *Front Integr Neurosci* 7:108, 2014.
- Deans MR. A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. *Semin Cell Dev Biol* 24:490, 2013.
- Fabbri-Destro M, Rizzolatti G. Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda)* 23:171, 2008.
- Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE. Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 14:429, 2013.
- Harrison TC, Murphy TH. Motor maps and the cortical control of movement. *Curr Opin Neurobiol* 24:88, 2014.
- Hicks TP, Onodera S. The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. *Prog Neurobiol* 96:165, 2012.
- Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 10:647, 2009.
- Levine AJ, Lewallen KA, Pfaff SL. Spatial organization of cortical and spinal neurons controlling motor behavior. *Curr Opin Neurobiol* 22:812, 2012.
- Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 9:856, 2008.
- Nielsen JB, Cohen LG. The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? *J Physiol* 586:65, 2008.
- Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R. Broca's region: from action to language. *Physiology (Bethesda)* 20:60, 2005.
- Pierrot-Deseilligny C. Effect of gravity on vertical eye position. *Ann N Y Acad Sci* 1164:155, 2009.
- Pleger B, Villringer A. The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol* 103:76, 2013.
- Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92:1651, 2012.
- Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev* 94:655, 2014.
- Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. *J Physiol* 586:1217, 2008.
- Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action — candidate roles for the motor cortex in speech perception. *Nat Rev Neurosci* 10:295, 2009.
- Shinder ME, Taube JS: Resolving the active versus passive conundrum for head direction cells. *Neuroscience* 270C:123, 2014.



Участие мозжечка и базальных ганглиев в регуляции двигательных функций

Помимо областей коры полушарий большого мозга, стимулирующих мышечные сокращения, для нормальной двигательной функции важны также две другие структуры головного мозга: *мозжечок* и *базальные ганглии*. Однако ни одна из этих структур не может регулировать движения самостоятельно, они всегда функционируют в тесной связи с другими системами двигательного контроля.

Мозжечок играет главную роль в синхронизации двигательных функций и обеспечении быстрого и плавного перехода от одного мышечного движения к следующему. Мозжечок также помогает регулировать интенсивность мышечных сокращений при изменении нагрузки и контролирует текущее взаимодействие между группами мышц-агонистов и мышц-антагонистов.

Базальные ганглии помогают планировать и осуществлять сложные двигательные программы, регулируя относительную интенсивность и направление отдельных движений, а также обеспечивая согласование множества последовательных и параллельных движений для выполнения специфических двигательных программ.

В этой главе изложены основные механизмы функции мозжечка и базальных ганглиев и рассмотрены общие мозговые механизмы, лежащие в основе сложной координации совокупной двигательной активности.

МОЗЖЕЧОК И ЕГО ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

Мозжечок (рис. 57–1, 57–2) долго называли *немой зоной* головного мозга в основном потому, что электрическое раздражение мозжечка не вызывает каких-либо осознанных ощущений и редко вызывает какую-либо мышечную активность. Однако удаление мозжечка приводит к резко-

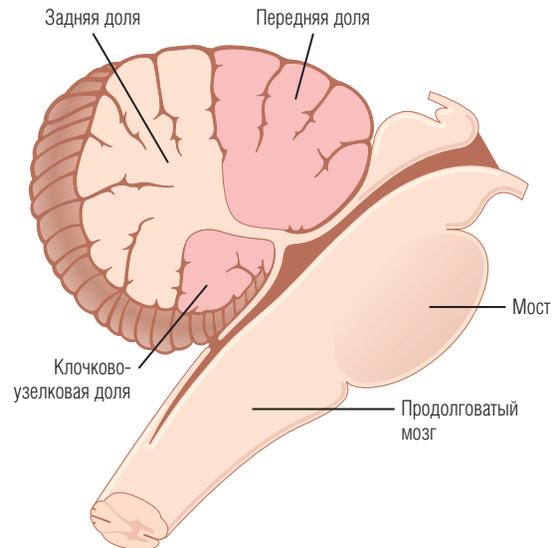


Рис. 57–1

Анатомическое деление мозжечка на доли (вид сбоку)

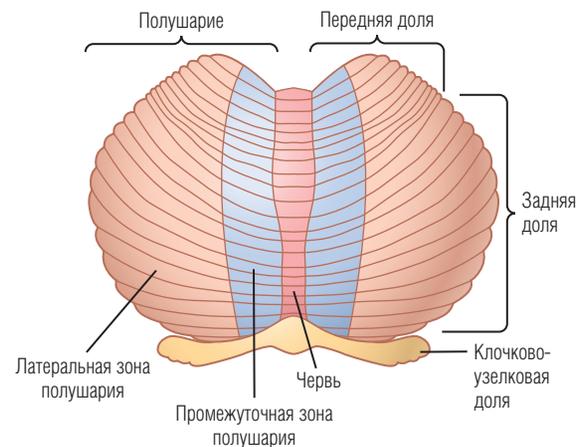


Рис. 57–2

Деление мозжечка человека на функциональные зоны (вид сверху и снизу). Нижняя часть задней доли мозжечка вывернута для ее визуализации

му нарушению движений тела. Особенно важен мозжечок во время выполнения быстрых движений, например при беге, печатании на клавиатуре компьютера, игре на пианино и даже при разговоре. Утрата этой области головного мозга может вызвать почти полную потерю координации движений и в случае отсутствия паралича мышц.

Почему же мозжечок так важен, если он не имеет возможности непосредственно вызывать мышечные сокращения? Дело в том, что мозжечок обеспечивает последовательность движений, а также контролирует и корректирует двигательную активность организма, чтобы она соответствовала управляющим сигналам моторной зоны и других отделов мозга.

Мозжечок постоянно получает обновленную информацию о желательной последовательности мышечных сокращений от областей головного мозга, контролирующих движения. Мозжечок также получает постоянную сенсорную информацию от периферических частей тела о последовательных изменениях состояния каждой части тела и ее положении, скорости движения, силах, действующих на нее, и т.д. На основании сенсорной информации, полученной с периферии по механизму обратной связи, мозжечок имеет возможность *сравнивать* реальные движения с движениями, запланированными системой двигательного контроля. Если между реальностью и планом соответствия нет, к системе двигательного контроля сразу передаются подсознательные корректирующие сигналы для того, чтобы увеличить или уменьшить уровень активации определенных мышц.

Кроме того, мозжечок помогает коре полушарий большого мозга планировать следующее движение заранее, за долю секунды до его начала, когда еще выполняется текущее движение, что способствует плавному переходу от одного движения к следующему.

Мозжечок также умеет «учиться» на своих ошибках: если движение не выполняется так, как было запланировано, нейрональный контур мозжечка «обучается» усиливать или ослаблять данное движение в следующий раз. Такая возможность обусловлена изменениями возбудимости соответствующих нейронов мозжечка, что позволяет последующим мышечным сокращениям лучше соответствовать запланированным движениям.

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗОНЫ МОЗЖЕЧКА

Как показано на **рис. 57–1** и **57–2**, анатомически две глубокие щели делят мозжечок на *три доли*: (1) *переднюю*; (2) *заднюю*; (3) *клочково-узелковую* (*флоккулонодулярную*). Клочково-узелковая доля

является старейшей частью мозжечка; она развивается (и функционирует) совместно с вестибулярной системой для регуляции равновесия тела (**см. главу 56**).

Продольная организация передней и задней долей мозжечка. С функциональной точки зрения передняя и задняя доли имеют не поперечную, а продольную организацию (**см. рис. 57–2**). Центром мозжечка считают узкую полоску, отделенную от остального мозжечка неглубокими желобками и называемую *червем мозжечка*. В данной области локализуется большинство мозжечковых функций, связанных с регуляцией движений мышц *оси тела, шеи, плечевого пояса и бедер*.

С каждой стороны червя мозжечка расположены большие, распространяющиеся латерально *полушария мозжечка*, каждое из которых имеет *промежуточную зону* и *латеральную зону*.

Промежуточная зона полушария мозжечка участвует в регуляции мышечных сокращений в дистальных частях верхних и нижних конечностей, особенно кистей и пальцев рук, стоп и пальцев ног.

Латеральная зона полушария мозжечка действует совсем на другом, гораздо более отдаленном уровне, поскольку функционирует в тесной связи с корой полушарий большого мозга при общем планировании последовательных движений. Без латеральной зоны полушария мозжечка большинство изолированных движений тела теряют присущую им синхронность и упорядоченность и становятся раскоординированными (**см. далее**).

Топографическое представительство тела в черве мозжечка и в промежуточных зонах полушарий мозжечка. Червь и промежуточные зоны полушарий мозжечка так же, как соматосенсорная и моторная зоны коры полушарий большого мозга, базальные ганглии, красное ядро и ретикулярная формация, имеют топографическое представительство разных частей тела. На **рис. 57–3** показаны два таких представительства. Обратите внимание, что осевые части тела лежат в черве мозжечка, тогда как области конечностей и лица — в промежуточных зонах полушарий мозжечка. Данные топографические представительства получают сигналы от соответствующих частей тела и областей моторной зоны коры полушарий большого мозга и ствола мозга и посылают двигательные сигналы назад к тем же топографическим областям моторной зоны коры полушарий большого мозга, красного ядра и ретикулярной формации ствола мозга.

Латеральные зоны полушарий мозжечка *не имеют* топографического представительства тела. Эти зоны мозжечка получают входящие сигналы в основном от коры полушарий большого мозга, особенно от премоторной области лобной доли, ассоциативной соматосенсорной области и сенсорных ассоциативных зон теменной доли.

Полагают, что возможность взаимодействия с корой полушарий большого мозга позволяет латеральным зонам полушарий мозжечка играть важную роль в планировании и координации *быстрых последовательных движений* тела, кото-

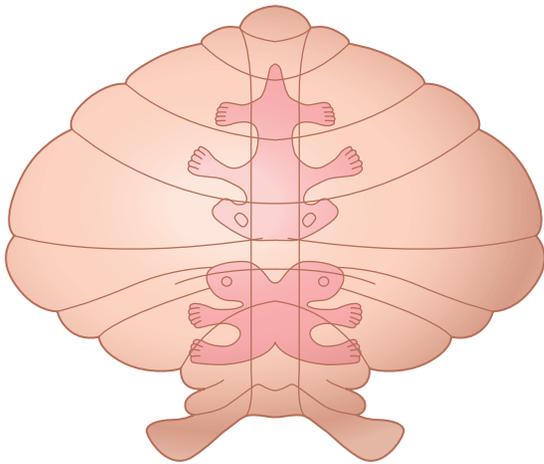


Рис. 57-3

Проекционные соматосенсорные области в коре мозжечка

рые осуществляются одно за другим в пределах долей секунды.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ КОНТУРЫ МОЗЖЕЧКА

Кора мозжечка человека представляет собой большой (примерно 17 см в ширину и 120 см в длину) пласт с поперечно расположенными складками (см. рис. 57-2, 57-3), называемыми *листочками*. В глубине под складчатой массой коры мозжечка лежат *глубокие ядра мозжечка*.

Пути передачи сигналов к мозжечку

Афферентные пути от других регионов головного мозга. Основные пути, входящие в мозжечок, показаны на рис. 57-4. Мощным и важным входом является кортикостомозжечковый тракт, начинающийся в *моторной зоне* и *премоторной области*, а также в *соматосенсорной зоне коры полушарий большого мозга*. Он проходит через *ядра моста* и по *мостомозжечковым трактам*, заканчиваясь в основном в латеральных зонах полушарий мозжечка с противоположной стороны по отношению к перечисленным регионам головного мозга.

Кроме того, из каждой половины ствола мозга идут важные афферентные пути: (1) обширный *оливамозжечковый тракт*, волокна которого направляются ко всем частям мозжечка от нейронов нижней оливы. Эти нейроны возбуждаются сигналами, которые поступают в оливу от *моторной зоны*, *базальных ганглиев*, *обширных областей ретикулярной формации* и *спинного мозга*; (2) *вестибуломозжечковые волокна*, из которых одни идут от вестибулярного аппарата, а другие — от вестибулярных ядер ствола мозга; почти все волокна заканчиваются в *клочково-узелковой доле* и *ядре шатра мозжечка*; (3) *ретикуломозжечковые волокна*, исходящие из разных частей ретикулярной формации ствола мозга и заканчивающиеся в областях мозжечка, располо-

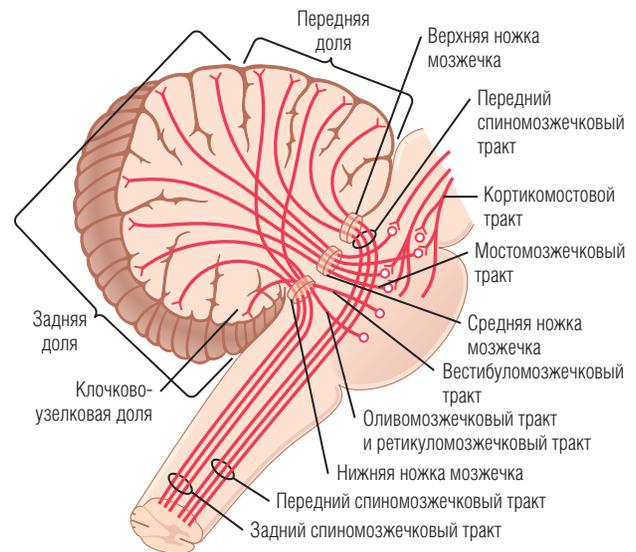


Рис. 57-4

Главные афферентные пути, несущие сигналы к мозжечку

женных по его средней линии (главным образом в черве мозжечка).

Афферентные пути с периферии. Мозжечок также получает важные сенсорные сигналы непосредственно от периферических частей тела, главным образом по четырем путям, идущим вдоль каждой стороны спинного мозга. Причем два из них локализируются в спинном мозге сзади, а два — спереди. Два наиболее важных из этих путей показаны на рис. 57-5: *задний (дорсальный) спиналомозжечковый* и *передний (вентральный) спиналомозжечковый*. Задний спиналомозжечковый тракт входит в мозжечок через его нижнюю ножку и заканчивается в черве и промежуточных зонах полушарий мозжечка на той же стороне, откуда вышел. Передний спиналомозжечковый тракт входит в мозжечок через его верхнюю ножку, но заканчивается в обеих сторонах мозжечка.

Сигналы, передаваемые по задним спиналомозжечковым трактам, идут в основном от мышечных веретен и в меньшей степени — от других соматических рецепторов всего тела, например от сухожильных органов Гольджи, крупных тактильных рецепторов кожи и суставных рецепторов. Все эти сигналы информируют мозжечок о следующих аспектах: (1) мышечном сокращении; (2) степени напряжения мышечных сухожилий; (3) положении и скорости движения частей тела; (4) силах, действующих на поверхность тела.

Передние спиналомозжечковые тракты получают гораздо меньше информации от периферических рецепторов и возбуждаются в основном моторными сигналами, входящими в передние рога спинного мозга, от: (1) головного мозга по кортикоспинальным и руброспинальным трактам; (2) внутренних генераторов движений спинного мозга. Таким образом, волокна переднего спиналомозжечкового тракта сообщают мозжечку,

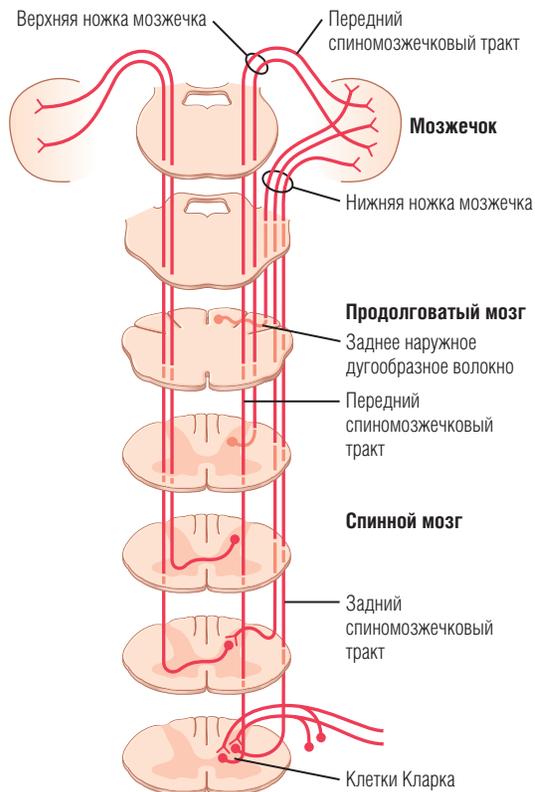


Рис. 57–5

Спинномозжечковые тракты

какие двигательные команды поступили к передним рогам спинного мозга; эту обратную связь называют *эфферентной копией* двигательного возбуждения передних рогов.

Спинномозжечковые тракты могут проводить импульсы со скоростью до 120 м/сек, что является самым быстрым проведением в нервной системе. Такая скорость важна для мгновенного оповещения мозжечка обо всех изменениях мышечной деятельности на периферии.

Дополнительно к сигналам, передаваемым по спинномозжечковым трактам, сигналы с периферии тела передаются в мозжечок через задние столбы спинного мозга к ядрам задних столбов продолговатого мозга, а потом идут к мозжечку. Кроме того, сигналы передаются вверх в спинном мозге по *спиноретикулярному тракту* к ретикулярной формации ствола мозга, а также по *спинооливарному тракту* к ядру нижней оливы. От этих областей сигналы направляются к мозжечку. Таким образом, мозжечок постоянно собирает информацию о движениях и положении всех частей тела, хотя функционирует он на подсознательном уровне.

Пути передачи сигналов от мозжечка

Глубокие ядра мозжечка и их эфферентные пути. В глубине массы мозжечка с каждой его стороны есть три глубоких ядра: *зубчатое, вставочное (промежуточное) и ядро шатра*. (Вестибулярные ядра продолговатого мозга из-за их прямых связей с

корой клочково-узелковой доли в определенном смысле функционируют так же, как глубокие ядра мозжечка.) Все глубокие ядра мозжечка получают сигналы из двух источников: (1) коры мозжечка; (2) мощных сенсорных путей, несущих сигналы к мозжечку.

Каждый раз при входе в мозжечок сигнал разделяется и идет в двух направлениях: (1) непосредственно к одному из глубоких ядер мозжечка; (2) к соответствующей области коры мозжечка, лежащей над этим ядром. Затем через долю секунды кора мозжечка посылает *тормозной* сигнал к глубокому ядру. Таким образом, все сигналы, входящие в мозжечок, влияют на глубокие ядра, сначала — как возбуждающие, через долю секунды — как тормозные. Сигналы, возникающие в глубоких ядрах, выходят из мозжечка и распространяются к другим частям мозга.

На рис. 57–6 показан общий план основных путей, выходящих из мозжечка.

1. Путь, который начинается в *структурах средней линии мозжечка* (в *черве мозжечка*) и через *ядра шатра* проходит к регионам продолговатого мозга и моста. Этот контур функционирует в тесной связи с вестибулярным аппаратом и вестибулярными ядрами ствола мозга с целью регуляции равновесия (см. главу 56). Он также связан с ретикулярной формацией ствола мозга, участвуя в регуляции позы.
2. Путь, который начинается (1) в промежуточной зоне полушарий мозжечка, идет (2) через вставочное ядро мозжечка (3) к вентролатеральным и передним вентральным ядрам таламуса, потом (4) к коре полушарий большого мозга, (5) некоторым структурам по средней линии таламуса, затем (6) к базальным ганглиям, (7) красному ядру и ретикулярной формации верхней части ствола мозга. Этот сложный контур помогает координировать в

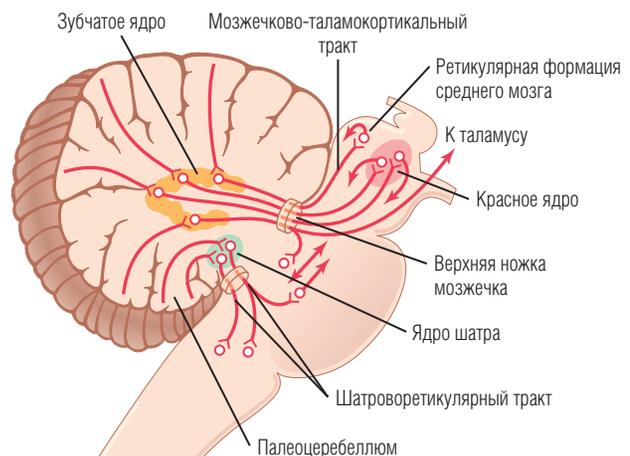


Рис. 57–6

Главные эфферентные тракты, несущие сигналы от мозжечка

основном реципрокные сокращения мышц агонистов и антагонистов в периферических частях конечностей, особенно в кистях и пальцах рук, в т.ч. больших пальцах.

- Путь, который начинается в латеральной зоне полушарий мозжечка, идет через зубчатое ядро к вентролатеральным и передним вентральным ядрам таламуса, а затем — к коре полушарий большого мозга. Этот путь играет важную роль в координации последовательных двигательных программ, инициируемых корой полушарий большого мозга.

Функциональная единица коры мозжечка

Мозжечок имеет около 30 млн почти идентичных функциональных единиц, одна из которых показана слева на рис. 57–7. В центре функциональной единицы — одиночная, очень большая клетка Пуркинью и соответствующая ей клетка глубокого ядра. Вверху справа показаны три слоя коры мозжечка: молекулярный слой, слой клеток Пуркинью и слой зернистых клеток. Под этими слоями в центральном отделе мозжечка лежат глубокие ядра мозжечка, которые посылают сигналы к другим частям нервной системы.

Нейрональный контур функциональной единицы. На рис. 57–7 слева показан нейрональный контур функциональной единицы, который с незначительными вариациями повторяется 30 млн раз в мозжечке. Выходом из функциональной единицы является аксон клетки глубокого ядра. Эта клетка постоянно находится под возбуждающими и тормозными влияниями. Возбуждающее влияние является результатом прямых связей с

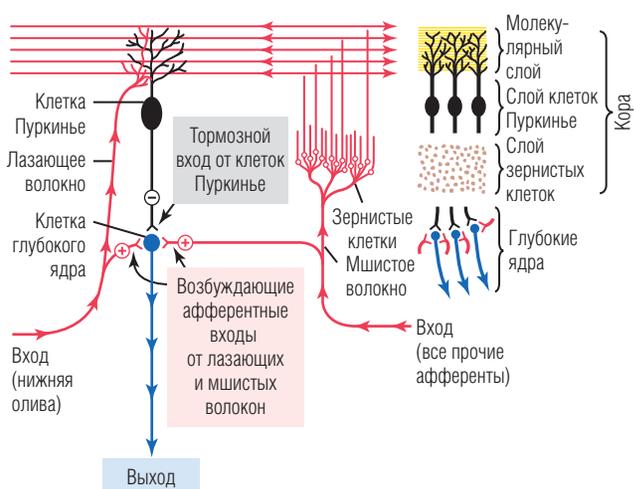


Рис. 57–7

Клетки глубоких ядер имеют возбуждающие и тормозные входы. Слева показан главный нейрональный контур мозжечка, в котором возбуждающие нейроны обозначены красным цветом, клетка Пуркинью (тормозной нейрон) — черным цветом. Справа показана анатомическая связь глубоких ядер мозжечка и коры мозжечка с ее тремя слоями

афферентными волокнами, которые входят в мозжечок из головного мозга или с периферии. Тормозное влияние полностью связано с клеткой Пуркинью коры мозжечка.

Афферентные входы в мозжечок представлены главным образом волокнами двух типов, одни из которых называют *лазающими волокнами*, а другие — *мшистыми волокнами*.

Все лазящие волокна исходят из нижних олив продолговатого мозга. Одно лазящее волокно иннервирует 5–10 клеток Пуркинью. Отправив ветви к нескольким клеткам глубокого ядра, лазящее волокно продолжает путь к наружным слоям коры мозжечка, где формирует примерно 300 синапсов на соме и дендритах каждой клетки Пуркинью. Отличительным признаком лазящего волокна является то, что его одиночный импульс всегда вызывает в клетке Пуркинью, с которой волокно связано, одиночный длительный (до 1 сек) потенциал действия особого типа, называемый *сложным спайком*. Он состоит из мощного *первичного спайка*, вслед за которым возникают постепенно ослабевающие *вторичные спайки*.

Все другие волокна, входящие в мозжечок от многих источников (от высших уровней головного мозга, ствола мозга и спинного мозга), относятся к *мшистым волокнам*. Мшистые волокна, как и лазящие волокна, посылают коллатерали для возбуждения клеток глубоких ядер. Затем мшистые волокна отправляются к слою зернистых клеток, где формируют синаптические связи с сотнями и тысячами *зернистых клеток*.

Зернистые клетки, в свою очередь, посылают чрезвычайно тонкие аксоны (менее 1 мкм в диаметре) вверх к молекулярному слою на наружной поверхности коры мозжечка. Здесь аксоны делятся на две ветви, которые распространяются на 1–2 мм в каждом направлении, параллельно складкам. *Параллельных нервных волокон* существует несколько миллионов, поскольку на каждую клетку Пуркинью приходится примерно от 500 до 1000 зернистых клеток. Сюда же в молекулярный слой проецируются дендриты клеток Пуркинью, и 80 000–200 000 параллельных нервных волокон синаптически связываются с каждой клеткой Пуркинью.

Влияние мшистых волокон на клетки Пуркинью принципиально отличается от влияния лазящих волокон, т.к. синаптические связи мшистых волокон слабые, и, чтобы возбудить клетку Пуркинью, должно одновременно стимулироваться большое количество мшистых волокон. Более того, возбуждение обычно имеет форму значительно более слабого и кратковременного потенциала действия клетки Пуркинью, называемого *простым спайком*, вместо длительного сложного потенциала, вызываемого входом лазящих волокон.

Клетки Пуркинье и клетки глубоких ядер постоянно генерируют импульсы в нормальных условиях покоя. Общей характеристикой клеток Пуркинье и клеток глубоких ядер является то, что в норме и те и другие постоянно активны; клетки Пуркинье генерируют примерно 50–100 потенциалов действия в секунду, а частота импульсов клеток глубоких ядер гораздо выше. К тому же активность на выходе обоих типов клеток может изменяться в сторону усиления или угнетения.

Баланс между возбуждением и торможением на уровне глубоких ядер мозжечка. Обратившись снова к нейрональному контуру на рис. 57–7, отметим, что прямая стимуляция лазающими и мшистыми волокнами клеток глубоких ядер их возбуждает, а сигналы от клеток Пуркинье тормозят. В норме баланс между этими эффектами несколько смещен в сторону возбуждения, и в условиях покоя активность клетки глубокого ядра остается относительно постоянной — на уровне умеренного непрерывного возбуждения. При выполнении быстрого движения инициирующий его сигнал из моторной зоны или ствола мозга сначала значительно усиливает возбуждение клеток глубоких ядер, но через несколько миллисекунд прибывают тормозные сигналы от контура клеток Пуркинье по механизму обратной связи.

Таким образом, существует быстрый начальный возбуждающий сигнал, который посылают клетки глубоких ядер к нисходящему двигательному пути для усиления движения, а вслед за этим в пределах доли секунды появляется тормозной сигнал. Этот тормозной сигнал похож на сигнал отрицательной обратной связи «линии задержки», который эффективен в обеспечении *демпфирования*. Это означает, что при возбуждении системы двигательного контроля после короткого периода задержки возникает сигнал отрицательной обратной связи, предупреждающий слишком сильное движение.

Другие клетки в мозжечке. В мозжечке есть еще два типа нейронов: *корзинчатые клетки* и *звездчатые клетки*. Эти клетки имеют короткие аксоны и располагаются в молекулярном слое коры мозжечка среди тонких параллельных волокон, стимулирующих эти клетки. В свою очередь, корзинчатые и звездчатые клетки посылают аксоны под прямым углом через параллельные волокна к прилежащим клеткам Пуркинье, вызывая их *латеральное торможение*, что увеличивает четкость сигнала так же, как латеральное торможение усиливает контраст сигналов в других нейрональных контурах.

Механизмы «включение–выключение» и «выключение–включение»

Типичной функцией мозжечка является участие его в обеспечении быстрых сигналов включения

для мышц-агонистов и одновременных реципрокных сигналов выключения для мышц-антагонистов в начале движения. При завершении движения мозжечок отвечает главным образом за подачу своевременных и эффективных сигналов выключения к мышцам-агонистам и сигналов включения к мышцам-антагонистам. Детали этого процесса пока не известны, но на основании главного нейронального контура мозжечка (см. рис. 57–7) можно представить, как функционирует этот механизм.

Давайте предположим, что механизм «включение–выключение» сокращения мышц-агонистов и мышц-антагонистов в начале движения начинается с сигналов из коры полушарий большого мозга. Сигналы направляются по невозжечковым путям ствола мозга и спинного мозга непосредственно к мышце-агонисту, запуская начало сокращения. В то же время параллельные сигналы поступают по мшистым волокнам моста в мозжечок. Одна ветвь каждого мшистого волокна идет непосредственно к клеткам зубчатого или других глубоких ядер мозжечка. Нейроны этих ядер мгновенно посылают сигнал возбуждения назад в кортикоспинальную систему двигательного контроля либо через таламус к коре полушарий большого мозга, либо через нейрональный контур ствола мозга, чтобы поддержать сигнал, стимулирующий мышечное сокращение, которое уже было запущено корой полушарий большого мозга. В результате через несколько миллисекунд сигнал включения становится сильнее, чем на старте, из-за суммации корковых и мозжечковых сигналов. Так происходит при нормально функционирующем мозжечке, но при отсутствии его вторичный дополнительный поддерживающий сигнал исчезает. Поддержка мозжечка делает мышечное сокращение гораздо более сильным, чем оно было бы без мозжечка.

Теперь о том, что вызывает сигнал выключения мышц-агонистов для завершения движения. Вспомните, что мшистые волокна имеют вторую ветвь, которая проводит сигналы через гранулярные клетки к коре мозжечка и затем по параллельным нервным волокнам к клеткам Пуркинье. Клетки Пуркинье, в свою очередь, *тормозят* клетки глубоких ядер. Данный путь используют параллельные волокна молекулярного слоя коры мозжечка — одни из самых тонких и медленнопроводящих волокон в нервной системе, диаметр которых составляет лишь долю микрометра. Кроме того, сигналы данных волокон слабые, и нужен определенный период времени для создания достаточного возбуждения в дендритах клетки Пуркинье, чтобы ее возбудить. Однако, как только клетка Пуркинье возбуждается, она посылает сильный тормозной сигнал к той клетке глубокого ядра, которая вклю-

чила движение. Этот сигнал помогает *выключить* движение через короткое время. Теперь понятно, как нейрональный контур мозжечка может вызвать быстрое включение сокращения мышцы-агониста в начале движения и выключение сокращения той же мышцы в *точно выверенный момент*.

Теперь рассмотрим функцию нейронального контура для мышц-антагонистов. Вспомните, что в спинном мозге на всем его протяжении есть контуры реципрокных связей мышц-агонистов и мышц-антагонистов для каждого движения, возникающего на уровне спинного мозга. Следовательно, эти контуры являются базой для выключения мышц-антагонистов в начале движения и включения их при завершении движения, что зеркально отражает события, происходящие с мышцами-агонистами. Однако следует вспомнить, что мозжечок содержит несколько типов тормозных клеток, помимо клеток Пуркинью. Функции некоторых из них еще окончательно не определены; вероятно, они играют роль в торможении мышц-антагонистов в начале движения и последующем возбуждении в конце движения.

Эти механизмы пока отчасти спекулятивны и представлены здесь для иллюстрации путей, с помощью которых мозжечок может усиливать сигналы включения и выключения, управляющие мышцами-агонистами и мышцами-антагонистами, таким образом контролируя развитие движения во времени.

«Обучение» клеток Пуркинью коррекции ошибок моторики и роль лазающих волокон

Точность, с которой мозжечок поддерживает начало и конец мышечных сокращений, а также их согласованность во времени достигаются в процессе «обучения» мозжечка. Обычно, когда человек выполняет новое для него движение, степень усиления движения мозжечком в начале сокращения, степень его торможения в конце и согласованность этих процессов во времени почти всегда неточны. Однако после многократного повторения действия постепенно становятся более точными, причем иногда для достижения желаемого результата достаточно всего нескольких повторений, а в других случаях приходится повторять движения сотни раз. Как осуществляется такая регулировка? Ответа пока нет, хотя известно, что в процессе тренировки постепенно адаптируется чувствительность нейронального контура мозжечка, особенно изменяется способность клеток Пуркинью реагировать на возбуждение зернистых клеток. Более того, изменение чувствительности идет под влиянием сигналов от лазающих волокон, входящих в мозжечок из комплекса нижней оливы.

В условиях покоя сигнал идет по лазающим волокнам со скоростью примерно 1 имп/сек, но каждый раз, когда импульсы достигают клетки Пуркинью, они вызывают мощную деполяризацию всего дендритного дерева клетки, которая продолжается до 1 сек. В течение этого периода клетка Пуркинью разряжается одним высоким начальным спайком и последующей серией постепенно ослабевающих спайков. Когда человек выполняет новое движение первый раз, сигналы обратной связи от проприорецепторов мышц и суставов обычно сообщают мозжечку, в какой степени реальное движение отличается от запланированного. При этом сигналы лазающих волокон каким-то образом изменяют долговременную чувствительность клеток Пуркинью. Через определенный период времени изменение чувствительности наряду с другими «обучающими» функциями мозжечка, как полагают, заставляет синхронизирующие и другие аспекты мозжечковой системы двигательного контроля приблизиться к совершенству. Когда это достигается, лазающим волокнам больше не нужно посылать сигнал «ошибки» к мозжечку, чтобы вызвать дальнейшее изменение.

ФУНКЦИЯ МОЗЖЕЧКА В СИСТЕМЕ ДВИГАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ

Нервная система использует мозжечок для регуляции движений на трех уровнях.

1. *Вестибулоцеребеллум*. Этот уровень включает в основном небольшие клочково-узелковые доли мозжечка (которые лежат под задней долей мозжечка) и прилежащих частей червя мозжечка. Вестибулоцеребеллум обеспечивает нейрональные контуры для большинства движений тела, поддерживающих равновесие.
2. *Спиноцеребеллум*. Этот уровень включает основную часть червя мозжечка (задней доли и передней доли мозжечка) и прилежащие промежуточные зоны полушарий мозжечка с обеих сторон червя. Спиноцеребеллум обеспечивает координацию движений в основном дистальных отделов конечностей, особенно кистей и пальцев рук.
3. *Цереброцеребеллум*. Этот уровень состоит из латеральных зон полушарий мозжечка, расположенных снаружи от промежуточных зон. Практически все входы к данной части мозжечка идут от моторной зоны коры полушарий большого мозга и прилежащих к ней премоторной и соматосенсорных областей. Вся информация, выходящая из этой части мозжечка, направляется назад к головному мозгу, функционируя по механизму обратной связи с сенсомоторной системой коры полушарий большого мозга для планирования по-

следовательных произвольных движений тела и конечностей. Планирование осуществляется заранее (за десятки секунд до начала движения). Данный процесс называют *развитием двигательного образа планируемых движений*.

Участие вестибулоцеребеллюма, ствола мозга и спинного мозга в регуляции равновесия и позных движений

Вестибулоцеребеллюм филогенетически возникает примерно одновременно с началом развития вестибулярного аппарата во внутреннем ухе. Более того, утрата клочково-узелковой доли и прилежащих частей червя мозжечка, составляющих вестибулоцеребеллюм, вызывает резкое нарушение равновесия и позных движений (см. главу 56).

У людей с дисфункцией вестибулоцеребеллюма равновесие *сильнее нарушается при выполнении быстрых движений*, особенно если они связаны с *изменением направления*, что стимулирует полукружные каналы. Этот феномен подтверждает, что вестибулоцеребеллюм важен для регуляции баланса между сокращениями мышц-агонистов и мышц-антагонистов спины, бедер и плечевого пояса в случае *быстрых изменений* положения тела, информацию о которых передает вестибулярный аппарат.

Одной из главных проблем регуляции равновесия является количество времени, необходимого для передачи головному мозгу сигналов о положении различных частей тела и скорости их движения. Даже при использовании спино-мозжечковых трактов, самых быстропроводящих сенсорных путей со скоростью проведения до 120 м/сек, сигналы от стоп к головному мозгу передаются с задержкой 15–20 мсек. Стопы бегущего человека за это время могут переместиться на расстояние примерно 25 см. Следовательно, невозможен возврат сигналов от периферических частей тела к головному мозгу со скоростью осуществления текущего движения. Как же тогда мозг может знать, когда остановить движение и начать выполнение следующего по очередности движения, особенно если оно выполняется быстро? Ответ: сигналы с периферии «говорят» мозгу, как быстро и в каких направлениях движутся части тела. Функция вестибулоцеребеллюма и состоит в том, чтобы по этим данным о скоростях и направлениях *рассчитать заранее*, где разные части тела будут через несколько миллисекунд. Результаты расчетов являются ключом для перехода мозга к очередному последовательному движению.

Таким образом, во время регуляции равновесия, как полагают, информация от периферии тела и от вестибулярного аппарата используется в типичном регуляторном контуре с обратной связью для обеспечения *упреждающей коррекции*

постуральных двигательных сигналов, необходимых для поддержания равновесия даже во время чрезвычайно быстрого движения, включая быстрые изменения его направления.

Участие спиноцеребеллюма в регуляции движений дистальных частей конечностей по механизму обратной связи

Как показано на **рис. 57–8**, во время выполнения движения промежуточная зона каждого полушария мозжечка получает два типа информации: (1) от моторной зоны коры полушарий большого мозга и красного ядра среднего мозга о том, какова должна быть *запланированная последовательность движения* в течение следующих нескольких долей секунды; (2) по нейрональному контуру обратной связи от периферических частей тела, особенно от проприорецепторов дистальных отделов конечностей, — о *результате выполняемого движения*.

После сравнения запланированного движения с истинным в промежуточной зоне полушарий мозжечка клетки вставочного ядра посылают *корректирующие сигналы*: (1) к *моторной зоне коры полушарий большого мозга* через релейные ядра таламуса; (2) к *крупноклеточной части* (нижней

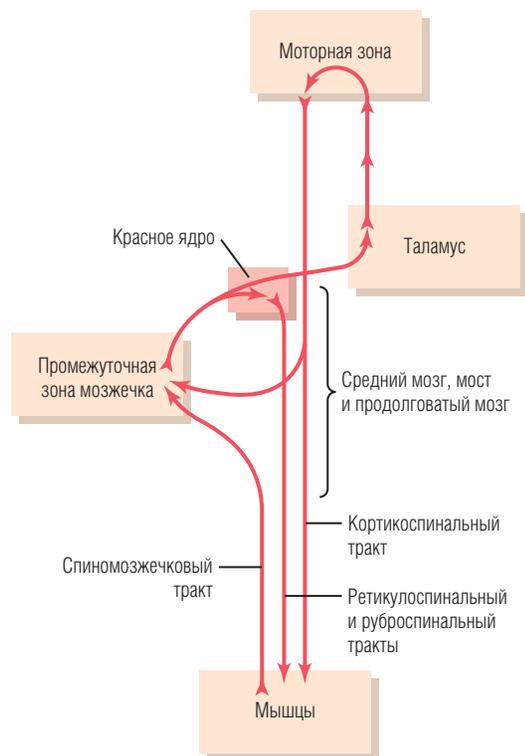


Рис. 57–8

Участие коры полушарий большого мозга и мозжечка, особенно его промежуточной зоны, в регуляции произвольных движений. Стрелки указывают направление распространения нервных сигналов

части) *красного ядра*, откуда начинается *руброспинальный тракт*.

Руброспинальный тракт и кортикоспинальный тракт стимулируют большинство латеральных мотонейронов передних рогов серого вещества спинного мозга, которые иннервируют дистальные части конечностей, особенно кисти и пальцы рук.

Эта часть мозжечковой системы двигательного контроля обеспечивает плавные, координированные движения мышщ-агонистов и мышщ-антагонистов дистальных частей конечностей при выполнении текущих целенаправленных сложных движений. Мозжечок, вероятно, сравнивает «намерения» высших уровней системы двигательного контроля (информация о которых передается к промежуточной зоне полушарий мозжечка по кортикомостомозжечковому тракту) с их «исполнением» соответствующими частями тела (на основании информации, передаваемой к мозжечку с периферии). Фактически передний спинальный тракт передает назад к мозжечку «эфферентную» копию сигналов текущего двигательного контроля, достигающих передних мотонейронов. Эта информация объединяется с сигналами от мышечных веретен и других сенсорных проприоцептивных органов, проводимыми в основном по заднему спинальному тракту. Подобные сигналы для сравнения поступают в комплекс нижней оливы; если сигналы не совпадают, система оливы — клетки Пуркиньи вместе с другими «обучающими» механизмами мозжечка корректирует движения до тех пор, пока они не достигнут желаемого уровня.

Функция мозжечка как демпфирующей системы двигательного контроля. Почти все движения тела — маятниковые. Например, когда рука движется, развивается инерция, и для своевременного прекращения движения инерцию нужно преодолеть. Из-за инерции все маятниковые движения имеют тенденцию к *перемахиванию*, т.е. переходу за границы запланированного положения. Когда человек с разрушенным мозжечком промахивается, центры сознания головного мозга распознают это и запускают движение в обратном направлении, пытаясь привести руку в запланированное для нее положение. Однако рука в силу своей инерции снова проскакивает цель, но теперь в обратном направлении, и опять должны быть введены соответствующие коррекции. В результате рука колеблется вперед-назад, двигаясь мимо намеченной точки несколько раз, пока не зафиксируется на цели. Этот эффект называют *интенционным тремором* (или *тремором действия*).

Однако если мозжечок функционирует нормально и соответствующим образом «обучен», подсознательные сигналы останавливают дви-

жение точно в намеченной точке, предупреждая перемахивание и тремор. *Это основная характеристика демпфирующей системы.* Все управляющие системы, которые регулируют маятниковые элементы, обладающие инерцией, должны иметь демпфирующие контуры. В нервной системе, которая управляет двигательной активностью, мозжечок обеспечивает большую часть демпфирующей функции.

Мозжечковый контроль баллистических движений. Самые быстрые движения, например движения пальцев рук при печатании на клавиатуре, осуществляются с такой скоростью, что невозможно получить информацию по обратной связи ни от периферии к мозжечку, ни от мозжечка назад к моторной зоне до завершения движения. Такие движения называют *баллистическими*. Это значит, что все движения предварительно планируются и приводятся в действие так, чтобы пройти определенное расстояние и затем остановиться.

В качестве другого примера можно привести саккадические движения глаз, при которых глаза прыгают от одного положения к следующему, как при чтении или при слежении за последовательными точками вдоль дороги из окна движущегося автомобиля.

Многое можно понять о функции мозжечка, изучив баллистические движения после его удаления. Происходят три изменения: (1) замедляется развитие движения, и отсутствует дополнительное усиление в начале движения, которое обычно обеспечивает мозжечок; (2) сила развиваемого движения слабая; (3) замедляется остановка движения, в результате движение заканчивается далеко за пределами запланированной цели. Следовательно, в отсутствие нейронального контура мозжечка моторной зоне коры полушарий большого мозга необходимо напряженно «думать», чтобы включить баллистические движения, и также напряженно «думать» и потратить дополнительное время, чтобы их выключить. Таким образом, теряется автоматизм баллистических движений.

Если снова вернуться к описанию нейронального контура мозжечка, можно понять, что он замечательно организован для выполнения этой двухфазной (сначала возбуждающей, а затем, с задержкой, тормозной) функции, которая необходима для заранее спланированных быстрых баллистических движений. В основе такой способности мозжечка лежат встроенные в его кору контуры синхронизации.

Участие церебродеребеллума в планировании и хронометраже последовательных движений

У людей латеральные зоны полушарий мозжечка чрезвычайно развиты и сильно увеличены.

Это согласуется со способностью человека планировать и выполнять сложные последовательные программы движений, особенно кистями и пальцами рук, и говорить. Однако большие латеральные зоны полушарий мозжечка не имеют прямого входа для информации от периферических частей тела. Кроме того, латеральные зоны полушарий мозжечка не связаны с первичной моторной областью. Практически все контакты между этими зонами мозжечка и корой полушарий большого мозга осуществляются на уровне *премоторной области, первичной моторной области и ассоциативной соматосенсорной области*.

Несмотря на это, разрушение латеральных зон полушарий мозжечка вместе с соответствующими им зубчатыми ядрами может привести к резкому нарушению координации сложных целенаправленных движений кистей и пальцев рук, стоп и работы речевого аппарата. Это трудно понять, поскольку нет прямой связи между латеральными зонами полушарий мозжечка и первичной моторной областью головного мозга. Экспериментальные исследования позволяют полагать, что эти зоны мозжечка имеют дело с двумя важными аспектами системы двигательного контроля: (1) планированием последовательных движений; (2) хронометражом последовательных движений.

Планирование последовательных движений. Для планирования последовательных движений нужна двухсторонняя связь между премоторной областью и сенсорными зонами коры полушарий большого мозга, латеральными зонами полушарий мозжечка и соответствующими областями базальных ганглиев. Видимо, планирование последовательных движений в действительности начинается в сенсорной зоне и премоторной области коры полушарий большого мозга, и отсюда «план» передается к латеральным зонам полушарий мозжечка. Затем в процессе интенсивного двухстороннего обмена информацией между мозжечком и корой полушарий большого мозга соответствующие двигательные сигналы обеспечивают переход от одной последовательности движений к следующей.

Эту точку зрения подтверждает наблюдение, свидетельствующее о том, что во многих нейронах зубчатого ядра мозжечка во время осуществления движения выявляется импульсная активность, предназначенная для последующего движения.

Следовательно, латеральные зоны полушарий мозжечка, по-видимому, вовлекаются не в то движение, которое осуществляется в данный момент, а в движение, *которое будет осуществляться в следующий момент* (через долю секунды или через несколько секунд).

Итак, одним из наиболее важных свойств нормальной двигательной функции является способность плавно переходить от одного движения к следующему в надлежащей последовательности. При отсутствии больших латеральных зон полушарий мозжечка эта способность при быстрых движениях серьезно нарушается.

Хронометраж последовательных движений. Другой важной функцией латеральных зон полушарий мозжечка является обеспечение соответствующего *распределения во времени каждого последовательного движения*. При отсутствии этих зон мозжечка теряется подсознательная способность предсказать заранее, насколько далеко продвигнутся разные части тела в течение определенного времени. Без такой способности невозможно определить, когда необходимо начинать следующее движение. В результате движение может начаться слишком рано или, что более вероятно, поздно. Следовательно, поражения латеральных зон полушарий мозжечка приведут к тому, что сложные двигательные программы (например, движения, необходимые для письма, бега или разговора) становятся некоординированными и теряют способность развиваться в надлежащей последовательности от одного движения к следующему. О таких поражениях мозжечка говорят, что они вызывают *нарушение плавного развития движений*.

Упреждающие функции, не связанные с движениями. Церебродвигательному помогает «рассчитывать время» не только для движений тела, но и для других событий в организме. Так, головной мозг способен рассчитать скорость развития слуховых и зрительных феноменов, но в обоих случаях необходимо участие мозжечка. Например, по изменению зрительного образа человек может предсказать, как быстро он приближается к объекту. Демонстрацией значения мозжечка для этой способности являются результаты экспериментов по удалению у обезьян латеральных зон полушарий мозжечка. Такая обезьяна наталкивается на объект из-за отсутствия возможности предсказать момент контакта с ним.

Вполне возможно, что мозжечок обеспечивает «временную развертку», используя контуры временной задержки, с которыми могут сравниваться сигналы от других частей центральной нервной системы. Часто утверждается, что мозжечок особенно необходим для интерпретации *быстроизменяющихся пространственно-временных отношений* в сенсорной информации.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ МОЗЖЕЧКА

Разрушение небольшой части латеральной зоны полушарий мозжечка редко вызывает заметные

нарушения двигательной функции. Действительно, через несколько месяцев после удаления половины латеральной зоны полушария мозжечка с одной стороны головного мозга (если только вместе с корой не были удалены глубокие ядра мозжечка) моторные функции животного выглядят почти нормальными до тех пор, пока оно выполняет все движения медленно.

Таким образом, оставшиеся части системы регуляции движений способны к значительной компенсации потери мозжечка. Чтобы вызвать серьезную и длительную дисфункцию мозжечка, в поражение должно быть вовлечено одно или несколько глубоких ядер мозжечка: *зубчатое ядро*, *вставочное ядро* и *ядро шатра*.

Дисметрия и атаксия

Из наиболее важных симптомов поражения мозжечка выделяют два: *дисметрию* и *атаксию*. При отсутствии мозжечка подсознательная система двигательного контроля не может предсказывать, как далеко пойдет движение. В результате движение обычно перемахивает через цель. Затем головной мозг, пытаясь исправить ошибку, изменяет движение на противоположное, но и в этом случае происходит перемахивание. Это нарушение называют *дисметрией*, которая ведет к нарушению координации движений, называемому *атаксией*. Дисметрия и атаксия могут развиваться и в результате *поражений спинномозжечковых трактов*, поскольку информация от движущихся частей тела, поступающая по механизму обратной связи к мозжечку, необходима для оценки момента времени завершения движения.

Движения мимо цели. При отсутствии мозжечка рука человека или любая другая часть его тела при движении обычно перемещается значительно дальше, чем планировалось. Это происходит в связи с тем, что в норме мозжечок иницирует основную часть двигательного сигнала, выключая движение после того, как оно началось. Если мозжечок этого сделать не может, движение обычно завершается за пределами намеченной цели. Невозможность вовремя остановить движение (или движение мимо цели) является проявлением дисметрии.

Неспособность к развитию движения

Дисдиадохикинезия — неспособность выполнять быстро изменяющиеся движения. Когда система регуляции движений не может предсказать, где части тела будут в определенный момент, она «теряет» ощущение частей тела во время быстрых движений. В результате последующее движение начинается гораздо раньше или позднее, поэтому невозможно надлежащее развитие движения. Это легко продемонстрировать, если попросить пациента с поражением мозжечка быстро поворачивать кисть ладонью вверх-вниз. Больной скоро теряет ощущения о положении кисти во время любой части движения. В результате вместо нормальных скоординированных поворотов кисти происходит серия неудачных попыток, что реализуется лишь в виде беспорядочных, как бы застревающих в пути движений.

Дизартрия — нарушение речи. Другим примером недостаточности развития движений являются нарушения речи, поскольку формирование слов зависит от быстрой и надлежащей последовательности движений мышц гортани, рта и дыхательной системы. Потеря координации и неспособность регулировать интенсивность или длительность последовательных звуков приводят к беспорядочной вокализации, когда одни слоги оказываются громкими, другие — слабыми, а интервалы между слогами — то слишком длинными, то слишком короткими. В результате речь становится невнятной.

Интенционный тремор. У человека без мозжечка произвольные движения часто имеют колебательный характер, особенно при достижении цели. Сначала движение проскакивает мимо, затем несколько раз осуществляются колебательные движения вперед-назад, прежде чем остановятся на цели. Эту реакцию называют *интенционным тремором* (или *тремором действия*). Такой тремор — результат неспособности мозжечка демпфировать двигательную активность мышц.

Мозжечковый нистагм — колебательные движения глазных яблок. Мозжечковый нистагм обычно наблюдается при попытке фиксации взгляда на объекте, расположенном с одной стороны головы. Периферический тип фиксации взгляда приводит к быстрым и колебательным движениям глаз вместо стойкой фиксации. Это еще одно проявление недостаточного демпфирования мозжечком. Такой эффект характерен для поражений клочково-узловых долей мозжечка и сопровождается потерей равновесия из-за дисфункции нервных путей, проходящих через эту часть мозжечка от полукружных каналов.

Мышечная гипотония. Утрата глубоких ядер мозжечка, особенно зубчатого и вставочного, вызывает снижение тонуса периферических мышц тела на стороне поражения мозжечка. Мышечная гипотония возникает в связи с потерей мозжечкового облегчения моторной зоны и двигательных ядер ствола мозга тоническими сигналами от глубоких ядер мозжечка.

БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ И ИХ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

Базальные ганглии, как и мозжечок, представляют собой другую *вспомогательную систему двигательного контроля*, которая функционирует обычно в тесной связи с корой полушарий большого мозга и кортикоспинальной системой двигательного контроля. Действительно, большинство входящих сигналов базальные ганглии получают от коры полушарий большого мозга, а почти все выходящие из этих ганглиев сигналы возвращаются назад к коре. На **рис. 57–9** показаны анатомические связи базальных ганглиев с другими структурами головного мозга. Базальные ганглии состоят из *хвостатого ядра*, *скорлупы*, *бледного шара*, *черного вещества* и суб-

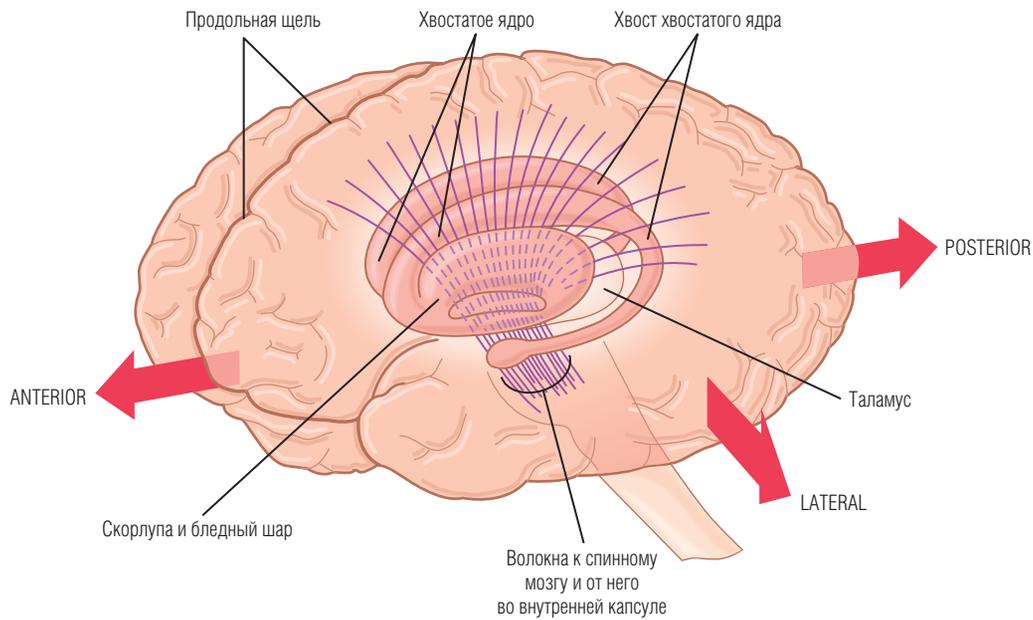


Рис. 57–9

Анатомические связи базальных ганглиев с корой полушарий большого мозга и таламусом в трехмерном изображении [Guyton AC. Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1992]

таламического ядра и располагаются в основном латеральнее таламуса и вокруг него, занимающая большую часть внутренних регионов обоих полушарий большого мозга. Почти все двигательные и чувствительные нервные волокна, связывающие кору полушарий большого мозга и спинной мозг, проходят через пространство, лежащее между основными структурами базальных ганглиев — *хвостатым ядром* и *скорлупой*. Это пространство называют *внутренней капсулой*. Важно знать, что между базальными ганглиями и кортикоспинальной системой двигательного контроля есть тесная связь.

НЕЙРОНАЛЬНЫЙ КОНТУР БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

На рис. 57–10 показаны сложные анатомические связи между базальными ганглиями и другими структурами головного мозга, обеспечивающими контроль движений. Слева показаны моторная зона, таламус и действующие вместе с ними ствол мозга и нейрональный контур мозжечка, а справа представлен главный нейрональный контур базальных ганглиев, демонстрирующий наиболее важные взаимосвязи внутри ганглиев и обширные входящие и выходящие пути, соединяющие другие регионы мозга и базальные ганглии.

В следующих разделах мы сосредоточимся на двух главных нейрональных контурах: *контуре скорлупы* и *контуре хвостатого ядра*.

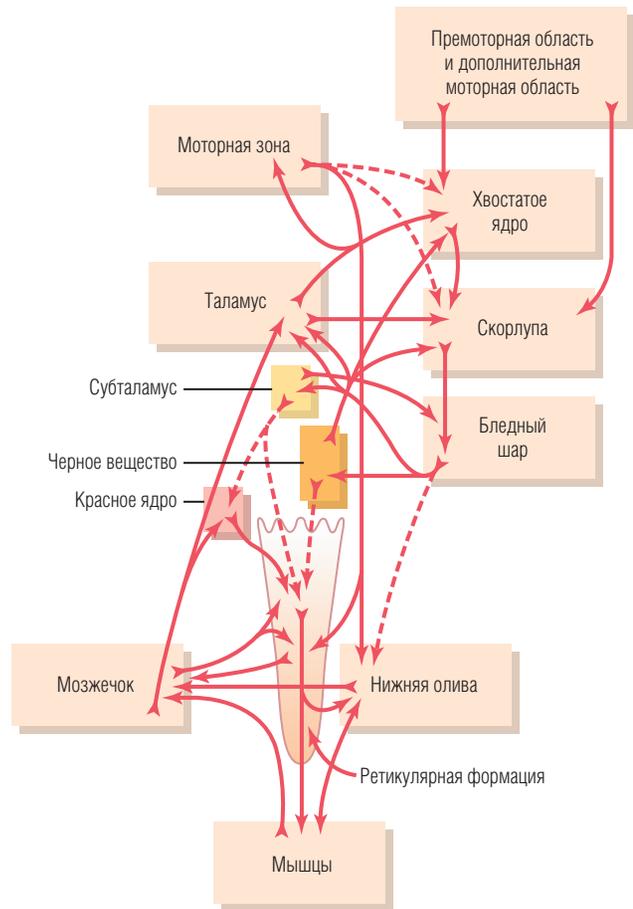


Рис. 57–10

Связь (стрелки) нейронального контура базальных ганглиев с кортикоспинномозжечковой системой для регуляции движений

УЧАСТИЕ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ В ВЫПОЛНЕНИИ СЛОЖНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ

Одной из главных функций базальных ганглиев в двигательном контроле является их участие в регуляции выполнения сложных двигательных программ вместе с кортикоспинальной системой двигательного контроля, например движений при написании букв. При серьезном поражении базальных ганглиев корковая система двигательного контроля больше не может обеспечить такие движения. Вместо этого почерк человека становится грубым, как будто он учится писать.

К другим сложным двигательным программам, требующим участия базальных ганглиев, относят резание ножницами, забивание гвоздей, броски баскетбольного мяча в корзину, ведение мяча в футболе, бросание мяча в бейсболе, движение лопатой при копании, большинство процессов вокализации, управляемые движения глаз и практически любое точное движение, выполняемое в большинстве случаев бессознательно.

Нейрональный контур скорлупы. На рис. 57–11 показаны главные нервные пути через базальные ганглии, участвующие в выполнении приобретенных двигательных программ. Пути в основном начинаются в премоторной области и в соматосенсорных областях, затем идут в скорлупу (минуя главным образом хвостатое ядро), отсюда — к внутренней части бледного шара,

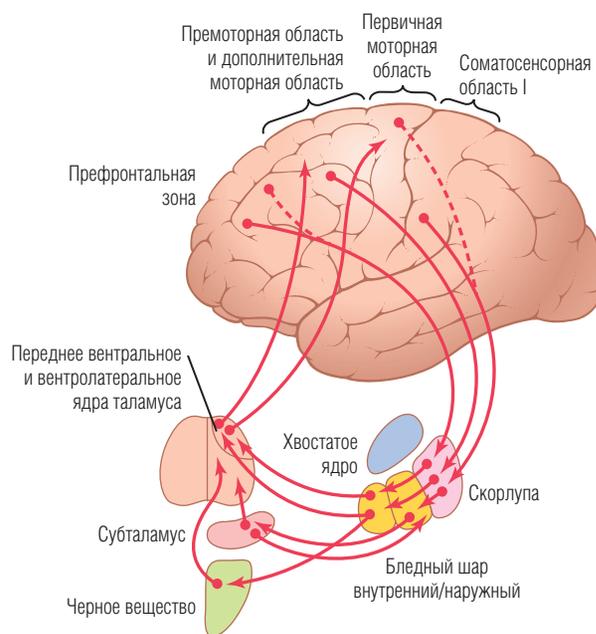


Рис. 57–11

Нейрональный контур (стрелки) скорлупы для подсознательно-го выполнения приобретенных двигательных программ

далее — к переднему вентральному и вентролатеральному ядрам таламуса и, наконец, возвращаются к первичной моторной области, премоторной области и дополнительной моторной области.

Таким образом, основные входы в нейрональный контур скорлупы исходят из областей мозга, прилежащих к первичной моторной области, но не из нее. Зато выходы из этого контура идут в основном к первичной моторной области или к тесно связанным с ней премоторной и дополнительной моторной областям. В тесной связи с этим первичным контуром скорлупы функционируют вспомогательные контуры, идущие от скорлупы через внешнюю часть бледного шара, субталамус и черное вещество, возвращаясь в итоге к моторной зоне через таламус.

Нарушения двигательных функций при поражении нейронального контура скорлупы. Как участвует контур скорлупы в обеспечении выполнения сложных двигательных программ? Ответ не ясен. Однако, когда часть нейронального контура поражается или блокируется, некоторые движения нарушаются. Например, поражения бледного шара обычно ведут к спонтанным волнообразным движениям кисти, руки, шеи и лицевых мышц. Такие движения называют *атетозом*. Поражение субталамического ядра часто ведет к появлению *размашистых движений* всей конечности, которые называют *гемибаллизмом*. Множественные мелкие поражения в скорлупе ведут к появлению *быстрых подергиваний* в кистях, на лице и других частях тела, что называют *хореей*. Поражения черного вещества ведут к распространенному и чрезвычайно тяжелому заболеванию с характерными для него *ригидностью*, *акинезией* и *тремором* — *болезни Паркинсона* (см. далее).

РОЛЬ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ В КОГНИТИВНОМ КОНТРОЛЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Термин *когнитивная способность* означает мыслительные процессы, использующие как сенсорную информацию, поступающую в головной мозг, так и информацию, уже накопленную в памяти. Большинство двигательных программ являются следствием реализации генерируемых в головном мозге мыслей — процесса, который называют *когнитивным контролем двигательной активности*. Главную роль в этом контроле играет *хвостатое ядро*.

Нейрональный контур хвостатого ядра. Нервные связи между хвостатым ядром и кортикоспинальной системой двигательного контроля, показанные на рис. 57–12, слегка отличаются от связей нейронального контура скорлупы. Отчасти это связано с тем, что хвостатое ядро, как видно на

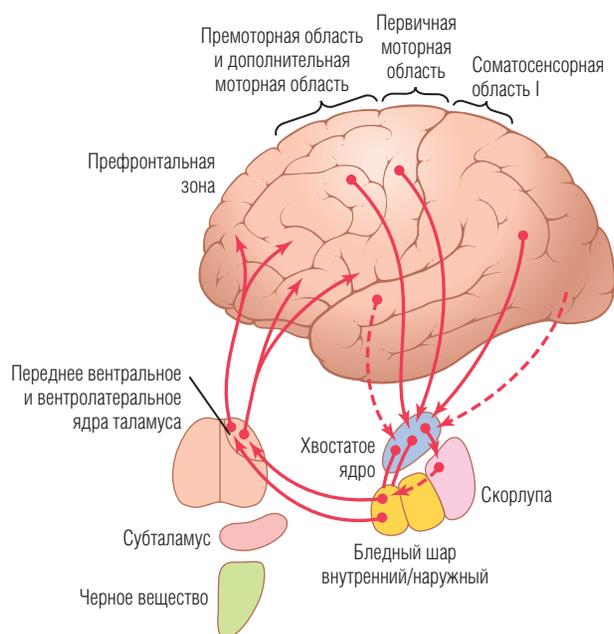


Рис. 57–12

Нейрональный контур (стрелки) хвостатого ядра для когнитивного планирования последовательных и параллельных скоординированных движений для достижения специфических осознанных целей

рис. 57–9, распространяется во все доли головного мозга, начинаясь впереди в лобных долях, затем проходя через теменные доли и затылочные доли и, наконец, загибаясь снова вперед в височные доли, образуя подобие буквы «С». Кроме того, хвостатое ядро получает основную часть «входа» из *ассоциативных зон*, лежащих над хвостатым ядром, главным образом из областей, которые объединяют разные типы сенсорной и моторной информации в соответствующие мыслительные программы.

После того как сигналы из коры полушарий большого мозга достигают хвостатого ядра, они передаются к внутренней части бледного шара, затем к релейным ядрам переднего вентрального и вентролатерального таламуса и в итоге — назад к префронтальной зоне, премоторной области и дополнительной моторной области коры полушарий большого мозга. Однако практически ни один из возвращающихся сигналов не идет непосредственно к первичной моторной области. Вместо этого сигналы идут к вспомогательным регионам в премоторной и дополнительной моторной областях, которые имеют дело не с возбуждением отдельных мышечных движений, а с организацией последовательных движений, длящихся 5 сек или более.

Хорошей иллюстрацией этого феномена является мгновенная автоматическая реакция человека, увидевшего приближающегося льва. Человек: (1) отворачивается от льва; (2) начинает

бежать; (3) влезает на дерево. Без когнитивных функций у человека не может быть интуитивного знания, позволяющего ему без длительных размышлений быстро реагировать соответствующим образом. Итак, когнитивный контроль двигательной активности в течение нескольких секунд подсознательно определяет, какой комплекс движений будет полезен для достижения сложной цели, хотя само двигательное поведение в этом случае может продолжаться в течение многих секунд.

УЧАСТИЕ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ В ИЗМЕНЕНИИ ВРЕМЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И МАСШТАБНОГО СООТНОШЕНИЯ ДВИЖЕНИЙ

При регуляции движений реализуются две важные способности головного мозга: (1) определять, как быстро должно выполняться движение; (2) контролировать должную амплитуду движения. Например, человек может писать букву «а» медленно или быстро. Также он может написать маленькую букву «а» на листке бумаги и большую букву «а» на классной доске. Независимо от выбора пропорции буквы остаются примерно одинаковыми.

У больных с тяжелым поражением базальных ганглиев функции распределения во времени и масштабного соотношения движений недостаточны, а иногда отсутствуют. Базальные ганглии в данном случае функционируют не в одиночку, а в тесной связи с корой полушарий большого мозга. Особенно важной областью коры является задняя часть теменной доли, представляющая собой локус пространственных координат для регуляции движений всех частей тела, а также для соотношения тела и его частей со всем его окружением. Поражение задней части теменной доли ведет к нарушению способности точного восприятия объектов при нормально функционирующих сенсорных механизмах. Это состояние называют *агнозией*. На **рис. 57–13** показано, как пациент с поражением правой задней части теменной доли пытался скопировать рисунок. Видно, что способность скопировать левую сторону рисунка серьезно нарушена. Такой человек не будет пользоваться своей левой рукой, левой кистью и другими частями левой стороны тела для выполнения каких-либо задач или даже для мытья этой стороны тела, поскольку не осознает, что эти части его тела существуют (*синдром пространственного игнорирования*).

Поскольку хвостатое ядро базальных ганглиев функционирует в основном в связи с ассоциативными зонами коры полушарий большого мозга, в частности с задней частью теменной доли, вероятно, определение скоростных характеристик и масштабных соотношений движе-

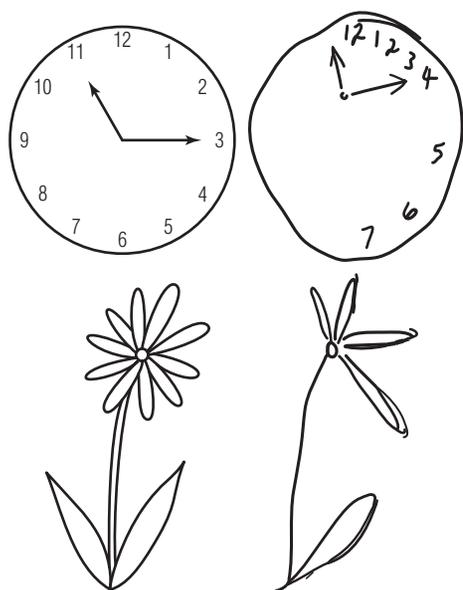


Рис. 57–13

Справа — рисунок, который нарисовал пациент с синдромом пространственного игнорирования, вызванным тяжелым поражением правой задней части теменной доли (сравните с рисунком слева, который больного попросили скопировать). Обратите внимание, что способность больного копировать левую сторону рисунка сильно нарушена

ний является функциями этого когнитивного контура системы двигательного контроля. Однако наше понимание функций базальных ганглиев все еще неопределенно, и многое из того, что обсуждается в последних разделах главы, является предположением, логическим умозаключением, а не доказанным фактом.

ФУНКЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЯХ

На рис. 57–14 показано взаимодействие нескольких специфических нейромедиаторов, функционирующих в базальных ганглиях: (1) дофаминовые пути от черной субстанции к хвостатому ядру и скорлупе; (2) пути гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) от хвостатого ядра и скорлупы к бледному шару и черной субстанции; (3) ацетилхолиновые пути от коры к хвостатому ядру и скорлупе; (4) множество общих путей от ствола мозга, секретирующих норадреналин, серотонин, энкефалины и некоторые другие нейромедиаторы в базальных ганглиях и других частях головного мозга. В дополнение к ним есть многочисленные глутаматные пути (на рисунке не показаны), которые обеспечивают основную часть возбуждающих сигналов, уравновешивающих большое количество тормозных сигналов, передаваемых главным образом такими тормозными медиаторами, как дофамин, ГАМК и се-

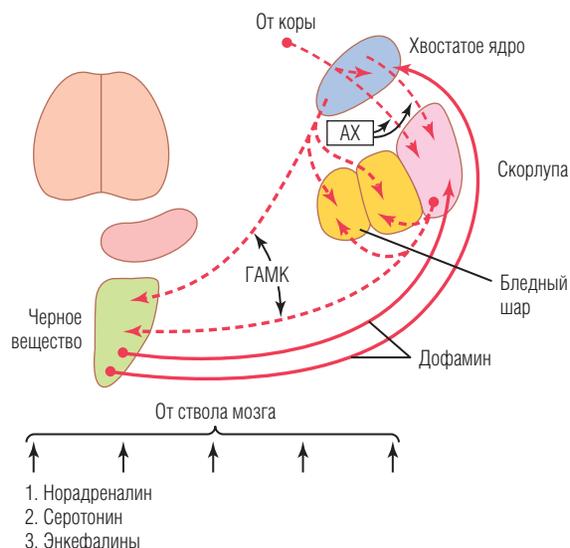


Рис. 57–14

Нервные пути, секретирующие различные типы нейромедиаторов в базальных ганглиях. АХ — ацетилхолин; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ротонин. О некоторых из них и гормональных системах подробнее говорится далее при обсуждении поражений базальных ганглиев, а также в главах при обсуждении проблем поведения, сна и бодрствования и функций вегетативной нервной системы.

Вспомните, что нейромедиатор ГАМК всегда тормозной. Следовательно, ГАМК-нейроны в петлях обратной связи от коры через базальные ганглии и назад к коре делают практически все петли петлями отрицательной обратной связи, таким образом придавая стабильность системе двигательного контроля.

Дофамин в большинстве отделов головного мозга является тормозным нейромедиатором, а при определенных условиях функционирует и как стабилизатор.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ПОРАЖЕНИИ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

Помимо атетоза и гемибаллизма, которые упоминались ранее в связи с поражениями бледного шара и субталамуса, в случае поражения базальных ганглиев развиваются болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона).

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона, известная также как дрожательный паралич, является результатом широко распространенного разрушения той части черного вещества (компактная часть), которая посылает нервные волокна, секретирующие дофамин, к хвостатому ядру и скорлупе.

Эта болезнь характеризуется: (1) ригидностью многих мышц тела; (2) непроизвольным тремо-

ром вовлеченных областей, развивающимся и в покое с постоянной частотой 3–6 циклов в секунду; (3) серьезными проблемами в инициации движений (*акинезией*); (4) постуральной неустойчивостью, связанной с ухудшением способности поддерживать определенное положение тела, что приводит к нарушению способности удерживать равновесие и, соответственно, падениям; (5) другими двигательными нарушениями, включая *дисфагию* (нарушение глотания), нарушения речи и утомляемость.

Причины этих двигательных нарушений еще неизвестны. Однако поскольку дофамин, секретируемый в хвостатом ядре и скорлупе, является тормозным медиатором, разрушение дофаминергических нейронов в черном веществе теоретически может привести к гиперактивности хвостатого ядра и скорлупы. Это, возможно, сопровождается постоянными возбуждающими сигналами, которые передаются в кортикоспинальную систему двигательного контроля. Вследствие избыточного возбуждения мышц развивается их *ригидность*.

После потери торможения в контурах обратной связи возбуждение в некоторых из них может легко *осциллировать*, что приведет к появлению *тремора*, характерного для болезни Паркинсона. Этот тремор принципиально отличается от мозжечкового, поскольку наблюдается в состоянии бодрствования, следовательно, является *непроизвольным тремором*. Мозжечковый тремор появляется только при выполнении произвольных движений, поэтому его называют *интенционным тремором* (или *тремором действия*).

Акинезия при болезни Паркинсона доставляет больному гораздо больше неудобств, чем ригидность мышц и тремор, поскольку для выполнения даже самого простого движения больной должен проявить высочайшую степень концентрации. Психическое напряжение, необходимое для выполнения движения, часто находится на грани волевых возможностей больного. Кроме того, движения, если они все же осуществляются, обычно неуклюжие и прерывистые вместо плавных. Причина акинезии все еще спекулятивна. Однако известно, что секреция дофамина в лимбической системе, особенно в *прилежащем ядре* (*nucleus accumbens*), часто снижена, как и в базальных ганглиях. Существует предположение, что это может угнетать психическое побуждение к двигательной активности столь сильно, что в результате возникает акинезия.

Лечение препаратом L-Допа. Назначение *L-Допа* пациентам с болезнью Паркинсона обычно облегчает многие симптомы, особенно ригидность и акинезию. Полагают, что причина этого кроется в превращении в мозге *L-Допа* в дофамин, который восстанавливает нормальный баланс между торможением и возбуждением в хвостатом ядре и скорлупе. Введение самого дофамина не оказывает такого эффекта, поскольку дофамин имеет химическую структуру, не позволяющую ему проходить через гематоэнцефалический барьер, а несколько иная структура *L-Допа* позволяет препарату пройти через этот барьер.

Лечение препаратом L-Депренил. *L-Депренил* тормозит активность моноаминоксидазы, которая ответственна за разрушение дофамина. Следовательно, дофамин остается в базальных ганглиях в течение длительного времени. Кроме того, по непонятной причине этот препарат замедляет разрушение дофаминсекретирующих нейронов в черном веществе. Комбинация *L-Допа* и *L-Депренила* при лечении болезни Паркинсона обычно обеспечивает более выраженный терапевтический эффект, чем при монотерапии.

Лечение трансплантацией дофаминсекретирующих клеток. В лечении болезни Паркинсона с кратковременным успехом использовали трансплантацию в хвостатое ядро и скорлупу дофаминсекретирующих клеток, извлеченных из головного мозга абортированных плодов. Однако эти клетки живут не более нескольких месяцев. Если удастся добиться их выживаемости, вероятно, это станет новым методом терапии болезни Паркинсона.

Лечение путем частичного разрушения контура обратной связи в базальных ганглиях. Поскольку большинство нарушений при болезни Паркинсона связано с патологическими сигналами из базальных ганглиев к моторной зоне, то предпринимаются многочисленные попытки лечить таких больных путем хирургической блокады проведения этих сигналов. В течение нескольких лет проводили хирургическое разрушение вентролатеральных и передних вентральных ядер таламуса, что блокировало часть контура обратной связи от базальных ганглиев к коре. Лечение было успешным в разной степени, но иногда возникали серьезные неврологические нарушения. Для лечения обезьян с болезнью Паркинсона использовали метод разрушения области субталамуса, иногда с удивительно хорошими результатами.

Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона — это аутосомно-доминантное наследственное заболевание, первые симптомы которого появляются в возрасте 30–40 лет. Характерный признак болезни Гентингтона — появление сначала быстрых отрывистых сокращений отдельных мышц, которые постепенно сменяются резкими искажениями движений всего тела. Наряду с двигательной дисфункцией развивается выраженная *деменция* (слабоумие).

Полагают, что такие нарушения связаны с потерей большинства тел ГАМК-секретирующих нейронов в хвостатом ядре и скорлупе и ацетилхолинсекретирующих нейронов во многих отделах головного мозга. В норме терминали аксонов ГАМК-нейронов тормозят нейроны бледного шара и черного вещества. Считают, что из-за утраты торможения в бледном шаре и черном веществе происходят спонтанные вспышки активности, приводящие к искажению движений.

Деменция при болезни Гентингтона, вероятно, связана с потерей ацетилхолинсекретирующих нейронов, особенно в «мыслящих» областях коры полушарий большого мозга.

Обнаружен патологический ген, вызывающий болезнь Гентингтона. Данный ген имеет многократно повторяющийся кодон ЦАГ, кодирующий

множество лишних молекул *глутаминовой аминокислоты* в молекулярной структуре патологического белка нервных клеток, называемого *гентаминтин* (*huntingtin*), который и вызывает симптомы заболевания. Механизм патологических изменений под действием этого белка в настоящее время является предметом многих научных исследований.

ИНТЕГРАЦИЯ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ ОБЩЕЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ДВИЖЕНИЙ

Теперь попробуем объединить, насколько это возможно, все, что мы знаем о контроле движений. И сначала проведем краткий обзор разных уровней регуляции.

УРОВЕНЬ СПИННОГО МОЗГА

В спинном мозге заложены программы локальных движений для всех мышечных областей тела, например рефлексы отдергивания, помогающие убрать любую часть тела от источника боли. На уровне спинного мозга осуществляются и сложные ритмические движения, например движения конечностей вперед-назад, характерные для ходьбы с одновременными реципрокными движениями на противоположной стороне тела или реципрокными отношениями между задними и передними конечностями у четвероногих животных.

Все указанные программы спинного мозга могут приводиться в действие расположенными выше уровнями регуляции двигательной активности или затормаживаться, когда высшие уровни принимают контроль на себя.

УРОВЕНЬ РОМБОВИДНОГО МОЗГА

Ромбовидный мозг обеспечивает две функции в общей регуляции двигательной активности: (1) поддержание тонуса осевых мышц тела для обеспечения вертикального положения; (2) постоянное изменение степени тонического напряжения различных мышц в ответ на информацию от вестибулярного аппарата для поддержания равновесия тела.

УРОВЕНЬ МОТОРНОЙ ЗОНЫ

Моторная зона коры полушарий головного мозга обеспечивает большинство сигналов, идущих к спинному мозгу и инициирующих двигательную активность. Моторная зона функционирует частично путем подачи последовательных и параллельных команд, приводящих в действие различные двигательные программы спинного мозга.

Моторная зона может также изменить интенсивность различных программ или модифицировать их временные и другие характеристики. При необходимости кортикоспинальная система двигательного контроля может действовать в обход программ спинного мозга, заменяя их двигательными программами более высокого уровня из ствола мозга или коры полушарий большого мозга. Коровые программы обычно сложные, но им можно «обучиться», тогда как программы спинного мозга главным образом врожденные и жестко закрепленные.

Сопряженные функции мозжечка. Мозжечок функционирует вместе со всеми уровнями системы двигательного контроля. Мозжечок тесно связан со спинным мозгом и необходим для усиления рефлекса растяжения мышцы. Когда сокращающаяся мышца сталкивается с неожиданно тяжелой нагрузкой, сигнал этого рефлекса, передаваемый в мозжечок и обратно к спинному мозгу, значительно усиливает эффект сопротивления нагрузке рефлекса растяжения мышцы.

На уровне ствола мозга функция мозжечка обеспечивает плавность и непрерывность постральных движений (без патологических колебаний), особенно быстрых движений, необходимых для поддержания равновесия.

На уровне коры полушарий большого мозга мозжечок действует во взаимосвязи с корой и обеспечивает многие вспомогательные двигательные функции, особенно придавая дополнительную мышечную силу для быстрого сокращения мышц в начале движения. Ближе к окончанию каждого движения *мозжечок* включает мышцы-антагонисты в точно определенный момент и с соответствующей силой, чтобы остановить движение в запланированной точке. Более того, есть достоверные физиологические данные, что все аспекты функционирования мозжечка по механизму «включение–выключение» могут в процессе жизненного опыта совершенствоваться.

Мозжечок функционирует совместно с корой полушарий большого мозга еще на одном уровне системы двигательного контроля: помогает программировать заранее мышечные сокращения, которые нужны для плавного перехода от текущего быстрого движения в одном направлении к следующему быстрому движению в другом направлении, причем все осуществляется в течение доли секунды. Нейрональный контур идет от коры полушарий большого мозга к латеральным зонам полушарий мозжечка и затем назад — к коре полушарий большого мозга.

Мозжечок функционирует в основном тогда, когда мышечные движения должны происходить быстро. Без мозжечка еще возможны медленные сознательные движения, однако кортикоспинальной системе двигательного контроля

сложно доводить до конца быстрые, меняющиеся движения, предназначенные для достижения особой цели, или гладко переходить от одного быстрого движения к следующему.

Сопряженные функции базальных ганглиев. Базальные ганглии участвуют в регуляции движений иным образом. Наиболее важные функции базальных ганглиев: (1) помощь коре в выполнении подсознательных *приобретенных двигательных программ*; (2) содействие планированию множественных как параллельных, так и последовательных программ, которые разум должен собрать вместе для достижения намеченной цели.

К двигательным программам, в которых участвуют базальные ганглии, относят, например, написание букв, бросание мяча и печатание на клавиатуре компьютера. Базальные ганглии также нужны для регулирования амплитуды движений при выполнении определенной двигательной программы, например, чтобы написать буквы мелко или очень крупно.

На еще более высоком уровне регуляции есть другой совместный нейрональный контур коры полушарий большого мозга и базальных ганглиев. Контур начинается с мыслительных процессов в коре и обеспечивает общую последовательность действий в ответ на каждую новую ситуацию, например планирование немедленной двигательной реакции в ответ на нападение или неожиданное нежное объятие.

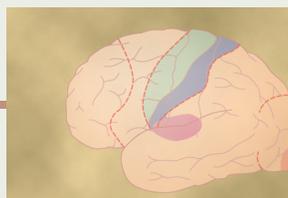
ЧТО ПОБУЖДАЕТ НАС ДЕЙСТВОВАТЬ?

Что заставляет человека переходить от состояния покоя к активным действиям? Мы только начинаем изучать мотивационные системы головного мозга. Мозг имеет более старое ядро, расположенное ниже, впереди и латеральнее таламуса, включающее гипоталамус, миндалевидное тело, гиппокамп, область перегородки впереди гипоталамуса и таламуса и старые регионы таламуса и коры полушарий большого мозга. Действуя совместно, эти структуры инициируют боль-

шинство моторных и других функциональных активностей головного мозга. Совокупность данных структур называют *лимбической системой*. Мы подробно обсудим эту систему в [главе 59](#).

Литература

- Bastian AJ. Moving, sensing and learning with cerebellar damage. *Curr Opin Neurobiol* 21:596, 2011.
- Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 9:222, 2008.
- Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci* 15:71, 2014.
- Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 91:1161, 2011.
- De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LW, et al. Spatiotemporal firing patterns in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci* 12:327, 2011.
- Eidelberg D, Surmeier DJ. Brain networks in Huntington disease. *J Clin Invest* 121:484, 2011.
- Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI. Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nat Rev Neurosci* 13:619, 2012.
- Gittis AH, Kreitzer AC. Striatal microcircuitry and movement disorders. *Trends Neurosci* 35:557, 2012.
- Heck DH, De Zeeuw CI, Jaeger D, et al. The neuronal code(s) of the cerebellum. *J Neurosci* 33:17603, 2013.
- Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci* 14:626, 2013.
- Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 367:1529, 2012.
- Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol* 13:100, 2014.
- Pugh JR, Raman IM. Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei. *Trends Neurosci* 32:170, 2009.
- Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci* 7:511, 2006.
- Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al. Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? *Ann N Y Acad Sci* 1147:196, 2008.
- Shepherd GM. Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat Rev Neurosci* 14:278, 2013.
- Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.
- Ullsperger M, Danielmeier C, Jochem G. Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiol Rev* 94:35, 2014.
- Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease. *Physiol Rev* 90:905, 2010.



Кора полушарий большого мозга, интеллектуальные функции мозга, обучение и память

Удивительно, но из всех отделов головного мозга меньше всего мы знаем о функциях коры полушарий большого мозга, хотя совершенно очевидно, что это самая большая часть нервной системы. Однако известны эффекты поражения и специфической стимуляции различных участков коры.

В первой части этой главы обсуждаются известные функции коры, затем кратко представлены основные теории о нервных механизмах, участвующих в мыслительных процессах, памяти, анализе сенсорной информации и др.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ КОРЫ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

Функциональной частью коры полушарий большого мозга является тонкий слой нейронов, покрывающий поверхность всех извилин. Толщина этого слоя составляет лишь 2–5 мм, а общая площадь равна примерно 0,25 м². В целом кора полушарий большого мозга содержит примерно 100 млрд нейронов.

На **рис. 58–1** показана типичная гистологическая структура коры полушарий большого мозга с последовательными слоями разных типов нейронов. Большинство нейронов относят к трем типам: (1) *зернистые*, или *звездчатые*; (2) *полиморфные*, или *веретенообразные*; (3) *пирамидные*.

Зернистые нейроны обычно имеют короткие аксоны и, следовательно, функционируют главным образом как вставочные нейроны, которые проводят нервные сигналы только на небольшие расстояния в пределах коры. Одни нейроны — возбуждающие, они выделяют в основном нейромедиатор *глутамат*; другие — тормозные, основным нейромедиатором которых является *гамма-аминомасляная кислота* — главный тор-

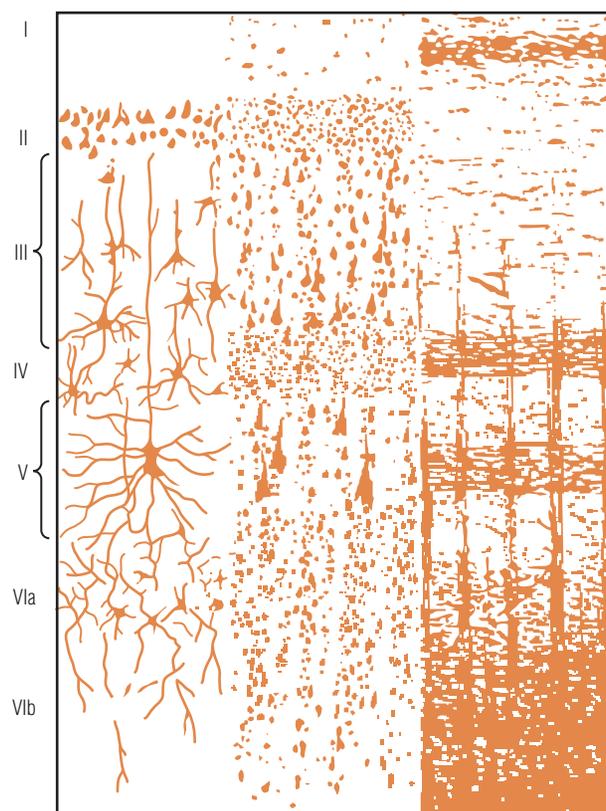


Рис. 58–1

Гистологическая структура коры полушарий большого мозга: I — молекулярный слой; II — наружный зернистый слой; III — наружный пирамидный слой; IV — внутренний зернистый слой; V — внутренний пирамидный слой; VIa и VIb — полиморфный слой [Ranson SW, Clark SL. Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959]

мозной нейромедиатор. Ассоциативные зоны, расположенные между сенсорными и моторными областями, содержат большое количество зернистых клеток, что дает основание предпо-

лагать высокую степень внутрикорткальной обработки входящих сенсорных сигналов в пределах сенсорных областей и ассоциативных зон.

Пирамидные и полиморфные клетки дают начало почти всем волокнам, выходящим из коры. Пирамидные клетки, более крупные и многочисленные, чем полиморфные, являются источником длинных толстых нервных волокон, которые идут, не прерываясь, в спинной мозг. Пирамидные клетки также дают начало крупным подкорковым пучкам ассоциативных волокон, проходящим от одной крупной части головного мозга к другой.

Справа на рис. 58–1 показана типичная организация нервных волокон в пределах разных слоев коры полушарий большого мозга. Обратите особое внимание на большое количество горизонтальных волокон, которые распространяются между прилежащими областями коры. Также отметьте вертикальные волокна, идущие к коре и от нее к нижележащим областям мозга. Некоторые из них проходят весь путь до спинного мозга либо направляются к отдаленным регионам коры по длинным пучкам ассоциативных волокон.

Функции специфических слоев коры полушарий большого мозга обсуждались в главах 48 и 52. Следует вспомнить, что большинство входящих специфических сенсорных сигналов от тела поступают в IV слой. Большая часть сигналов покидают кору через нейроны, локализованные в V и VI слоях; очень крупные волокна, идущие к стволу мозга и спинному мозгу, берут начало главным образом в V слое, а громадное количество волокон, идущих к таламусу, возникают в VI слое. Слои I, II и III осуществляют основную часть ассоциативных функций внутри коры, причем особенно большое количество нейронов II и III слоев формируют короткие горизонтальные связи с прилежащими областями коры.

Анатомические и функциональные связи коры полушарий большого мозга с таламусом и другими нижележащими центрами. Все области коры полушарий большого мозга имеют экстенсивные двухсторонние (эфферентные и афферентные) связи с более глубокими структурами головного мозга. Важно выделить связь между корой и таламусом. Если при травме головного мозга наряду с корой повреждается и таламус, нарушения мозговых функций гораздо более значительны, чем в тех случаях, когда страдает только кора, поскольку возбуждающее влияние таламуса необходимо практически для любой активности коры полушарий большого мозга.

На рис. 58–2 показаны области коры, связанные со специфическими участками таламуса. Связи действуют в двух направлениях: от таламу-

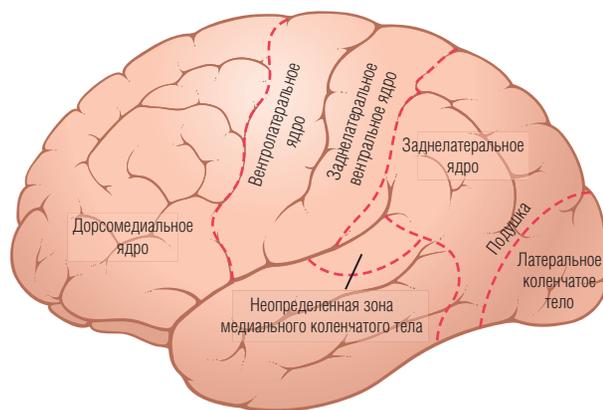


Рис. 58–2

Области коры полушарий большого мозга, связанные со специфическими участками таламуса

са к коре и от коры обратно к тому же участку таламуса. Более того, когда таламические связи прерываются, функции соответствующей области коры почти полностью теряются. Следовательно, кора функционирует в тесной связи с таламусом, и они фактически могут рассматриваться и анатомически, и функционально как единое целое. По этой причине таламус и кору вместе иногда называют *таламокортикальной системой*. Почти все пути от сенсорных рецепторов и сенсорных органов к коре проходят через таламус; главным исключением являются некоторые обонятельные сенсорные пути.

ФУНКЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОБЛАСТЕЙ КОРЫ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

Исследования выявили у человека специфические функции разных областей коры полушарий большого мозга. На рис. 58–3 представлена карта некоторых из этих функций, составленная на основании результатов электрической стимуляции коры у бодрствующих больных или при неврологическом обследовании больных после удаления у них различных отделов коры. Во время электрической стимуляции больные рассказывали о возникающих у них при этом мыслях, иногда появлялась двигательная активность. Порой спонтанно вырывался звук или даже слово, наблюдали и другие эффекты стимуляции.

Сопоставление большого количества данных из разных источников дает более подробную карту, представленную на рис. 58–4. На этом рисунке показаны главные ассоциативные зоны, а также первичные и вторичные моторные и сенсорные области, которые мы обсуждали в предыдущих главах.

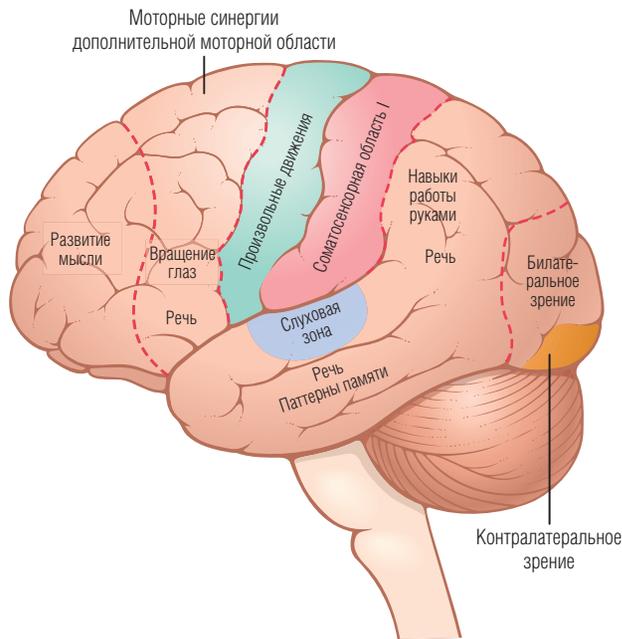


Рис. 58–3

Функциональные области коры полушарий большого мозга человека, выявленные с помощью электрической стимуляции коры во время нейрохирургических операций и при неврологических обследованиях больных с разрушенными областями коры [Penfield W, Rasmussen T. The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968]

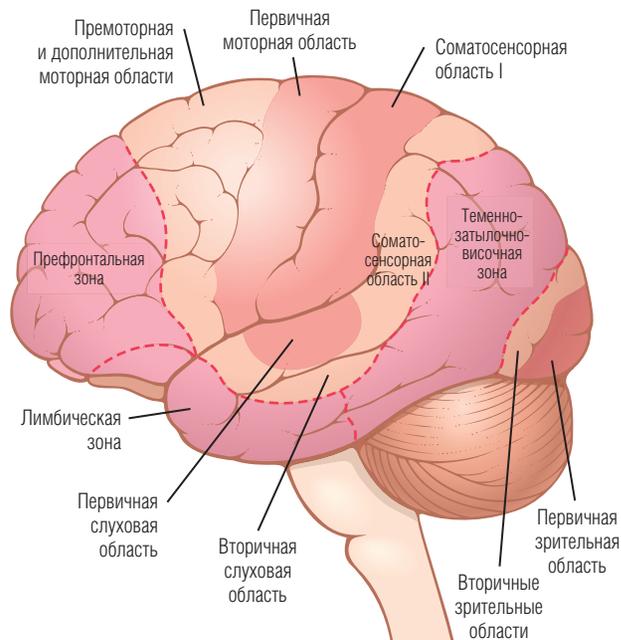


Рис. 58–4

Локализация главных ассоциативных зон, а также первичных и вторичных моторных и сенсорных областей

Первичная моторная область имеет прямые связи со специфическими мышцами для реализации отдельных мышечных движений. Соматосенсорная область I принимает специфиче-

ские сенсорные сигналы (зрительные, слуховые и соматосенсорные сигналы), передаваемые непосредственно к головному мозгу от периферических органов чувств. Вторичные моторные области придают «смысл» сигналам первичной моторной области. Например, дополнительная моторная и премоторная области функционируют вместе с первичной моторной областью и базальными ганглиями, чтобы обеспечить выполнение определенных двигательных программ. С другой стороны, соматосенсорная область II, локализованная в пределах нескольких сантиметров от соматосенсорной области I, начинает анализировать значение специфических сенсорных сигналов. Например, на ее уровне происходят: (1) определение формы и структуры поверхности объекта в руке человека; (2) оценка цвета, интенсивности света, направления линий и углов и других аспектов зрения; (3) интерпретация смысла звуковых тонов и последовательности тонов в звуковых сигналах.

АССОЦИАТИВНЫЕ ЗОНЫ

На рис. 58–4 также показано несколько больших областей, не соответствующих жестким критериям первичных или вторичных моторных и сенсорных областей. Эти области называют *ассоциативными зонами*, поскольку они получают и анализируют сигналы одновременно от многих регионов моторных и сенсорных областей, а также от подкорковых структур. Однако ассоциативные зоны имеют свои специфические функции.

Важными ассоциативными зонами являются: (1) *теменно-затылочно-височная*; (2) *префронтальная*; (3) *лимбическая*. К ассоциативным зонам относят также *зону распознавания лиц*.

Теменно-затылочно-височная зона

Данная ассоциативная зона занимает обширное пространство теменной доли и затылочной доли, ограниченное спереди соматосенсорной областью II, сзади — зрительными областями, а сбоку — слуховыми областями. Теменно-затылочно-височная зона обеспечивает высокий уровень анализа смыслового значения сигналов от всех окружающих сенсорных областей. Однако однородная теменно-затылочно-височная зона имеет свое собственное функциональное деление, представленное на рис. 58–5.

Область анализа положения тела в пространстве. Область, которая начинается в задней части теменной доли и распространяется в верхнюю часть затылочной доли, обеспечивает постоянный анализ положения всех частей тела в пространстве, а также всего, что тело окружает. Эта область получает зрительную сенсорную информацию



Рис. 58–5

Карта специфических функциональных областей, на которой особо выделены области Вернике и Брока, ответственные за понимание речи и формирование слов соответственно; у 95% людей эти области локализируются в левом полушарии

от задней части затылочной доли и одновременно — соматосенсорную информацию от передней части теменной доли. На основании всей этой информации с помощью зрения и слуха осуществляется вычисление пространственных координат.

Область понимания речи — область Вернике. Большая область понимания речи, называемая *областью Вернике*, лежит позади *первичной слуховой области в задневерхней части височной извилины*. Подробнее мы обсудим эту область далее. Это наиболее важная область мозга для высших интеллектуальных функций, поскольку в основе почти всех этих функций лежит речь.

Область зрительной обработки слов, или область чтения. Позади области Вернике, главным образом в переднелатеральном регионе затылочной доли, располагаются вторичные зрительные области, которые направляют зрительную информацию, передаваемую словами, прочитанными в книге, в область Вернике. *Область зрительной обработки слов* располагается в области угловой извилины и нужна для понимания значения визуально воспринимаемых слов. При ее отсутствии человек может отлично понимать речь на слух, но не при чтении.

Область наименования объектов. В самых латеральных частях передней части затылочной доли и задней части височной доли есть *область наименования объектов*. Названия объектов мы в основном узнаем с помощью органа слуха, тогда как физическую природу объекта восприни-

маем по его внешнему виду, т.е. с помощью зрения. Названия объектов важны для понимания речи на слух и при чтении — *функции, выполняемые областью Вернике*.

Префронтальная зона

Из *главы 57* мы знаем, что префронтальная зона функционирует в тесной связи с моторной зоной с целью планирования сложных двигательных программ. Для выполнения этой функции префронтальная зона получает мощный вход через массивный подкорковый пучок нервных волокон, который соединяет теменно-затылочно-височную зону с префронтальной зоной. Через этот пучок префронтальная зона получает много предварительно обработанной сенсорной информации, особенно о положении тела в пространстве, которая необходима для планирования эффективных движений.

Большая часть волокон, выходящих из префронтальной зоны, входит в систему двигательного контроля через контур хвостатого ядра системы базальные ганглии — таламус. Данный контур участвует в планировании движений и обеспечивает стимуляцию многих последовательных и параллельных компонентов двигательной активности.

Префронтальная зона также важна для осуществления мыслительных процессов, что, по-видимому, связано с теми же возможностями префронтальной зоны, которые позволяют ей планировать двигательную активность. Вероятно, префронтальная зона может обрабатывать раз-

ную информацию, поступающую от различных областей головного мозга и связанную не только с двигательными функциями, и, следовательно, осуществлять как моторные, так и немоторные типы мышления. Действительно, префронтальную зону часто описывают как область, важную для *мыслительных процессов*, и полагают, что она сохраняет на кратковременной основе *рабочую память*, которая используется для объединения мыслей по мере их появления в головном мозге.

Область формирования слов – область Брока. Область лобной доли, называемая *областью Брока*, обеспечивает *нейрональный контур для формирования слов* и локализуется в заднелатеральной части префронтальной зоны и в премоторной области (см. **рис. 58–5**). Именно здесь инициируются и реализуются двигательные программы для выражения отдельных слов или коротких фраз. Данная область работает в тесной связи с центром понимания речи области Вернике (см. далее). Особо интересно следующее открытие. Если человек, уже освоивший один язык, учит затем новый язык, область в мозге, где хранится новый язык, слегка смещается от области хранения первого языка. Если же человек изучает оба языка одновременно, они хранятся вместе в одной и той же области его мозга.

Лимбическая зона

На **рис. 58–4** и **58–5** показана также *лимбическая зона*. Она располагается в переднем полюсе височной доли, в вентральной части лобной доли и в поясной извилине, лежащей глубоко в продольной щели на медиальной поверхности каждого полушария головного мозга. Лимбическая зона в основном имеет отношение к *поведению, эмоциям и мотивации*. Мы узнаем в **главе 59**, что эта зона является частью более обширной *лимбической системы*, которая включает сложную совокупность нервных структур в средней части основания мозга. Лимбическая система обеспечивает основную часть эмоционального возбуждения, ведущего к активации других областей головного мозга, в т.ч. мотивационному побуждению к самому процессу познания.

Зона распознавания лиц

Интересным типом мозговой патологии, называемой *прозагнозией*, является неспособность распознавать лица. Это наблюдается у людей с обширным поражением нижних частей обеих затылочных долей с их медиальной стороны и вентромедиальной поверхности височных долей, как показано на **рис. 58–6**. Утрата этих областей, как ни странно, мало влияет на другие функции мозга. Почему такая обширная часть коры полушарий большого мозга выделена для

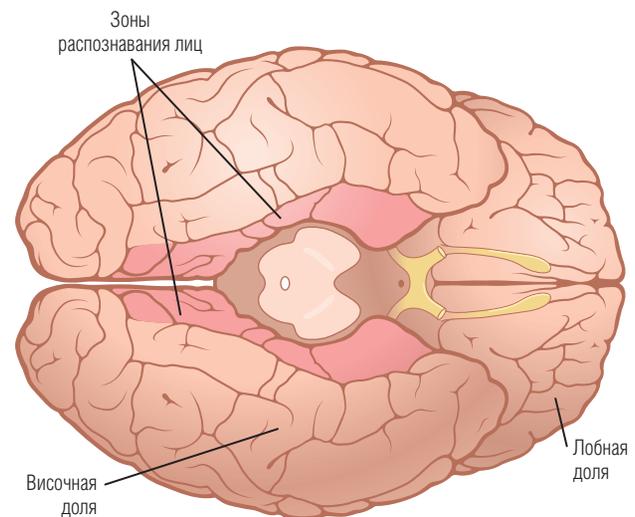


Рис. 58–6

Зона распознавания лиц, расположенная на нижней стороне головного мозга в медиальных отделах затылочной и височной долей [Geschwind N. Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979]

простой задачи распознавания лиц? Объяснить это можно тем, что значительная часть нашей повседневной деятельности связана с общением с другими людьми.

Затылочная часть зоны распознавания лиц граничит со зрительной зоной, а височная часть тесно связана с лимбической системой, которая имеет дело с эмоциями, активацией мозга и регуляцией поведенческих реакций человека на окружающую среду (см. **главу 59**).

ОБЛАСТЬ ВЕРНИКЕ — ГЛАВНАЯ ИНТЕРПРЕТИРУЮЩАЯ ОБЛАСТЬ

Ассоциативные соматосенсорные, зрительные и слуховые области сходятся вместе в задневерхней части височной доли (**рис. 58–7**), где объединяются височная, теменная и затылочная доли.

Область слияния разных интерпретирующих сенсорных областей особенно сильно развита в *доминантном* полушарии большого мозга, т.е. в *левом полушарии* почти у всех праворуких людей. Данная область играет важнейшую и уникальную по сравнению с любым другим регионом коры полушарий большого мозга роль для высшей познавательной функции мозга, которую мы называем *интеллектом*. В связи с этим для этой области использовали разные термины, подчеркивающие ее значимость: *главная интерпретирующая область, познавательная область, гностическая область, третичная ассоциативная область* и т.д. Однако она наиболее известна как *область Вернике* — в честь ученого, который впервые объяснил ее особое значение в мыслительных процессах.

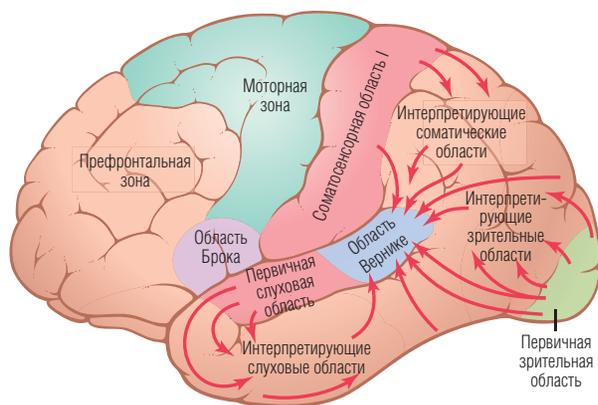


Рис. 58–7

Объединение ассоциативных соматосенсорной, слуховой и зрительной областей в общий механизм интерпретации сенсорного ощущения (стрелки). Все эти области обеспечивают информацией область Вернике, локализованную в задневерхней части височной доли. Показаны также префронтальная зона и область Брока в лобной доле

После тяжелого поражения области Вернике человек может отлично слышать и даже распознавать различные слова, но не способен связать их в ясную мысль. Больной также может прочитать написанные слова, но не может понять передаваемую ими мысль.

Электрическая стимуляция области Вернике у человека в сознании вызывает очень сложные размышления. Это особенно справедливо для ситуаций, когда стимулирующий электрод проводят достаточно глубоко в мозг, достигая соответствующих областей таламуса. Переживаемые размышления включают сложные визуальные сцены из детства, слуховые галлюцинации, например определенный отрывок из музыкального произведения или даже официальное заявление определенного лица. По этой причине полагают, что активация области Вернике может вызвать сложные воспоминания, вовлекающие более одной сенсорной модальности, хотя основная часть индивидуальной памяти, возможно, хранится где-то в другом месте. Это мнение согласуется с важностью области Вернике для интерпретации сложных сенсорных переживаний.

Интерпретация зрительной информации в угловой извилине. Угловая извилина является самой нижней задней частью теменной доли и лежит сразу за областью Вернике, а сзади сливается со зрительными областями затылочной доли. При разрушении данного региона (но при интактной области Вернике в височной доле) человек обычно нормально воспринимает и понимает все, что слышит, однако поток зрительной информации, поступающей в область Вернике из зрительной зоны, в основном блокируется. Следова-

тельно, человек может видеть слова и даже понимать, что это слова, но не способен понять их смысл. Это состояние называют *дислексией* (или *словесной слепотой*).

Итак, еще раз подчеркнем глобальную важность области Вернике для осуществления большинства интеллектуальных функций головного мозга. Потеря этой области у взрослого ведет к практически полной пожизненной деменции.

Концепция доминантного полушария

Функции главной интерпретирующей области Вернике и угловой извилины, а также функции областей, регулирующих двигательную активность и речь, обычно значительно более развиты в одном полушарии головного мозга, чем в другом. Такое полушарие называют *доминантным*. Примерно у 95% людей доминантным является левое полушарие.

Уже при рождении более чем у 50% новорожденных область коры, которая в итоге станет областью Вернике, в левом полушарии примерно на 50% больше, чем в правом. Следовательно, легко понять, почему левая сторона головного мозга может стать преобладающей над правой стороной. Однако если по какой-либо причине область слева поражается или удаляется в очень раннем детстве, противоположная сторона мозга обычно развивает характеристики доминантного полушария.

Теория, объясняющая способность одного полушария доминировать над другим, заключается в следующем.

Внимание «разума», по-видимому, в каждый момент времени направляется к одной главной мысли. Поскольку левая задняя часть височной доли при рождении обычно немного больше, чем правая, вероятно, левая сторона в норме начинает использоваться в большей степени, чем правая. Впоследствии из-за тенденции направлять внимание к лучше развитой области скорость обучения в том полушарии, которое выигрывает «первый старт», быстро увеличивается, тогда как на противоположной, менее используемой стороне доля обучения остается незначительной. Следовательно, левая сторона в норме доминирует над правой.

Примерно у 95% людей доминантными становятся левая височная доля и угловая извилина, у остальных 5% либо обе стороны развиваются одинаково, обеспечивая парную функцию, либо правая сторона становится более развитой, с выраженным доминированием.

Область Брока, локализованная латерально в промежуточной части лобной доли, также почти всегда доминирует в левой стороне головного мозга. Эта речевая область ответственна за образование слов путем синхронного возбуждения мышц гортани, рта и дыхательных мышц.

Двигательные области, которые контролируют мышцы кистей, доминируют в левой стороне мозга у 9 из 10 людей, что способствует праворукости большинства людей.

Хотя интерпретирующие области височной доли и угловой извилины, а также двигательные области обычно высокоразвиты только в одном полушарии, сенсорную информацию они получают от обоих полушарий и способны контролировать двигательную активность обоих полушарий. Для этой цели они используют главным образом волоконные пути *мозолистого тела*, связывающие оба полушария. Эта единая, двухсторонняя организация предупреждает интерференцию («конфликты») между двумя сторонами мозга. Интерференция могла бы создать хаос и в психических процессах, и в моторных реакциях.

Роль речи в функции области Вернике и в интеллектуальных функциях

Основная часть наших сенсорных впечатлений преобразуется в их речевой эквивалент прежде, чем сохранится механизмами памяти или подвергнется обработке для других интеллектуальных целей. Например, читая книгу, мы не сохраняем зрительные образы слов, но сохраняем сами слова или передаваемый ими смысл, часто в речевой форме.

Сенсорной областью доминантного полушария для интерпретации речи является область Вернике, тесно связанная с первичной и вторичной слуховыми областями височной доли. Это обусловлено тем, что первое восприятие речи осуществляется через органы слуха. Позже, когда развивается зрительное восприятие речи посредством чтения, зрительная информация, вероятно, передается через угловую извилину, вторичную зрительную область, в уже развитую область интерпретации речи — область Вернике доминантной височной доли.

ФУНКЦИИ ТЕМЕННО-ЗАТЫЛОЧНО-ВИСОЧНОЙ ЗОНЫ НЕДОМИНАНТНОГО ПОЛУШАРИЯ

После разрушения области Вернике доминантного полушария человек обычно утрачивает почти все интеллектуальные функции, связанные с речью или вербальными символами, например способность читать, выполнять математические операции и даже логически мыслить. Многие другие типы интерпретирующих способностей сохраняются, отдельные из них используют височную долю и регионы угловой извилины противоположного полушария.

Психологические исследования пациентов с поражением недоминантного полушария позволили предположить, что это полушарие мо-

жет быть особенно важным для понимания и интерпретации музыки, невербальных зрительных впечатлений (особенно зрительных образов), пространственных отношений между человеком и его окружением, смысловым значением «языка тела» и интонаций человеческого голоса и, вероятно, для многих соматических ощущений, связанных с использованием конечностей и кистей рук. Таким образом, хотя доминантное полушарие отвечает главным образом за интеллектуальные функции, основанные на речи, недоминантное полушарие может быть истинно доминантным для некоторых других типов интеллекта.

ВЫСШИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ ЗОНЫ

В течение многих лет полагали, что именно префронтальная зона является местом «высшего интеллекта» у человека, поскольку главное различие между головным мозгом обезьян и людей состоит в значительном увеличении префронтальной зоны у человека. Тем не менее все попытки доказать, что префронтальная зона более важна для высших интеллектуальных функций, чем другие регионы головного мозга, были безуспешными. Действительно, разрушение области понимания речи в задневерхней части височной доли (области Вернике) и прилежащего региона угловой извилины в доминантном полушарии гораздо сильнее поражает интеллект, чем разрушение префронтальной зоны. Однако эта зона имеет собственные важные интеллектуальные функции, хотя и менее определенные. Лучше всего функции данной зоны можно понять при рассмотрении нарушений, проявляющихся у людей с поврежденной префронтальной зоной.

Несколько десятилетий назад до появления современных лекарственных средств для лечения психических состояний было обнаружено, что у некоторых больных можно добиться значительного облегчения тяжелой психической депрессии, разрушив нервные связи между префронтальной зоной и остальным мозгом хирургическим путем, т.е. выполнив *префронтальную лоботомию*. Для этого больным вводили тупой тонкий длинный нож через небольшое отверстие в латеральной части лобной кости с каждой стороны головы и рассекали мозг у заднего края префронтальных лобных долей сверху вниз до основания. В дальнейшем у этих больных выявили следующие расстройства мышления.

1. Больные теряли способность решать сложные задачи.
2. Для больных становилось невозможным выполнять последовательные действия для достижения сложных целей.

3. Больные больше не могли научиться выполнять несколько задач одновременно.
4. Уровень агрессивности больных снижался, иногда заметно, они часто теряли амбиции.
5. Социальное поведение больных становилось не адекватным ситуации, они часто теряли моральные принципы и были несдержанны в отношении сексуальной активности и физиологических отправлениях.
6. Больные могли говорить и понимать речь, но теряли способность доводить до конца длинную цепь размышлений, а настроение характеризовалось быстрыми переходами от безмятежности к гневу, возбуждению, ярости.
7. Больные могли выполнять основные двигательные навыки, которыми овладели в течение жизни, но часто осуществляли их бесцельно.

Давайте систематизируем эту информацию с целью получения ясного представления о функциях префронтальной зоны.

Сниженная агрессивность и неадекватное социальное поведение. Данные две характеристики, вероятно, являются результатом потери вентральных частей лобных долей на нижней стороне мозга. Как объяснялось ранее и показано на **рис. 58–4** и **58–5**, эта область является частью не префронтальной, а лимбической зоны, которая помогает контролировать поведение (см. главу 59).

Неспособность добиваться целей или доводить мысль до логического конца. Мы уже знаем, что префронтальная зона собирает информацию от многих областей головного мозга и использует ее для создания серьезных умозрительных представлений о том, как достичь поставленной цели. Человек без префронтальной зоны по-прежнему может думать, но не способен концентрироваться на логической последовательности мысли более нескольких секунд (самое большее — минуту). Таким образом, без префронтальной зоны люди легко *отвлекаются от главной темы размышлений*, тогда как при нормально функционирующей префронтальной зоне человек способен завершать свои размышления, независимо от отвлечений.

Развитие мысли, прогнозирование и осуществление высших интеллектуальных функций префронтальной зоны — концепция рабочей памяти. Другой функцией, которую приписывают префронтальной зоне, является *развитие мысли*. Это означает увеличение глубины и абстрактности различных мыслей, собираемых вместе из множества источников информации. Психологические тесты показали, что после префронтальной лобэктомии животные при предоставлении им последовательных битов сенсорной информации не способны сохранять вереницу этих битов даже в

оперативной памяти, по-видимому, потому, что легко отвлекаются и не могут удерживать информацию достаточно долго для ее сохранения в памяти.

Способность префронтальной зоны одновременно сохранять многие биты информации и извлекать ее сразу, когда это необходимо для развития мысли, называют *рабочей памятью*. Эта способность, видимо, лежит в основе многих функций головного мозга, которые мы ассоциируем с высшим интеллектом. Исследования показали, что префронтальная зона подразделяется на отдельные сегменты для сохранения разных типов оперативной памяти: например, один сегмент ответствен за запоминание формы и внешнего вида объекта или части тела, а другой — за удержание в памяти движений.

Комбинируя все эти временные биты рабочей памяти, мы способны: (1) прогнозировать; (2) планировать будущее; (3) задерживать реакцию на входящие сенсорные сигналы, обеспечивая возможность оценки информации до тех пор, пока не будет найден наилучший тип ответа; (4) обдумывать последовательность двигательных действий до их осуществления; (5) решать сложные математические, юридические и философские задачи; (6) сопоставлять полученные разными способами данные при диагностике болезней; (7) регулировать наши действия в соответствии с законами морали.

РОЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КОММУНИКАЦИИ — ВОСПРИЯТИЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ РЕЧИ

Одним из наиболее важных различий между животными и людьми является легкость, с которой люди могут общаться друг с другом. Поскольку с помощью неврологических тестов легко оценить способность человека общаться с другими людьми, о сенсорных и моторных системах, связанных с коммуникацией, известно больше, чем о любом другом аспекте функции коры полушарий большого мозга.

Рассмотрим с помощью анатомических карт нервных путей участие коры в коммуникации (**рис. 58–8**). Существует два аспекта коммуникации: (1) *сенсорный аспект* (восприятие речи), связанный со зрением и слухом; (2) *моторный аспект* (воспроизведение речи), вовлекающий вокализацию и ее регуляцию.

На **рис. 58–8А** показан нервный путь, связывающий слух и речь. Последовательность событий на данном нервном пути следующая: (1) прием звуковых сигналов, кодирующих слова, в первичной слуховой области; (2) интерпретация речи в области Вернике; (3) выбор в области Вернике мыслей и слов, которые нужно сказать; (4) передача сигналов из области Вернике в область Брока посредством *дугообразного пучка* (*arcuate fasciculus*); (5) активация в области Брока конкретных двигательных программ, контролируру-

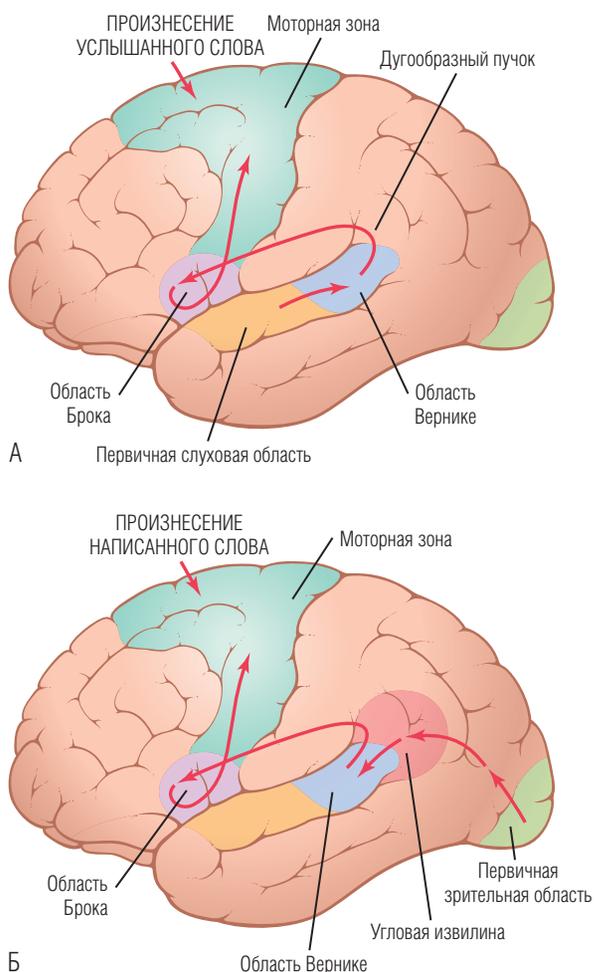


Рис. 58–8

Нервные пути (стрелки) для восприятия слышимого слова и затем его произнесения (А) и для восприятия написанного слова и затем его произнесения (Б) [Geschwind N. Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979]

ющих формирование слов; (6) передача соответствующих сигналов в моторную зону для управления речевыми мышцами.

На рис. 58–8Б показаны сопоставимые этапы пути при чтении и устном ответе на прочитанное. В этом случае восприятие слов происходит в первичной зрительной области, а не в первичной слуховой. Затем информация подвергается начальной интерпретации в *регионе угловой извилины* и в итоге достигает полного уровня понимания в области Вернике. Отсюда продолжается та же последовательность событий, как при устном ответе на слышимое слово.

Сенсорный аспект коммуникации

Мы отмечали ранее в этой главе, что разрушение участков *ассоциативных слуховых* или *зрительных областей* может привести к потере способности понимать произносимые или написанные слова. Эти эффекты называют, соответственно, *слуховой рецептивной афазией* и *зрительной ре-*

цептивной афазией или, более часто, *словесной глухотой* и *словесной слепотой* (также называемой *дислексией*).

Афазия Вернике и глобальная афазия. Некоторые люди способны понимать произносимое или написанное слово, но *не способны понимать мысль*, которую оно выражает. Чаще всего это происходит при поражении или разрушении области Вернике в задневерхней части височной извилины *доминантного полушария*, поэтому данный тип афазии называют *афазией Вернике*.

При обширном поражении области Вернике, которое распространяется: (1) назад, в регион угловой извилины, (2) вниз, в нижние области височной доли, (3) вверх, в область верхней границы силвиевой щели, — человек практически полностью лишается способности понимать речь или общаться. В этом случае говорят, что у него *глобальная афазия*.

Моторный аспект коммуникации

Процесс речи включает две главных стадии мышления: (1) формирование в мозге мыслей, которые нужно выразить, а также выбор необходимых для этого слов; (2) двигательный контроль вокализации и истинный акт самой вокализации.

Формирование мыслей и выбор слов являются функцией ассоциативных сенсорных областей головного мозга. И снова это область Вернике в задневерхней части височной извилины. Следовательно, человек с афазией Вернике или *глобальной афазией* не способен формулировать мысли, которые должны быть высказаны. Если поражение менее тяжелое, человек может формулировать мысль, однако ему не удастся собрать слова в нужной последовательности, чтобы выразить мысль. Человек иногда даже бегло проговаривает слова, но беспорядочно.

Потеря области Брока вызывает моторную афазию. Иногда человек способен решить, что он хочет сказать, но не может заставить систему вокализации произносить слова, а не звуки. Этот эффект, называемый *моторной афазией*, является результатом поражения *области Брока*, которая лежит в лицевой части префронтальной зоны и премоторной области (примерно в 95% случаев в левом полушарии), как показано на рис. 58–5 и 58–8. Точные двигательные программы для регуляции мышц гортани, губ, рта, дыхательной системы и других вспомогательных речевых мышц инициируются из этой области.

Артикуляция. Акт артикуляции — это движения мышц рта, языка, гортани, голосовых связок и т.д., ответственных за интонацию, синхронизацию и изменения интенсивности последовательных звуков. Эти мышцы активируются *лицевыми и гортанными регионами моторной зоны*, а *мозжечок, базальные ганглии и соматосенсорная зона* помогают контролировать последовательность и интенсивность мышечных сокращений, используя механизмы обратной связи базальных ганглиев и мозжечка (см. главы 56, 57). Разрушение любой из этих областей может вызвать *тотальную* или *частичную* потерю способности говорить отчетливо.

РОЛЬ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА И ПЕРЕДНЕЙ СПАЙКИ

Волокна *мозолистого тела* обеспечивают двухсторонние нервные связи практически между всеми соответствующими областями коры двух полушарий, за исключением передних частей височных долей. Эти части, включая *миндалину*, связаны между собой волокнами, проходящими через *переднюю спайку*.

Из-за огромного количества волокон в мозолистом теле сначала предполагали, что эта массивная структура должна иметь некую важную функцию, связанную с корреляцией активности двух полушарий головного мозга. Однако когда у лабораторных животных разрушали мозолистое тело, сначала трудно было выявить нарушение мозговой функции. В связи с этим в течение длительного времени функция мозолистого тела была неизвестной.

В настоящее время должным образом выполненные физиологические эксперименты демонстрируют чрезвычайно важные функции мозолистого тела и передней спайки. Одной из них является передача информации, накопленной в коре одного полушария, в корреспондирующие корковые области противоположного полушария. Приведем примеры такого взаимодействия между двумя полушариями.

1. Перерезка мозолистого тела блокирует проведение сигналов из области Вернике в доминантном полушарии к моторной зоне на противоположной стороне головного мозга. Следовательно, интеллектуальные функции области Вернике в левом полушарии теряют контроль моторной зоны правого полушария, которая инициирует произвольные двигательные функции левой кисти и руки, хотя обычные подсознательные движения левой кисти и руки остаются нормальными.
2. Перерезка мозолистого тела предупреждает передачу соматосенсорной и зрительной информации из правого полушария в область Вернике доминантного левого полушария. Следовательно, соматосенсорная и зрительная информация с левой стороны тела не способна достичь данной главной интерпретирующей области мозга и не может использоваться для принятия решений.
3. Люди с полностью рассеченным мозолистым телом имеют две абсолютно изолированные части «сознательного» головного мозга. Например, у подростка с рассеченным мозолистым телом только левое полушарие мозга могло понимать и написанные, и произносимые слова, поскольку это полушарие у него было доминантным. Однако правое полушарие мозга могло понимать только написанные слова. Более того, кора правого полушария

могла вызвать двигательную реакцию в ответ на написанное слово без осознания причины реакции, что требует участия коры левого полушария. Эффект был совершенно иной, когда правому полушарию мозга предлагалось слово, вызывающее эмоциональную реакцию. В этой ситуации подсознательная эмоциональная реакция осуществлялась и в левом полушарии мозга. Это происходило потому, что области обоих полушарий мозга, ответственные за развитие эмоций, передние части височной доли и прилежащие к ним регионы оставались связанными друг с другом через переднюю спайку, которая не была перерезана. Например, когда правому полушарию мозга мальчика предъявили написанную команду «целуй!», он немедленно и в высшей степени эмоционально ответил: «Ни за что!». Этот ответ требовал участия области Вернике и двигательных речевых областей левого полушария, поскольку они необходимы, чтобы произнести слова «ни за что!». Но объяснить, почему он сказал это, мальчик не смог. Таким образом, два полушария мозга независимо участвуют в процессах сознания, накопления памяти, коммуникации и регуляции двигательной активности, мозолистое тело нужно для совместного функционирования обоих полушарий на поверхностном подсознательном уровне, а передняя спайка играет важную дополнительную роль в общих эмоциональных реакциях обоих полушарий мозга.

МЫШЛЕНИЕ, СОЗНАНИЕ И ПАМЯТЬ

Самое трудное при обсуждении мышления, сознания, памяти и научения то, что мы не знаем нервных механизмов мышления и мало знаем о механизмах памяти. Известно, что разрушение обширных областей коры полушарий большого мозга не лишает человека мышления, но снижает *глубину* мыслей, а также *степень* осознания окружающего.

Мышление. Каждая мысль связана с одновременными сигналами во многих частях коры полушарий большого мозга, таламуса, лимбической системы и ретикулярной формации ствола мозга. Некоторые элементарные мысли, вероятно, почти полностью зависят от нижних центров, например мыслительная активность, связанная с болью. Это хороший пример, поскольку у человека электрическая стимуляция коры редко вызывает что-то большее, чем слабую боль, тогда как стимуляция некоторых областей гипоталамуса, миндалины и среднего мозга может вызывать мучительную боль. И наоборот, мыслительная активность, связанная со зрением, дей-

ствительно требует значительного участия коры полушарий большого мозга, поскольку потеря зрительной зоны ведет к полной неспособности воспринимать зрительную форму или цвет.

Исходя из нервной активности, можно сформулировать следующее определение. *Мысль — это результат одновременной стимуляции определенной совокупности частей нервной системы.* Наиболее вероятными участниками этого процесса являются кора полушарий большого мозга, таламус, лимбическая система и верхние отделы ретикулярной формации ствола мозга. Это представление о мысли называют *холистической теорией мышления.*

Считают, что стимулируемые области лимбической системы, таламуса и ретикулярной формации определяют суть мысли, придавая ей такие свойства, как приятное, неприятное, боль, комфорт, грубые модальности ощущения, локализация в обширных областях тела и другие общие характеристики. Стимулируемые области коры полушарий большого мозга определяют дискретные характеристики: (1) конкретная локализация объектов в поле зрения и ощущений на поверхности тела; (2) тактильное ощущение текстуры шелка; (3) распознавание глазами прямоугольной формы бетонных блоков; (4) другие дискретные характеристики, входящие в общее осознание человеком конкретного момента.

Сознание. Сознание можно объяснить как непрерывное осознание нашего окружения или наших последовательных мыслей.

ПАМЯТЬ

Следы памяти. Память сохраняется в головном мозге за счет изменения чувствительности синаптического проведения между нейронами в результате предшествующей нервной активности. Новые, или облегченные, пути называют *следами памяти.* Они важны, поскольку сразу, как следы устанавливаются, мыслящий мозг может избирательно активировать их. Эксперименты на животных показали, что следы памяти могут формироваться на всех уровнях нервной системы. Даже спинальные рефлекс могут изменяться, по крайней мере частично, в ответ на повторную стимуляцию спинного мозга, и эти изменения рефлексов являются частью процесса памяти. Долговременная память также возникает в результате изменения синаптического проведения в низших центрах мозга. Однако основная часть памяти, которую мы связываем с интеллектуальными процессами, основана на следах памяти в коре полушарий большого мозга.

Классификация памяти. Мы знаем, что есть память, которая сохраняется лишь в течение нескольких секунд, тогда как в других случаях память хра-

нится в течение нескольких часов, дней, месяцев или лет.

В данном обсуждении мы будем использовать общую классификацию, согласно которой память делится на: (1) *кратковременную память*, т.е. память, длящуюся секунды или самое большее — минуту, если она не переходит в долговременную память; (2) *промежуточную долговременную память*, которая хранится в течение нескольких дней или недель, но затем угасает; (3) *долговременную память*, которую после ее сохранения можно впоследствии извлекать через годы или даже в течение всей жизни.

Помимо этой основной классификации памяти мы также обсуждали ранее (в связи с префронтальной зоной) другой тип памяти, называемый *рабочей памятью.* Эта память включает в основном кратковременную память, которая используется в ходе интеллектуальных рассуждений, но использование ее завершается по мере разрешения каждого этапа проблемы.

Память нередко классифицируют в соответствии с типом сохраняемой информации. В одной из таких классификаций память подразделяют на *декларативную* и *процедурную.*

Декларативная память — это память о различных деталях интегрированной мысли, например память о важном переживании. Данный тип памяти включает память: (1) об окружающей обстановке; (2) о временных взаимоотношениях; (3) о причинах переживания; (4) о значении переживания; (5) о выводах, сохранившихся в уме человека.

Процедурная память часто ассоциируется с двигательной активностью человека, например со всеми действиями, необходимыми для удара по теннисному мячу. При этом включается автоматическая память об определенной последовательности выполняемых действий: (1) взглянуть на мяч; (2) рассчитать расстояние от мяча до ракетки и скорость движения мяча к ракетке; (3) быстро решить, какие движения тела, рук и ракетки нужны, чтобы ударить по мячу (все эти мгновенно активируемые движения основаны на предварительном обучении игре в теннис). Затем перейти к следующему удару, одновременно забывая детали предыдущего удара.

Память может быть *положительной* или *отрицательной.* Мы часто думаем о памяти как о положительных воспоминаниях предыдущих переживаний или мыслей, но значительная часть нашей памяти скорее является *отрицательной.* Действительно, наш головной мозг наполнен сенсорной информацией, поступающей от всех рецепторов. Если бы он попытался запомнить всю информацию, емкость памяти быстро бы переполнилась. К счастью, мозг имеет способность игнорировать незначимую информацию. Это происходит в результате *торможения* си-

наптических путей для данного типа информации; конечный результат называют *габитуацией*. Это и есть *отрицательная память*.

Напротив, для входящей информации, которая сопряжена с последствиями, например боль или удовольствие, мозг имеет другую автоматическую способность — усиливать или сохранять следы памяти. Это *положительная память*. Она возникает в результате *облегчения* синаптических путей, а процесс называют *сенситизацией*. Мы узнаем дальше, что особые области в базальных регионах лимбической системы мозга определяют, является информация важной или нет, и осуществляют подсознательное решение, сохранить мысль как *сенситизированный след* памяти или подавить ее.

КРАТКОВРЕМЕННАЯ ПАМЯТЬ

Типичным примером кратковременной памяти является удержание человеком в памяти от 7 до 10 цифр телефонного номера (или 7–10 других фактов) в период от нескольких секунд до нескольких минут. Однако эта память сохраняется лишь в течение того времени, пока человек продолжает думать о цифрах или фактах.

Многие физиологи считают, что кратковременная память связана с непрерывной нервной активностью, являющейся результатом циркуляции нервных сигналов по следу временной памяти в *ревербирующих контурах*, но пока нет возможности доказать эту теорию. Другим объяснением кратковременной памяти является пресинаптическое *облегчение* или *торможение*, которое происходит в синапсах, расположенных на пресинаптических терминалях, до того, как они сформируют синаптические связи с последующим нейроном. Нейромедиаторы, секретруемые в таких синапсах, часто вызывают облегчение или торможение, продолжающееся от нескольких секунд до нескольких минут. Нейрональные контуры этого типа могли бы вести к формированию кратковременной памяти.

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПАМЯТЬ

Промежуточная долговременная память может существовать в течение многих минут или даже недель. Она теряется, если следы памяти не активируются достаточным образом, чтобы стать постоянными (в последнем случае эта память становится долговременной). Эксперименты на примитивных животных показали, что промежуточная долговременная память может быть результатом временных химических или физических изменений (или тех и других) в пресинаптической терминали либо в мембране постсинаптического нейрона. Такие изменения мо-

гут сохраняться в течение периода от нескольких минут до нескольких недель. Эти важные механизмы заслуживают специального обсуждения.

Память, основанная на химических изменениях в пресинаптических терминалях или в мембране постсинаптического нейрона

На **рис. 58–9** показана система памяти улитки *Aplysia*, изученная Э. Кенделом с коллегами. Им удалось сформировать у данной улитки память, сохраняющуюся от нескольких минут до 3 нед. На рисунке видны две пресинаптические терминали. Одна терминаль (от сенсорного нейрона) контактирует непосредственно с поверхностью стимулируемого нейрона. Ее называют *сенсорной терминалью*. Другая терминаль, которую называют *облегчающей терминалью* и которая является *пресинаптической терминалью*, образует на поверхности сенсорной терминали пресинаптический сигнал. В случае повторной стимуляции сенсорной терминали без одновременной стимуляции облегчающей терминали проведение сигнала сначала сильное, но постепенно становится все слабее по мере повторения стимуляции и в итоге практически исчезает. Как объяснялось ранее, это феномен *габитуации*, т.е. отрицательная память, прекращающая реакцию нейронального контура на повторные незначимые для организма события.

И наоборот, если одновременно со стимуляцией сенсорной терминали под действием опасного стимула возбуждается и облегчающая терминаль, реакция меняется. Вместо ослабления проведение сигнала к постсинаптическому нейрону становится все сильнее и остается сильным в течение нескольких минут, часов, дней, а при высокой интенсивности, — вплоть до 3 нед даже

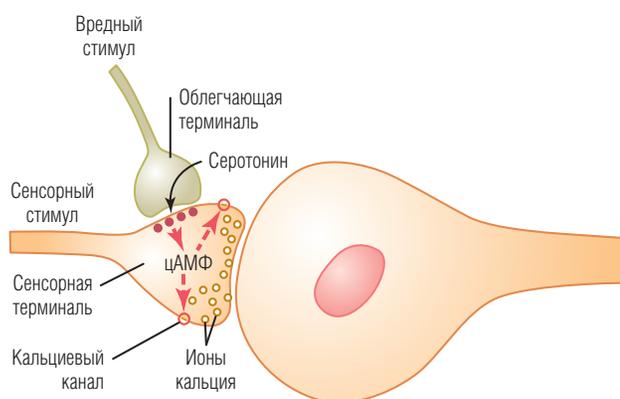


Рис. 58–9

Система памяти улитки *Aplysia*. цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

без дальнейшей стимуляции облегчающей терминали. Таким образом, опасный стимул способствует тому, чтобы путь памяти через сенсорную терминаль становился *облегченным* в течение следующих дней или недель. Особенно интересно, что даже после габитуации этот путь может снова стать облегченным при действии всего нескольких вредоносных стимулов.

Молекулярные механизмы промежуточной долговременной памяти

Механизм габитуации. На молекулярном уровне габитуация в сенсорной терминали развивается в связи с постепенным закрытием кальциевых каналов в мембране этой терминали, хотя причина их закрытия не совсем ясна. Тем не менее количество ионов кальция (Ca^{2+}), диффундирующих в подвергшуюся габитуации терминаль, резко снижается по сравнению с нормой. В результате из сенсорной терминали выделяется гораздо меньше медиатора, поскольку вход кальция является главным стимулом для его выделения (см. главу 46).

Механизм облегчения. Полагают, что в случае облегчения молекулярный механизм, по крайней мере частично, следующий.

1. При одновременной стимуляции облегчающей и сенсорной терминалей в облегчающем синапсе на поверхности сенсорной терминали выделяется *серотонин*.
2. Серотонин действует на *серотониновые рецепторы* в мембране сенсорной терминали, и эти рецепторы активируют фермент *аденилциклазу* внутри мембраны. Затем аденилциклаза вызывает образование цАМФ внутри сенсорной терминали.
3. цАМФ активирует *протеинкиназу*, вызывающую фосфорилирование белков, которые являются частью калиевых каналов в мембране сенсорной терминали; это, в свою очередь, блокирует калиевые каналы. Блокада может длиться от нескольких минут до нескольких недель.
4. Потеря калиевой проводимости резко увеличивает продолжительность потенциала действия в пресинаптической терминали, т.к. ток ионов калия (K^+) из терминали нужен для быстрого завершения потенциала действия.
5. Продолжительный потенциал действия вызывает длительную активацию кальциевых каналов, позволяя огромному количеству ионов кальция входить в сенсорную пресинаптическую терминаль. Это ведет к значительному увеличению количества медиатора, выделяющегося в синаптическое пространство, облегчая синаптическое проведение к последующему нейрону.

Итак, стимуляция облегчающей терминали на фоне стимуляции сенсорной терминали ведет к длительному увеличению возбудимости сенсорной терминали, и формируется *след памяти*.

Исследования Дж. Бирна с коллегами (также на улитке *Aplysia*) позволили предположить еще один механизм синаптической памяти. Исследования показали, что стимулы от разных источников, действующие на одиночный нейрон, при соответствующих условиях могут вызвать долговременные изменения *мембраны постсинаптического нейрона*, а не мембраны пресинаптической терминали, однако при этом возникают по существу те же эффекты памяти.

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПАМЯТЬ

Нет явной грани между продолжительной промежуточной долговременной памятью и истинной долговременной памятью. Отличие только в степени. Однако долговременная память, как полагают, является результатом не только химических, но и истинных *структурных изменений* в синапсах, и эти изменения усиливают или подавляют проведение сигналов. Давайте снова обратимся к экспериментам на примитивных животных, нервную систему которых изучать гораздо легче. Эти эксперименты помогают понять возможные механизмы долговременной памяти.

Структурные изменения в синапсах во время развития долговременной памяти

Исследования беспозвоночных животных продемонстрировали множественные физические структурные изменения во многих синапсах в процессе формирования следов долговременной памяти. Структурных изменений не происходило, если применяли лекарственный препарат, блокирующий синтез белка в пресинаптическом нейроне; не формировался и след памяти. Вероятно, развитие истинной долговременной памяти зависит от физической реконструкции самих синапсов, которая изменяет их чувствительность к проведению нервных сигналов.

Перечислим наиболее важные структурные изменения.

1. Увеличение мест высвобождения везикул для секреции медиатора.
2. Увеличение количества везикул, выделяющих медиатор.
3. Увеличение количества пресинаптических терминалей.
4. Изменения структуры шипиков дендритов, способствующие проведению более сильных сигналов.

Таким образом, при формировании следов истинной долговременной памяти несколькими

нервными путями увеличиваются структурные возможности синапсов для проведения сигналов.

Изменения количества нейронов и их связей во время обучения

В течение нескольких первых недель, месяцев и, вероятно, даже первого года жизни во многих частях головного мозга присутствует значительный избыток нейронов. Они посылают множество ветвей аксонов для формирования связей с другими нейронами. Аксоны, которым не удастся связаться с соответствующими нейронами, мышечными или железистыми клетками, исчезают через несколько недель. Соответственно, количество нервных связей определяется специфическими факторами роста нервов, выделяемых ретроградно из стимулируемых клеток. Более того, при недостаточности связей с клетками-мишенями в итоге может исчезнуть весь нейрон, посылающий аксонные ветви.

Таким образом, после рождения реализуется принцип «используй это, а то потеряешь», который и определяет окончательное количество нейронов и их связей в соответствующих частях нервной системы. Например, если один глаз новорожденного животного закрыть на несколько недель после рождения, нейроны в альтернативных полосках зрительной зоны, в норме связанные с закрытым глазом, будут дегенерировать, и закрытый глаз останется частично или полностью слепым в течение дальнейшей жизни.

До недавнего времени полагали, что у взрослых людей и животных «обучение» мозга практически не меняет количество нейронов в контурах памяти. Однако последние исследования позволяют считать, что этот механизм продолжает функционировать и у взрослых, по крайней мере в некоторой степени.

КОНСОЛИДАЦИЯ ПАМЯТИ

Чтобы кратковременная память стала долговременной, позволяющей вспоминать события через недели или годы, она должна быть консолидирована. Это означает, что при неоднократной активации кратковременной памяти происходят химические, физические и анатомические изменения в синапсах, ответственные за долговременный тип памяти. Для минимальной консолидации нужно 5–10 мин, для прочной консолидации — 1 час или более. Например, если на мозг действует мощный сенсорный стимул, но сразу вслед за этим, в течение примерно 1 мин, происходит сотрясение мозга, вызванное электрическим током, память о сенсорном переживании не сохранится. Аналогично при сотрясении мозга, связанном с ударом по голове, внезапной глубокой общей анестезии и любом другом действии, временно блокирующем динамиче-

скую функцию головного мозга, консолидация может не произойти.

Консолидацию и время, необходимое для ее осуществления, можно объяснить феноменом повторения.

Повторение способствует переходу кратковременной памяти в долговременную память. Физиологические исследования показывают, что неоднократное повторение в уме одной и той же информации ускоряет и усиливает степень перехода кратковременной памяти в долговременную и, следовательно, ускоряет и усиливает консолидацию. Мозг имеет естественную тенденцию к повторению вновь полученной информации, особенно если эта информация завладевает вниманием. Со временем важные аспекты сенсорных переживаний постепенно становятся все более фиксированными в памяти. Это объясняет, почему человеку гораздо легче вспомнить небольшой объем информации, но изученной глубоко, чем большой объем информации, изученной лишь поверхностно. Это также объясняет, почему у отдохнувшего человека консолидация памяти осуществляется гораздо лучше, чем у человека в состоянии умственного утомления.

Во время консолидации новая память систематизируется.

Одной из наиболее важных особенностей консолидации является то, что новая память систематизируется в разные классы информации. Во время этого процесса сходная информация извлекается из хранилищ памяти и используется для обработки новой информации. Новое и старое сравниваются по сходствам и различиям, и роль памяти заключается в том, чтобы сохранить информацию об этих сходствах и различиях, а не закладывать в хранилища новую информацию в необработанном виде. Таким образом, во время консолидации новая информация не накапливается беспорядочно в мозге, а сохраняется в прямой связи с другой информацией того же типа. Это необходимо для обеспечения возможности «обследовать» хранилища памяти позже, когда нужно будет найти необходимую информацию.

Роль специфических частей мозга в процессе памяти

Гиппокамп способствует накоплению памяти. Гиппокамп — наиболее медиальная часть коры височной доли, где он загибается, уходя сначала медиально под головной мозг и затем поднимаясь вверх, в нижнюю внутреннюю поверхность бокового желудочка.

Когда для лечения эпилепсии у некоторых больных удаляли оба гиппокампа, это не влияло серьезно на информацию, накопленную в памяти человека до удаления. Однако больные теряли способность к накоплению новой вербальной

и символической памяти (декларативные типы памяти) в виде долговременной памяти или даже в виде промежуточной долговременной памяти длительностью несколько минут. Следовательно, такие люди не способны сохранять в долговременной памяти информацию, которая является базой интеллекта. Это состояние называют *антероградной амнезией*.

Но почему гиппокамп так важен для накопления новой памяти? Вероятный ответ: гиппокамп является одним из наиболее важных путей выхода из *центров вознаграждения и наказания лимбической системы* (см. главу 59). Сенсорные стимулы и мысли, вызывающие боль и отвращение, возбуждают *центры наказания*, а стимулы и мысли, вызывающие удовольствие и радость, возбуждают *центры вознаграждения*. Вместе они составляют основу настроения и мотиваций человека. Среди этих мотиваций существует побуждение головного мозга запоминать переживания и мысли, которые являются приятными и неприятными. В принятии решения о том, какие из наших мыслей, с точки зрения награды или наказания, нужно сохранить в памяти, особенно важен гиппокамп и в меньшей степени другая структура лимбической системы — дорсомедиальные ядра таламуса.

При развитии *ретроградной амнезии*, вероятно, гораздо более выражена степень забывания недавних событий, чем событий далекого прошлого. Причина этого различия, возможно, состоит в том, что воспоминания о далеких событиях повторялись многократно и их следы памяти закрепились очень прочно, причем в разных областях головного мозга.

У некоторых людей с поражением гиппокампа наряду с антероградной амнезией развивается определенная степень ретроградной амнезии. Это наводит на мысль, что эти два типа амнезии, по крайней мере частично, связаны. Однако повреждение некоторых областей таламуса сопровождается в основном ретроградной амнезией, не вызывая выраженной антероградной амнезии. Возможно, это объясняется особой ролью таламуса помогать человеку «обыскивать» кладовые памяти и извлекать из них информацию. Следовательно, для памяти нужно не только ее накопление, но и возможность искать и нахо-

дить заложенную информацию. Функция таламуса в этом процессе описана в [главе 59](#).

Гиппокамп не важен для рефлексивного научения. Люди с поражением гиппокампа обычно не испытывают трудностей в научении физическим навыкам, при которых не нужна вербальная или символическая память. Такие люди могут обучиться, например, работе руками и физическим навыкам, необходимым во многих видах спорта. Данный тип научения называют *рефлексивным научением*, которое зависит не от повторения символов в уме, а от повторения необходимых движений.

Литература

- Bizley JK, Cohen YE. The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci* 14:693, 2013.
- Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron* 76:1057, 2012.
- Flavell CR, Lambert EA, Winters BD, Bredy TW. Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. *Front Behav Neurosci* 7:214, 2013.
- Friederici AD. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev* 91:1357, 2011.
- Haggard P. Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci* 9:934, 2008.
- Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 157:163, 2014.
- LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 7:54, 2006.
- Lee YS, Silva AJ. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:126, 2009.
- Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84:87, 2004.
- Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet* 380:1429, 2012.
- Ma WJ, Husain M, Bays PM. Changing concepts of working memory. *Nat Neurosci* 17:347, 2014.
- Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 93:681, 2013.
- Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev* 94:655, 2014.
- Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al. Synaptic tagging during memory allocation. *Nat Rev Neurosci* 15:157, 2014.
- Roth TL, Sweatt JD. Rhythms of memory. *Nat Neurosci* 11:993, 2008.
- Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nat Neurosci* 16:139, 2013.
- Tanji J, Hoshi E. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev* 88:37, 2008.



Поведенческие и мотивационные механизмы мозга, лимбическая система и гипоталамус

Регуляция поведения является функцией всей нервной системы. Цикл сон–бодрствование (см. главу 60) представляет собой одну из наиболее важных поведенческих программ.

В этой главе мы изучим механизмы, которые регулируют активность разных частей мозга, и обсудим причины мотивационной стимуляции, особенно контроля процесса обучения и ощущений приятного и неприятного.

АКТИВИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

В отсутствие постоянной передачи сигналов от нижних уровней нервной системы полушария большого мозга становятся бесполезными. Действительно, при сильном сжатии ствола мозга в месте соединения среднего мозга и полушарий большого мозга, как иногда происходит на фоне опухоли шишковидной железы (*эпифиза*), у больного часто развивается постоянная кома, которая сохраняется в течение всей его дальнейшей жизни. Сигналы нейронов ствола мозга активируют полушария большого мозга двумя путями: (1) непосредственно стимулируя фоновый уровень активности многих областей головного мозга; (2) активируя нейрогормональные системы, которые выделяют в определенные области мозга специфические облегчающие и тормозные гормоноподобные нейромедиаторы.

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА ПОСТОЯННЫМИ ВОЗБУЖДАЮЩИМИ СИГНАЛАМИ ИЗ СТВОЛА МОЗГА

Возбуждающая область ретикулярной формации ствола мозга

На рис. 59–1 показана общая система регуляции уровня активности головного мозга. Централь-

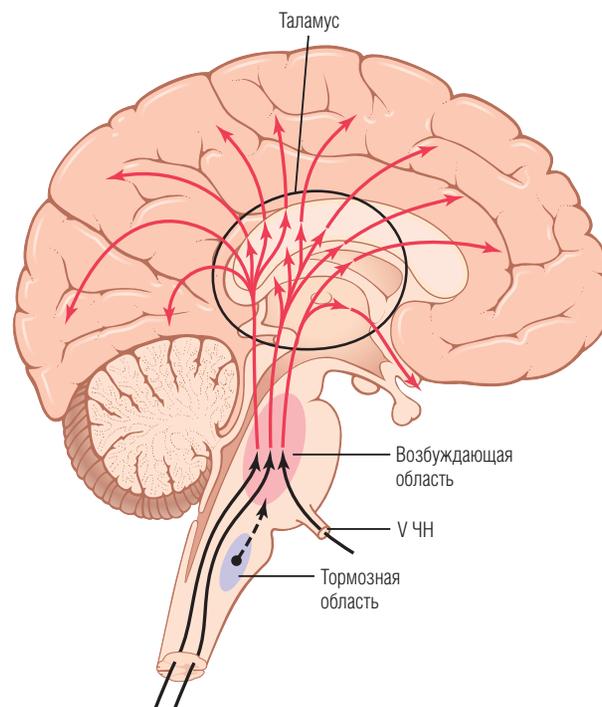


Рис. 59–1

Общая система регуляции активности головного мозга. Тормозная область продолговатого мозга может подавлять активность головного мозга. Стрелки указывают направление нервных путей. ЧН — черепной нерв

ным компонентом этой системы является возбуждающая область, локализованная в ретикулярной формации моста и среднего мозга. Эту область называют *бульборетикулярной возбуждающей областью*. Данная область ствола мозга посылает облегчающие сигналы вниз к спинному мозгу для поддержания тонуса антигравитационных мышц и контроля уровня активности рефлексов спинного мозга (см. главу 56). Кроме нисходящих сигналов эта область посылает так-

же огромное количество сигналов в восходящем направлении. Большинство из них поступают сначала в таламус, где они возбуждают другую совокупность нейронов, посылающих нервные сигналы во все регионы коры полушарий большого мозга, а также в разнообразные подкорковые области.

Через таламус проходят сигналы двух типов. Один тип сигналов представляет собой быстропроводимые потенциалы действия, возбуждающие головной мозг в течение нескольких миллисекунд. Эти потенциалы исходят от крупных нейронов, тела которых лежат на всем протяжении ретикулярной формации ствола мозга.

Нервные окончания нейронов выделяют медиатор *ацетилхолин*, который, прежде чем разрушиться, действует несколько миллисекунд как возбуждающий агент.

Возбуждающие сигналы второго типа исходят от большого количества мелких нейронов, разбросанных по возбуждающей области ретикулярной формации ствола мозга. Снова большинство из этих сигналов проходят к таламусу, но на этот раз через тонкие, медленно проводящие волокна, синаптически связанные в основном с внутримышечными ядрами таламуса и ретикулярными ядрами на поверхности таламуса. Отсюда тонкие дополнительные волокна распространяются по всей коре полушарий большого мозга. Возбуждающий эффект этих волокон может постепенно нарастать (от нескольких секунд до минуты и более). Это позволяет предположить, что данные сигналы особенно важны для регуляции долговременного уровня фоновой возбудимости головного мозга.

Активация возбуждающей области периферическими сенсорными сигналами. Активность возбуждающей области ствола мозга (и активность всего мозга) в значительной степени определяется количеством и типом сенсорных сигналов, поступающих в головной мозг с периферии. Особую роль в активации возбуждающей области играют болевые сигналы, призывая таким образом мозг к вниманию.

Важность сенсорных сигналов для активации возбуждающей области демонстрирует эффект перерезки ствола мозга *выше* места входа V пары черепных нервов в мост. Место входа этих нервов в мозг расположено *выше* уровня входа всех других нервов, передающих в мозг значительное количество соматосенсорных сигналов. При устранении входящих сенсорных сигналов уровень активности возбуждающей области резко падает, и активность головного мозга сразу резко снижается до уровня, близкого к состоянию постоянной комы. Однако если ствол мозга перерезают *ниже* V пары черепных нервов, что сохраняет путь сенсорных сигналов от области

лица и полости рта к головному мозгу, кома не развивается.

Увеличение активности возбуждающей области под действием сигналов обратной связи, возвращающихся из коры полушарий большого мозга. Кора полушарий большого мозга не только получает возбуждающие сигналы из бульборетикулярной области ствола мозга, но и сама посылает сигналы к этой области по механизму обратной связи. Каждый раз, когда кора полушарий большого мозга активизируется мыслительными или двигательными процессами, она посылает сигналы к возбуждающей области ствола мозга, которая, в свою очередь, отправляет дополнительные возбуждающие сигналы к коре. Это помогает поддерживать уровень возбуждения либо усиливать его. Таков общий механизм *положительной обратной связи*, позволяющий при любом появлении активности в коре полушарий большого мозга усиливать эту активность, способствуя поддержанию «бодрствующего» состояния.

Таламус является распределительным центром, регулирующим активность специфических регионов коры. Как указывалось в *главе 58*, почти каждый регион коры полушарий большого мозга связан с определенной высокоспециализированной областью таламуса. Следовательно, электрическая стимуляция определенного участка таламуса в основном активирует его специфическую небольшую область коры. Более того, сигналы постоянно циркулируют между таламусом и корой: таламус возбуждает кору, а кора вновь возбуждает таламус через возвратные волокна. Это позволило предположить, что мыслительный процесс устанавливает долговременную память путем активации таких ревербирующих сигналов.

Может ли таламус также функционировать с целью извлечения специфической памяти из коры или активации специфических мыслительных процессов? Доказательства в пользу этого еще отсутствуют, однако таламус действительно имеет соответствующие нейрональные контуры для данных целей.

Тормозная область ретикулярной формации, локализованная в нижнем отделе ствола мозга

На *рис. 59–1* показана еще одна область, важная для регуляции мозговой активности. Это *тормозная область* ретикулярной формации, расположенная вентромедиально в продолговатом мозге. В *главе 56* мы узнали, что данная область может тормозить облегчающую ретикулярную формацию в верхней части ствола мозга и таким образом снижать активность вышерасположенных областей мозга. Одним из механизмов этого эффекта является возбуждение *серотонинергических нейронов*, которые, в свою очередь, секре-

тируют тормозной нейромедиатор *серотонин* в ключевых участках мозга. Мы обсудим это подробно далее.

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОЗГОВОЙ АКТИВНОСТИ

С целью регуляции мозговой активности помимо проведения специфических нервных сигналов из нижних областей мозга к регионам коры очень часто используется другой физиологический механизм. Он связан с секрецией в вещество мозга *возбуждающих и тормозных гормоноподобных нейромедиаторов*. Они часто сохраняются в течение нескольких минут или часов, обеспечивая долговременную регуляцию вместо мгновенного действия в виде активации или торможения.

На **рис. 59–2** показаны три детально изученные нейрогормональные системы головного мозга крысы: (1) *норадреналиновая*; (2) *дофаминовая*; (3) *серотониновая*.

Норадреналин обычно действует как возбуждающий гормон, серотонин, как правило, тормозной гормон, дофамин в одних областях является возбуждающим агентом, в других — тормозным. Следовательно, эти системы оказывают разное действие на уровень возбудимости различных отделов мозга. Областью распределения норадреналиновой системы является практически весь мозг, тогда как серотониновая и дофаминовая системы имеют гораздо более специфическое распределение: дофаминовая система в основном направляется к регионам базальных ганглиев, а серотониновая система больше влияет на структуры, расположенные по средней линии.

Нейрогормональные системы головного мозга человека. На **рис. 59–3** представлены области ствола мозга человека для активации четырех нейрогормональных систем, три из которых соответствуют выявленным у крыс, и одна — *ацетилхолиновая система*. Далее перечислены некоторые специфические функции этих систем.

1. *Голубое пятно и норадреналиновая система.* Голубое пятно — небольшая область, расположенная в задней части места соединения моста и среднего мозга с обеих сторон. Нервные волокна, выходящие из этой области, секретируют *норадреналин* и распространяются по всему мозгу человека так же, как показано для мозга крыс на **рис. 59–2А**. В большинстве случаев норадреналин возбуждает мозг, увеличивая его активность. Однако в некоторых областях мозга эффекты норадреналина — тормозные из-за тормозных рецепторов в некоторых нервных синапсах. В **главе 60** увидим, что эта система, вероятно, играет важ-

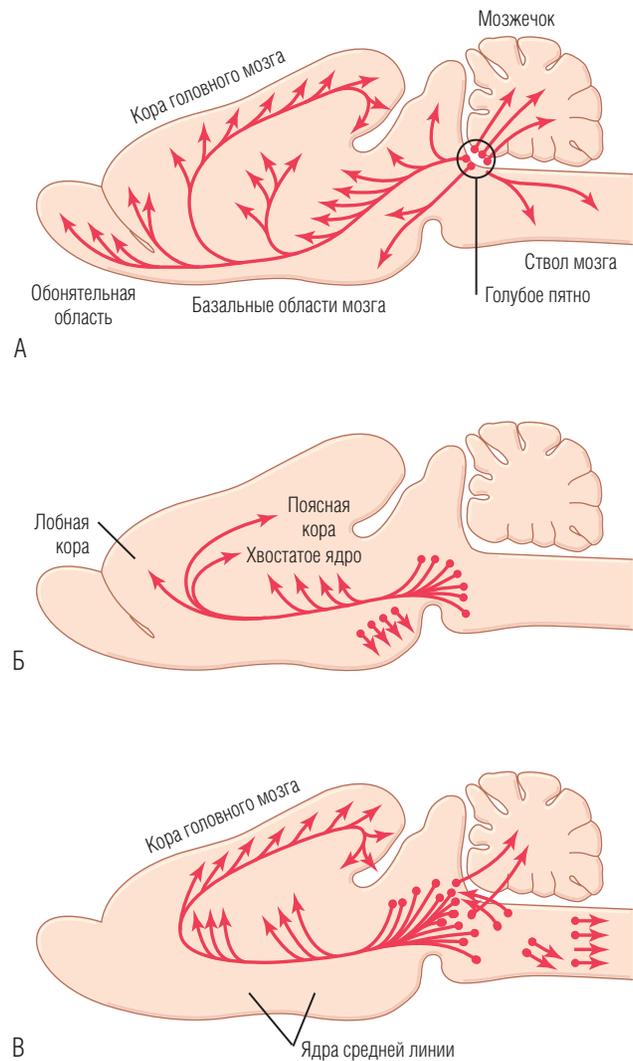


Рис. 59–2

Три нейрогормональные системы головного мозга крысы: норадреналиновая система (**А**), дофаминовая система (**Б**), серотониновая система (**В**). Стрелками показаны области распределения [Kandel ER, Schwartz JH (eds). Principles of Neural Science, 2nd ed. New York: Elsevier, 1985]

ную роль в сновидениях, участвуя в развитии особого типа сна, который называют сном с быстрыми движениями глаз.

2. *Черное вещество и дофаминовая система.* Черное вещество обсуждалось в **главе 57** в связи с базальными ганглиями. Оно лежит в передневерхней части среднего мозга, а его нейроны посылают нервные окончания главным образом к хвостатому ядру и скорлупе, где секретируют *дофамин*. Другие нейроны, расположенные в прилежащих областях, также секретируют дофамин, но посылают окончания в области головного мозга, расположенные вентральнее, особенно к гипоталамусу и лимбической системе. Полагают, что дофамин действует как тормозной медиатор в ба-

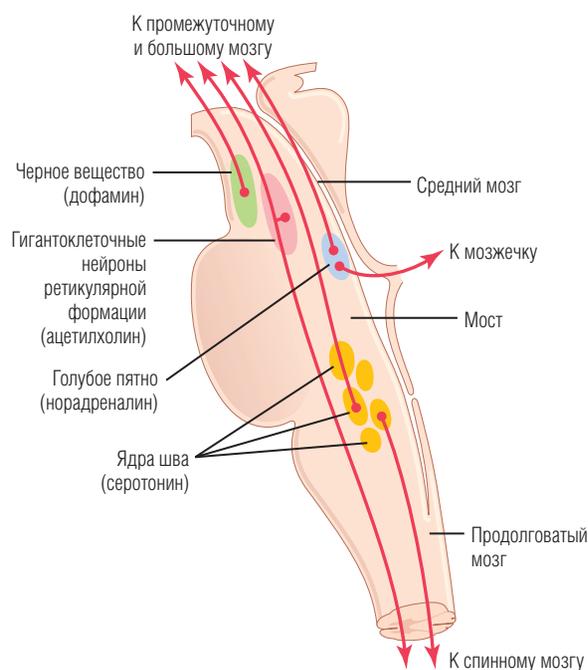


Рис. 59–3

Совокупность областей ствола мозга, нейроны которых секретируют различные медиаторы (указаны в скобках). Эти нейроны посылают регулирующие сигналы вверх (в промежуточный и большой мозг) и вниз (в спинной мозг)

зальных ганглиях, однако в некоторых других областях головного мозга эффект, возможно, возбуждающий. Вспомните, что разрушение дофаминергических нейронов черного вещества является основной причиной болезни Паркинсона (см. главу 57).

3. *Ядра шва и серотониновая система.* По средней линии моста и продолговатого мозга лежат несколько тонких ядер, которые называют ядрами шва. Многие нейроны этих ядер секретируют *серотонин*. Они посылают волокна в промежуточный мозг. Некоторые из них идут к коре полушарий большого мозга, другие спускаются вниз к спинному мозгу. В спинном мозге серотонин, выделяемый из окончаний этих волокон, способен подавлять боль, что обсуждалось в главе 49. В области промежуточного мозга и большого мозга серотонин оказывает мощное тормозное влияние, помогая развитию нормального сна (см. главу 60).
4. *Гигантоклеточные нейроны ретикулярной формации и ацетилхолиновая система.* Волокна этих крупных нейронов сразу делятся на две ветви: одна направляется вверх к более высоким уровням мозга, а другая в составе ретикулоспинального тракта идет вниз к спинному мозгу. В окончаниях волокон секретируется *ацетилхолин*. В большинстве случаев он действует как возбуждающий нейромедиатор.

Активация данных холинергических нейронов ведет к внезапному пробуждению ото сна и возбуждению нервной системы.

Другие нейромедиаторы и нейрогормоны, секретируемые в головном мозге. Есть и другие нейромедиаторы и нейрогормоны: энкефалины, гамма-аминомасляная кислота, глутамат, вазопрессин, адrenomонокортикотропный гормон, α -меланоцитостимулирующий гормон, нейропептид Y, адреналин, гистамин, эндорфины, ангиотензин II, нейротензин. Эти вещества могут функционировать в специфических синапсах или секретируются в жидкости мозга.

Таким образом, в головном мозге есть множество нейрогормональных систем, активация каждой из которых играет определенную роль в регуляции различных аспектов мозговой деятельности.

ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Слово «лимбическая» означает «пограничная». Изначально этот термин использовали для описания структур, ограничивающих базальные регионы головного мозга, но по мере накопления знаний о функциях лимбической системы термин *лимбическая система* расширился до обозначения всего нейронального контура, контролирующего эмоциональное поведение и мотивационное возбуждение.

Главной частью лимбической системы являются *гипоталамус* и связанные с ним структуры. Помимо участия в регуляции поведенческих реакций эти области контролируют многие показатели внутренней среды организма, например температуру тела, осмоляльность жидкостей тела, массу тела, а также потребность в еде и жидкости. Все эти функции называют *вегетативными функциями* мозга, и их регуляция тесно связана с поведением.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

На рис. 59–4 показаны анатомические структуры лимбической системы, представляющие собой взаимосвязанный комплекс элементов основания мозга. В середине этого комплекса расположен очень маленький *гипоталамус*, который с физиологической точки зрения является одной из центральных структур лимбической системы. На рис. 59–5 схематически показано ключевое положение гипоталамуса в лимбической системе и изображены окружающие его другие подкорковые структуры этой системы: *перегородка, парабонаятельная область, переднее ядро таламуса, части базальных ганглиев, гиппокамп, миндалины*.

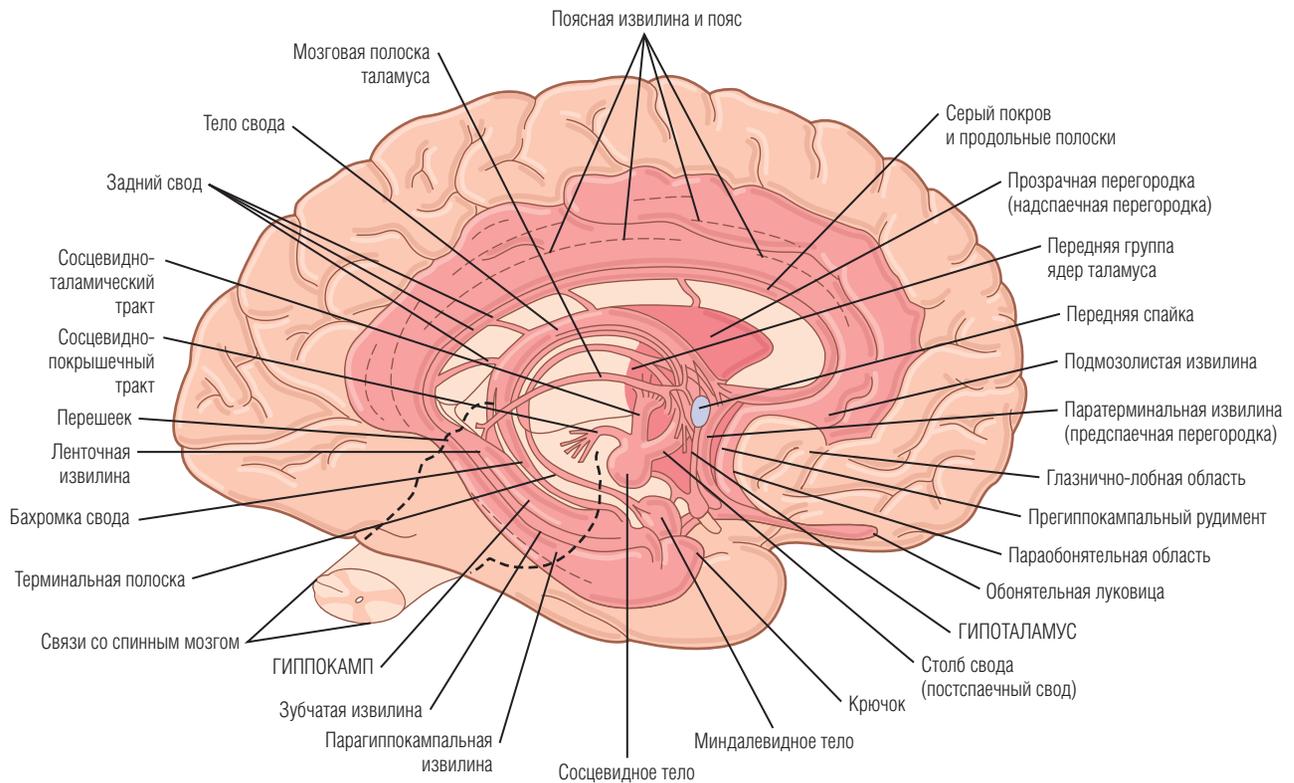


Рис. 59–4

Анатомия лимбической системы (обозначена темно-розовым цветом) [Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy, 35th ed. London: Longman Group Ltd, 1973]



Рис. 59–5

Ключевое положение гипоталамуса в лимбической системе

Подкорковые структуры лимбической системы окружены кольцом из участков коры каждого полушария большого мозга. Это кольцо, которое называют *лимбической зоной*, начинается (1) в *орбитофронтальной области* на вентральной поверхности лобных долей, распространяется (2) вверх в *подмозолистую извилину*, пере-

ходит (3) над вершущкой мозолистого тела на медиальную сторону полушария большого мозга в *поясную извилину* и проходит (4) сзади мозолистого тела и вниз на вентромедиальную поверхность височной доли к *парагиппокампальной извилине* и *крючку*.

Таким образом, на медиальной и вентральной поверхностях каждого полушария большого мозга есть кольцо *палеокортекса*, окружающее группу глубоких структур, тесно связанных в целом с поведением и эмоциями. В свою очередь, лимбическая зона обеспечивает двухстороннюю передачу информации и ассоциативную связь между *неокортексом* и нижерасположенными структурами лимбической системы.

Многие поведенческие функции, возбуждаемые гипоталамусом и другими структурами лимбической системы, реализуются через ретикулярные и связанные с ними ядра ствола мозга. Как указывалось в [главе 56](#) и в начале данной главы, стимуляция возбуждающей области ретикулярной формации может повышать возбудимость головного мозга, увеличивая одновременно возбудимость многих синапсов спинного мозга. В [главе 61](#) мы увидим, что большинство гипоталамических сигналов, регулирующих активность вегетативной нервной системы, также передаются через синаптические связи с ядрами, локализованными в стволе мозга.

Важным путем связи лимбической системы со стволом мозга является *медиальный передне-мозговой пучок*, который распространяется от септальной и орбитофронтальной областей коры полушарий большого мозга вниз через середину гипоталамуса к ретикулярной формации ствола мозга. Этот пучок несет волокна в обоих направлениях, формируя систему магистральной линии связи. Вторая возможность связи реализуется через короткие пути между ретикулярной формацией ствола мозга, таламусом, гипоталамусом и большинством других прилегающих областей основания мозга.

ГИПОТАЛАМУС — ГЛАВНАЯ РЕГУЛИРУЮЩАЯ СТРУКТУРА ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Гипоталамус, несмотря на очень малые размер (лишь несколько кубических сантиметров) и массу (около 4 г), имеет двухсторонние связи со всеми уровнями лимбической системы. В свою очередь, он и тесно связанные с ним структуры посылают сигналы в трех направлениях: (1) назад и вниз к стволу мозга, главным образом к ретикулярной формации среднего мозга, моста и продолговатого мозга, и от этих областей — в периферические нервы вегетативной нервной системы; (2) вверх ко многим расположенным выше областям промежуточного мозга и большого мозга, особенно к переднему таламусу и лимбической зоне; (3) к воронке гипоталамуса

для регуляции большинства секреторных функций задней и передней долей гипофиза.

Таким образом, гипоталамус, составляющий меньше 1% массы мозга, является одним из наиболее важных регулирующих путей лимбической системы. Он контролирует большинство вегетативных и эндокринных функций организма, а также многие аспекты эмоционального поведения.

УЧАСТИЕ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Различные механизмы гипоталамического контроля функций организма настолько важны, что они обсуждаются во многих главах этой книги. Например, роль гипоталамуса в регуляции артериального давления изложена в *главе 18*, жажды и сохранения воды — в *главе 30*, аппетита и расхода энергии — в *главе 72*, регуляции температуры — в *главе 74*, эндокринных функций — в *главе 76*. С целью иллюстрации структуры гипоталамуса как функциональной единицы рассмотрим наиболее важные из его вегетативных и эндокринных функций.

На *рис. 59–6* и *59–7* показаны структуры гипоталамуса, представленного небольшой областью на *рис. 59–4*. Уделите несколько минут изучению этих рисунков, особенно *рис. 59–6*, чтобы увидеть множество центров, которые возбуждаются или тормозятся при стимуляции соответствующей

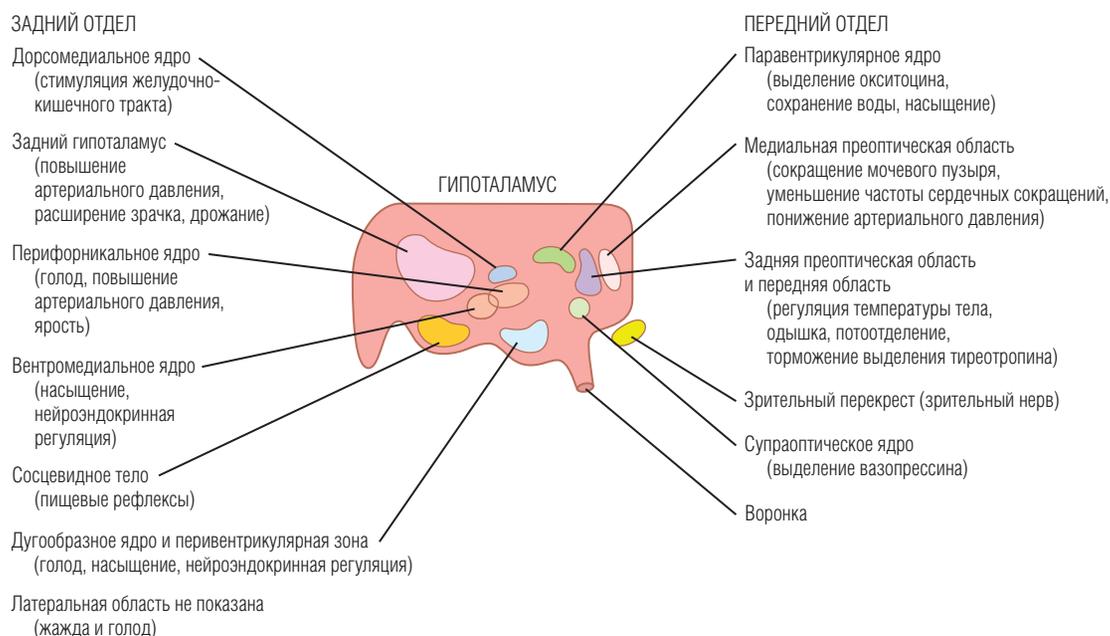


Рис. 59–6

Регулирующие центры гипоталамуса (сагиттальная плоскость)

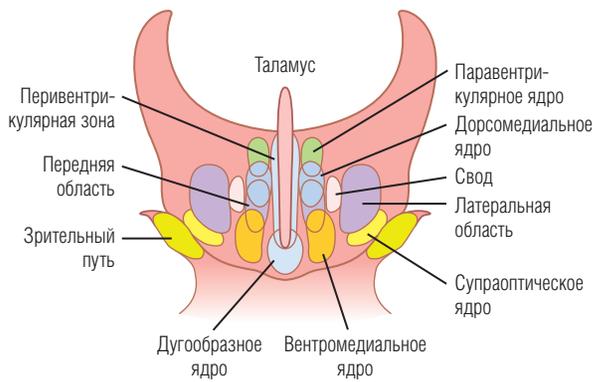


Рис. 59–7

Гипоталамус (фронтальная плоскость). Показано медиолатеральное положение ядер гипоталамуса

щих ядер гипоталамуса. Дополнительно к центрам, представленным на рис. 59–6, на каждой стороне гипоталамуса есть большая *латеральная область* (см. рис. 59–7). Латеральные области особенно важны в регуляции жажды, голода и многих эмоциональных побуждений.

Следует предостеречь изучающего рисунки, что области, вызывающие специфические активности, не локализованы точно, как на рисунках. Кроме того, неизвестно, эффекты, указанные на рисунках, возникают вследствие стимуляции специфических ядер или активации путей, идущих от регулирующих ядер, расположенных в другом месте, или идущих к ним. Учитывая это, можно дать лишь общее описание вегетативных и эндокринных функций гипоталамуса.

Регуляция сердечно-сосудистой системы. Стимуляция различных областей гипоталамуса может вызвать многие нейрогенные влияния на сердечно-сосудистую систему, включая изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

В целом стимуляция *заднего гипоталамуса* и *латеральной области гипоталамуса* повышает давление и частоту сердечных сокращений, тогда как стимуляция *преоптической области* часто оказывает противоположные эффекты, уменьшая и частоту сердечных сокращений, и давление. Эти влияния передаются главным образом через специфические сердечно-сосудистые регулирующие центры в ретикулярных областях мозга и продолговатого мозга.

Регуляция температуры тела. Передний гипоталамус, особенно его *преоптическая область*, связан с регуляцией температуры тела. Повышение температуры крови, которая протекает через данную область, увеличивает активность термочувствительных нейронов, тогда как снижение температуры уменьшает их активность. В свою очередь,

эти нейроны контролируют механизмы повышения и снижения температуры тела (см. главу 74).

Регуляция водного баланса. Гипоталамус регулирует количество воды в организме двумя путями: (1) появлением чувства жажды, которое заставляет животное или человека пить воду; (2) регулирующей выведения воды с мочой.

Область, называемая *центром жажды*, локализуется в латеральной области гипоталамуса. Когда концентрация электролитов в жидкости, омывающей этот центр или тесно примыкающие области, становится очень высокой, появляется чувство жажды, и животное будет искать ближайший источник воды и пить, пока концентрация электролитов в центре жажды не станет нормальной.

За регуляцию выделения воды почками ответственны в основном *супраоптические ядра*. Когда концентрация жидкостей тела становится чрезмерной, нейроны этих областей стимулируются. Их волокна проецируются вниз через воронку гипоталамуса в заднюю долю гипофиза, где окончания этих волокон секретируют *антидиуретический гормон* (называемый также *вазопрессин*). Затем гормон выделяется в кровь и транспортируется к почкам, где он действует на собирательные протоки почек, вызывая увеличение реабсорбции воды. Это снижает потерю воды с мочой, но позволяет продолжать выделение электролитов. В результате концентрация жидкостей тела снижается, возвращаясь к норме. Эти функции описаны в главе 29.

Регуляция сократимости матки и изгнания молока из молочных желез. При стимуляции *паравентрикулярных ядер* их нейроны выделяют гормон *окситоцин*. Секреция этого гормона ведет к повышению сократимости матки и сокращению миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочных желез, что способствует опорожнению альвеол путем изгнания молока через соски.

В конце беременности секретируется особенно много окситоцина, что способствует сокращениям матки во время родов, изгоняющим плод. Затем, когда ребенок сосет материнскую грудь, рефлекторный сигнал от соска к заднему гипоталамусу вызывает высвобождение окситоцина, который теперь выполняет функцию сокращения млечных протоков, изгоняя молоко. Данные функции изложены в главе 83.

Регуляция желудочно-кишечного тракта и питания. Стимуляция у животного некоторых областей гипоталамуса заставляет животное испытывать чрезвычайный голод, непомерный аппетит и интенсивное желание искать пищу. Одной из областей, связанных с голодом, является *латеральная область гипоталамуса*. При двухстороннем поражении данной области животное теряет всякий

интерес к пище, что иногда приводит к голоданию, ведущему к смерти (см. главу 72).

Центр, подавляющий желание есть (называемый *центром насыщения*), локализуется в *вентромедиальных ядрах* гипоталамуса. При электрической стимуляции центра насыщения во время приема пищи животное внезапно прекращает есть и проявляет полное безразличие к пище. Однако при двухстороннем разрушении центра насыщения животное не может насытиться, поскольку центр голода гипоталамуса становится гиперактивным. У животного развивается неумный аппетит, ведущий в итоге к чрезмерному ожирению.

Дугообразное ядро гипоталамуса содержит по крайней мере два разных типа нейронов, стимуляция которых ведет либо к увеличению, либо к уменьшению аппетита. Другой областью гипоталамуса, входящей в состав центров, регулирующих активность желудочно-кишечного тракта, являются *сосцевидные тела*. Они контролируют, по крайней мере частично, осуществление многих пищевых рефлексов, например облизывание губ и глотание.

Гипоталамическая регуляция эндокринной функции передней доли гипофиза. Стимуляция некоторых областей гипоталамуса также изменяет секрецию гормонов передней долей гипофиза (см. главу 75). Важнейшие механизмы регуляции следующие. Основной объем крови, которую получает передняя доля гипофиза, сначала течет через нижнюю часть гипоталамуса, затем — через сосудистые синусы передней доли гипофиза. При прохождении крови через гипоталамус к передней доле гипофиза разные ядра гипоталамуса секретируют в кровь *специфические рилизинг-гормоны* и *ингибирующие гормоны*. Потом гормоны транспортируются кровью к передней доле гипофиза, где действуют на железистые клетки, регулируя высвобождение передней долей гипофиза специфических гормонов.

Вывод. Некоторые области гипоталамуса контролируют специфические вегетативные и эндокринные функции. Функции этих областей пока еще до конца не ясны, поэтому представленная спецификация различных областей для определенных функций гипоталамуса отчасти умозрительна.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА И СВЯЗАННЫХ С НИМ СТРУКТУР ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Эффекты, вызываемые стимуляцией гипоталамуса. Помимо влияний на вегетативные и эндокринные функции стимуляция гипоталамуса часто сопровождается глубокими изменениями эмоци-

онального поведения животного (и человека). Перечислим некоторые поведенческие эффекты стимуляции гипоталамуса.

1. Стимуляция *латеральной области гипоталамуса* не только вызывает *чувство жажды и голода*, но также *увеличивает общий уровень активности животного*, иногда приводя к открытой ярости и борьбе.
2. Стимуляция *вентромедиального ядра* и окружающих областей обычно вызывает эффекты, противоположные эффектам стимуляции латеральной области гипоталамуса, т.е. *чувство насыщения, снижение потребления пищи и успокоение*.
3. Стимуляция *тонкой зоны перивентрикулярных ядер*, которые непосредственно прилегают к третьему желудочку (как и стимуляция области центрального серого вещества среднего мозга, которое является прямым продолжением этой части гипоталамуса), обычно приводит к реакциям *страха* и *наказания*.
4. При стимуляции некоторых областей гипоталамуса, особенно самых передних и самых задних его частей, возникает *сексуальное возбуждение*.

Эффекты, вызываемые поражением гипоталамуса. При поражении гипоталамуса эффекты противоположны эффектам при его стимуляции.

1. Двухстороннее поражение *латеральной области гипоталамуса* уменьшает потребление воды и пищи почти до нуля, часто приводя к фатальному голоданию. Эти поражения ведут также к выраженной *пассивности* животного с потерей большинства его нормальных потребностей.
2. Двухстороннее поражение *вентромедиальных областей гипоталамуса* приводит к эффектам, противоположным тем, которые наблюдаются при поражении латеральной области гипоталамуса, т.е. к *безудержному потреблению воды и пищи*, а также к *гиперактивности* с частыми приступами безудержной ярости при малейшей провокации.

Стимуляция или поражение других структур лимбической системы, особенно миндалин, областей перегородки и участков среднего мозга, часто вызывает такие же эффекты, как при возбуждении гипоталамуса. Далее остановимся на некоторых из них подробнее.

ЦЕНТРЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ И НАКАЗАНИЯ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Из всего изложенного ранее ясно, что некоторые структуры лимбической системы связаны с *аффективной природой* сенсорных ощущений, т.е. с оценкой ощущений с точки зрения *приятное* или *неприятное*. Эти аффективные качества на-

зывают также *вознаграждением* и *наказанием* (или *удовольствием* и *отвращением* соответственно). Электрическая стимуляция одних регионов головного мозга животному приятна ему, тогда как стимуляция других регионов вызывает реакции ужаса, боли, страха, избегания, поиска защиты и др. Степень стимуляции этих двух противоположно реагирующих систем сильно влияет на поведение животного.

Для определения локализации центров вознаграждения и наказания в головном мозге провели эксперименты на обезьянах. Животным в разные области головного мозга имплантировали электроды. Животные могли самостоятельно стимулировать определенную область путем нажатия на рычаг, который замыкал электрический контакт со стимулятором.

Центры вознаграждения

В экспериментах на обезьянах было установлено, что, если стимуляция определенной области вызывает чувство удовольствия, животное будет нажимать рычаг снова и снова, иногда сотни и даже тысячи раз в час. Более того, когда предлагают выбор: съесть вкусную пищу или стимулировать центр вознаграждения, животное часто выбирает электрическую стимуляцию.

С помощью этих экспериментов было установлено: главные центры вознаграждения расположены *по ходу медиального переднемозгового пучка*, особенно в *латеральных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса*. Странно, что латеральное ядро находится среди центров вознаграждения (несомненно, оно одно из наиболее мощных), более сильные стимулы в этой области могут вызвать реакцию ярости. Подобный феномен наблюдается во многих областях, когда более слабая стимуляция вызывает чувство удовольствия, а более сильная стимуляция сопровождается чувством наказания. В перегородке, миндалине, некоторых областях таламуса и базальных ганглиев обнаружены менее мощные центры вознаграждения (вероятно вторичные по отношению к главным центрам вознаграждения в гипоталамусе), распространяющиеся вниз в базальную покрывку среднего мозга.

Центры наказания

Стимулятор можно настроить таким образом, что стимуляция головного мозга будет продолжаться в течение всего времени, пока рычаг *не* нажат. В этом случае, если электрод расположен в одном из центров вознаграждения, животное не будет нажимать рычаг, чтобы выключить стимул, но если электрод расположен в других областях, животное сразу выучится выключать его. При стимуляции этих областей животное проявляет все признаки неудовольствия, страха, ужаса, боли и даже болезни.

С помощью данного эксперимента было обнаружено, что наиболее мощные центры наказания находятся в центральном сером веществе вокруг *силвиева водопровода* в среднем мозге и распространяются вверх в перивентрикулярные зоны гипоталамуса и таламуса. Менее мощные центры наказания обнаружены в участках миндалины и гиппокампа. Особенно интересно, что стимуляция центров наказания часто тормозит центры вознаграждения, демонстрируя, что *страх может превосходить по важности удовольствие*.

Связь реакции ярости с центрами наказания

Одним из хорошо изученных эмоциональных проявлений при стимуляции центров наказания гипоталамуса или других структур лимбической системы является *реакция ярости*.

Сильная стимуляция центров наказания головного мозга, особенно в *перивентрикулярной зоне* и *латеральной области гипоталамуса*, вызывает у животного следующие реакции: оно встает в защитную позу, выпускает когти, поднимает хвост, шипит, рычит, шерсть встает дыбом, глаза широко открываются, зрачки расширяются. Более того, при малейшей провокации животное немедленно яростно атакует. Такое поведение можно ожидать от животного, попавшего в ситуацию, оцененную им как наказание. Совокупность подобных проявлений называют *реакцией ярости*. К счастью, у интактных животных эта реакция находится под контролем в основном тормозных сигналов из вентромедиальных ядер гипоталамуса. Кроме того, реакцию ярости помогают подавлять участки гиппокампа и передней части лимбической зоны, особенно передней части поясных и подмозолистых извилин.

Спокойствие и подчинение. Прямо противоположные признаки эмоционального поведения бывают при стимуляции центров вознаграждения: спокойствие и подчинение.

ВАЖНОСТЬ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ И НАКАЗАНИЯ ДЛЯ ПОВЕДЕНИЯ

Почти все, что мы делаем, связано каким-либо образом с вознаграждением или наказанием. Если то, что мы делаем, приносит удовольствие, мы продолжаем делать это; если действие связано с наказанием, мы его прекращаем. Следовательно, центры вознаграждения и наказания являются одними из наиболее важных контролеров нашей активности, наших стремлений, мотиваций и отвращений.

Влияние транквилизаторов на центры вознаграждения и наказания. Введение транквилизатора, например

хлорпромазина, обычно тормозит и центры вознаграждения, и центры наказания, снижая аффективную реактивность животного. Предполагают, что транквилизаторы на фоне психических состояний действуют путем подавления многих важных поведенческих областей гипоталамуса и связанных с ним областей лимбической системы.

Важность вознаграждения и наказания для обучения и запоминания. Эксперименты на животных показали, что сенсорное переживание, которое не вызывает ни реакции вознаграждения, ни реакции наказания, почти не запоминается. При регистрации электрической активности головного мозга видно, что впервые переживаемый сенсорный стимул почти всегда возбуждает многие области коры полушарий большого мозга. Однако если сенсорное переживание не возбуждает ни чувства удовольствия, ни чувства неудовольствия, повторение стимула снова и снова ведет к почти полному угасанию коркового ответа, т.е. у животного к данному сенсорному стимулу развивается *габитуация*, в результате животное его игнорирует.

Если стимул не является индифферентным, а вызывает чувство вознаграждения или наказания, корковый ответ не угасает, а при повторных стимуляциях постепенно становится все более интенсивным. Такую реакцию называют *подкрепленной*. У животного формируются следы памяти на переживания, сопровождающиеся вознаграждением или наказанием, но развивается полная габитуация на индифферентные сенсорные стимулы.

Доказано, что центры вознаграждения и наказания лимбической системы играют большую роль в отборе изучаемой информации, обычно отбрасывая из нее более 99% и оставляя менее 1% для повторения.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ДРУГИХ СТРУКТУР ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

ФУНКЦИИ ГИППОКАМПА

Гиппокамп представляет собой удлинённый участок коры полушарий большого мозга, загибающийся внутрь и формирующий вентральную поверхность значительной части бокового желудочка. Один конец гиппокампа примыкает к миндалевидным ядрам, а вдоль латеральной границы гиппокамп сливается с парагиппокампальной извилиной, которая является частью коры полушарий большого мозга на вентромедиальной наружной поверхности височной доли.

Гиппокамп (и прилежащие к нему структуры височной и теменной долей, вместе называемые *гиппокампальной формацией*) имеет множество

связей (как правило, не прямых) с различными регионами коры, а также с основными структурами лимбической системы — миндалиной, гипоталамусом, перегородкой и сосцевидными телами.

Почти любое сенсорное переживание вызывает активацию по крайней мере некоторой части гиппокампа, а гиппокамп, в свою очередь, посылает много выходящих сигналов к переднему таламусу, гипоталамусу и другим структурам лимбической системы, особенно через *свод* — главный путь связи. Таким образом, гиппокамп является дополнительным каналом, через который входящие сенсорные сигналы могут инициировать поведенческие реакции для разных целей. Стимуляция различных областей гиппокампа, как и других структур лимбической системы, может вызвать почти любую из поведенческих реакций, например удовольствие, ярость, пассивность или чрезмерное половое возбуждение.

Другим свойством гиппокампа является то, что его возбудимость может значительно возрастать. Например, слабые электрические стимулы могут вызвать локальную эпилептическую активность в небольших областях гиппокампа. Эта активность продолжается в течение многих секунд после прекращения стимуляции, свидетельствуя о том, что гиппокамп может, вероятно, выдавать длительные выходящие сигналы даже в условиях нормального функционального состояния. Больной во время гиппокампальных приступов переживает различные психомоторные эффекты, включая обонятельные, зрительные, слуховые, тактильные и другие типы галлюцинаций, которые невозможно подавить до тех пор, пока продолжается приступ, даже если человек не теряет сознания и понимает, что эти галлюцинации нереальны. Возможно, одной из причин гипервозбудимости гиппокампа является то, что он имеет другой тип коры по сравнению с корой полушарий большого мозга в любом другом ее месте (в некоторых областях коры гиппокампа только три слоя нервных клеток, а не шесть слоев, обнаруживаемых повсеместно).

Роль гиппокампа в обучении

Антероградная амнезия после двухстороннего удаления гиппокампа. У нескольких больных с целью лечения эпилепсии было проведено двухстороннее хирургическое удаление частей гиппокампа. Эти пациенты могут удовлетворительно вспоминать практически всю ранее полученную информацию, однако часто не могут усваивать никакой новой информации, основанной на вербальных символах. Действительно, обычно им не удается запомнить даже имена людей, с которыми они контактируют каждый день. Тем не менее человек без гиппокампа на короткий период времени

может запомнить то, что происходит в процессе текущей деятельности, т.е. имеет кратковременную память (длительностью от нескольких секунд до 1–2 мин), но возможность запоминать что-либо на больший срок у больного практически отсутствует. Этот феномен называют *антероградной амнезией* (см. главу 58).

Теоретическое представление о роли гиппокампа в обучении. Гиппокамп по происхождению является частью обонятельной области. У многих животных эта область играет значимую роль в определении по запаху, пригодна ли пища к употреблению, представляет ли объект опасность, привлекателен ли он сексуально.

Гиппокамп, вероятно, в эволюционном развитии головного мозга очень рано стал нервным механизмом для принятия критических решений, определяя значение входящих сенсорных сигналов. После этого остальная часть головного мозга предположительно также стала обращаться к гиппокампу, когда было нужно принять решение. Следовательно, если гиппокамп «говорит», что данный нервный сигнал важен, он должен быть зафиксирован в памяти.

Итак, человек быстро перестает реагировать на индифферентные стимулы, но любое сенсорное переживание, вызывающие боль или удовольствие, он хорошо запоминает. Какой механизм лежит в основе этого? Предполагают, что гиппокамп обеспечивает возбуждение, переводящее кратковременную память в долговременную. Видимо, он передает сигналы, которые заставляют разум *повторять* новую информацию до тех пор, пока не осуществится ее постоянное хранение. Каков бы ни был механизм, без гиппокампа *консолидация* долговременной памяти вербального или символического типа является слабой или не происходит совсем.

Функции миндалины

Миндалина представляет собой комплекс многих ядер, локализованных непосредственно под корой медиального переднего полюса каждой височной доли. Она имеет множество двухсторонних связей с гипоталамусом, а также с другими областями лимбической системы.

У животных миндалина в значительной степени связана с обонятельными стимулами и их отношениями с лимбической системой. Одна из главных ветвей обонятельного пути заканчивается в той части миндалины, которую называют *кортикомедиальными ядрами* и которая лежит непосредственно под корой полушарий большого мозга в грушевидной обонятельной области височной доли (см. главу 54). У человека гораздо лучше, чем обонятельная область, развита другая часть миндалины — *базолатеральные ядра*, играющие исключительно важную роль во многих поведенческих реакциях организма, в основном не связанных с обонятельными стимулами.

Миндалина получает нервные сигналы от всех участков лимбической зоны, а также от неокортекста височной, теменной и затылочной долей, особенно от ассоциативных слуховых и зрительных областей. Из-за этих множественных связей миндалину образно назвали «окном, через которое лимбическая система видит место человека в этом мире».

Миндалина, в свою очередь, проводит сигналы к: (1) тем же корковым областям; (2) гиппокампу; (3) перегородке; (4) таламусу; (5) гипоталамусу.

Эффекты стимуляции миндалины. В целом стимуляция миндалины может вызывать почти все эффекты, возникающие при стимуляции гипоталамуса, но также и другие. К эффектам, которые инициируются миндалиной и реализуются через гипоталамус, относят изменения: (1) артериального давления; (2) частоты сердечных сокращений; (3) секреции и моторики желудочно-кишечного тракта; (4) дефекации и мочеиспускания; (5) диаметра зрачка; (6) эффектов пилоэрекции; (7) секреции различных гормонов передней доли гипофиза, особенно гонадотропинов и адренкортикотропного гормона.

Помимо этих эффектов, осуществляемых через гипоталамус, стимуляция миндалины может вызывать некоторые произвольные движения: (1) тонические, в частности поднимание головы или наклоны тела; (2) круговые; (3) ритмические клонические; (4) связанные с обонянием и потреблением пищи, например облизывание, жевание, глотание.

Кроме того, стимуляция некоторых ядер миндалины может вызывать поведение, характерное для таких переживаний, как ярость, избегание наказания, сильная боль и страх, как и при стимуляции гипоталамуса. Стимуляция других миндалевидных ядер может вызывать реакции вознаграждения и удовольствия.

Наконец, возбуждение иных частей миндалины может вызывать сексуальную активность, в т.ч. эрекцию, копулятивные движения, эякуляцию, а также овуляцию, активность матки и преждевременные роды.

Эффекты двухстороннего удаления миндалин — синдром Клувера–Бьюси. При разрушении передней части обеих височных долей у обезьян удаляются и миндалины, которые лежат внутри этих долей. Это вызывает изменения поведения, называемые *синдромом Клувера–Бьюси*. Его основные проявления заключаются в том, что обезьяна: (1) ничего не боится; (2) выказывает чрезмерное любопытство ко всему; (3) быстро все забывает; (4) берет все предметы в рот и иногда пытается есть твердые предметы; (5) часто имеет такое мощное сексуальное возбуждение, что пытается спариваться с незрелыми особями, животными своего пола и даже других видов. Подобные поражения у людей наблюдаются редко, но при их наличии поведение больных людей не слишком отличается от поведения этих обезьян.

Общая функция миндалин. Миндалины представляют собой области, вероятно участвующие в организации адекватных поведенческих реакций и

действующие на полусознательном уровне. Миндалины, по-видимому, проецируют в лимбическую систему информацию о текущем состоянии организма как в связи с окружающей средой, так и в связи с мыслительными процессами. Считают, что на основе этой информации миндалины участвуют в организации поведенческой реакции, соответствующей каждой ситуации.

Функция лимбической зоны

Наименее понятной частью лимбической системы является кольцо коры полушарий большого мозга, называемое *лимбической зоной*, которая окружает подкорковые структуры. Лимбическая зона функционирует как передаточная зона для проведения сигналов от остальной коры в лимбическую систему, а также в противоположном направлении. Следовательно, лимбическая зона фактически функционирует как *ассоциативная зона регуляции поведения*. Стимуляция различных областей лимбической зоны не дает каких-либо представлений об их функциях, но стимуляция специфических областей этой зоны может вызвать многие поведенческие реакции. Кроме того, удаление некоторых областей лимбической зоны вызывает постоянные изменения в поведении животных.

Удаление передней части височной доли. При двухстороннем удалении передней части височной доли почти всегда удаляют миндалины, и развивается синдром Клувера–Бьюси (см. ранее).

Удаление задней части орбитофронтальной области. Двухстороннее удаление задней части орбитофронтальной области часто вызывает у животных бессонницу, связанную с развитием интенсивного двигательного беспокойства, т.е. животные не могут спокойно сидеть на месте, почти постоянно находятся в движении.

Удаление передних частей поясных и подмозолистых извилин. Передние части поясных и подмозолистых извилин являются областями лимбической зоны, которые связывают префронтальную зону и подкорковые структуры лимбической системы. Двухстороннее разрушение этих извилин освобождает центры ярости в перегородке и гипоталамусе от тормозного влияния префронтальной зоны. В результате животное может стать злобным и более склонным к приступам ярости, чем в норме.

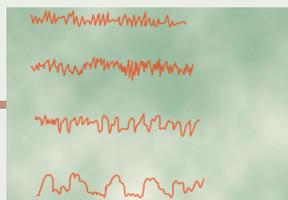
Вывод

Пока нет иной информации, можно констатировать, что функции корковых областей лимбиче-

ской системы занимают промежуточное положение между функциями специфических областей коры полушарий большого мозга и функциями подкорковых структур лимбической системы в регуляции разных форм поведения. Так, в передней части височной доли особо представлены вкусовые и обонятельные поведенческие ассоциации. В парагиппокампальных извилинах существует тенденция к формированию сложных слуховых и мыслительных ассоциаций, исходящих из области Вернике задней части височной доли. Есть все основания полагать, что в средней и задней частях поясной доли осуществляются сенсомоторные поведенческие ассоциации.

Литература

- Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci* 9:182, 2008.
- Koelsch S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci* 15:170, 2014.
- LeDoux JE. Coming to terms with fear. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:2871, 2014.
- Lumb BM. Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. *News Physiol Sci* 19:22, 2004.
- Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P. The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol* 591:2381, 2013.
- Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 14:417, 2013.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 15:367, 2014.
- Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci* 9:65, 2008.
- Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci* 9:148, 2008.
- Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci* 13:769, 2012.
- Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al. Synaptic tagging during memory allocation. *Nat Rev Neurosci* 15:157, 2014.
- Roosendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 10:423, 2009.
- Russo SJ, Murrough JW, Han MH, et al. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci* 15:1475, 2012.
- Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 14:609, 2013.
- Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83:803, 2003.
- Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:211, 2009.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.



Состояния мозговой активности: сон, мозговые волны, эпилепсия, психозы и деменция

Каждый из нас знает о разных состояниях мозговой активности, включающей сон, бодрствование, чрезмерное возбуждение или различное настроение, например радость, депрессию, страх. Все эти состояния связаны с разными возбуждающими и тормозными влияниями, которые обычно генерируются в головном мозге. В **главе 59** мы начали обсуждение данной темы при изучении разных систем, способных активировать большие части мозга. В этой главе представлен краткий обзор специфических состояний мозговой активности, начиная со сна.

Сон — бессознательное состояние, из которого человека можно вывести с помощью сенсорных или других стимулов. Этим сон отличается от *комы*, при которой больного невозможно разбудить. Существуют разные стадии сна: от очень поверхностного до очень глубокого. Ученые, изучающие сон, подразделяют его на два типа, каждый из которых имеет свои отличительные признаки.

ДВА ТИПА СНА

В течение ночи у человека чередуются два типа сна (**рис. 60–1**): (1) *сон с быстрым движением глаз*, или *REM-сон* (Rapid Eyes Movements), также называемый *десинхронизированным сном* и *парадоксальным сном* (парадокс заключается в том, что человек может спокойно спать, несмотря на выраженную мозговую активность); (2) *медленно-волновой сон*, или *не-REM-сон* (NREM), во время которого регистрируются мозговые волны высокой амплитуды и низкой частоты.

Основную часть каждой ночи занимает медленно-волновой сон. Это глубокий и безмятежный сон, в который погружается человек в течение первого часа после многочасового бодрствования.

Сон с быстрым движением глаз возникает эпизодически и занимает около 25% времени сна молодого человека. Этот тип сна не столь безмятежен и обычно сопровождается яркими сновидениями.

СОН С БЫСТРЫМ ДВИЖЕНИЕМ ГЛАЗ

У молодых людей в течение нормального ночного сна периоды REM-сна длительностью от 5 до 30 мин обычно появляются в среднем через каждые 90 мин. Если человек очень утомлен, то длительность каждого эпизода REM-сна укорачивается, иногда такой тип сна даже может отсутствовать. По мере восстановления сил в течение ночи длительность эпизодов REM-сна значительно возрастает.

REM-сон имеет несколько важных характеристик.

1. Как правило, сопровождается сновидениями и активными сокращениями мышц тела.
2. В период REM-сна человека труднее разбудить сенсорными стимулами, чем в течение медленно-волнового сна, тем не менее люди обычно самостоятельно просыпаются утром во время эпизода REM-сна.
3. Мышечный тонус во всем теле чрезвычайно снижен, что указывает на сильное торможение спинальных моторных центров.
4. Частота сердечных сокращений и дыхательный ритм обычно нерегулярны, что характерно для состояния сновидений.
5. Несмотря на резкое торможение периферических мышц, осуществляются нерегулярные мышечные движения, дополняющие быстрые движения глаз.
6. Мозг при REM-сне высокоактивен, и метаболизм головного мозга может повышаться на 20%. На электроэнцефалограмме регистри-

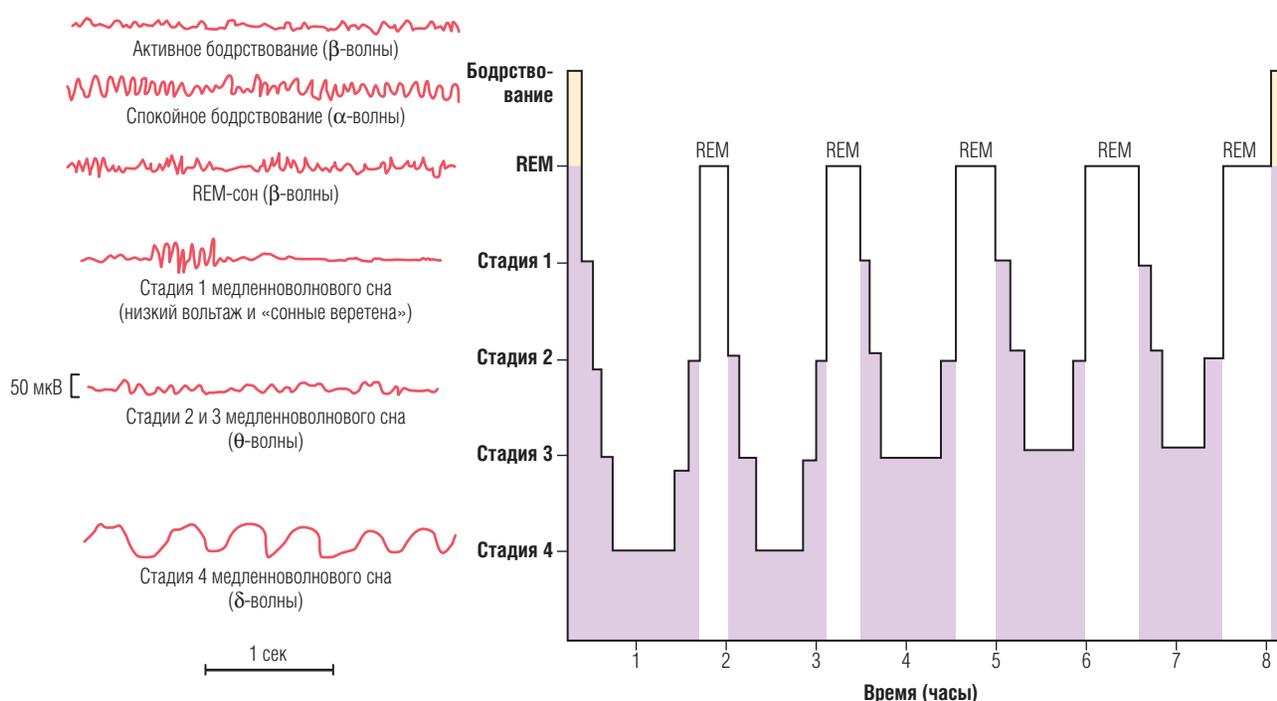


Рис. 60–1

Постепенное изменение характеристик мозговых волн во время состояния активного бодрствования, сна с быстрым движением глаз (REM-сна) и от стадии 1 до стадии 4 медленноволнового сна

руются типичные мозговые волны, подобные тем, которые наблюдаются при бодрствовании.

Итак, во время REM-сна головной мозг достаточно активен, но человек полностью не осознает окружающую ситуацию, т.к. по-настоящему спит.

МЕДЛЕННОВОЛНОВОЙ СОН

Это глубокий сон, в который мы погружаемся в течение первого часа после суточного бодрствования и который сопровождается уменьшением тонуса периферических сосудов и подавлением многих других вегетативных функций организма. Иногда о человеке, который находится в стадии медленноволнового сна, говорят: «Спит как убитый». Например, на 10–30% снижаются артериальное давление, частота дыхания и интенсивность основного обмена.

Хотя медленноволновой сон часто называют *сном без сновидений*, иногда сновидения все-таки бывают, даже кошмары. Однако они не запоминаются, поскольку во время этого типа сна не происходит консолидация в памяти. Различие между сновидениями во время медленноволнового сна и REM-сна состоит в том, что REM-сон в большей степени связан с мышечной активностью.

ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ СНА

Сон вызывается активным тормозным процессом. Согласно ранней теории, сон развивается в связи с тем, что возбуждающие области верхней части ствола мозга (*ретикулярная формация*, или *ретикулярная активирующая система*) просто утомляются в течение дня и становятся неактивными. Такое представление о сне называют *пассивной теорией сна*. Важный эксперимент изменил эту точку зрения в пользу современной теории сна: *сон вызывается активным тормозным процессом*. Было доказано, что после перерезки ствола мозга на уровне средней части моста кора полушарий большого мозга лишается способности перейти в состояние сна. Другими словами, вероятно, в стволе мозга ниже середины моста есть некий центр, который необходим для развития сна путем торможения других частей головного мозга.

НЕРВНЫЕ ЦЕНТРЫ, НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И МЕХАНИЗМЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ СОН

Стимуляция определенных специфических областей мозга может вызывать сон, очень похожий на нормальный. Далее перечислены некоторые из этих областей.

1. Самой заметной областью, стимуляция которой вызывает почти нормальный сон, являются *ядра шва в нижней половине моста и в продолговатом мозге*. Эти ядра содержат тонкий слой специфических нейронов, расположенных по средней линии. Нервные волокна от ядер распространяются местно, к ретикулярной формации ствола мозга, и вверх, к таламусу, гипоталамусу, большинству областей лимбической системы и даже к новой коре полушарий большого мозга. Кроме того, волокна распространяются вниз, к спинному мозгу, заканчиваясь в задних рогах, где могут тормозить входящие сенсорные сигналы, в т.ч. болевые (см. главу 49). Известно, что многие окончания нервных волокон от ядер шва секретируют *серотонин*. После введения животным лекарств, блокирующих образование серотонина, эти животные часто не могут заснуть в течение нескольких дней. Это позволяет считать серотонин медиатором, связанным с развитием сна.
2. Стимуляция некоторых областей *ядра одиночного тракта* также может вызывать сон. Это ядро продолговатого мозга и моста является «конечной станцией» для висцеральных сенсорных сигналов, входящих в мозг в составе блуждающих и языкоглоточных нервов.
3. Развитию сна может способствовать и стимуляция нескольких областей промежуточного мозга: (1) ростральной части гипоталамуса, в основном области над зрительным перекрестом (супрахиазмальной области); (2) некоторых областей диффузных ядер таламуса.

Поражение центров, способствующих развитию сна, может вызвать постоянное бодрствование. Поражение ядер шва ведет к состоянию постоянного бодрствования. Это справедливо также для двухстороннего поражения *медиоростральной супрахиазмальной области переднего гипоталамуса*.

В обоих случаях, по-видимому, возбуждающие ретикулярные ядра среднего мозга и верхней части моста освобождаются от торможения, что сопровождается постоянным бодрствованием. В самом деле, поражение переднего гипоталамуса иногда может вызвать такое постоянное бодрствование, что животное фактически погибает от истощения.

Другие медиаторы, связанные со сном. Эксперименты показали, что в спинномозговой жидкости, крови и моче животных, бодрствовавших в течение нескольких дней, содержатся вещества, вызывающие сон после их введения в систему желудочков головного мозга другого животного. Одно из таких веществ идентифицировано как *мурамилпептид*. Это низкомолекулярное вещество, которое накапливается в спинномозговой жидкости и моче животных, не спавших несколько

дней. При введении всего лишь нескольких микрограммов этого вещества в третий желудочек через несколько минут развивается почти нормальный сон, и животное может спать в течение нескольких часов. Вторым веществом с подобным эффектом является *нонапептид*, выделенный из крови спящих животных.

Из нервной ткани ствола мозга животных, бодрствовавших в течение нескольких дней, выделен третий фактор сна, молекулярная природа которого пока еще не установлена. Возможно, что длительное бодрствование приводит к постепенному накоплению фактора или факторов сна в стволе мозга или в спинномозговой жидкости, что ведет к развитию сна.

Возможная причина REM-сна. Неясно, почему медленноволновой сон периодически прерывается REM-сном. Однако препараты, имитирующие действие ацетилхолина, увеличивают эпизоды REM-сна. В связи с этим полагают, что большие, секретирующие ацетилхолин нейроны ретикулярной формации верхней части ствола мозга через их широко распространенные эфферентные волокна активируют многие части мозга. Теоретически данный механизм может вызвать чрезмерную активность, происходящую в некоторых областях головного мозга при REM-сне, хотя сигналы не проводятся по соответствующим путям, позволяющим вызвать нормальное пробуждение сознания, что характерно для бодрствования.

ЦИКЛ СОН–БОДРСТВОВАНИЕ

Предыдущее обсуждение было связано только с идентификацией нервных областей, медиаторов и механизмов, связанных со сном. Они не объясняют циклический, реципрокный характер цикла сон–бодрствование. Объяснения этому пока нет, но можно предположить следующий механизм данного цикла.

Когда центры сна *не* активированы, ретикулярные ядра среднего мозга и верхних отделов моста не тормозятся и становятся активными. Это, в свою очередь, возбуждает кору полушарий большого мозга и периферическую нервную систему, которые затем посылают множество сигналов *положительной обратной связи* к тем же ретикулярным ядрам, усиливая их активацию. Следовательно, с самого начала бодрствования присутствует естественная тенденция поддержать данное состояние благодаря активности положительной обратной связи.

После многочасового периода мозговой активности утомляются, вероятно, даже нейроны активирующей системы. Следовательно, положительная обратная связь между ретикулярными ядрами среднего мозга и корой полушарий

большого мозга ослабевает, и начинают преобладать влияния центров сна, что ведет к быстрому переходу от бодрствования ко сну.

Эта теория объясняет быстрые переходы от сна к бодрствованию и от бодрствования ко сну, а также пробуждение и бессонницу, которая бывает, когда мозг человека поглощен какой-либо мыслью, и состояние бодрствования при физической активности.

Для пробуждения и бодрствования важны орексиновые нейроны.

Орексин, также называемый *гипокретин*ом, синтезируется нейронами гипоталамуса, которые посылают возбуждающий сигнал ко многим другим областям головного мозга, где есть рецепторы к орексину. Орексиновые нейроны наиболее активны во время бодрствования, а во время медленноволнового сна и REM-сна их импульсная активность практически прекращается. Потеря передачи сигнала от орексина в результате поражения рецепторов к орексину или разрушения нейронов, синтезирующих орексин, вызывает *нарколепсию* — нарушение, характеризующееся непреодолимой сонливостью в дневное время и внезапным сном, который может наступить даже когда человек говорит или работает. У больных нарколепсией возможна также внезапная потеря мышечного тонуса (*катаплексия*), которая бывает частичной или достаточно сильной, приводящей к развитию паралича во время приступа. Наблюдения указывают на важную роль орексиновых нейронов в поддержании бодрствования, но их вклад в нормальный ежедневный цикл между сном и бодрствованием неясен.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ СНА

Не приходится сомневаться, что сон выполняет важные физиологические функции, однако наши знания о том, почему сон является необходимой частью жизни человека и животных, пока ограничены. Если животное полностью лишит сна, то наблюдается так называемый период «отдачи», т.е. удлинение периода сна. Если лишит только REM-сна или только медленноволнового сна, «отдача» отмечается в отношении этих типов сна. Даже умеренное ограничение сна в течение нескольких дней может ухудшить когнитивные и физические функции, общую производительность и здоровье человека.

Сон жизненно важен для поддержания гомеостаза. Наиболее убедительно это демонстрируют эксперименты: крысы, лишённые сна в течение 2–3 недель, обычно погибают.

Сон влияет на две основные группы физиологических процессов: (1) на саму нервную систему; (2) на состояние других функциональных систем организма. Влияния на нервную систему, по-видимому, имеют гораздо большее значение, поскольку у людей с перерывом спинного мозга в области шеи (и, следовательно, без нейроген-

ного влияния сна ниже места перерыва) не выявляются негативные влияния на функции тела. Отсутствие сна, несомненно, влияет на функции центральной нервной системы. Продолжительное бодрствование часто сопровождается постепенным нарушением умственной деятельности, а иногда вызывает патологическую поведенческую активность.

Всем хорошо известна замедленность мыслей в конце длительного бодрствования. Кроме того, при вынужденном бодрствовании человек становится раздражительным, у него даже могут развиваться психозы. Следовательно, сон восстанавливает нормальный уровень мозговой активности и нормальный баланс разных функций центральной нервной системы.

Принято считать, что сон выполняет множество функций, среди которых: (1) развитие нервной системы; (2) облегчение процессов обучения или памяти; (3) обеспечение когнитивных способностей; (4) очищение организма от конечных продуктов обмена, генерируемых нервной активностью бодрствующего мозга; (5) накопление метаболической энергии. Есть данные, свидетельствующие в пользу каждой из этих функций, но доказательства сомнительны.

Можно допустить, что *главное значение сна состоит в восстановлении естественного баланса между нервными центрами*. Однако специфические физиологические функции сна остаются загадкой и являются предметом многих исследований.

МОЗГОВЫЕ ВОЛНЫ

Регистрация электрических процессов с поверхности мозга и с наружной поверхности головы демонстрирует наличие постоянной электрической активности головного мозга. Интенсивность и характер этой активности определяются уровнем возбуждения различных частей головного мозга во время сна, бодрствования или при нарушении функций головного мозга, например *эпилепсии* или *психозах*. Волнообразные колебания регистрируемых электрических потенциалов, представленные на **рис. 60–2**, называют *мозговыми волнами*, а саму запись — *электроэнцефалограммой* (ЭЭГ).

Амплитуда мозговых волн, регистрируемых с поверхности головы, варьирует от 0 до 200 мкВ, а их частота изменяется в диапазоне от 1 волны в каждые несколько секунд до 50 и более в секунду. Характер мозговых волн зависит от степени активности в соответствующих частях коры полушарий большого мозга. Волны изменяются в зависимости от состояний сна, бодрствования или комы.

Часто мозговые волны нерегулярны, и никаких специфических особенностей на ЭЭГ обнаружить не удается. В других случаях выявляются определенные особенности, некоторые из них

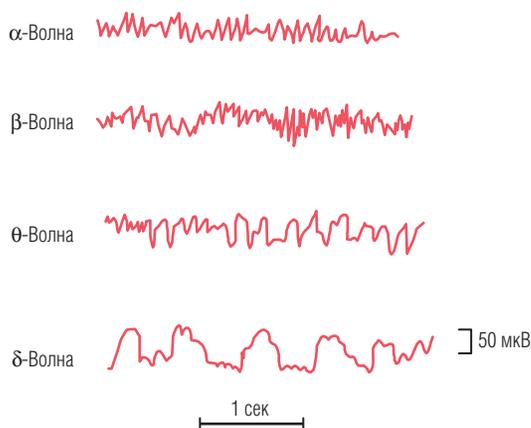


Рис. 60–2

Разные типы мозговых волн на нормальной ЭЭГ

типичны для разных патологических состояний мозга, например эпилепсии, что будет обсуждаться далее.

В норме у здоровых людей на ЭЭГ в большинстве случаев наблюдаются α -волны, β -волны, θ -волны и δ -волны (см. рис. 60–2).

α -Волны представляют собой ритмические колебания частотой 8–13 Гц, которые обнаруживают на ЭЭГ почти всех здоровых взрослых людей в состоянии бодрствующего покоя при спокойной, ничем не нарушаемой мозговой деятельности. Эти волны наиболее интенсивны в затылочной области, но их можно зарегистрировать также в теменной и лобной областях поверхности головы. Вольтаж составляет обычно около 50 мкВ. Во время глубокого сна α -волны исчезают.

Когда внимание бодрствующего человека направлено на определенный тип умственной деятельности, α -волны сменяются асинхронными высокочастотными и низкоамплитудными β -волнами. На рис. 60–3 показана реакция α -волн на открывание глаз при ярком свете, а затем закрывание глаз. Обратите внимание, что зрительные ощущения вызывают немедленное исчезновение α -волн и замещение их асинхронными низкоамплитудными β -волнами.

β -Волны возникают с частотой от 14 до 80 Гц. Их регистрируют в основном от теменных и лобных долей во время специфической активации этих регионов головного мозга.

θ -Волны имеют частоту от 4 до 7 Гц. Они возникают в норме в затылочной и височной долях у детей, но их также регистрируют при эмоциональном стрессе у некоторых взрослых, особенно



Рис. 60–3

Замещение α -волн асинхронными низкоамплитудными β -волнами при открывании глаз

при разочарованиях или фрустрации. θ -Волны встречаются при многих мозговых поражениях, часто при дегенеративных состояниях мозга.

δ -Волны включают все волны ЭЭГ с частотой ниже 3,5 Гц и часто имеют вольтаж в 2–4 раза выше, чем у большинства других типов мозговых волн. δ -Волны возникают при очень глубоком сне, у младенцев и у больных с серьезными органическими поражениями головного мозга. δ -Волны также бывают в коре у животных после субкортикальной перерезки, отделяющей кору от таламуса. Следовательно, δ -волны — это истинно корковые волны, которые не зависят от активности нижележащих областей мозга.

Происхождение мозговых волн

Невозможно зарегистрировать с поверхности головы разряд одиночного нейрона или одиночного нервного волокна в глубине мозга. Для регистрации потенциалов нейронов или волокон должны возбуждаться синхронно и суммироваться в достаточном количестве многие тысячи и даже миллионы нейронов. Таким образом, интенсивность мозговых волн, регистрируемых с поверхности головы, определяется не уровнем электрической активности головного мозга, а в основном количеством нейронов и волокон, которые разряжаются синхронно друг с другом. Фактически сильные несинхронные нервные сигналы нередко нейтрализуют друг друга в регистрируемых мозговых волнах в связи с их противоположной направленностью. Это показано на рис. 60–3, где при закрытых глазах регистрируется синхронный разряд многих нейронов коры полушарий большого мозга с частотой около 12 Гц, т.е. α -волны. При открытых глазах активность головного мозга значительно возрастает, но синхронизация импульсов становится такой незначительной, что регистрируют волны очень низкой амплитуды и более высокой, но нерегулярной частоты — β -волны.

Происхождение альфа-волн. α -Волны не возникают в коре полушарий большого мозга, если отсутствует связь коры с таламусом. Наоборот, стимуляция неспецифического слоя ретикулярных ядер, окружающих таламус, или «диффузных» ядер, расположенных глубоко внутри таламуса, часто вызывает волны в таламокортикальной системе с частотой 8–13 Гц, которая является естественной частотой α -волн. В связи с этим считают, что α -волны являются результатом спонтанных колебаний, возникающих по механизму обратной связи в диффузной таламокортикальной системе, возможно включая также ретикулярную форму ствола мозга. С этими колебаниями, вероятно, связаны и периодичность α -волн, и синхронизация активации буквально миллионов корковых нейронов во время каждой волны.

Происхождение дельта-волн. Перерезка волоконного тракта, идущего от таламуса к коре полушарий большого мозга, блокирует таламическую активацию коры, что устраняет α -волны, не влияя на δ -волны в коре. Это указывает на то, что δ -волны, возможно, возникают под действием существующего в самой коре полушарий большого мозга некоего синхронизирующего механизма, в

основном не зависящего от активности нижележащих структур мозга.

δ -Волны возникают также во время глубокого медленноволнового сна. Это подтверждает, что кора в данной ситуации практически свободна от активирующих влияний таламуса и других нижерасположенных центров.

Влияние разных уровней мозговой активности на частоту мозговых волн

Существует общая корреляция между уровнем активности мозга и средней частотой ритма ЭЭГ, а именно: средняя частота постепенно возрастает по мере повышения степени мозговой активности. Это демонстрируется на **рис. 60–4**, из которого ясно, что существование δ -волн характерно для хирургической анестезии и глубокого сна; θ -волны типичны для состояния психомоторного статуса; α -волны регистрируют во время состояния расслабления, а β -волны — во время периодов интенсивной мозговой активности или страха. В периоды мозговой активности мозговые волны обычно теряют синхронность, становясь асинхронными, в связи с чем вольтаж значительно падает, несмотря на выраженное увеличение корковой активности (см. **рис. 60–3**).

Изменения на электроэнцефалограмме в разных стадиях сна и бодрствования

На **рис. 60–1** приведены типичные ЭЭГ человека в разных стадиях сна и бодрствования. Активное бодрствование характеризуется высокочастотными β -волнами, а спокойное бодрствование обычно сопровождается α -волнами, как это видно на первых двух ЭЭГ.

Медленноволновой сон делится на 4 стадии. В стадии 1 (очень легкого сна) вольтаж волн ЭЭГ становится низким. Данная стадия прерывается сонными веретенами — периодически возникающими короткими веретенообразными всплесками α -волн. В стадиях 2, 3 и 4 медленноволнового сна частота мозговых волн на ЭЭГ постепенно уменьшается до тех пор, пока не достигнет частоты 1–3 волны в секунду (стадия 4), что характерно для δ -волн.

Нижняя запись на **рис. 60–1** — ЭЭГ во время REM-сна. Часто трудно передать словами разницу между мозговыми волнами этого типа и теми, которые регистрируют у человека в состоянии активного бодрствования. Волны нерегулярные и высокочастотные, что обычно предполагает десинхронизированную нервную активность, ха-

рактерную для бодрствующего состояния. В связи с этим REM-сон часто называют *десинхронизированным сном*, поскольку исчезает синхронность в возбуждении нейронов, несмотря на выраженную мозговую активность.

СУДОРОЖНЫЕ ПРИСТУПЫ И ЭПИЛЕПСИЯ

Судорожные приступы представляют собой временное нарушение функций головного мозга, вызванное неконтролируемой и чрезмерной нейрональной активностью. В зависимости от распространения нейрональных разрядов судорожные проявления могут варьировать от необычных ощущений, которые едва заметны, до мощных судорожных приступов. Эти временные симптоматические судорожные приступы обычно не появляются, если лежащее в их основе расстройство устранить. Причинами судорожных приступов могут быть острое нарушение электролитного баланса, гипергликемия, прием веществ (например, кокаина), эклампсия, почечная недостаточность, гипертензивная энцефалопатия, менингит и др. Примерно 5–10% населения перенесли по крайней мере один судорожный приступ в жизни.

В отличие от симптоматических судорожных приступов *эпилепсия* является хроническим состоянием. Периодически повторяющиеся (рецидивирующие) эпилептические приступы также варьируют от коротких и почти незаметных симптомов до интенсивных судорог. Эпилепсия — не изолированная болезнь. Ее клинические проявления весьма разнообразны и отражают множество лежащих в основе заболевания причин и патофизиологических механизмов, которые вызывают дисфункцию мозга. К ним относят травму, опухоль, инфекцию или дегенеративные изменения.

Наследственные факторы важны, однако у многих больных специфическую причину идентифицировать не удастся, потому что возможен комплекс факторов, включая как генетическую предрасположенность, так и приобретенную патологию головного мозга. Считают, что эпилепсией болеет примерно 1% населения во всем мире, или 65 млн человек.

В типичных случаях эпилептический приступ возникает в случае нарушения нормального баланса между развитием и распространением процессов возбуждения и торможения в одном или нескольких регионах головного мозга. Лекар-

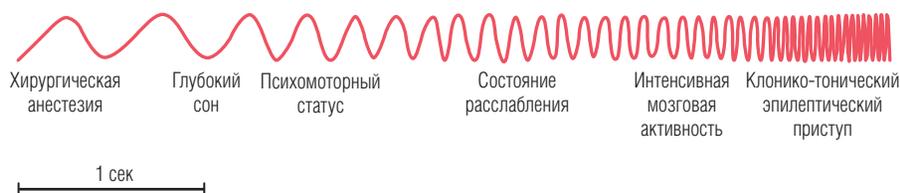


Рис. 60–4

Влияние различной степени мозговой активности на основной ритм ЭЭГ

ственные препараты и патологические факторы, которые усиливают возбуждение или нарушают торможение, могут быть *эпигенными* (т.е. делают человека предрасположенным к эпилепсии), тогда как эффективные антиэпилептические лекарственные средства ослабляют возбуждение и облегчают торможение. В случаях, когда поражение мозга у человека связано с травмой, инсультом или инфекционным заболеванием, может пройти несколько месяцев или лет после повреждения, прежде чем начнутся эпилептические приступы.

Эпилептические приступы разделяют на два основных типа: (1) *фокальные эпилептические приступы* (ограничены локальной областью в одном полушарии большого мозга); (2) *генерализованные эпилептические приступы* (диффузно вовлечена кора обоих полушарий большого мозга). Иногда фокальные эпилептические приступы могут прогрессировать до генерализованных эпилептических приступов.

Фокальные эпилептические приступы

Фокальные (или *парциальные*) эпилептические приступы начинаются в небольшой локальной области коры полушарий большого мозга или в более глубоких структурах полушарий и ствола мозга. Клинические проявления отражают нарушения функции пораженных областей. Чаще всего фокальные эпилептические приступы возникают в результате локального органического поражения или функциональных нарушений: (1) наличия рубцов в ткани головного мозга, что стягивает прилегающую нервную ткань; (2) образования опухоли, которая давит на головной мозг; (3) разрушения участка ткани головного мозга; (4) врожденного нарушения локального нейронального контура.

Эти поражения могут способствовать появлению чрезвычайно быстрых разрядов в локальных нейронах. Когда частота разрядов становится выше нескольких сотен в секунду, синхронные мозговые волны начинают распространяться на прилегающие кортикальные области. Эти волны, вероятно, возникают из *локальных ревербирующих контуров*, которые постепенно вовлекают прилегающие области коры в зону эпилептического разряда. Процесс распространяется на соседние области с разной скоростью: от нескольких миллиметров в минуту до нескольких сантиметров в секунду.

Фокальные эпилептические приступы могут распространяться рядом с фокусом или на некоторое расстояние от него к контралатеральной коре и подкорковым областям мозга по проводящим путям к таламусу, который имеет множественные связи с обоими полушариями (**рис. 60–5**). Когда волна возбуждения распространяется по моторной зоне, происходит постепенная «миграция» мышечных сокращений на противоположной стороне тела, начинаясь, как правило, в области рта и постепенно перемещаясь вниз, к ногам (иногда возможно распространение снизу вверх). Этот феномен называют *джексоновской эпилепсией*.

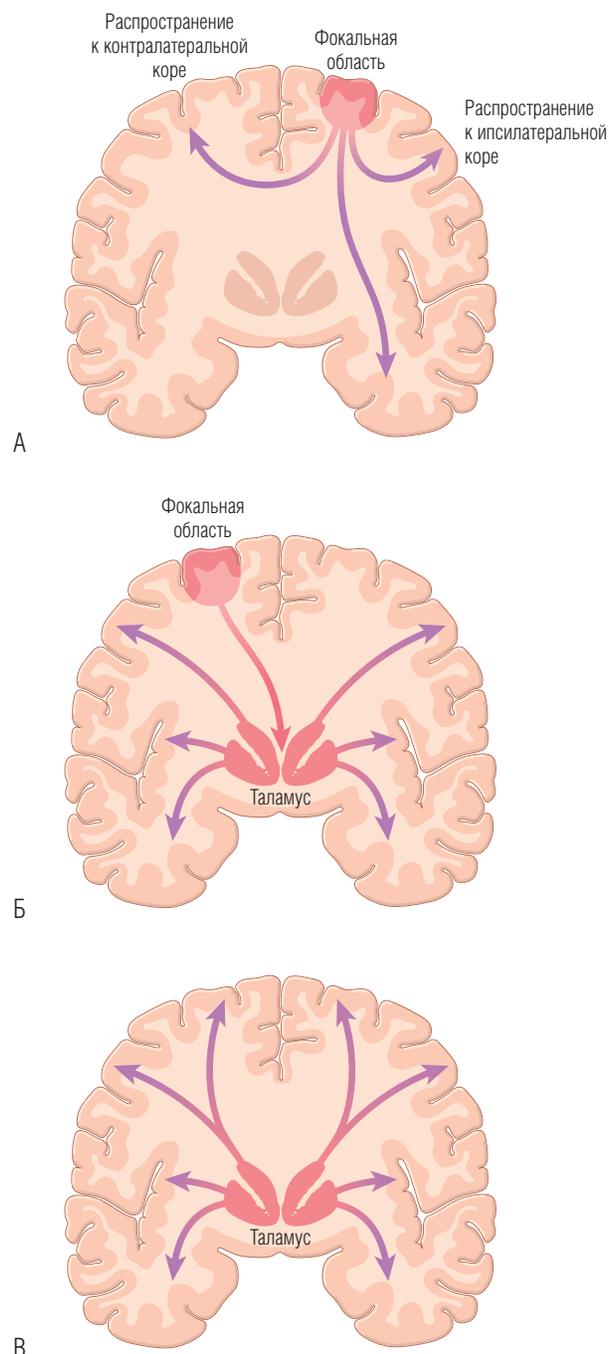


Рис. 60–5

(А) Распространение фокального эпилептического приступа от одной области коры может происходить по волокнам в том же полушарии большого мозга или по волокнам, которые связывают его с контралатеральной корой. (Б) Вторичная генерализация фокального эпилептического приступа иногда происходит путем распространения на подкорковые области по проводящим путям к таламусу, приводя к активации обоих полушарий. (В) Первичный генерализованный эпилептический приступ распространяется быстро и одновременно на оба полушария большого мозга через внутренние связи между таламусом и корой. Стрелки указывают направление распространения возбуждения

Фокальные эпилептические приступы часто подразделяют на *простые*, когда нет значительных изменений сознания, и *сложные*, когда сознание нарушено. Простым фокальным эпилеп-

тическим приступам может предшествовать аура с такими ощущениями, как страх, сопровождаемый двигательными симптомами, например ритмическими подергиваниями либо тоническими движениями с «застыванием» части тела. Фокальный эпилептический приступ может ограничиться одной областью мозга, часто височной долей, но иногда от фокальной области распространяются такие мощные сигналы, что человек может потерять сознание.

Сложные фокальные эпилептические приступы также могут начинаться с ауры, сопровождаемой нарушением сознания и навязчивыми, периодически повторяющимися движениями, называемыми *автоматизмами* (например, причмокиванием). После приступа человек может ничего не помнить, кроме ауры.

Период времени сразу после приступа до восстановления нормальной функции нервной системы называют *послеприступным периодом*.

В прошлом для описания многих поведенческих симптомов, которые в настоящее время относят к группе сложных фокальных эпилептических приступов, использовали такие термины, как *психомоторные приступы*, *приступы височной доли* и *лимбические приступы*, но эти термины не являются синонимами. Сложные фокальные эпилептические приступы могут возникать из других областей и не всегда вовлекают лимбическую систему. Автоматизмы (психомоторный элемент) также не всегда присутствуют в сложных фокальных эпилептических приступах. Приступы данного типа часто вовлекают различные структуры лимбической системы, например гиппокамп, миндалевидное тело, перегородку и/или части височной доли.

Нижняя кривая на **рис. 60–6** демонстрирует типичную ЭЭГ во время психомоторного приступа. Видны низкочастотные (2–4 Гц) прямоугольные волны и иногда накладывающиеся на них волны частотой 14 Гц.

Генерализованные эпилептические приступы

Генерализованные эпилептические приступы характеризуются диффузными, мощными и некон-

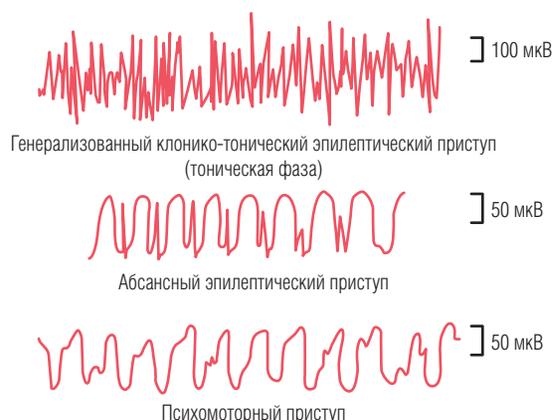


Рис. 60–6

ЭЭГ при разных типах эпилепсии

тролируемыми нейрональными разрядами, которые быстро и одновременно распространяются к обоим полушариям большого мозга через соединения между таламусом и корой (см. **рис. 60–5**). Иногда трудно отличить первичный генерализованный эпилептический приступ от фокального эпилептического приступа, который распространяется так же быстро.

Генерализованные эпилептические приступы подразделяют по моторным проявлениям (которые зависят от степени участия в приступе подкорковых структур и ствола мозга) на *генерализованные клонико-тонические эпилептические приступы* (ранее называли *большой эпилепсией*) и *абсансные эпилептические приступы* (ранее называли *малой эпилепсией*).

Генерализованные клонико-тонические эпилептические приступы. Генерализованные клонико-тонические эпилептические приступы характеризуются резкой потерей сознания и мощными нейрональными разрядами во всех областях головного мозга: в коре полушарий большого мозга, более глубоких его частях и даже в стволе мозга. Кроме того, разряды проводятся в спинной мозг, иногда вызывая *тонические судороги всего тела* (*генерализованные судороги*), которые ближе к завершению приступа сменяются чередованием тонических и спастических мышечных сокращений, называемых *клонико-тоническими судорогами*. Нередко человек прикусывает или «заглатывает» свой язык и может испытывать трудности с дыханием, иногда в такой степени, что возникает цианоз. Сигналы, передаваемые из мозга к внутренним органам, часто вызывают мочеиспускание и дефекацию.

Обычно генерализованный клонико-тонический эпилептический приступ продолжается от нескольких секунд до 3–4 мин. Он также характеризуется развитием *депрессии* нервной системы *после приступа*, что проявляется состоянием ступора в течение 1 мин или более, сильным утомлением и длительным сном.

Верхняя кривая на **рис. 60–6** демонстрирует типичную ЭЭГ, регистрируемую почти от любого региона коры во время тонической фазы генерализованного клонико-тонического эпилептического приступа. Видно, что в коре возникают высокоамплитудные высокочастотные разряды. Более того, такие разряды формируются на обеих сторонах головного мозга одновременно, тем самым подтверждая, что патологический нейрональный контур, ответственный за приступ, связан с базальными регионами мозга, которые возбуждают оба полушария большого мозга одновременно.

Регистрация электрической активности таламуса и ретикулярной формации ствола мозга во время генерализованного клонико-тонического эпилептического приступа выявляет типичную высокоамплитудную активность, подобную той, что регистрируется в коре полушарий большого мозга. Вероятно, генерализованный клонико-тонический эпилептический приступ сопровождается патологической активацией не только таламуса и коры полушарий большого мозга, но и

субталамических отделов ствола мозга активирующей системы мозга.

Что вызывает генерализованный клонико-тонический эпилептический приступ? Большинство генерализованных клонико-тонических эпилептических приступов являются *идиопатическими*, т.е. причина их неизвестна. Многие люди, страдающие такой формой эпилепсии, имеют наследственную предрасположенность (1 : 50–100 больных). У таких пациентов повышать возбудимость патологического «эпилептогенного» контура в степени, достаточной для развития приступа, могут различные факторы.

Таковыми факторами могут быть: (1) сильное эмоциональное возбуждение; (2) алкалоз, связанный с гипервентиляцией; (3) лекарственные препараты; (4) лихорадка; (5) громкий шум или мигающий свет.

Даже у людей, генетически не предрасположенных к эпилепсии, может быть избыточная возбудимость отдельных областей головного мозга после некоторых травм (см. далее). В этих ситуациях сигналы из поврежденных областей иногда проводятся в активирующие системы мозга, вызывая генерализованный клонико-тонический эпилептический приступ.

Что прекращает генерализованный клонико-тонический эпилептический приступ? Причиной чрезмерного повышения нейрональной активности во время такого эпилептического приступа, по-видимому, является массивная и одновременная активация многих ревербирующих контуров головного мозга. Факторы, прекращающие приступ, еще не установлены. Вероятно, происходит *активное торможение* тормозными нейронами, которые возбуждаются во время приступа.

Абсансные эпилептические приступы. Такие приступы обычно манифестируют в детстве или в раннем подростковом возрасте и составляют 15–20% всех случаев эпилепсии у детей. Абсансные эпилептические приступы обычно прекращаются в среднем к 30 годам.

Абсансные эпилептические приступы почти всегда вовлекают таламокортикальную активирующую систему мозга. Приступы характеризуются, как правило, потерей или спутанностью сознания в течение 3–30 сек, во время которых у человека часто изменяется выражение лица (отсутствующий, напряженный взгляд) и происходят судорожные сокращения мышц, обычно в области головы (как правило, мигание глаз). Затем сознание быстро возвращается, и человек как ни в чем не бывало продолжает действия, которые выполнял до приступа. Эту последовательность событий также называют *абсансным синдромом* (или *абсансной эпилепсией*). Такие приступы достаточно редкие (1 раз за многие месяцы), иногда возможна серия приступов — один за другим. В некоторых случаях абсансный эпилептический приступ может инициировать генерализованный клонико-тонический эпилептический приступ.

Характерные для абсансного эпилептического приступа изменения мозговых волн демонстрирует средняя кривая на **рис. 60–6** — типичный пример *спайково-волновой активности*. Спайки

и волны возможно регистрировать над большей частью коры или над всей корой, что указывает на вовлечение значительной части или почти всей таламокортикальной активирующей системы головного мозга. Исследования на животных позволяют считать, что это результат колебания активности: (1) *тормозных* таламоретикулярных нейронов, которые продуцируют гамма-аминомасляную кислоту; (2) *возбуждающих* таламокортикальных и кортикоталамических нейронов.

Лечение эпилепсии

В настоящее время большинство лекарственных средств, используемых для лечения эпилепсии, вероятно, блокируют появление или распространение приступа, но точный механизм действия некоторых лекарственных средств еще неизвестен (возможно множество эффектов). Некоторыми эффектами противоэпилептических препаратов являются: (1) блокада потенциал-зависимых натриевых каналов (например, карбамазепин и фенитоин); (2) изменение кальциевых токов (например, этосуксимид); (3) повышение активности гамма-аминомасляной кислоты (например, фенобарбитал и бензодиазепины); (4) торможение рецепторов глутамата, наиболее распространенного возбуждающего нейромедиатора (например, перампанел).

Вальпроат и топирамат оказывают несколько эффектов — блокируют потенциал-зависимые натриевые каналы и повышают количество гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге.

Выбор противоэпилептического средства, согласно действующим рекомендациям, зависит от типа приступа, возраста больного и других факторов, но лучше всего скорректировать лежащую в основе приступов причину, если это возможно.

Обычно эпилепсию удается контролировать соответствующими препаратами. В случае неэффективности лекарственной терапии исследуют импульсную активность с помощью ЭЭГ и определяют ее патологический очаг. Затем проводят хирургическое вмешательство и удаляют область головного мозга, предрасполагающую к приступам, что часто обеспечивает их прекращение в дальнейшем.

РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В РАЗВИТИИ ПСИХОЗОВ И ДЕМЕНЦИИ

Клинические исследования с участием больных с различными психозами и разными типами деменции позволили предположить, что многие из этих состояний возникают в результате снижения функции нейронов, секретирующих специфические нейромедиаторы. В лечении некоторых больных помогают лекарства, компенсирующие потерю соответствующих нейромедиаторов.

В **главе 57** мы обсуждали болезнь Паркинсона. Это заболевание связано с уменьшением количества нейронов черного вещества, нервные окончания которых секретируют *дофамин* в хвостатом ядре и скорлупе. Утрата нейронов, секретирующих гамма-аминомасляную кислоту и ацетилхолин, сопровождается *специфическим нару-*

шением двигательных функций и деменцией, которые выявляют у больных хореей Гентингтона.

Депрессия и маниакально-депрессивный психоз

Накоплено много данных, позволяющих считать, что *депрессия*, выявляемая в США у более чем 8 млн человек, может возникать в связи с *уменьшением образования в мозге норадреналина или серотонина либо обоих медиаторов*. (Согласно новым данным, в этом участвуют и другие нейромедиаторы.) Симптомами депрессии являются переживаемые больными чувства печали, отчаяния, безнадежности, безысходности и душевной боли. Кроме того, больные часто теряют аппетит, сексуальное влечение и страдают тяжелой бессонницей. Нередко симптомы сопровождаются состоянием психомоторного возбуждения, несмотря на депрессию.

В стволе мозга, особенно в области *голубого пятна*, содержится умеренное количество *нейронов, секретирующих норадреналин*. Эти нейроны посылают волокна вверх к большинству структур лимбической системы, таламусу и коре полушарий большого мозга. Кроме того, многие *нейроны, продуцирующие серотонин* и локализованные в ядрах шва по средней линии нижней части моста и продолговатого мозга, посылают волокна ко многим структурам лимбической системы и некоторым другим участкам мозга.

Основным фактом для предположения о связи депрессии со снижением активности нейронов, секретирующих норадреналин и серотонин, являются наблюдения депрессии после приема препаратов, блокирующих секрецию этих нейромедиаторов (например, резерпина).

При лечении пациентов с депрессией в 70% случаев эффективны лекарственные препараты, которые действуют на уровне нервных окончаний и повышают возбуждающее влияние норадреналина и серотонина, а именно: (1) *ингибиторы моноаминоксидазы*, блокирующие разрушение норадреналина и серотонина сразу после их образования; (2) *трициклические антидепрессанты*, например *имипрамин* и *амитриптилин*, блокирующие обратный захват норадреналина и серотонина нервными волокнами. Данные медиаторы после их выделения остаются активными в течение более длительного периода времени.

У некоторых больных с депрессией отмечается чередование депрессии и мании, что называют *биполярным расстройством* (или *маниакально-депрессивным психозом*), а у отдельных пациентов выявляется лишь мания без приступов депрессии. При этом состоянии лекарства, уменьшающие образование или влияние норадреналина и серотонина, например соединения лития, могут быть эффективны в отношении мании.

Предполагают, что норадреналиновая и серотониновая системы в норме обеспечивают возбуждение лимбической зоны, усиливающее у человека ощущение здоровья и благополучия. Это способствует ощущению счастья, удовольствия, хорошему аппетиту, соответствующему половому влечению и психомоторному равновесию.

Данная концепция подтверждается фактом, что центры вознаграждения гипоталамуса и окружающие области имеют большое количество нервных окончаний от норадреналиновой и серотониновой систем.

Шизофрения

Существует множество форм шизофрении. Наиболее распространенная форма характеризуется тем, что человек слышит голоса и имеет галлюцинации, испытывает чувство страха или другие ощущения, не имеющие реальных оснований.

Многие больные шизофренией: (1) страдают параноидальным бредом преследования; (2) могут иметь бессвязную речь и расщепленное сознание с нарушенной последовательностью мыслей; (3) часто замкнуты, иногда с развитием патологической позы и даже ригидности.

Есть основания предполагать связь шизофрении с одним либо несколькими нарушениями: (1) блокадой нервных сигналов или нарушением процесса их обработки во многих областях *префронтальной зоны* коры полушарий большого мозга вследствие потери чувствительности многих синапсов к нейромедиатору *глутамату*, который в норме их возбуждает; (2) избыточным возбуждением нейронов, секретирующих *дофамин* в поведенческих центрах головного мозга, включая лобную долю; (3) нарушением функции ключевой части *лимбической системы, расположенной вокруг гиппокампа и регулирующей поведение*.

Предположение об участии префронтальной зоны в развитии шизофрении связано с тем, что похожую на шизофрению мозговую активность можно вызвать у обезьян путем множественных повреждений областей префронтальной зоны.

Дофамин рассматривают как возможную причину шизофрении, поскольку при лечении пациентов с болезнью Паркинсона препаратом L-Допа у многих появляются такие же симптомы, как при шизофрении. Этот препарат высвобождает в головном мозге дофамин, что положительно сказывается на лечении болезни Паркинсона, но в то же время подавляет различные области префронтальной зоны и связанные с ней области.

Предполагают, что при шизофрении избыток дофамина секретирует группа нейронов, клеточные тела которых лежат в вентральной части покрышки среднего мозга медиальнее и выше черного вещества. Эти нейроны дают начало *мезолимбической дофаминергической системе*, нервными волокнами которой секретируют дофамин в медиальных и передних отделах лимбической системы, особенно в гиппокампе, миндале, передней части хвостатого ядра и областях префронтальной зоны. Все эти отделы нервной системы являются мощными центрами поведенческого контроля.

Еще более убедительным делает предположение об избытке дофамина как причине шизофрении тот факт, что многие лекарственные препараты, эффективные при лечении шизофрении, например хлорпромазин, галоперидол и тиотиксин, либо снижают секрецию дофамина в дофа-

минергических нервных окончаниях, либо уменьшают влияние дофамина на последующие нейроны.

Недавно было обнаружено, что у больных шизофренией размер гиппокампа часто меньше нормы, особенно в доминантном полушарии. Это позволяет предположить участие гиппокампа в развитии шизофрении.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера определяют как преждевременное старение головного мозга. Болезнь манифестирует в среднем возрасте и быстро прогрессирует до полной потери умственных способностей, что обычно наблюдается в старости.

Клинические признаки болезни Альцгеймера: (1) амнестический тип поражения памяти; (2) ухудшение речи; (3) дефицит зрительно-пространственного восприятия. Моторных и сенсорных нарушений, изменений походки и судорожных приступов обычно нет до поздних стадий болезни. С указанными признаками согласуется тот факт, что при болезни Альцгеймера происходит утрата нейронов в той части лимбического пути, который стимулирует процесс памяти. Потеря памяти при этой болезни огромна.

Болезнь Альцгеймера является прогрессирующим и потенциально фатальным нейродегенеративным поражением, в результате которого у человека нарушается способность выполнять действия, необходимые для повседневной жизни. На поздних стадиях болезни развивается ряд нейропсихиатрических симптомов и нарушений поведения. Обычно уже через несколько лет после начала болезни Альцгеймера больные нуждаются в постоянном уходе.

Болезнь Альцгеймера представляет наиболее распространенную форму старческого слабоумия (в США этой болезнью страдают более 5 млн человек). Количество пациентов с болезнью Альцгеймера среди пожилых людей удваивается каждые 5 лет старения. Например, среди 60-летних пациенты с болезнью Альцгеймера составляют примерно 1%, а среди 85-летних — 30%.

Болезнь Альцгеймера сопровождается накоплением мозгового бета-амилоидного пептида. При гистологическом исследовании в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера находят увеличенное количество β -амилоидного пептида. Пептид накапливается в амилоидных бляшках, диаметр которых варьирует от 10 мкм до нескольких сотен микрометров. Такие бляшки обнаруживают в разных областях головного мозга, включая кору полушарий большого мозга, гиппокамп, базальные ганглии, таламус и даже мозжечок. Таким образом, болезнь Альцгеймера, скорее всего, является метаболическим дегенеративным заболеванием.

О ключевой роли избытка β -амилоидного пептида в патогенезе болезни Альцгеймера свидетельствуют следующие наблюдения: (1) все известные в настоящее время мутации, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, увеличивают продукцию β -амилоидного пептида; (2) пациенты с трисомией 21 (синдромом Дауна) имеют

три копии гена для пептида, предшественника амилоида, к середине жизни у них развиваются неврологические симптомы болезни Альцгеймера; (3) у больных с патологией гена, контролирующего синтез аполипопротеина E (белка крови, транспортирующего холестерол к тканям), ускоряется отложение амилоида и существует очень высокий риск развития болезни Альцгеймера; (4) у трансгенных мышей с гиперпродукцией белка-предшественника человеческого амилоида резко ослаблена способность к обучению и запоминанию в связи с накоплением амилоидных бляшек; (5) образование антиамилоидных антител у пациентов с болезнью Альцгеймера, вероятно, смягчает болезненный процесс.

Сосудистые поражения вносят свой вклад в развитие болезни Альцгеймера. Поражения сердечно-сосудистой системы, связанные с гипертонией и атеросклерозом, могут играть ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера. Болезни сердечно-сосудистой системы являются второй по частоте причиной приобретенных нарушений когнитивных функций и деменции и, вероятно, вносят определенный вклад в ухудшение когнитивных способностей при болезни Альцгеймера. Считают, что многие из общепризнанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, например гипертония, сахарный диабет и гиперлипидемия, также увеличивают риск развития болезни Альцгеймера.

Литература

- Bloom GS. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol* 71:505, 2014.
- Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 92:1087, 2012.
- Buysse DJ. Insomnia. *JAMA* 309:706, 2013.
- Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci* 10:549, 2009.
- Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 91:1161, 2011.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 381:1654, 2013.
- Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 62:810, 2013.
- Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 14:337, 2013.
- Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 5:347, 2004.
- Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci* 14:626, 2013.
- Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci* 9:331, 2008.
- Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *Lancet* 383:828, 2014.
- Luppi PH, Clément O, Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr Opin Neurobiol* 23:786, 2013.
- Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 14:417, 2013.
- Peever J, Luppi PH, Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci* 37:279, 2014.

Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362:329, 2010.

Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 93:681, 2013.

Sakurai T. Orexin deficiency and narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol* 23:760, 2013.

Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol* 23:747, 2013.

Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nat Neurosci* 16:139, 2013.

Tononi G, Cirelli C. Staying awake puts pressure on brain arousal systems. *J Clin Invest* 117:3648, 2007.

Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci* 15:43, 2014.



Вегетативная нервная система и мозговое вещество надпочечников

Вегетативная (автономная) нервная система регулирует основную часть висцеральных функций организма, например артериальное давление, двигательную активность желудочно-кишечного тракта, опорожнение мочевого пузыря, потоотделение, температуру тела и многие другие функции. Некоторые из них вегетативная нервная система регулирует практически полностью, другие — лишь частично.

Одной из наиболее удивительных особенностей вегетативной нервной системы является ее способность изменять висцеральные функции очень быстро и интенсивно, например в течение 3–5 сек вдвое изменить частоту сердечных сокращений, в течение 10–15 сек повысить артериальное давление в 2 раза или снизить до уровня, которое станет причиной обморока. Потоотделение может начаться в течение нескольких секунд, а мочевой пузырь может непроизвольно опорожниться так же быстро.

ОБЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативная нервная система активируется в основном центрами, локализованными в *спинном мозге, стволе мозга и гипоталамусе*. Кроме того, части коры полушарий большого мозга, особенно лимбической зоны, могут посылать сигналы к нижерасположенным центрам и таким образом влиять на вегетативную регуляцию. Вегетативная нервная система часто действует посредством *висцеральных рефлексов*. Это значит, что подсознательные сенсорные сигналы от внутренних органов поступают в вегетативные ганглии, ствол мозга или гипоталамус и затем возвращаются назад, непосредственно к внутренним органам, регулируя их активность путем *подсознательных рефлекторных реакций*.

Эфферентные сигналы к различным органам тела передаются через два основных отдела вегетативной нервной системы — *симпатический* и *парасимпатический*, структурно-функциональные особенности которых обсуждаются далее.

Физиологическая анатомия симпатического отдела вегетативной нервной системы

На **рис. 61–1** представлена основная организация симпатического отдела вегетативной нервной системы. На рисунке особо выделены: (1) одна из двух *симпатических цепочек*, связанных спинальными нервами со спинным мозгом (со стороны позвоночного столба); (2) *превертебральные ганглии* (*чревный, верхний брыжеечный, аортопочечный, нижний брыжеечный и подчревный*); (3) нервы, идущие от ганглиев к различным внутренним органам. Симпатические нервные волокна начинаются вместе со спинальными нервами в спинном мозге между сегментами T1 и L2 и проходят сначала к симпатической цепочке, а затем к тканям и органам, стимулируемым симпатическими нервами.

Преганглионарные и постганглионарные нейроны симпатического отдела вегетативной нервной системы. Различие между симпатическими и скелетными двигательными нервами заключается в следующем. Каждый симпатический путь от спинного мозга к стимулируемой ткани состоит из двух нейронов — *преганглионарного* и *постганглионарного*, тогда как путь двигательных волокон к скелетной мышце имеет лишь один нейрон. Тело каждого преганглионарного нейрона лежит в *боковом роге* спинного мозга, а волокно преганглионарного нейрона проходит через передний корешок спинного мозга в соответствующий *спинальный нерв* (**рис. 61–2**).

Как только спинальный нерв покидает позвоночный канал, преганглионарные симпатические нервные волокна отделяются и проходят через *белую ветвь* в один из *ганглиев симпатической цепочки*. Затем возможен один из трех вариантов: (1) волокна формируют синапс с постган-

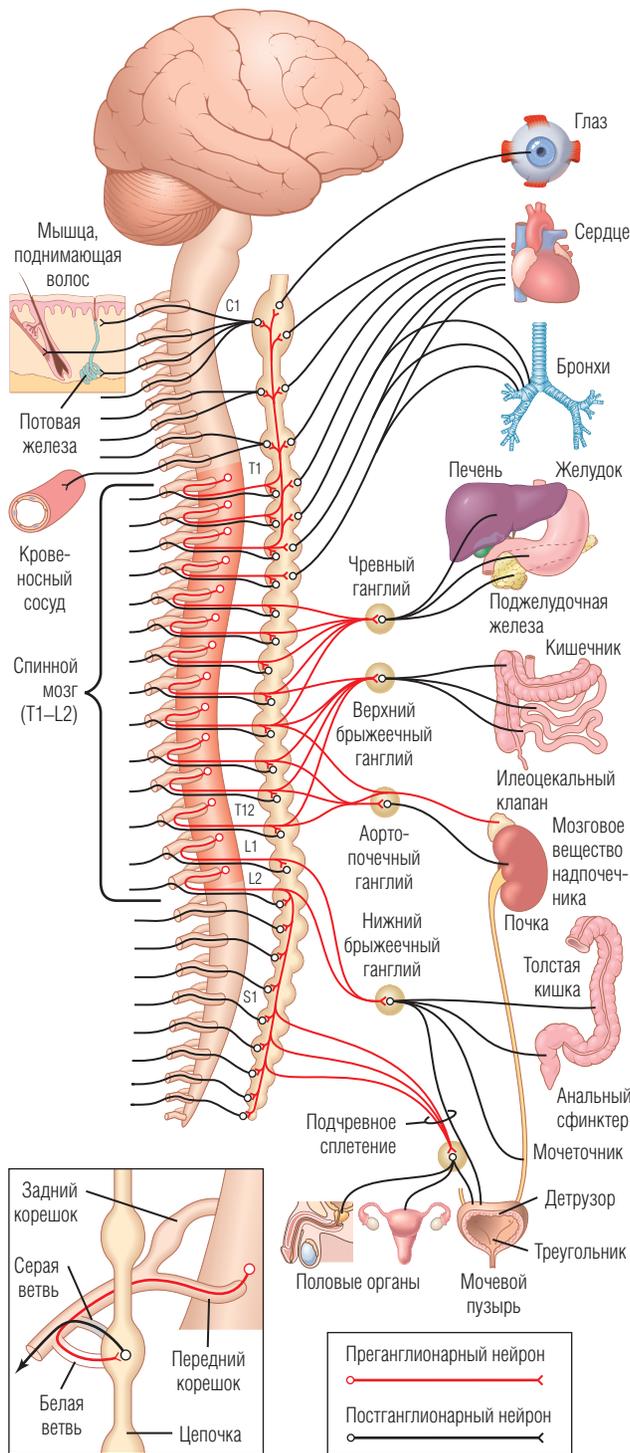


Рис. 61-1

Симпатический отдел вегетативной нервной системы

глионарными нейронами симпатического отдела в том ганглии, в который они вошли; (2) волокна проходят вверх и вниз и формируют синапсы в одном из других ганглиев симпатической цепочки; (3) волокна проходят разные расстояния по симпатической цепочке, затем по одному из симпатических нервов выходят из цепочки и образуют синапсы в периферическом симпатическом ганглии.

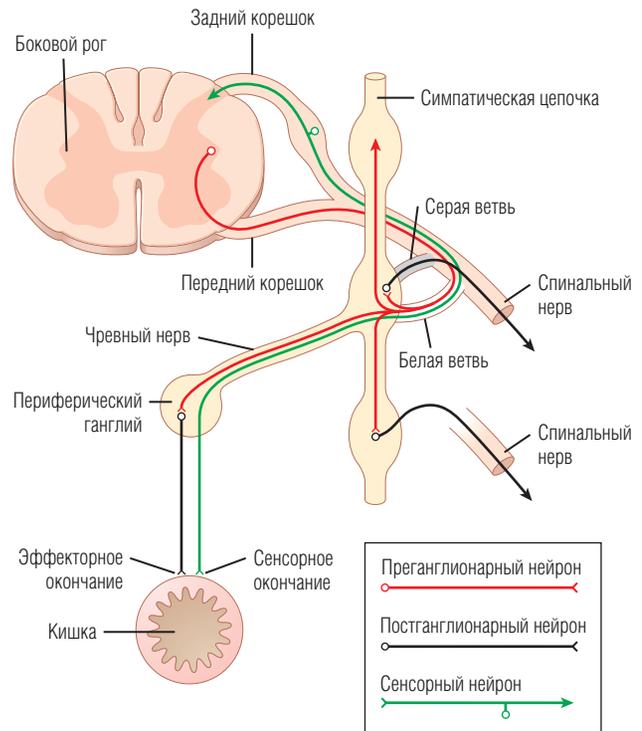


Рис. 61-2

Нервные связи между спинным мозгом, спинальными нервами, симпатической цепочкой и периферическими симпатическими нервами

Постганглионарный нейрон симпатического отдела лежит или в одном из ганглиев симпатической цепочки, или в одном из периферических ганглиев. От любого из этих источников постганглионарные волокна отправляются к месту назначения в различные органы.

Симпатические нервные волокна в нервах, иннервирующих скелетные мышцы. Некоторые из постганглионарных волокон выходят из симпатической цепочки и возвращаются в спинальные нервы по серым ветвям на всех уровнях спинного мозга, как показано на рис. 61-2. Все эти симпатические нервные волокна являются очень тонкими волокнами типа C и распространяются ко всем частям тела по пути скелетных нервов. Они регулируют кровеносные сосуды, потовые железы и мышцы, поднимающие волос. Симпатические нервные волокна составляют в среднем примерно 8% общего числа волокон скелетного нерва, что подтверждает их огромное значение.

Сегментарное распределение симпатических нервных волокон. Начинаясь в разных сегментах спинного мозга, симпатические нервные волокна не всегда иннервируют те же части тела, что и выходящие из этих сегментов соматические нервные волокна.

Так, симпатические нервные волокна, выходящие из сегмента T1 спинного мозга, в основном проходят вверх по симпатической цепочке, заканчиваясь в голове; волокна из сегмента T2 заканчиваются в шее; волокна из сегментов T3, T4, T5 и T6 — в грудной клетке, из сегментов T7,

T8, T9, T10 и T11 — в брюшной полости, а из сегментов T12, L1 и L2 — в ногах. Это распределение лишь приблизительное, т.к. существует значительное перекрытие зон иннервации.

Распределение симпатических нервов среди органов частично определяется положением эмбрионального локуса, из которого орган происходит. Например, сердце получает много симпатических нервных волокон из шейной части симпатической цепочки, поскольку возникает в шее эмбриона и лишь позже перемещается в грудную клетку. Подобно этому органы брюшной полости получают симпатическую иннервацию главным образом из нижних грудных сегментов спинного мозга, поскольку основная часть первичной кишки возникает в этой области.

Особенности симпатических нервных окончаний в мозговом веществе надпочечников. Мозговое вещество надпочечников иннервируется преганглионарными симпатическими нервными волокнами, которые без формирования синапсов проходят весь путь от клеток боковых рогов спинного мозга в составе симпатических цепочек, затем — по чревным нервам к мозговому веществу надпочечников. Здесь преганглионарные симпатические нервные волокна заканчиваются непосредственно на модифицированных нервных клетках, секретирующих *адреналин* и *норадреналин* в кровь. Эти секреторные клетки эмбриологически происходят из нервной ткани и фактически сами являются постганглионарными нейронами. Они даже имеют рудиментарные нервные волокна, и именно окончания этих волокон секретируют гормоны надпочечников *адреналин* и *норадреналин*.

Физиологическая анатомия парасимпатического отдела вегетативной нервной системы

На рис. 61–3 представлен парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Видно, что парасимпатические нервные волокна выходят в составе III, VII, IX и X пар черепных нервов. Дополнительные парасимпатические нервные волокна выходят из самой нижней части спинного мозга в составе второго и третьего крестцовых спинальных нервов, иногда в составе первого и четвертого крестцовых нервов. Около 75% всех парасимпатических нервных волокон идут в составе *блуждающих нервов* (X пара черепных нервов), иннервируя все грудные и брюшные регионы тела. Следовательно, физиолог, говоря о парасимпатическом отделе вегетативной нервной системы, часто имеет в виду блуждающие нервы. Эти нервы снабжают парасимпатическими нервными волокнами сердце, легкие, пищевод, желудок, тонкую кишку, проксимальную половину толстой кишки, печень, желчный пузырь, поджелудочную железу, почки и верхние части мочеточников.

Парасимпатические нервные волокна *III пары черепных нервов* идут к сфинктеру зрачка и ресничным мышцам глаза. Волокна *VII пары черепных нервов* идут к слезным, носовым и подчелюстным железам. Волокна *IX пары черепных нервов* иннервируют околоушные железы.

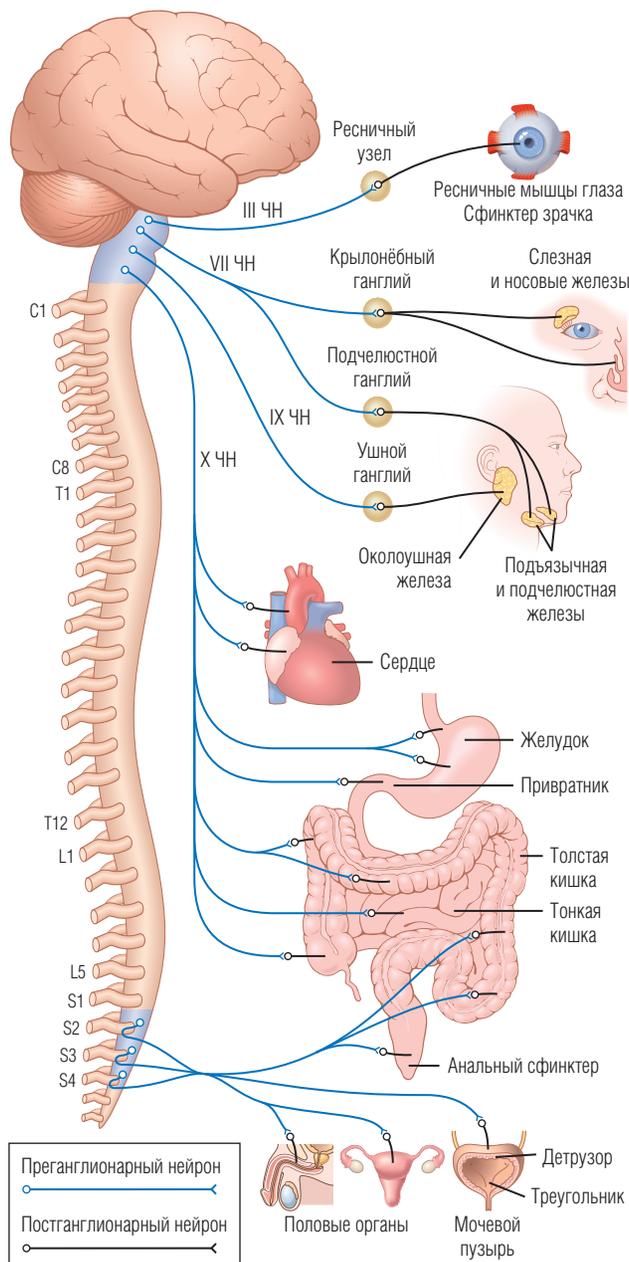


Рис. 61–3

Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. ЧН — черепной нерв

Крестцовые парасимпатические нервные волокна идут в составе *тазовых нервов*, которые проходят через крестцовое сплетение спинальных нервов на каждой стороне спинного мозга на уровне сегментов S2 и S3. Эти волокна затем направляются к нисходящей ободочной кишке, прямой кишке, мочевому пузырю и нижним частям мочеточников. Кроме того, данная крестцовая группа парасимпатических нервов обеспечивает проведение нервных сигналов к наружным половым органам, вызывая эрекцию.

Преганглионарные и постганглионарные нейроны парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Парасимпатический отдел, как и симпатический отдел, имеет и преганглионарные, и постгангли-

онарные нейроны. Однако за исключением немногих парасимпатических черепных нервов *преганглионарные волокна* проходят, не прерываясь, весь путь до органа, который иннервируют. В стенке органа локализуются *постганглионарные нейроны*. Преганглионарные волокна формируют на них синапсы и очень короткие постганглионарные волокна длиной от доли миллиметра до нескольких сантиметров, а затем выходят из тела нейрона, иннервируя ткани органа. Такая локализация постганглионарных нейронов парасимпатического отдела во внутренних органах служит принципиальным отличием данного отдела от симпатического отдела, поскольку клеточные тела постганглионарных нейронов симпатического отдела почти всегда локализуются в ганглиях симпатической цепочки или в отдельных ганглиях в брюшной полости, а не в самих иннервируемых органах.

ХАРАКТЕРИСТИКИ СИМПАТИЧЕСКОГО И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛОВ

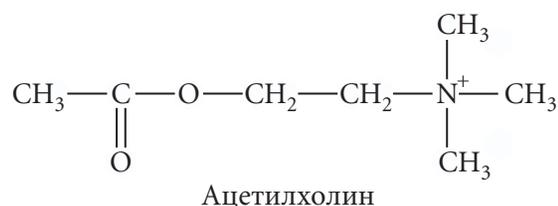
ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ И АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА

Симпатические и парасимпатические нервные волокна секретируют в основном один из двух синаптических медиаторов — *ацетилхолин* или *норадреналин*. Волокна, секретирующие ацетилхолин, называют *холинергическими*, волокна, секретирующие норадреналин, называют *адренергическими*.

Все *преганглионарные нейроны* (и симпатического, и парасимпатического отделов) являются *холинергическими*. Ацетилхолин и подобные ему вещества при действии на ганглии возбуждают постганглионарные нейроны и симпатического, и парасимпатического отделов. *Все или почти все постганглионарные нейроны парасимпатического отдела также холинергические*, но большинство *постганглионарных нейронов симпатического отдела* являются *адренергическими*. Однако постганглионарные симпатические нервные волокна, идущие к потовым железам, мышцам, поднимающим волос, и, вероятно, к небольшому количеству кровеносных сосудов, являются холинергическими.

Таким образом, парасимпатические нервные окончания *все или практически все* секретируют *ацетилхолин*. Почти все симпатические нервные окончания секретируют *норадреналин*, но некоторые из них секретируют ацетилхолин. Ацетилхолин и норадреналин, в свою очередь, действуют на разные органы, вызывая соответствующие парасимпатические или симпатические эффекты, поэтому ацетилхолин называют *парасимпатическим медиатором*, а норадреналин — *симпатическим медиатором*.

Далее представлены молекулярные структуры ацетилхолина и норадреналина.

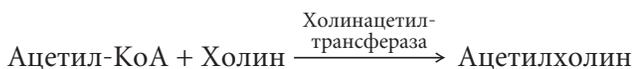


Механизмы секреции и удаления медиаторов на уровне окончаний постганглионарных волокон

Секреция ацетилхолина и норадреналина постганглионарными нервными окончаниями. Некоторые постганглионарные нервные окончания, особенно парасимпатические, подобны таковым в нервно-мышечном соединении, но гораздо мельче. Однако многие парасимпатические и почти все симпатические нервные волокна только слегка касаются эффекторных клеток, проходя мимо них в иннервируемых органах, а в некоторых случаях заканчиваются в соединительной ткани, прилегающей к стимулируемым клеткам. Нервные окончания, проходя над стимулируемыми клетками или рядом с ними, обычно имеют расширения, которые называют *варикозами*. Именно здесь синтезируются и хранятся в везикулах ацетилхолин или норадреналин. Кроме того, в варикозах есть много митохондрий, поставляющих аденозинтрифосфат, необходимый для обеспечения энергией синтеза ацетилхолина и норадреналина.

Когда потенциал распространяется по нервным окончаниям, процесс деполяризации повышает проницаемость мембраны для ионов кальция (Ca^{2+}), что позволяет им диффундировать в окончания и варикозы, опорожняя их содержимое наружу. Так секретируется медиатор.

Синтез ацетилхолина, его разрушение после секреции и длительность действия. Ацетилхолин синтезируется в нервных окончаниях и варикозах холинергических нервных волокон, где хранится в везикулах в высококонцентрированной форме, пока не выделится. Основная химическая реакция следующая:



После выделения из холинергического нервного окончания в ткань ацетилхолин находится

в ткани в течение нескольких секунд, выполняя функцию передачи нервного сигнала. Затем ацетилхолин расщепляется на *ион уксусной кислоты* (ацетат) и *холин* под действием фермента *ацетилхолинэстеразы*, который связан с коллагеном и глюкозамингликанами местной соединительной ткани. Механизм передачи сигнала ацетилхолином и последующего его расщепления аналогичен процессам, происходящим в окончаниях соматических нервных волокон в нервно-мышечных соединениях. Затем образовавшийся холин транспортируется назад в нервное окончание, где опять используется для синтеза новых молекул ацетилхолина.

Синтез норадреналина, его удаление и длительность действия. Синтез норадреналина начинается в аксоплазме окончаний адренергических нервных волокон и завершается внутри секреторных пузырьков. Основные этапы следующие.

1. Тирозин $\xrightarrow{\text{гидроксилирование}}$ Дофа
2. Дофа $\xrightarrow{\text{декарбоксилирование}}$ Дофамин
3. Транспорт дофамина в пузырьки (везикулы)
4. Дофамин $\xrightarrow{\text{гидроксилирование}}$ Норадреналин

В мозговом веществе надпочечников эта реакция дополнена еще одним этапом, в результате которого примерно 80% норадреналина превращается в адреналин:

5. Норадреналин $\xrightarrow{\text{метилирование}}$ Адреналин

После секреции нервными окончаниями норадреналин удаляется тремя способами: (1) обратным захватом адренергическими нервными окончаниями путем активного транспорта (так удаляется 50–80% норадреналина); (2) диффузией в окружающие жидкости тела, а потом в кровь (основная часть остального норадреналина); (3) разрушением небольшого количества медиатора тканевыми ферментами (один из этих ферментов — *моноаминоксидаза* — обнаруживается в нервных окончаниях, другой фермент — *катехол-О-метилтрансфераза* — присутствует диффузно в тканях).

Обычно норадреналин, секретируемый непосредственно в ткань, активен только несколько секунд, что свидетельствует о его быстром обратном захвате и диффузии из ткани. Однако норадреналин и адреналин, секретируемые мозговым веществом надпочечников в кровь, активны до тех пор, пока не диффундируют в некоторые ткани, где могут разрушаться катехол-О-метилтрансферазой. Это происходит главным образом в печени. Итак, если норадреналин и адреналин секретируются в кровь, они остаются активными в течение 10–30 сек, но их активность ослабевает вплоть до полного угасания в течение периода от одной до нескольких минут.

РЕЦЕПТОРЫ В ЭФФЕКТОРНЫХ ОРГАНАХ

Для стимуляции эффекторного органа ацетилхолин, норадреналин и адреналин, секретируемые окончаниями вегетативных нервов, должны связаться со специфическим *белковым рецептором* на эффекторных клетках. Этот рецептор располагается снаружи клеточной мембраны и связывается в качестве простетической группы с молекулой белка, проходящей через мембрану клетки. При связывании медиатора с рецептором происходит конформационное изменение структуры молекулы белка. Измененная молекула, в свою очередь, возбуждает или тормозит клетку, чаще всего меняя проницаемость клеточной мембраны к одному или нескольким ионам либо активируя или инактивируя фермент, прикрепленный к другому концу рецептора, где он проникает внутрь клетки.

Возбуждение или торможение эффекторной клетки путем изменения проницаемости ее мембраны. Поскольку белковый рецептор является составной частью клеточной мембраны, конформационное изменение его структуры часто *открывает или закрывает ионный канал*, изменяя таким образом проницаемость клеточной мембраны к разным ионам. Например, открытие натриевых и/или кальциевых каналов позволяет соответствующим ионам быстро перемещаться в клетку, что обычно деполяризует мембрану и *возбуждает* клетку. В других случаях открываются калиевые каналы, позволяя ионам калия (K^+) диффундировать из клетки, что обычно *тормозит* клетку, поскольку потеря положительных ионов калия создает внутри клетки гиперполяризацию. В некоторых клетках изменение среды внутри клетки приводит к внутриклеточному эффекту, например прямому действию ионов кальция, способствующему сокращению гладких мышц.

Действие рецептора путем изменения активности внутриклеточных ферментов вторичных посредников. Функцией рецептора является также активация или инактивация фермента (или другого вещества) внутри клетки. Фермент часто прикреплен к белковому рецептору с внутренней стороны клеточной мембраны.

Например, связывание норадреналина с его рецептором снаружи многих клеток увеличивает активность фермента *аденилатциклазы* внутри клетки, что вызывает образование *циклического аденозинмонофосфата*. Данное вещество, в свою очередь, может инициировать любой внутриклеточный эффект, при этом он зависит от специфики эффекторной клетки и ее метаболических особенностей.

Легко понять, почему медиаторы вегетативной нервной системы могут вызывать торможение в одних органах и возбуждение в других.

Это обычно обусловлено природой белкового рецептора в клеточной мембране и влиянием связывания рецептора на его конформационное состояние. В каждом органе результирующие эффекты, вероятно, отличаются от эффектов в других органах.

Два главных типа ацетилхолиновых рецепторов — мускариновые и никотиновые рецепторы

Ацетилхолин активирует главным образом два типа рецепторов: *мускариновые* и *никотиновые*. Эти рецепторы названы так потому, что их также активируют мускарин (яд поганок) и никотин соответственно.

Мускариновые рецепторы используют в своем сигнальном механизме G-белки. Мускариновые рецепторы присутствуют на всех эффекторных клетках, которые стимулируются холинэргическими постганглионарными нейронами парасимпатического или симпатического отдела.

Никотиновые рецепторы являются лиганд-зависимыми каналами и обнаруживаются в вегетативных ганглиях, а также в синапсах между преганглионарными и постганглионарными нейронами парасимпатического и симпатического отделов. Никотиновые рецепторы присутствуют и во многих невегетативных нервных окончаниях, например в нервно-мышечных соединениях скелетной мышцы (см. главу 7).

Знания об этих рецепторах очень важны, поскольку часто с целью их стимуляции или блокады используют специфические лекарственные препараты.

Адренергические альфа-рецепторы и бета-рецепторы

Существует два основных типа адренергических рецепторов: *α-рецепторы* и *β-рецепторы*. Различают два вида α-рецепторов: α₁ и α₂, которые связаны с разными типами G-белков. β-Рецепторы имеют три вида: β₁, β₂ и β₃. Некоторые химические вещества влияют только на определенные β-рецепторы. Для сигнализации β-рецепторы также используют G-белки.

Норадреналин и адреналин, секретлируемые мозговым веществом надпочечников в кровь, оказывают на α-рецепторы и β-рецепторы немного разное воздействие. Норадреналин в основном возбуждает α-рецепторы, β-рецепторы он стимулирует в меньшей степени. Адреналин возбуждает оба типа рецепторов примерно одинаково.

Таким образом, влияния норадреналина и адреналина на разные эффекторные органы определяется типом рецепторов в этих органах. Если все рецепторы органа являются β-рецепторами, адреналин будет более эффективным возбуждающим средством.

Табл. 61–1 дает представление о распределении α- и β-рецепторов в некоторых органах и системах, контролируемых симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Отметим, что при стимуляции α- и β-адренорецепторов возможны как возбуждающие эффекты, так и тормозные. Однако стимуляция α- и β-рецепторов не обязательно сопровождается возбуждением или торможением; действие медиатора связано с его сродством с рецептором в данном органе.

Синтетический гормон *изопропилнорэпинефрин*, химически подобный адреналину и норадреналину, чрезвычайно сильно воздействует на β-рецепторы, практически не действуя на α-рецепторы.

ВОЗБУЖДАЮЩЕЕ И ТОРМОЗНОЕ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

В **табл. 61–2** перечислены влияния парасимпатических и симпатических нервов на различные висцеральные функции тела. Из этой таблицы видно, что как *симпатическая*, так и *парасимпатическая стимуляция может приводить к возбуждению функций одних органов и торможению функций других органов*.

Кроме того, если симпатическая стимуляция определенный орган возбуждает, парасимпатическая стимуляция его может тормозить, т.е. оба отдела вегетативной нервной системы иногда действуют реципрокно. Большинство органов регулируются преимущественно одним отделом. Не существует общего правила, с помощью которого можно объяснить, будет ли симпатическая либо парасимпатическая стимуляция вызывать возбуждение либо торможение определенного

Табл. 61–1

Адренергические рецепторы и их функции

Альфа-рецепторы	Бета-рецепторы
Сужение сосудов	Увеличение частоты сердечных сокращений (β ₁)
Расширение зрачка	Увеличение силы сокращений сердца (β ₁)
Расслабление гладких мышц кишечника	Липолиз (β ₁)
Сокращение сфинктеров кишечника	Расширение сосудов (β ₂)
Сокращение мышц, поднимающих волос	Расслабление гладких мышц кишечника (β ₂)
Сокращение сфинктера мочевого пузыря	Расслабление матки (β ₂)
Ингибирование выделения нейромедиаторов (α ₂)	Расширение бронхов (β ₂)
	Теплопродукция (β ₂)
	Гликогенолиз (β ₂)
	Расслабление стенки мочевого пузыря (β ₂)
	Термогенез (β ₃)

Табл. 61–2

Влияние вегетативной нервной системы на различные органы человека

Орган	Влияние симпатической стимуляции	Влияние парасимпатической стимуляции
Глаз зрачок ресничная мышца	Расширение Небольшое расслабление (фиксация взгляда на дальнем расстоянии)	Сужение Сокращение (фиксация взгляда на близком расстоянии)
Железы носовые слезные околоушные подчелюстные желудочные поджелудочная потовые апокриновые	Сужение сосудов и слабая секреция Обильное потоотделение (холинергические волокна) Густой, пахучий секрет	Стимуляция обильной секреции (содержащей много ферментов для секретирующих их желез) Потоотделение с ладоней рук Нет эффекта
Кровеносные сосуды	Чаще всего сужаются	Чаще всего эффект слабый или отсутствует
Сердце мышца коронарные сосуды	Увеличение частоты сердечных сокращений Увеличение силы сокращений Расширение (β_2), сужение (α)	Уменьшение частоты сердечных сокращений Уменьшение силы сокращений (особенно предсердий) Расширение
Легкие bronхи кровеносные сосуды	Расширение Умеренное сужение	Сужение ? Расширение
Желудочно-кишечный тракт просвет сфинктер	Ослабление перистальтики и тонуса Увеличенный тонус (основную часть времени)	Усиление перистальтики и тонуса Расслаблен (основную часть времени)
Печень	Выделение глюкозы	Незначительный синтез гликогена
Желчный пузырь и желчные протоки	Расслабление	Сокращение
Почки	Уменьшение диуреза и увеличение секреции ренина	Нет эффекта
Мочевой пузырь детрузор треугольник	Расслабление (слегка) Сокращение	Сокращение Расслабление
Мужской половой член	Эякуляция	Эрекция
Артериолы большого круга кровообращения органы брюшной полости мышцы кожа	Сужение Сужение (α) Расширение (β_2) Расширение (холинергические рецепторы) Сужение	Нет эффекта Нет эффекта Нет эффекта
Кровь свертывание глюкоза липиды	Усиление Увеличение Увеличение	Нет эффекта Нет эффекта Нет эффекта
Основной обмен	Увеличение до 100%	Нет эффекта
Секреторная функция мозгового вещества надпочечников	Увеличение	Нет эффекта
Умственная активность	Повышение	Нет эффекта
Мышцы, поднимающие волос	Сокращение	Нет эффекта
Скелетные мышцы	Усиление гликогенолиза Увеличение силы	Нет эффекта
Жировые клетки	Липолиз	Нет эффекта

органа. Следовательно, чтобы понять симпатическую или парасимпатическую функцию, читатель должен запомнить все функции данных отделов (см. табл. 61–2).

Влияния симпатической и парасимпатической стимуляции на различные органы

Глаза. Вегетативная нервная система регулирует: (1) диаметр зрачка; (2) фокусировку хрусталика.

Симпатическая стимуляция *сокращает меридиональные волокна радужки, расширяя зрачок*, тогда как парасимпатическая стимуляция *сокращает круговую мышцу глаза, сужая зрачок*.

Как объяснялось в главе 52, парасимпатические нервы, регулирующие диаметр зрачка, возбуждаются рефлекторно, когда в глаза попадает избыток света; этот рефлекс уменьшает зрачок и количество света, достигающего сетчатки. С другой стороны, симпатический отдел вегетативной нервной системы стимулируется во время возбуждения и увеличивает диаметр зрачка в этих случаях.

Фокусировку хрусталика почти полностью регулирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В норме хрусталик удерживается в уплощенном состоянии собственным эластическим напряжением радиальных связок. Парасимпатическое возбуждение сокращает ресничную (цилиарную) мышцу, которая представляет собой массу волокон гладких мышц, кольцеобразно окружающих наружные концы радиальных связок хрусталика. Сокращение этой мышцы снижает напряжение связок и меняет форму хрусталика на более выпуклую, что способствует фокусировке на близко расположенных объектах. Подробно механизм фокусировки обсуждался в главах 50 и 52 в связи с функцией глаз.

Железы тела. Носовые, слезные, слюнные и многие железы желудочно-кишечного тракта мощно стимулирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Это обычно приводит к обильному выделению водянистого секрета. Наиболее сильно парасимпатические нервы стимулируют железы верхних отделов желудочно-кишечного тракта, особенно железы полости рта и желудка. С другой стороны, железы тонкой кишки и толстой кишки в основном регулируются местными факторами в самом желудочно-кишечном тракте, а также *энтеральной нервной системой* и гораздо меньше — вегетативной нервной системой.

Симпатическая стимуляция непосредственно влияет на основную часть клеток пищеварительных желез, вызывая образование концентрированного секрета, содержащего высокий процент ферментов и слизи. Симпатическая стимуляция также вызывает сужение кровеносных сосудов, снабжающих железы, и таким путем иногда снижает скорость секреции.

Потовые железы секретируют большое количество пота при стимуляции симпатических нервов, но практически не реагируют на стимуляцию парасимпатических нервных волокон. Однако в отличие от всех других симпатических

нервных волокон, которые являются адренергическими, симпатические нервные волокна, идущие к большинству потовых желез, являются *холинергическими* (за исключением немногих адренергических волокон, иннервирующих ладони и подошвенные стороны стоп). Более того, потовые железы стимулируются в основном теми центрами гипоталамуса, которые обычно считаются парасимпатическими. Следовательно, потоотделение можно назвать парасимпатической функцией, несмотря на то что оно регулируется нервными волокнами, которые анатомически относятся к симпатическому отделу.

Апокриновые железы в подмышечной впадине секретируют густой пахучий секрет в результате симпатической стимуляции и не реагируют на парасимпатическую стимуляцию. Этот секрет фактически функционирует как смазка, которая облегчает скользящие движения внутренних поверхностей под плечевым суставом. Апокриновые железы, несмотря на тесную эмбриологическую связь с потовыми железами, активируются адренергическими, а не холинергическими волокнами и также контролируются симпатическим, а не парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Интрамуральное нервное сплетение желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечный тракт имеет собственный набор нервных структур, известных как *интрамуральное нервное сплетение*. К тому же и парасимпатическая, и симпатическая стимуляция, исходящая из мозга, влияет на активность желудочно-кишечного тракта главным образом путем увеличения или уменьшения специфической активности интрамурального нервного сплетения. Парасимпатическая стимуляция повышает общую активность желудочно-кишечного тракта, способствуя перистальтике и расслаблению сфинктеров и, следовательно, обеспечивая быстрое продвижение содержимого по желудочно-кишечному тракту (*пропульсию*).

Пропульсивный эффект сопровождается одновременным увеличением скорости секреции многими железами желудочно-кишечного тракта (см. ранее). Нормальная моторная функция желудочно-кишечного тракта не очень зависит от симпатической стимуляции. Однако сильная симпатическая стимуляция тормозит перистальтику и увеличивает тонус сфинктеров. Общим результатом является резкое замедление продвижения пищи по желудочно-кишечному тракту, иногда со снижением секреции, вплоть до степени, вызывающей запор.

Сердце. В целом симпатическая стимуляция повышает общую активность сердца, что сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Парасимпатическая стимуляция вызывает противоположные эффекты, т.е. снижение частоты и силы сокращений сердца. Другими словами, симпатическая стимуляция повышает эффективность сердца как насоса, что нужно при тяжелой физической нагрузке, а парасимпатическая стимуляция снижает насосную функцию сердца, позволяя ему отдыхать между периодами высокой активности.

Системные кровеносные сосуды. Большинство системных кровеносных сосудов, особенно сосуды органов брюшной полости и кожи конечностей, сужаются под влиянием симпатической стимуляции. Парасимпатическая стимуляция почти не влияет на кровеносные сосуды. Симпатические сосудосуживающие влияния, которые опосредованы α -адренорецепторами, обычно превалируют над сосудорасширяющими влияниями, опосредованными β -адренорецепторами. После блокады α -адренорецепторов сосуды расширяются в связи с активацией β -адренорецепторов.

Влияние симпатической и парасимпатической стимуляции на артериальное давление. Артериальное давление определяется двумя факторами: продвижением крови сердцем и сопротивлением току крови по периферическим кровеносным сосудам. Симпатическая стимуляция увеличивает и продвигающую силу сердца, и сопротивление току крови, что обычно ведет к выраженному *острому подъему артериального давления*, но часто очень мало меняет долговременное давление, если симпатический отдел одновременно не стимулирует почки задерживать соль и воду.

С другой стороны, умеренная парасимпатическая стимуляция через блуждающие нервы снижает насосную функцию сердца, фактически не влияя на тонус периферических сосудов. Следовательно, обычным эффектом является небольшое снижение артериального давления. Однако *очень сильная стимуляция блуждающих нервов* может резко затормозить или иногда на несколько секунд полностью остановить сокращения сердца, что приведет к временному падению давления практически до нуля.

Влияние симпатической и парасимпатической стимуляции на другие функции организма. В связи с большим значением симпатического и парасимпатического отделов их влияние на множество функций организма обсуждается в данном учебнике неоднократно. В целом большинство структур энтодермального происхождения, например печеночные протоки, желчный пузырь, мочеточник, мочевой пузырь и бронхи, тормозятся симпатической стимуляцией и возбуждаются парасимпатической стимуляцией.

Симпатическая стимуляция также имеет множество метаболических эффектов, например выделение глюкозы из печени, повышение концентрации глюкозы в крови, усиление гликогенолиза и в печени, и в мышцах, усиление сокращений скелетных мышц, повышение интенсивности метаболизма и увеличение умственной активности.

Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы участвуют и в осуществлении полового акта (см. главы 81, 82).

ФУНКЦИЯ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Симпатическая стимуляция мозгового вещества надпочечников вызывает выделение большого количества адреналина и норадреналина в циркулирующую кровь, и эти два гормона, в свою

очередь, переносятся кровью ко всем тканям тела. В среднем около 80% секрета составляет адреналин, а 20% — норадреналин, хотя пропорция может заметно меняться при различных физиологических состояниях.

Циркулирующие адреналин и норадреналин оказывают почти такое же влияние на разные органы, какое наблюдается при прямой симпатической стимуляции, за исключением того, что *эффекты длятся в 5–10 раз дольше*, т.к. оба вещества удаляются из крови медленно — в течение 2–4 мин.

Циркулирующий в крови норадреналин вызывает сужение практически всех сосудов тела, а также усиливает активность сердца, тормозит деятельность желудочно-кишечного тракта, расширяет зрачки глаз и др.

Адреналин вызывает те же эффекты, что и норадреналин, но есть некоторые различия. Во-первых, адреналин в связи с более выраженной стимуляцией β -рецепторов сильнее влияет на сердце, чем норадреналин. Во-вторых, адреналин вызывает только слабое сужение кровеносных сосудов в мышцах по сравнению с гораздо более сильным сужением, вызываемым норадреналином. Поскольку мышечные сосуды составляют большую часть сосудов тела, это отличие особенно важно, т.к. норадреналин значительно увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление и повышает артериальное давление, тогда как адреналин поднимает давление в меньшей степени, но в большей степени увеличивает сердечный выброс.

Третье различие между адреналином и норадреналином связано с их воздействием на тканевой метаболизм. Адреналин оказывает метаболический эффект в 5–10 раз более длительный, чем норадреналин. Действительно, адреналин, секретлируемый мозговым веществом надпочечников, может увеличивать интенсивность метаболизма всего тела более чем на 100% по сравнению с нормой, увеличивая таким образом активность и возбудимость организма. Адреналин также увеличивает скорость других метаболических явлений, например гликогенолиза в печени и в мышцах и высвобождения глюкозы в кровь.

Итак, стимуляция мозгового вещества вызывает высвобождение адреналина и норадреналина, которые совместно оказывают те же эффекты в организме, что и прямая симпатическая стимуляция. Кроме того, эффекты данных гормонов продолжительнее и длятся 2–4 мин после окончания стимуляции.

Значение мозгового вещества надпочечников в функции симпатического отдела вегетативной нервной системы. Адреналин и норадреналин практически всегда выделяются мозговым веществом надпочечников одновременно со стимуляцией различных

органов при генерализованной активации симпатического отдела. Следовательно, органы стимулируются двумя путями: непосредственно — симпатическими нервами и опосредованно — гормонами мозгового вещества надпочечников. Оба пути стимуляции поддерживают друг друга, и любой из них может в большинстве случаев заменять другой. Например, разрушение прямых симпатических путей к различным органам тела не исключает симпатическую стимуляцию органов, поскольку адреналин и норадреналин все еще высвобождаются в системный кровоток и опосредованно оказывают возбуждающее действие. Подобно этому утрата двух надпочечников обычно имеет слабое влияние на функционирование симпатического отдела вегетативной нервной системы, поскольку прямые пути могут выполнять все необходимые действия.

Таким образом, двойной механизм симпатической стимуляции обеспечивает фактор надежности, позволяющий в случае недостаточности одного из механизмов подменять его другим.

Адреналин и норадреналин, секретируемые мозговым веществом надпочечников, способны стимулировать структуры организма, не имеющие прямой симпатической иннервации. Например, под действием этих гормонов, особенно адреналина, увеличивается интенсивность клеточного метаболизма, хотя симпатические нервные волокна непосредственно иннервируют только небольшую часть клеток.

ОТНОШЕНИЕ ЧАСТОТЫ СТИМУЛЯЦИИ К СТЕПЕНИ СИМПАТИЧЕСКОГО И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЙ

Вегетативная нервная система отличается от соматической нервной системы тем, что для полной активации вегетативных эффекторов нужна небольшая частота стимуляции: достаточно одного нервного импульса в секунду, чтобы поддержать нормальный симпатический или парасимпатический эффект, полная активация происходит, когда нервные волокна разряжаются с частотой 10–20 имп/сек. Сравните: полная активация соматической нервной системы осуществляется при частоте 50–500 имп/сек или более.

СИМПАТИЧЕСКИЙ ТОНУС И ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЙ ТОНУС

В норме симпатический и парасимпатический отделы активны постоянно. Их базальную активность называют *симпатическим тонусом* и *парасимпатическим тонусом* соответственно.

Значение тонуса состоит в том, что он позволяет симпатическому или парасимпатическому отделу как увеличивать, так и снижать активность стимулируемого органа. Например, симпа-

тический тонус в норме держит почти все системные артериолы суженными приблизительно на 50% их максимального диаметра. При увеличении степени симпатической стимуляции выше нормы эти сосуды могут сужаться еще больше. И наоборот, при уменьшении стимуляции ниже нормы артериолы могут расширяться. При отсутствии постоянного фонового тонуса симпатическая стимуляция вела бы лишь к сужению сосудов и никогда — к их расширению.

Другим интересным примером тонуса является фоновый парасимпатический тонус в желудочно-кишечном тракте. Хирургическое удаление парасимпатического снабжения большей части кишечника путем перерезки блуждающих нервов может вызвать тяжелую и длительную атонию желудка и кишечника. Вследствие этого блокируется значительная часть нормального продвижения содержимого вперед с последующим развитием серьезного запора. Этот пример демонстрирует большое значение нормального парасимпатического тонуса желудочно-кишечного тракта для его функционирования. Тонус может снижаться, что тормозит моторику желудка и кишечника, или повышаться, способствуя увеличению его активности.

Тонус, связанный с базальной секрецией адреналина и норадреналина мозговым веществом надпочечников. В покое мозговое вещество надпочечников в норме секретирует около 0,2 мкг/кг/мин адреналина и около 0,05 мкг/кг/мин норадреналина. Такого количества вполне достаточно, чтобы поддерживать почти нормальный уровень кровяного давления, даже если все прямые симпатические пути к сердечно-сосудистой системе удалены. Следовательно, большая часть общего симпатического тонуса является результатом секреции адреналина или норадреналина мозговым веществом надпочечников, а тонус, возникающий в результате прямой симпатической стимуляции, служит дополнением.

Результат потери симпатического и парасимпатического тонуса после денервации. После перерезки симпатических и парасимпатических нервов иннервируемый ими орган лишается тонического влияния этих нервов. Например, перерезка симпатических нервов уже через 5–30 сек приводит к значительному расширению многих кровеносных сосудов. Однако в течение нескольких минут, часов, дней или недель повышается *собственный тонус* гладких мышц сосудов, т.е. усиливается их сокращение, связанное с химической адаптацией волокон гладких мышц. В итоге собственный тонус восстанавливает суженное состояние сосудов почти до нормы.

Фактически то же происходит в большинстве других органов в случае потери симпатического или парасимпатического тонуса, т.е. внутренняя

компенсация возвращает функцию органа почти к норме. Однако парасимпатическому отделу для компенсации иногда нужно много месяцев. Например, потеря парасимпатического тонуса после перерезки сердечных ветвей блуждающих нервов у собаки повышает у нее частоту сердечных сокращений до 160 уд/мин. Такое повышение будет наблюдаться в течение 6 мес.

Гиперчувствительность органов после парасимпатической и симпатической денервации

Орган, лишенный симпатической и парасимпатической иннервации, примерно через неделю после этого становится более чувствительным к введенным в кровь норадреналину и ацетилхолину соответственно. Этот эффект демонстрируется на рис. 61–4, где показано, что кровоток в предплечье до прекращения симпатической иннервации составляет 200 мл/мин, а тестовая доза норадреналина вызывает лишь небольшое снижение кровотока длительностью около 1 мин. Затем удаляют звездчатый ганглий, и нормальный симпатический тонус исчезает. Сначала из-за потери сосудистого тонуса кровоток заметно возрастает, но за период от нескольких дней до нескольких недель возвращается к норме за счет прогрессирующего повышения собственного тонуса гладких мышц сосуда, что частично компенсирует потерю симпатического тонуса. Затем снова вводят такую же тестовую дозу норадреналина, и кровоток снижается в гораздо большей степени, чем раньше. Это свидетельствует о том, что кровеносные сосуды стали примерно в 2–4 раза более чувствительными к норадреналину. Данный феномен называют *денервационной гиперчувствительностью*. Она возникает в органах, имеющих и симпатическую, и парасимпатическую иннервацию, но в одних органах — в гораздо большей степени, чем в других, иногда увеличивая реактивность более чем в 10 раз.

Механизм денервационной гиперчувствительности. Причина денервационной гиперчувствительно-

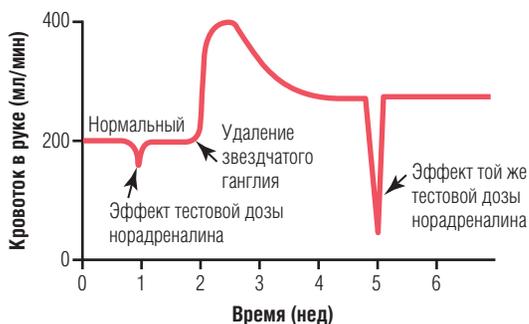


Рис. 61–4

Влияние симпатэктомии (удаления звездчатого ганглия) на кровоток в руке и изменение кровотока в ответ на введение тестовой дозы норадреналина до и после симпатэктомии. В последнем случае выявляется гиперчувствительность сосудистого русла к норадреналину

сти еще не до конца выяснена. Однако известно, что в случае прекращения выделения норадреналина или ацетилхолина в синапсах в постсинаптических мембранах эффекторных клеток увеличивается количество рецепторов, иногда во много раз. Этот процесс называют *up-regulation рецепторов*. В результате после введения в кровоток дозы гормона реакция эффектора чрезмерно усиливается.

Вегетативные рефлексы

Многие висцеральные функции тела регулируются *вегетативными рефлексами*. В данной книге функции этих рефлексов обсуждаются в связи с отдельными системами органов. Некоторые из них кратко представлены здесь для иллюстрации важности вегетативных рефлексов.

Сердечно-сосудистые вегетативные рефлексы. Некоторые рефлексы сердечно-сосудистой системы помогают регулировать артериальное давление крови и частоту сердечных сокращений, например *рефлекс артериальных барорецепторов* (см. главу 18). В сосудистых стенках некоторых крупных артерий, включая внутренние сонные артерии и дугу аорты, локализируются рецепторы растяжения, называемые *барорецепторами*. В случае их растяжения под действием высокого давления сигналы передаются в ствол мозга, где тормозят симпатические импульсы к сердцу и кровеносным сосудам и возбуждают парасимпатический путь; это позволяет артериальному давлению вернуться к нормальному значению.

Желудочно-кишечные вегетативные рефлексы. Самая верхняя часть желудочно-кишечного тракта и прямая кишка регулируются главным образом вегетативными рефлексами. Например, запах вкусной пищи или попадание ее в рот инициируют сигналы, посылаемые из области носа и рта к ядрам блуждающих и языкоглоточных нервов и к слонотделительным ядрам ствола мозга. Они, в свою очередь, проводят сигналы по парасимпатическим нервам к секреторным железам полости рта и желудка, вызывая секрецию пищеварительных соков иногда даже раньше, чем пища попадает в рот.

Когда на другом конце желудочно-кишечного тракта фекальные массы заполняют прямую кишку, инициируемые ее растяжением сенсорные импульсы посылаются в крестцовый отдел спинного мозга, и рефлекторный сигнал проводится назад по крестцовым парасимпатическим нервным волокнам к дистальным частям толстой кишки. Это ведет к сильным перистальтическим сокращениям, вызывающим дефекацию.

Другие вегетативные рефлексы. Опорожнение мочевого пузыря регулируется так же, как и опорожнение прямой кишки. Растяжение мочевого пузыря приводит к появлению импульсов, идущих к крестцовому отделу спинного мозга, что, в свою очередь, вызывает рефлекторное сокращение мочевого пузыря и расслабление его сфинктеров, способствуя таким образом мочеиспусканию.

Важны и половые рефлексы, которые инициируются психическими стимулами из головного мозга и механическими стимулами от половых

органов. Импульсы из этих источников конвергируют на уровне крестцового отдела спинного мозга, что у мужчин сначала вызывает эрекцию, которая является главным образом парасимпатической функцией, а затем — эякуляцию, являющуюся частично симпатической функцией.

Другими функциями вегетативной нервной системы являются регуляция секреции поджелудочной железой, опорожнения желчного пузыря, выделения почкой мочи, потоотделения, концентрации глюкозы в крови. Данные функции подробно изложены в других главах этой книги.

МАССИВНЫЙ РАЗРЯД СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА

Симпатический отдел вегетативной нервной системы иногда реагирует массивным разрядом. В некоторых ситуациях почти все части симпатического отдела вегетативной нервной системы разряжаются одновременно как единое целое. Данный феномен называют *массивным разрядом*. Это часто происходит при активации гипоталамуса на фоне сильной боли и страха. В результате возникает реакция всего организма, называемая *стрессорной реакцией* (или *стрессом*), которую мы коротко обсудим далее.

В других ситуациях активируются только отдельные элементы симпатического отдела вегетативной нервной системы: (1) контролирующие потоотделение и кровотока в коже при терморегуляции без вовлечения других органов, иннервируемых симпатическим отделом; (2) местные рефлексы с участием сенсорных волокон, которые направляются в составе периферических нервов к симпатическим ганглиям и спинному мозгу. Например, нагревание участка кожи вызывает локальное расширение сосудов и усиленное локальное потоотделение, а охлаждение вызывает противоположные эффекты; (3) симпатические рефлексы, которые регулируют пищеварительные функции и действуют через нервные пути, не входящие в спинной мозг. Эти пути идут от желудочно-кишечного тракта к паравerteбральным ганглиям и назад к кишечнику по симпатическим нервам для регуляции двигательной и секреторной активности.

Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы обычно вызывает специфические локальные реакции. Регулирующие функции парасимпатического отдела часто очень специфичны. Например, одни парасимпатические влияния действуют только на сердце, увеличивая или уменьшая частоту его сокращений, другие вызывают секрецию железами полости рта и желудка. Наконец, рефлекс опорожнения прямой кишки сильно не влияет на другие отделы кишки.

Нередко происходит объединение тесно связанных парасимпатических функций. Например,

секреция слюны часто осуществляется независимо от желудочной секреции, однако обе функции, а также секреция поджелудочной железой, как правило, происходят одновременно. Рефлекс опорожнения прямой кишки обычно инициирует рефлекторное опорожнение мочевого пузыря. И наоборот, рефлекс опорожнения пузыря может способствовать опорожнению прямой кишки.

СТРЕССОРНАЯ РЕАКЦИЯ СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА

Когда большая часть симпатического отдела вегетативной нервной системы возбуждается одновременно, т.е. в период *массивного разряда*, по разным причинам резко возрастает способность организма к выполнению интенсивной мышечной деятельности. Рассмотрим способствующие этому причины.

1. Увеличение артериального давления.
2. Увеличение кровотока в активных мышцах при одновременном снижении кровотока в других органах, например в желудочно-кишечном тракте и почках, которые не являются необходимыми для мощной мышечной деятельности.
3. Увеличение интенсивности клеточного метаболизма во всем организме.
4. Увеличение концентрации глюкозы в крови.
5. Усиление процессов гликолиза в печени и мышцах.
6. Увеличение силы мышечных сокращений.
7. Улучшение умственной деятельности.
8. Увеличение скорости свертывания крови.

Совокупность этих эффектов позволяет человеку развивать более мощную мышечную активность. Поскольку и *умственное*, и *физическое напряжение* может возбуждать симпатический отдел, часто говорят, что назначением симпатического отдела вегетативной нервной системы является обеспечение усиленной активации организма в состоянии стресса.

Симпатический отдел особенно сильно активируется при многих эмоциональных состояниях. Например, в состоянии *ярости*, которое возникает в значительной степени при стимуляции гипоталамуса, сигналы передаются вниз через ретикулярную формацию ствола мозга в спинной мозг, вызывая массивный разряд. В результате немедленно происходит большинство упомянутых ранее симпатических реакций, которые называют *стрессорной реакцией симпатического отдела* (иначе — *реакцией борьбы или бегства*, т.е. животное в этом состоянии почти мгновенно принимает решение, следует ему остаться и бороться или лучше бежать). Стрессорная реакция позволяет развивать чрезвычайно мощную мышечную активность.

РЕГУЛЯЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СО СТОРОНЫ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА, МОСТА И СРЕДНЕГО МОЗГА

Многие области ретикулярной формации ствола мозга и области, расположенные по ходу одиночного тракта продолговатого мозга, моста и среднего мозга, как и многие специфические ядра (рис. 61–5), регулируют различные вегетативные функции, в частности частоту сердечных сокращений, артериальное давление, секрецию желудочными железами, перистальтику желудочно-кишечного тракта, а также степень сокращения мочевого пузыря. Регуляция данных функций подробно обсуждается в соответствующих главах этой книги.

Наиболее важными показателями, которые регулируются стволом мозга, являются артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания. Действительно, после перерезки ствола мозга выше уровня середины моста артериальное давление может поддерживаться на прежнем уровне, однако прекращаются его изменения под влиянием вышерасположенных нервных центров, например центров гипоталамуса. Напротив, перерезка непосредственно под продолговатым мозгом ведет к резкому падению артериального давления до уровня в 2 раза ниже нормы.

С сердечно-сосудистыми регуляторными центрами ствола мозга тесно связаны центры регуляции дыхания продолговатого мозга и моста, функции которых изложены в главе 42. Хотя регуляция дыхания не считается вегетативной

функцией, она является одной из непроизвольных функций организма.

Регуляция вегетативных центров ствола мозга вышерасположенными областями нервной системы. Сигналы из гипоталамуса и головного мозга могут влиять на активность почти всех центров ствола мозга, регулирующих вегетативные функции организма. В частности, стимуляция соответствующих областей заднего гипоталамуса может достаточно мощно влиять на активность центров продолговатого мозга, регулирующих сердечно-сосудистую систему, более чем вдвое увеличивая артериальное давление. Подобно этому другие центры гипоталамуса регулируют температуру тела, увеличивают или уменьшают слюноотделение и активность желудочно-кишечного тракта и вызывают опорожнение мочевого пузыря. Итак, вегетативные центры ствола мозга в определенной степени действуют как «передаточные станции» для контролирующих влияний, инициируемых высшими центрами мозга, особенно гипоталамуса.

В главах 59 и 60 указывалось также, что многие наши поведенческие реакции опосредуются через: (1) гипоталамус; (2) ретикулярные области ствола мозга; (3) вегетативную нервную систему. Некоторые высшие области головного мозга могут настолько сильно менять функции всей вегетативной нервной системы или ее частей, что развиваются разные заболевания и состояния, индуцируемые вегетативной нервной системой, например запор, язва желудка либо двенадцатиперстной кишки, тахикардия и даже сердечный приступ.

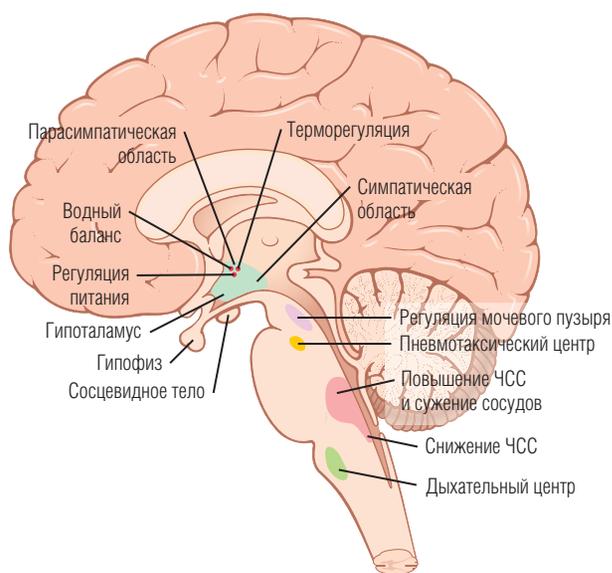


Рис. 61–5

Области регуляции вегетативных функций в стволе мозга и гипоталамусе. ЧСС — частота сердечных сокращений

ФАРМАКОЛОГИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Лекарства, действующие на адренергические эффекторные органы

Из предшествующего обсуждения ясно, что внутривенное введение норадреналина оказывает такое же влияние на организм, что и симпатическая стимуляция. В связи с этим норадреналин считают симпатомиметическим, или адренергическим, лекарственным средством. Адреналин и метоксалин также являются симпатомиметиками, но отличаются степенью стимуляции и длительностью действия. Норадреналин и адреналин действуют 1–2 мин, тогда как эффект других симпатомиметиков может длиться от 30 мин до 2 час. Важными лекарственными препаратами, избирательно стимулирующими адренорецепторы, являются фенилефрин (α -рецепторы), изопроterenол (β -рецепторы) и альбутерол (β_2 -рецепторы).

Препараты, вызывающие выделение норадреналина из нервных окончаний. Некоторые препараты не оказывают прямого влияния на адренергические эффекторные органы, но имеют непрямой симпатомиметический эффект. К таким препаратам относят *эфедрин*, *тирамин* и *амфетамин*. Эти веще-

ства вызывают выделение норадреналина из везикул в симпатических нервных окончаниях. Выделенный норадреналин, в свою очередь, вызывает симпатические эффекты.

Препараты, блокирующие адренергическую активность. Адренергическую активность можно блокировать различными препаратами.

1. *Нарушение процессов синтеза и накопления норадреналина в симпатических нервных окончаниях.* Наиболее известным лекарственным средством с таким эффектом является *резерпин*.
2. *Блокада выделения норадреналина из симпатических окончаний.* Такое действие оказывает *гуанетидин*.
3. *Блокада симпатических α -рецепторов.* Препараты *феноксибензамин* и *фентоламин* блокируют как α_1 -рецепторы, так и α_2 -рецепторы. Селективными α_1 -адреноблокаторами являются *празозин* и *теразозин*, *йохимбин* блокирует только α_2 -рецепторы.
4. *Блокада симпатических β -рецепторов.* *Пропранолол* — препарат, блокирующий и β_1 -рецепторы, и β_2 -рецепторы. *Метопролол*, *атенолол* и *небиволол* блокируют только β_1 -рецепторы.
5. *Блокада на уровне проведения импульсов через симпатические и парасимпатические ганглии*, например *гексаметонием*.

Лекарства, действующие на холинергические эффекторные органы

Парасимпатомиметические препараты. Ацетилхолин, введенный внутривенно, не вызывает точно таких же эффектов в организме, как парасимпатическая стимуляция, т.к. основная часть ацетилхолина разрушается ацетилхолинэстеразой крови и жидкостей тела прежде, чем он сможет достичь всех эффекторных органов. Однако ряд других препаратов, которые разрушаются не так быстро, могут вызывать типичные широко распространенные парасимпатические эффекты. Такие препараты называют *парасимпатомиметическими*, или *холинергическими*, препаратами. Обычно используют два парасимпатомиметических препарата — *пилокарпин* и *метахолин*. Они действуют непосредственно на мускариновые рецепторы.

Препараты, усиливающие парасимпатический эффект. Некоторые препараты не оказывают прямого воздействия на парасимпатические эффекторные органы, но усиливают эффекты естественно секретлируемого ацетилхолина в парасимпатических нервных окончаниях. Это те же препараты, которые обсуждали в **главе 7** как вещества, потенцирующие эффект ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, — *неостигмин*, *пиридостигмин* и *амбенонин*. Они тормозят активность ацетилхолинэстеразы, *предупреждая быстрое разрушение ацетилхолина*, выделяемого из парасимпатических окончаний. В результате количество ацетилхолина увеличивается с каждым последующим импульсом и усиливается степень его воздействия. Такие препараты называют *ингибиторами ацетилхолинэстеразы*.

Препараты, блокирующие холинергическое действие на эффекторные органы. *Атропин* и подобные ему

лекарства, например *гоматропин* и *скополамин*, *блокируют действие ацетилхолина на мускариновые рецепторы*. Эти средства, называемые *антимускариновыми препаратами*, не влияют на действие ацетилхолина через никотиновые рецепторы постганглионарных нейронов или скелетных мышц.

Лекарства, стимулирующие или блокирующие симпатические и парасимпатические постганглионарные нейроны

Препараты, стимулирующие постганглионарные нейроны обоих отделов вегетативной нервной системы. И парасимпатические, и симпатические преганглионарные нейроны в окончаниях своих аксонов секретируют ацетилхолин, который стимулирует постганглионарные нейроны. Более того, введенный в кровь ацетилхолин может стимулировать постганглионарные нейроны обоих отделов вегетативной нервной системы, одновременно вызывая и симпатические, и парасимпатические эффекты.

Никотин является другим средством, способным стимулировать постганглионарные нейроны так же, как ацетилхолин, поскольку все мембраны этих нейронов содержат *никотиновые рецепторы*. В связи с этим лекарственные средства, стимулирующие постганглионарные нейроны, называют *никотиновыми*. Другие препараты, например *метахолин*, действуют на никотиновые и мускариновые рецепторы, тогда как *пилокарпин* действует только на мускариновые рецепторы.

Никотин возбуждает и симпатические, и парасимпатические постганглионарные нейроны одновременно. В результате происходит сильное сужение сосудов органов брюшной полости и конечностей и одновременно развиваются парасимпатические эффекты, например увеличение активности желудочно-кишечного тракта.

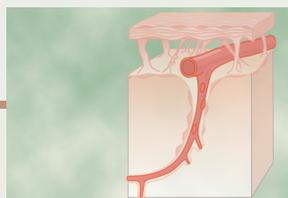
Ганглиоблокаторы. Лекарственными препаратами, блокирующими проведение возбуждения от преганглионарных нейронов симпатического и парасимпатического отделов к постганглионарным нейронам, являются *тетраэтиламмоний*, *гексаметоний* и *пентолиний*. Эти лекарства блокируют стимуляцию постганглионарных нейронов ацетилхолином и в симпатическом, и в парасимпатическом отделе одновременно.

Ганглиоблокаторы часто используют для блокады симпатической активности и редко — для блокады парасимпатической активности, т.к. их эффект, выключая симпатическую активность, обычно в значительной мере перекрывает эффект парасимпатической блокады. Ганглиоблокаторы быстро снижают артериальное давление, но не очень полезны клинически, поскольку их эффекты контролировать трудно.

Литература

- Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9:399, 1929.
 Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 25:317, 2004.

- DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 61:556, 2013.
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 56:331, 2004.
- Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res* 114:1815, 2014.
- Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation* 119:139, 2009.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Bochorishvili G, et al. C1 neurons: the body's EMTs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305:R187, 2013.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 285(23):17271, 2010.
- Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 89:535, 2009.
- Lohmeier TE, Iliescu R. Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation. *J Appl Physiol* 113:1652, 2012.
- Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 113:739, 2013.
- Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 90:513, 2010.
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 114:1804, 2014.
- Taylor EW, Jordan D, Coote JH. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 79:855, 1999.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.



Мозговой кровоток, спинномозговая жидкость и метаболизм головного мозга

До сих пор мы обсуждали функции головного мозга независимо от его кровотока, метаболизма и состава внутримозговых жидкостей, однако патологические изменения любого из перечисленных аспектов могут серьезно нарушить функции головного мозга. Например, полное прекращение кровотока в головном мозге в течение 5–10 сек ведет к потере сознания в связи с недостаточной доставкой кислорода к клеткам мозга. Патологические изменения состава и давления спинномозговой жидкости также могут, хотя и не так быстро, привести к серьезным последствиям для функций мозга.

МОЗГОВОЙ КРОВОТОК

Мозговой кровоток обеспечивают четыре крупные артерии — две сонные и две позвоночные артерии, которые объединяются и формируют в основании мозга *виллизиев круг*. Артерии, отходящие от виллизиева круга, распространяются по поверхности мозга и дают начало пиальным артериям, которые разветвляются на более мелкие сосуды — *пенетрирующие артерии* и *артериолы* (рис. 62–1). Пенетрирующие сосуды отделяются от ткани мозга расширением подпаутинного пространства, называемым *пространством Вирхова–Робина*, и проникают в ткань мозга, давая начало внутримозговым артериолам. Последние разветвляются на капилляры, где происходит обмен между кровью и тканью кислородом, двуокисью углерода, питательными веществами и метаболитами.

РЕГУЛЯЦИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Нормальный мозговой кровоток у взрослого человека в среднем равен 50–65 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин. Кровоток всего мозга составляет

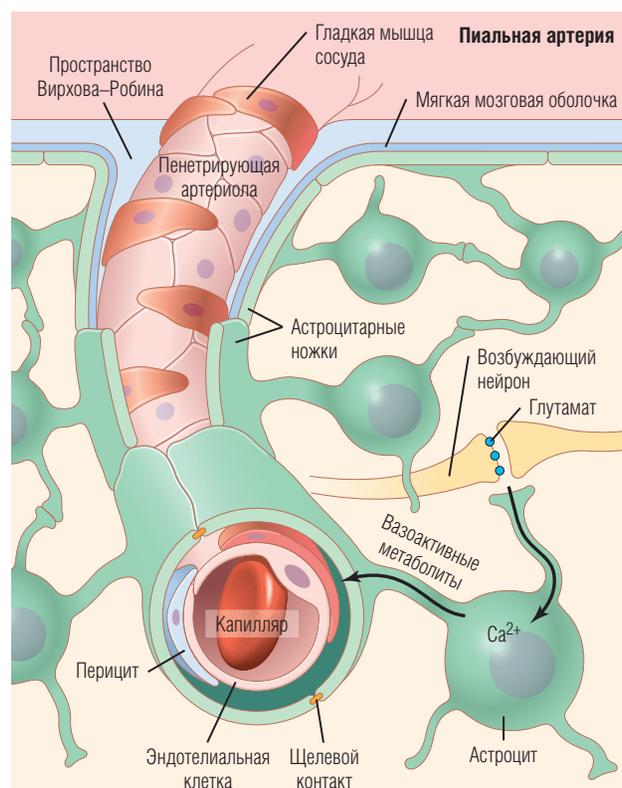


Рис. 62–1

Строение мозговых кровеносных сосудов и предполагаемый механизм регуляции кровотока астроцитами (стрелки). Пиальные артерии лежат на пограничной глиальной мембране, а пенетрирующие артериолы окружены астроцитарными ножками. Обратите внимание, что астроциты также имеют тонкие отростки, которые тесно связаны с синапсами

750–900 мл/мин. Таким образом, головной мозг, на который приходится около 2% массы тела, получает 15% сердечного выброса в покое.

Как в большинстве других тканей, мозговой кровоток тесно связан с метаболизмом. Полагают, что в регуляции мозгового кровотока важ-

ную роль играют несколько метаболических факторов: (1) концентрация двуокиси углерода; (2) концентрация ионов водорода (H^+); (3) концентрация кислорода; (4) вещества, выделяемые из *астроцитов* — специализированных клеток, которые предположительно обеспечивают связь между нейрональной активностью и регуляцией локального кровотока.

Избыток двуокиси углерода или ионов водорода увеличивает мозговой кровоток. Увеличение концентрации двуокиси углерода в артериальной крови, снабжающей мозг, значительно повышает мозговой кровоток. На рис. 62–2 показано, что увеличение парциального давления двуокиси углерода в артериальной крови на 70% повышает мозговой кровоток примерно в 2 раза.

Увеличение мозгового кровотока под действием двуокиси углерода, как полагают, связано с соединением ее в жидкостях тела с водой, в результате образуется угольная кислота, диссоциирующая с формированием иона водорода. Затем ионы водорода вызывают почти пропорциональное их концентрации расширение мозговых сосудов, что сопровождается увеличением кровотока вплоть до его максимальных значений, вдвое превышающих норму.

Вещества, увеличивающие кислотность ткани мозга и, следовательно, концентрацию ионов водорода, также будут повышать мозговой кровоток. К таким веществам относят молочную кислоту, пировиноградную кислоту и любое другое кислое вещество, образующееся в процессе тканевого метаболизма.

Значение регуляции мозгового кровотока двуокисью углерода и ионами водорода. Увеличение концентрации ионов водорода значительно угнетает нейрональную активность, поэтому важно, что повышенная кислотность приводит к увеличению кровотока, способствующего вымыванию ионов

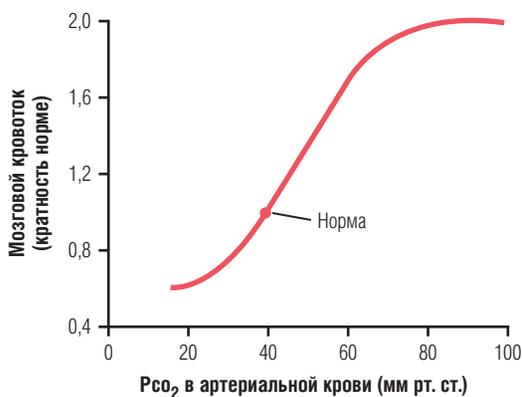


Рис. 62–2

Связь между парциальным давлением двуокиси углерода (P_{CO_2}) в артериальной крови и мозговым кровотоком

водорода, двуокиси углерода и других кислотообразующих субстанций из ткани мозга. Вымывание двуокиси углерода способствует снижению количества угольной кислоты в тканях, что наряду с вымыванием других кислот возвращает концентрацию ионов водорода к нормальному уровню. Таким образом поддерживаются постоянная концентрация ионов водорода в мозговых жидкостях и нормальный уровень нейрональной активности.

Дефицит кислорода как регулятор мозгового кровотока.

За исключением периодов высокой активности мозга, скорость утилизации кислорода тканью мозга остается в узких границах: 3,5 ($\pm 0,2$) мл кислорода на 100 г ткани мозга в 1 мин. Если кровоток становится недостаточным для снабжения мозга необходимым количеством кислорода, происходит немедленное расширение сосудов, что возвращает мозговой кровоток и доставку кислорода в ткань мозга практически к нормальному уровню. Итак, в ткани мозга действует такой же механизм регуляции местного кровотока, как в коронарных сосудах, скелетных мышцах и в большинстве других областей сосудистой системы организма.

Экспериментально показано, что при падении парциального давления кислорода в ткани мозга ниже 30 мм рт. ст. (норма 35–40 мм рт. ст.) мозговой кровоток немедленно возрастает. Это важный фактор, т.к. при более низких значениях этого давления, особенно ниже 20 мм рт. ст., функция мозга нарушается, и может развиться кома. Таким образом, кислородный механизм местной регуляции мозгового кровотока является очень важным механизмом, защищающим от снижения нейрональной активности мозга и, следовательно, нарушения умственной деятельности.

Вещества, выделяемые из астроцитов, регулируют мозговой кровоток.

Появляется все больше данных о наличии тесной связи между нейрональной активностью и мозговым кровотоком, отчасти относительно веществ, выделяемых из *астроцитов* (нейроглиальных клеток, имеющих отростки), окружающих кровеносные сосуды центральной нервной системы. Астроциты представляют собой клетки звездчатой формы, которые выполняют опорную и защитную функции в отношении нейронов, а также обеспечивают их питанием. Отростки астроцитов контактируют с нейронами и окружающими кровеносными сосудами, обеспечивая *нейроваскулярную коммуникацию*.

Астроциты серого вещества (*протоплазматические астроциты*) «выпускают» крупные отростки, называемые *ножками*, которые тесно прилегают к сосудистой стенке, а также тонкие отростки, которые охватывают большинство синапсов (см. рис. 62–1).

Экспериментальные исследования показали, что электрическая стимуляция возбуждающих

глутаматергических нейронов ведет к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) в астроцитарных ножках и расширению рядом расположенных артериол. Дополнительные исследования дали основания полагать, что вазодилатация опосредуется некоторыми вазоактивными метаболитами, высвобождаемыми из астроцитов. Какие это метаболиты, не ясно, но считают, что для локального расширения сосудов важны оксид азота, метаболиты арахидоновой кислоты, ионы калия (K^+), аденозин и другие вещества, синтезируемые астроцитами в ответ на стимуляцию возбуждающих нейронов.

Измерение мозгового кровотока и влияние активности мозга на кровоток. Разработан метод одновременной регистрации кровотока у человека во многих (вплоть до 256) изолированных сегментах коры полушарий большого мозга. Для регистрации кровотока в данных сегментах в сонную артерию вводят радиоактивное вещество, например ксенон, затем по мере прохождения его через ткань мозга регистрируют радиоактивность каждого сегмента коры. С этой целью над поверхностью коры ставят 256 миниатюрных детекторов радиоактивного излучения. Скорость нарастания и убывания радиоактивности в каждом тканевом сегменте является непосредственной мерой скорости кровотока в соответствующем сегменте.

С помощью этого метода стало ясно, что кровоток в каждом отдельном сегменте мозга в течение нескольких секунд изменяется в диапазоне от 100 до 150% в ответ на локальные изменения нейрональной активности. Например, простое сжатие кисти в кулак вызывает немедленное увеличение кровотока в моторной зоне противоположной стороны головного мозга. Чтение книги тоже увеличивает кровоток, особенно в зрительных областях затылочной доли и в областях восприятия речи височной доли. Этот метод измерения кровотока также можно использовать для локализации источника эпилептических приступов, т.к. локальный мозговой кровоток резко и значительно возрастает в фокусной точке каждого приступа.

Иллюстрацией влияния локальной нейрональной активности на мозговой кровоток является **рис. 62–3**, на котором показано типичное увели-

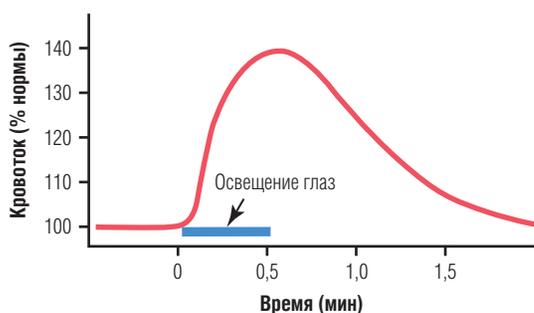


Рис. 62–3

Увеличение кровотока в затылочных регионах мозга кошки при освещении ее глаз интенсивным светом в течение 30 сек

чение кровотока в затылочных регионах мозга кошки при освещении ее глаз интенсивным светом в течение 30 сек.

Кровоток и нейрональную активность в разных регионах головного мозга можно косвенно оценить с помощью функциональной *магнитно-резонансной томографии* (МРТ). Метод основан на наблюдении, что богатый кислородом гемоглобин (*оксигемоглобин*) и бедный кислородом гемоглобин (*дезоксигемоглобин*) в магнитном поле ведут себя по-разному. Дезоксигемоглобин является парамагнитной молекулой (т.е. притягивается к внешнему магнитному полю), тогда как оксигемоглобин — диамагнитная молекула (т.е. отталкивается от внешнего магнитного поля).

Присутствие дезоксигемоглобина в просвете кровеносного сосуда вызывает различные сигналы от сосуда и окружающих его тканей, которые и измеряют при функциональной МРТ. *Сигналы, обусловленные уровнем кислорода в крови* (blood oxygen level-dependent, BOLD), зависят от общего количества дезоксигемоглобина в *вокселе* (специфическом трехмерном пространстве) ткани головного мозга. Количество дезоксигемоглобина, в свою очередь, определяется скоростью кровотока, объемом крови и скоростью потребления кислорода в конкретном вокселе ткани мозга. Хотя сигнал BOLD при функциональной МРТ дает косвенную оценку местного кровотока, этот метод можно использовать для создания карт, позволяющих определять, какие отделы головного мозга активируются во время определенного ментального процесса.

Для получения более точных количественных данных о региональном кровотоке можно использовать неинвазивный метод МРТ, называемый *методом мечением артериальных спинов* (arterial spin labeling, ASL). В этом случае пациенту не нужно вводить контрастное вещество.

Методы BOLD и ASL можно использовать в комплексе для одновременного изучения регионарного мозгового кровотока и нейрональной функции.

Ауторегуляция мозгового кровотока защищает головной мозг от колебаний артериального давления. В процессе нормальной ежедневной активности артериальное давление может колебаться в широких пределах, поднимаясь до высоких значений во время состояния возбуждения или напряженной физической активности и падая до низких уровней во время сна. При изменениях артериального давления в пределах от 60 до 140 мм рт. ст. мозговой кровоток очень хорошо саморегулируется. Это значит, что среднее артериальное давление может резко снижаться до 60 мм рт. ст. или подниматься до 140 мм рт. ст. без значительного изменения мозгового кровотока. Более того, у людей с гипертонией ауторегуляция мозгового кровотока осуществляется даже при подъеме среднего артериального давления до 160–180 мм рт. ст. На **рис. 62–4** показано состояние мозгового кровотока у людей с нормальным давлением и у пациентов с гипертонией и гипотонией. Видно постоянство мозгового кровотока при изменениях среднего артериального давления в преде-

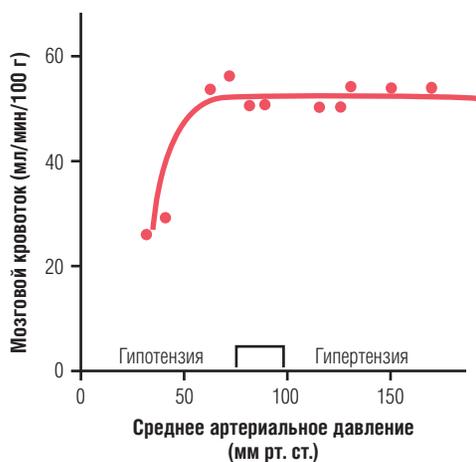


Рис. 62–4

Влияние разных уровней среднего артериального давления в диапазоне от гипотензивных до гипертензивных значений на мозговой кровоток у разных людей [Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39:183, 1959]

лах от 60 до 180 мм рт. ст. Однако после падения артериального давления ниже 60 мм рт. ст. мозговой кровоток значительно снижается.

Роль симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции мозгового кровотока. Система мозгового кровообращения имеет мощную симпатическую иннервацию, исходящую из верхнего шейного симпатического ганглия, расположенного в области шеи, откуда симпатические нервные волокна входят в мозг вместе с мозговыми артериями. Такая иннервация снабжает и большие мозговые артерии, и артерии, проникающие в вещество мозга. Однако перерезка симпатических нервов либо их стимуляция от слабой до умеренной степени обычно ведет лишь к незначительному изменению мозгового кровотока, т.к. механизм ауторегуляции кровотока может перекрывать нервные влияния.

Если среднее артериальное давление резко возрастает до исключительно высокого уровня, например во время активной мышечной работы или при других состояниях, которые сопровождаются чрезмерной активностью системы кровообращения, симпатический отдел вегетативной нервной системы в норме сужает мозговые артерии крупного и среднего размера в достаточной степени, чтобы предупредить распространение высокого давления до более мелких кровеносных сосудов мозга. Это важно для предупреждения кровоизлияния в мозг, т.е. инсульта.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Как практически во всех тканях организма, максимальное количество капилляров в мозге сконцентрировано в области самых высоких метаболических потребностей. В целом интенсивность метаболизма в сером веществе мозга, где рас-

положены тела нервных клеток, примерно в 4 раза выше, чем в белом веществе; следовательно, количество капилляров и скорость кровотока в сером веществе также примерно в 4 раза выше.

Важной характеристикой большинства мозговых капилляров является их очень низкая проницаемость (гораздо ниже проницаемости капилляров любой другой ткани тела). Одна из причин этого феномена — наличие астроцитарных ножек, покрывающих капилляры со всех сторон. Эти ножки представляют собой небольшие выросты астроцитов, примыкающие к поверхности капилляров и обеспечивающие механическую защиту капилляров от перерастяжения при высоком внутрикапиллярном давлении крови.

У людей с высоким уровнем кровяного давления стенки артериол, идущих к капиллярам, сильно утолщаются. В результате эти артериолы постоянно значительно сужены, что предупреждает передачу высокого давления к капиллярам. Далее мы увидим, что каждый раз, когда системы предупреждения трансудации жидкости в мозг разрушаются, развивается тяжелый отек головного мозга, что быстро приводит к коме и смерти.

Инсульт

Почти у всех пожилых людей отмечается блокада некоторых небольших артерий мозга, а у 10% людей степень блокады становится достаточно высокой, что приводит к серьезному нарушению функций головного мозга — *инсульту*.

Большинство инсультов ассоциируется с наличием в одной или нескольких артериях, питающих головной мозг, атеросклеротических бляшек. Эти бляшки могут активировать механизм свертывания крови, в результате формируется тромб, блокирующий кровоток в артерии, что ведет к острому нарушению функций головного мозга в определенной области.

Примерно у 25% людей, у которых развивается инсульт, высокое кровяное давление приводит к разрыву одного из кровеносных сосудов. В связи с этим происходит кровоизлияние, сдавливающее окружающую ткань мозга и нарушающее ее функции.

Неврологические проявления инсульта определяются пораженной мозговой областью. Один из наиболее распространенных типов инсульта связан с блокадой *средней мозговой артерии*, которая снабжает среднюю часть одного из полушарий мозга. Например, если средняя мозговая артерия блокируется с левой стороны мозга, у человека, вероятно, разовьется полная деменция из-за потери функции области понимания речи (области Вернике) в левом полушарии большого мозга. Больной также не сможет произносить слова из-за потери области Брока, ответственной за формирование слов. Кроме того, потеря функций областей левого полушария, обеспечивающих нервный контроль двигательной активности, может привести к развитию спастического

паралича большинства мышц на противоположной стороне тела.

Подобным образом блокада *задней мозговой артерии* вызовет инфаркт ткани мозга затылочного полюса полушария на стороне блокады, что приведет к потере зрения в обоих глазах (в половинах сетчатки, соответствующих пораженной инсультом стороне). Особенно опасны инсульты, вовлекающие кровоснабжение среднего мозга, поскольку в этом случае может блокироваться нервное проведение в большинстве путей между головным и спинным мозгом, что ведет к нарушению как сенсорных, так и моторных функций.

СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ

Вся полость черепа, в которую заключены головной и спинной мозг, имеет емкость, равную примерно 1600–1700 мл. Около 150 мл этой емкости занято *спинномозговой жидкостью*, остальная часть — головным и спинным мозгом. Эта жидкость, как показано на **рис. 62–5**, заполняет *желудочки головного мозга, цистерны вокруг наружной поверхности головного мозга и подпаутинное пространство вокруг головного и спинного мозга*. Все эти полости соединены друг с другом, и давление жидкости поддерживается на удивительно постоянном уровне.

ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Основной функцией спинномозговой жидкости является защита головного мозга внутри его твердого свода. Ткань мозга и спинномозговая

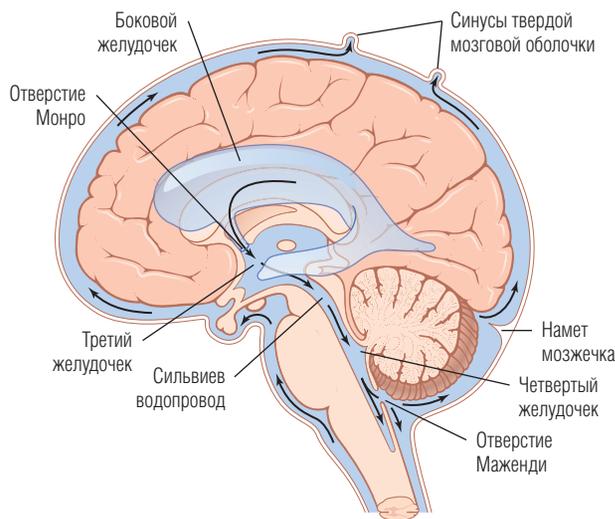


Рис. 62–5

Стрелками показан путь спинномозговой жидкости от сосудистых сплетений боковых желудочков к ворсинкам паутинной оболочки, выступающим в синусы твердой мозговой оболочки

жидкость имеют примерно одинаковый удельный вес (разница лишь около 4%), головной мозг буквально плавает в этой жидкости. Следовательно, не очень сильный удар по голове ведет к движению всего мозга одновременно с черепом без деформации какого-либо отдельного участка мозга при ударе.

Повреждение головного мозга со стороны удара и повреждение от противоудара.

Если удар по голове очень сильный, возможно повреждение мозга не только на той стороне головы, куда был нанесен удар (*повреждение со стороны удара*), но и с противоположной стороны (*повреждение от противоудара*). После удара по голове внутричерепная жидкость со стороны удара движется вместе с черепом и из-за ее несжимаемости одновременно с черепом толкает мозг. В связи с инерцией мозга на стороне, противоположной удару, внезапное движение всего черепа моментально ведет к его «отрыву» от мозга, что на мгновение создает вакуумное пространство под сводом черепа в области, противоположной удару. Затем, когда череп больше не ускоряется, вакуум внезапно исчезает, и головной мозг ударяется о внутреннюю поверхность черепа. Частой локализацией повреждений и *контузий* (ушибов) после сильного удара по голове, например у боксеров, являются полюса и нижние поверхности лобной и височной долей, где мозг контактирует с костными выступами основания черепа.

Повреждения со стороны удара и повреждения от противоудара возможны также в связи с толчковым движением головы при резком ускорении либо торможении, т.е. в отсутствие физического удара. В этих случаях головной мозг сначала ударяется о череп со стороны действия ударной силы, вызывая повреждение со стороны удара, а затем отскакивает от противоположной стороны, что ведет к повреждению от противоудара. Такие повреждения, как полагают, происходят, например, при синдроме «укачанного младенца» или в автомобильных авариях.

ОБРАЗОВАНИЕ, ДВИЖЕНИЕ И АБСОРБЦИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Спинномозговая жидкость образуется со скоростью около 500 мл/сут, что в 3–4 раза больше общего объема всей спинномозговой жидкости. Примерно 2/3 этой жидкости или более образуется в результате *секреции сосудистыми (хориоидальными) сплетениями* четырех желудочков, главным образом двух боковых желудочков.

Дополнительно небольшое количество жидкости секретируют эпендимальные поверхности всех желудочков и арахноидальные мембраны. Небольшое количество жидкости поступает из головного мозга по периваскулярным пространствам, окружающим кровеносные сосуды, проходящие в ткань мозга.

На рис. 62–5 стрелками показаны основные каналы тока жидкости от *сосудистых сплетений* через систему спинномозговой жидкости. Секретируемая в *боковых желудочках* жидкость сначала попадает в *третий желудочек*, затем, приняв из него дополнительно незначительное количество жидкости, течет вниз вдоль *силвиева водопровода* в *четвертый желудочек*, где принимает еще незначительное количество жидкости. Наконец, жидкость из четвертого желудочка через три маленьких отверстия (два *боковых отверстия Лушка* и *срединное отверстие Маженди*) попадает в *мозжечково-мозговую цистерну* (большую *цистерну*) — заполненное жидкостью пространство, лежащее позади продолговатого мозга и под мозжечком.

Мозжечково-мозговая цистерна сообщается с *подпаутинным пространством*, которое окружает весь головной и спинной мозг. Почти вся спинномозговая жидкость из большой цистерны течет вверх через подпаутинное пространство. Отсюда жидкость вытекает через многочисленные *ворсинки паутинной оболочки*, которые выступают в большой сагиттальный венозный синус и другие венозные синусы. Таким образом, любой избыток жидкости выходит в венозную кровь через поры этих ворсинок.

Секреция спинномозговой жидкости сосудистым сплетением. *Сосудистое сплетение*, часть которого показана на рис. 62–6, представляет собой похожее на цветную капусту разрастание кровеносных сосудов, покрытое тонким слоем эпителиальных клеток. Это сплетение выступает в височный рог каждого бокового желудочка, заднюю часть третьего желудочка и крышу четвертого желудочка. Секреция спинномозговой жидкости сосудистым сплетением в желудочки зависит в основном от активного транспорта ионов натрия (Na^+) через эпителиальные клетки, которые покрывают сосудистое сплетение снаружи. Положительные ионы натрия «тянут» за собой большое количество отрицательных ионов хлора (Cl^-). Оба иона увеличивают осмотическую активность спинномозговой жидкости, что почти немедленно вызывает перемещение воды через мембрану путем осмоса, обеспечивая продолжение секреции спинномозговой жидкости.

Менее значимые транспортные процессы перемещают в спинномозговую жидкость небольшое количество глюкозы, а из спинномозговой жидкости в капилляры — ионы калия и ионы гидрокарбоната (HCO_3^-). В результате в спинномозговой жидкости осмотическое давление и концентрация ионов натрия примерно такие же, как в плазме крови, но в спинномозговой жидкости больше ионов хлора (на $\approx 15\%$), а ионов калия и глюкозы меньше (на ≈ 40 и $\approx 30\%$ соответственно).

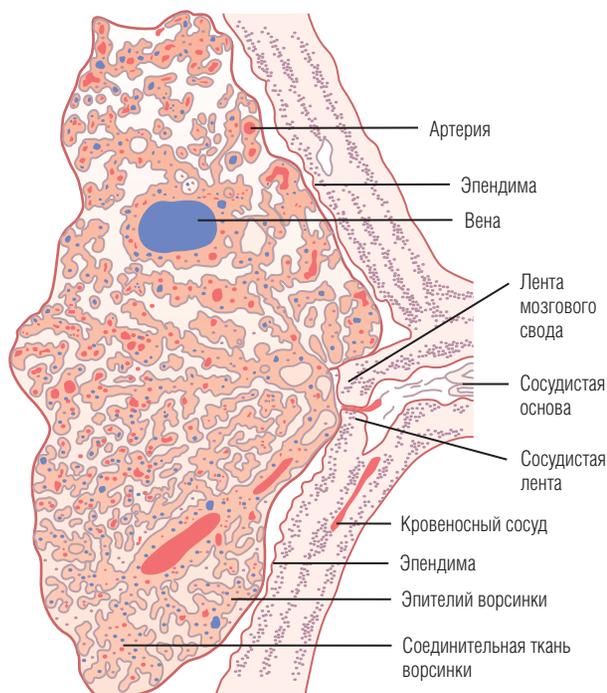


Рис. 62–6

Сосудистое сплетение бокового желудочка

Всасывание спинномозговой жидкости через ворсинки паутинной оболочки. Ворсинки *паутинной оболочки* представляют собой микроскопические пальцеобразные выросты, направленные внутрь и проходящие в венозные синусы через их стенки. Конгломераты ворсинок формируют выступающие в синусы макроскопические структуры, называемые *грануляциями паутинной оболочки*. С помощью электронного микроскопа установлено, что непосредственно через тела эндотелиальных клеток, покрывающих ворсинки паутинной оболочки, проходят везикулярные каналы, достаточно большие для относительно свободного тока в венозную кровь (1) спинномозговой жидкости, (2) растворенных белковых молекул, (3) даже таких больших частиц, как эритроциты и лейкоциты.

Периваскулярные пространства и спинномозговая жидкость. Большие мозговые артерии и вены лежат на поверхности головного мозга, но их ветви проникают внутрь, увлекая за собой слой *мягкой мозговой оболочки*, покрывающей головной мозг (рис. 62–7). Мягкая мозговая оболочка свободно связана с сосудами, между ней и каждым сосудом есть пространство, которое называют *периваскулярным пространством*. Эти пространства следуют за артериями и венами в мозг и проходят внутрь ткани мозга так же далеко, как артериолы и венулы.

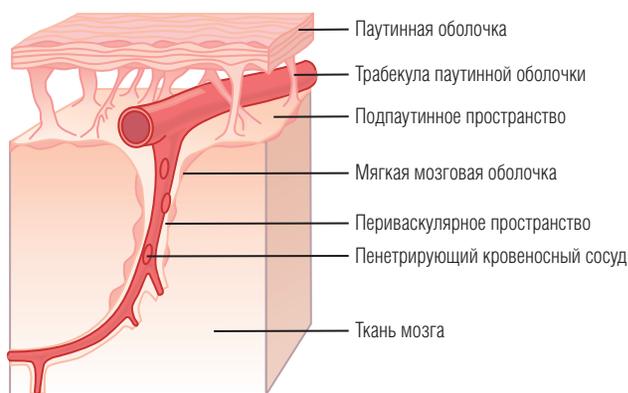


Рис. 62–7

Дренаж периваскулярного пространства в подпаутинное пространство [Ranson SW, Clark SL. *Anatomy of the Nervous System*. Philadelphia: WB Saunders, 1959]

Лимфатическая функция периваскулярных пространств.

Как и везде в теле, небольшое количество белков утекает из кровеносных капилляров в интерстициальные пространства головного мозга. Поскольку в ткани мозга нет истинных лимфатических сосудов, белки покидают эту ткань, оттекая с жидкостью через периваскулярные пространства в подпаутинное пространство. Попавшие в подпаутинное пространство белки текут со спинномозговой жидкостью и всасываются через ворсинки паутинной оболочки в большие мозговые вены. Таким образом, периваскулярные пространства представляют собой специализированную лимфатическую систему головного мозга.

Помимо транспорта жидкости и белков, периваскулярные пространства удаляют из головного мозга посторонние твердые частицы. Например, при любом инфекционном поражении мозга погибшие лейкоциты и компоненты погибших микроорганизмов удаляются через периваскулярные пространства.

Давление спинномозговой жидкости

Нормальное давление спинномозговой жидкости, когда человек находится в горизонтальном положении, в среднем составляет 130 мм вод. ст. (10 мм рт. ст.), хотя может снижаться вплоть до 65 мм или подниматься до 195 мм вод. ст. даже у здорового человека.

Регуляция давления спинномозговой жидкости ворсинками паутинной оболочки. Скорость образования спинномозговой жидкости в норме практически постоянна, поэтому ее изменение редко является фактором, регулирующим давление. Напротив, ворсинки паутинной оболочки функционируют подобно клапанам, которые позволяют спинномозговой жидкости и ее содержимому легко течь в кровь венозных синусов, в то же время не позволяя крови течь в противоположном направ-

лении. В норме такая функция ворсинок дает возможность спинномозговой жидкости течь в кровь, когда давление спинномозговой жидкости примерно на 1,5 мм рт. ст. выше, чем давление крови в венозных синусах. В нормальных условиях давление спинномозговой жидкости почти никогда не превышает давление в венозных синусах более чем на несколько миллиметров ртутного столба. В патологических условиях ворсинки паутинной оболочки могут блокироваться фиброзной тканью, большими твердыми частицами и клетками крови, попадающими в спинномозговую жидкость, что может привести к повышению давления спинномозговой жидкости.

Высокое давление спинномозговой жидкости при патологических состояниях. Часто на фоне массивной опухоли головного мозга давление спинномозговой жидкости поднимается вследствие снижения ее реабсорбции. В результате давление спинномозговой жидкости может подняться до 500 мм вод. ст. (37 мм рт. ст.), или почти в 4 раза выше нормы.

Давление спинномозговой жидкости значительно поднимается при кровоизлиянии и инфекционном поражении свода черепа. В обоих случаях в спинномозговой жидкости внезапно появляется много эритроцитов и лейкоцитов, что может вызвать блокаду небольших каналов всасывания в ворсинках паутинной оболочки. При этом давление спинномозговой жидкости поднимается иногда до 400–600 мм вод. ст.

Некоторые младенцы уже рождаются с повышенным давлением спинномозговой жидкости. Причинами могут быть патологически высокое сопротивление реабсорбции жидкости через ворсинки паутинной оболочки, слишком малое количество ворсинок и нарушение их абсорбционных свойств. Это явление обсуждается далее в связи с гидроцефалией.

Измерение давления спинномозговой жидкости. Давление спинномозговой жидкости обычно измеряют следующим образом. Человек лежит на боку, чтобы давление в спинномозговом канале было равно давлению в своде черепа. Затем в поясничный отдел спинномозгового канала ниже конца спинного мозга вводят специальную иглу, соединенную с вертикальной стеклянной трубкой с открытым верхним концом. Спинномозговая жидкость поднимается по трубке. Если жидкость поднимается на 136 мм выше уровня иглы, значит давление равно 136 мм вод. ст., или примерно 10 мм рт. ст. (после деления полученного значения на 13,6, т.е. на удельный вес ртути).

Блокада тока спинномозговой жидкости. Гидроцефалия — это избыток жидкости в своде черепа. Такое состояние часто подразделяют на открытую гидроцефалию и закрытую (окклюзионную) гидроцефалию. При открытой гидроцефалии жидкость легко течет из желудочковой системы в подпаутинное пространство, тогда как при закрытой гидроцефалии отток жидкости из одного или нескольких желудочков блокирован.

Закрытая гидроцефалия обычно связана с блокадой силвиева водопровода в результате его атрезии (закрытия) до рождения у младенцев

или перекрытия опухолью мозга в любом возрасте. По мере образования жидкости сосудистыми сплетениями в двух боковых и третьем желудочках объемы этих трех желудочков значительно увеличиваются. При этом головной мозг сдавливается и превращается в тонкий слой мозговой ткани, прижатой к черепу. У новорожденных повышенное давление вызывает также увеличение размера головы, поскольку кости черепа еще не соединились.

Открытая гидроцефалия обычно связана с *блокадой жидкости в подпаутинных пространствах* вокруг области основания мозга или *блокадой ворсинок паутинной оболочки*, где в норме жидкость всасывается в венозные синусы. Следовательно, жидкость скапливается как снаружи мозга, так и внутри желудочков (в меньшей степени). Это в любом возрасте ведет к повреждению головного мозга, а у младенцев, у которых череп еще мягкий и может растягиваться, скопление жидкости вызывает также чрезмерное увеличение головы. Для лечения многих типов гидроцефалии используют хирургическое шунтирование с помощью силиконовой трубки, соединяющей один из мозговых желудочков с брюшной полостью, где избыток жидкости может всасываться в кровь.

Барьеры между кровью и спинномозговой жидкостью и между кровью и тканью головного мозга

Уже упоминалось, что концентрации некоторых важных компонентов спинномозговой жидкости отличаются от концентраций этих компонентов во внеклеточной жидкости других участков тела. Более того, многие крупные молекулы почти не проходят из крови в спинномозговую жидкость или в ткань головного мозга, хотя эти же вещества легко проходят в обычные внутритканевые жидкости тела. В связи с этим говорят о существовании *между кровью и спинномозговой жидкостью* и *между кровью и тканью головного мозга барьеров*, которые называют *гематоэнцефалическими барьерами*.

Барьеры существуют и на уровне сосудистых сплетений, и на уровне мембран тканевых капилляров практически во всех областях паренхимы мозга, кроме *некоторых областей гипоталамуса, шишковидной железы и области самого заднего поля ромбовидной ямки (area postrema)*, где вещества очень легко диффундируют в тканевые пространства. Легкость диффузии в этих областях очень важна, поскольку здесь расположены сенсорные рецепторы, реагирующие на специфические изменения в жидкостях тела, например изменения осмоляльности и концентрации глюкозы, а также рецепторы для пептидных гормонов, регулирующих жажду, например для ангиотензина II.

Гематоэнцефалический барьер имеет специфические транспортные молекулы, которые облегчают транспорт гормонов, например лептина, из крови в гипоталамус, где они связываются со специфическими рецепторами, регулируя другие функции, например аппетит и активность

симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В целом барьеры между кровью и спинномозговой жидкостью, а также между кровью и тканью мозга высокопроницаемы для воды, двуокиси углерода, кислорода и большинства жирорастворимых веществ, таких как алкоголь или анестетики. Барьеры слабопроницаемы для электролитов, таких как натрий, хлор и калий, и почти полностью непроницаемы для белков плазмы и большинства нерастворимых в жирах крупных органических молекул. Следовательно, гематоэнцефалические барьеры часто делают невозможным достижение эффективных концентраций лекарственных веществ, например белковых антител и нерастворимых в жирах лекарственных препаратов, в спинномозговой жидкости или паренхиме мозга.

Причиной низкой проницаемости гематоэнцефалических барьеров является способ соединения эндотелиальных клеток тканевых капилляров головного мозга. Они связаны *плотными контактами*, т.е. мембраны прилежащих эндотелиальных клеток лежат плотно друг к другу, без широких щелей между ними, что характерно для большинства других капилляров тела.

Отек головного мозга

Одним из наиболее серьезных осложнений, развивающихся в результате нарушений динамики мозговой жидкости, является *отек головного мозга*. Поскольку головной мозг заключен в плотный свод черепа, избыток жидкости при отеке сдавливает кровеносные сосуды, часто вызывая серьезное снижение кровотока и гибель ткани мозга. Обычно причиной отека головного мозга бывает значительное повышение давления в капиллярах или повреждение стенки капилляров, ведущее к утечке жидкости. Нередко причиной служит *сотрясение головного мозга* после удара по голове, когда ткань мозга и капилляры травмируются и жидкость из капилляров выходит в ткани.

Отек головного мозга часто инициирует формирование двух порочных кругов на основе механизма положительной обратной связи: (1) сжатие сосудистой сети снижает кровоток и ведет к ишемии головного мозга. Ишемия, в свою очередь, вызывает расширение артериол, тем самым дополнительно увеличивая давление в капиллярах. Повышение давления ведет к увеличению количества отечной жидкости, в результате отек прогрессирует; (2) снижение мозгового кровотока уменьшает доставку кислорода, что повышает проницаемость капилляров, способствуя дальнейшей утечке жидкости. Дефицит кислорода выключает и натриевые каналы клеток нервной ткани, что ведет к внутриклеточному отеку.

Сразу после формирования этих порочных кругов необходимы интенсивные медицинские мероприятия для предупреждения повреждения ткани мозга. Одним из них является внутривенное введение концентрированного раствора осмотически активного вещества, например раствора маннитола. Это выводит жидкость из ткани

мозга путем осмоса и разрывает порочные круги. Другое вмешательство — быстрое удаление жидкости из боковых желудочков головного мозга посредством их пункции с помощью иглы, что снижает внутримозговое давление.

МЕТАБОЛИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Как и другие ткани, мозг нуждается в кислороде и питательных веществах для обеспечения своих метаболических потребностей. Однако существует ряд особенностей метаболизма головного мозга, на которые следует обратить внимание.

Интенсивность общего метаболизма головного мозга и метаболизма нейронов. В состоянии бодрствующего покоя на долю метаболизма головного мозга приходится примерно 15% общего метаболизма организма, хотя масса мозга составляет только 2% общей массы тела. Следовательно, в покое метаболизм головного мозга на единицу массы ткани примерно в 7,5 раза превышает средние значения метаболизма в тканях, не относящихся к нервной системе.

Метаболизм головного мозга в основном связан с нейронами, а не с глиальной поддерживающей тканью. При этом главными потребителями энергии в нейронах являются мембранные ионные каналы, транспортирующие ионы натрия и кальция из клеток наружу, а ионы калия — внутрь. Каждый раз, когда нейрон проводит потенциал действия, эти ионы движутся через мембраны, увеличивая потребность в дополнительном транспорте для восстановления градиента концентраций ионов по обе стороны мембраны. Таким образом, при высокой активности мозга метаболизм нервной ткани может возрастать на 100–150%.

Особая потребность головного мозга в кислороде. Большинство тканей тела могут существовать без кислорода в течение нескольких минут, а некоторые — даже до 30 мин. В это время клетки тканей получают энергию за счет анаэробного пути метаболизма, что означает высвобождение энергии путем частичного распада глюкозы и гликогена, но без связывания их с кислородом. Этот путь доставки энергии сопряжен с расходом громадных количеств глюкозы и гликогена. Тем не менее анаэробный путь метаболизма действительно поддерживает жизнь тканей.

Однако анаэробный путь метаболизма не способен обеспечить головной мозг достаточным количеством энергии. Одной из причин этого является высокая интенсивность метаболизма нейронов, поэтому основная часть нейрональной активности зависит от постоянной доставки кислорода кровью. Эти факты позволяют понять, почему при внезапном прекращении мозгового кровотока или полном отсутствии кис-

лорода в крови бессознательное состояние может развиваться в течение 5–10 сек.

В нормальных условиях энергетические нужды головного мозга обеспечивает в основном глюкоза. В нормальных условиях почти всю энергию, которую используют клетки мозга, обеспечивает глюкоза, доставляемая кровью. Как и кислород, глюкоза должна поступать постоянно: в любой момент в нейронах должен быть доступен двухминутный запас глюкозы в виде гликогена.

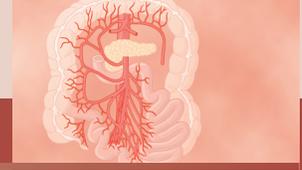
Важной особенностью снабжения нейронов глюкозой является независимость ее транспорта от инсулина, хотя в большинстве других клеток инсулин необходим для доставки глюкозы. Следовательно, у больных тяжелым сахарным диабетом при практически нулевом уровне секреции инсулина глюкоза легко диффундирует в нейроны, что чрезвычайно важно для предупреждения утраты у таких больных интеллектуальных функций.

Однако в случае передозировки вводимого инсулина у больного сахарным диабетом концентрация глюкозы в крови может резко снизиться, т.к. избыток инсулина ведет к тому, что почти вся глюкоза из крови быстро транспортируется в огромное количество инсулинозависимых ненервных клеток организма, особенно в клетки скелетных мышц и печени. Если это происходит, в крови остается недостаточное количество глюкозы для адекватного снабжения нейронов, и интеллектуальные функции серьезно нарушаются (вплоть до коматозного состояния), однако чаще отмечаются нарушение умственной деятельности и психические расстройства. При этом причиной всех перечисленных состояний является именно передозировка инсулина.

Литература

- Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1473, 2009.
- Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 60:430, 2008.
- Chesler M. Regulation and modulation of pH in the brain. *Physiol Rev* 83:1183, 2003.
- Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev* 93:1847, 2013.
- Dunn KM, Nelson MT. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306:H1, 2014.
- Filosa JA, Iddings JA. Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305:H609, 2013.
- Gore JC. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest* 112:4, 2003.
- Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev* 86:1009, 2006.
- Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci* 10:1369, 2007.
- Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke* 44 (6 Suppl 1):S93, 2013.

- Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology (Bethesda)* 24:257, 2009.
- Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304:H1598, 2013.
- Schönfeld P, Reiser G. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:1493, 2013.
- Sloan SA, Barres BA. Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol* 27C:75, 2014.
- Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev* 88:1277, 2008.

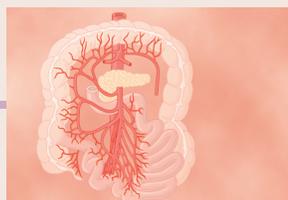


XIII

ЧАСТЬ

Физиология желудочно-кишечного тракта

- | | |
|-----------|---|
| 63 | Основные принципы работы желудочно-кишечного тракта: двигательная активность, нервный контроль и кровообращение |
| 64 | Перемешивание и продвижение пищи в желудочно-кишечном тракте |
| 65 | Секреторные функции желудочно-кишечного тракта |
| 66 | Переваривание и всасывание в желудочно-кишечном тракте |
| 67 | Физиология желудочно-кишечных расстройств |



Основные принципы работы желудочно-кишечного тракта: двигательная активность, нервный контроль и кровообращение

Пищеварительная система постоянно снабжает организм водой, электролитами, витаминами и питательными веществами. Для этого нужны: (1) продвижение пищи по желудочно-кишечному тракту; (2) секреция пищеварительных соков и переваривание пищи; (3) всасывание воды, различных электролитов, витаминов и продуктов переваривания; (4) циркуляция крови, обеспечивающая перенос всосавшихся питательных веществ; (5) регуляция всех этих функций локальной, нервной и гормональной системами.

На **рис. 63–1** представлена схема желудочно-кишечного тракта. Каждый из его отделов выполняет специальные функции. Например, пищевод предназначен для прохождения пищи, желудок — для промежуточного депонирования (хранения) пищи, тонкая кишка — для переваривания и всасывания. В данной главе обсудим основные принципы функционирования всего желудочно-кишечного тракта, а в последующих главах — специфические функции различных его отделов.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА И КИШКИ

На **рис. 63–2** показан поперечный разрез кишки, стенка которой состоит из: (1) *серозной оболочки*; (2) *продольного мышечного слоя*; (3) *кольцевого мышечного слоя*; (4) *подслизистого слоя*; (5) *мышцы слизистой оболочки*; (6) *слизистой оболочки*. Моторные функции кишечника выполняют гладкомышечные клетки различных слоев.

Общие свойства гладких мышц и их функции изложены в **главе 8**, положения которой лучше повторить перед изучением этой главы.

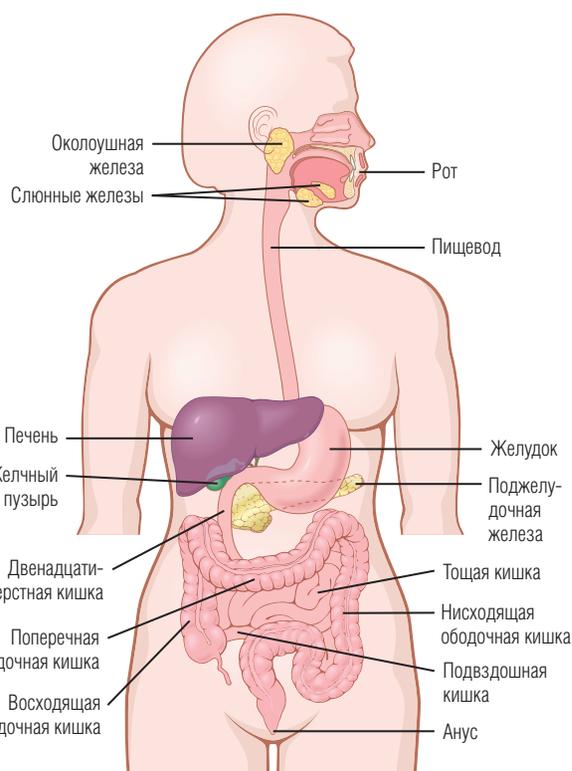


Рис. 63–1

Желудочно-кишечный тракт

Гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта функционируют как синцитий. Каждое волокно гладкой мышцы желудочно-кишечного тракта имеет длину от 200 до 500 мкм и диаметр от 2 до 10 мкм. Все волокна объединены в пучки по 1000 параллельных волокон. В *продольном мышечном слое* пучки простираются продольно вниз по кишечнику, в *кольцевом мышечном слое* они располагаются циркулярно.

Внутри пучка мышечные волокна электрически связаны друг с другом посредством большо-

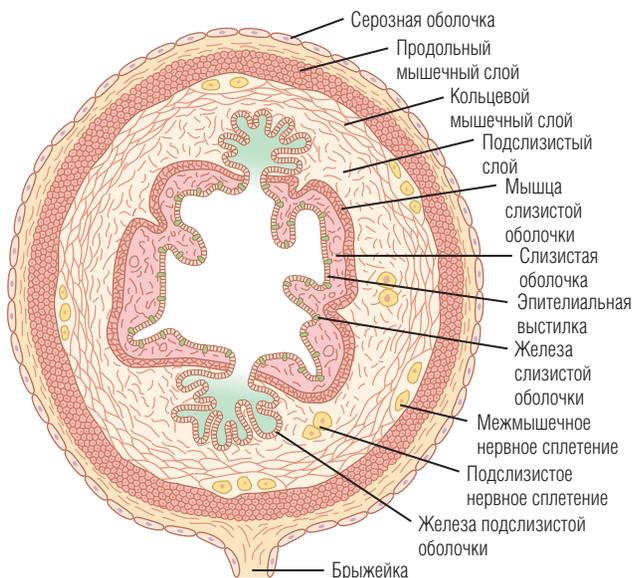


Рис. 63–2

Поперечный разрез кишки

го количества *щелевых контактов*, благодаря которым в результате низкого электрического сопротивления возможно движение ионов от одной мышечной клетки к другой. Таким образом, электрические сигналы, вызывающие мышечные сокращения, могут без труда распространяться от одного волокна к другому внутри каждого пучка, причем вдоль пучка быстрее, чем в боковом направлении.

Каждый пучок волокон гладких мышц частично отделен от следующего рыхлой волокнистой соединительной тканью, но во многих точках пучки объединены. Таким образом, каждый мышечный слой представляет собой разветвленную сеть пучков волокон гладких мышц. Благодаря этому мышечный слой функционирует как *синцитий*, а именно: когда потенциал действия возникает где-либо в толще мышц, он, как правило, распространяется во всех направлениях. Расстояние, на которое распространяется потенциал, зависит от возбудимости мышцы. Иногда потенциал затухает уже через несколько миллиметров, в другом случае может распространиться на несколько сантиметров по всему желудочно-кишечному тракту.

Поскольку между продольным мышечным слоем и кольцевым мышечным слоем существует небольшое количество контактов, возбуждение в одном из этих слоев вызывает возбуждение и в другом.

Электрическая активность гладких мышц желудочно-кишечного тракта

В результате собственной электрической активности, медленно распространяющейся по мембране гладкомышечных клеток, происходит почти

непрерывное возбуждение гладких мышц желудочно-кишечного тракта. Электрическая активность имеет два основных типа волн: (1) *медленные волны*; (2) *спайковый потенциал* (рис. 63–3). Величина мембранного потенциала покоя гладкомышечной клетки пищеварительной системы может варьировать, что имеет важное значение в управлении моторной активностью желудочно-кишечного тракта.

Медленные волны. В большинстве случаев сокращения желудка и кишечника происходят ритмично, и ритм определяется в основном частотой медленных волн мембранного потенциала гладкомышечной клетки. Эти волны, показанные на рис. 63–3, не являются потенциалами действия. Они представляют собой медленные волнообразные изменения мембранного потенциала покоя. Их интенсивность обычно варьирует между 5 и 15 мВ, а частота сокращений тела желудка составляет около 3 в минуту, двенадцатиперстной кишки — около 12 в минуту, подвздошной кишки — 8–9 в минуту.

Конкретные причины появления медленных волн до конца не установлены. Возможно, они возникают в результате сложных взаимоотношений между гладкомышечными клетками и специальными клетками, называемыми *интерстициальными клетками Кахаля*, которые, по видимому, являются *электрическими пейсмейкерами* для гладкомышечных клеток. Интерстициальные клетки Кахаля расположены между слоями гладких мышц и формируют сеть. Они сообщаются с гладкими мышцами посредством синаптических контактов. В интерстициальных клетках Кахаля благодаря уникальным ионным каналам, которые периодически открываются

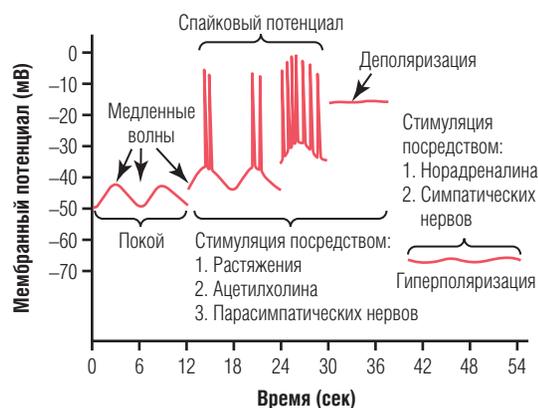


Рис. 63–3

Мембранный потенциал гладкомышечной клетки кишечника. Отмечены медленные волны, спайковый потенциал, общая деполяризация и гиперполяризация. Все это происходит в результате различных физиологических состояний кишечника

и генерируют входящий (пейсмейкерный) ток, происходят циклические изменения мембранного потенциала (генерация медленных волн). Медленные волны обычно не вызывают сокращений гладких мышц в большинстве отделов желудочно-кишечного тракта, за исключением желудка, а вызывают в основном ритмические спайки, которые приводят к мышечному сокращению.

Спайковый потенциал. Спайковые потенциалы действуют как потенциалы действия. Это происходит автоматически, когда мембранный потенциал покоя гладкомышечной клетки становится более положительным — -40 мВ (обычное значение мембранного потенциала покоя гладкомышечной клетки желудочно-кишечного тракта варьирует от -50 до -60 мВ). На рис. 63–3 показано, что каждый раз, когда пик медленных волн на время достигает отметки -40 мВ и выше, появляются спайковые потенциалы. Чем выше медленные волны, тем большую частоту имеют спайковые потенциалы; обычно частота варьирует от 1 до 10 спайков в секунду. Спайковый потенциал в мышцах желудочно-кишечного тракта длится в 10–40 раз дольше, чем потенциал действия в крупных нервных волокнах. Каждый потенциал действия пищеварительной системы длится от 10 до 20 мсек.

Иное важное отличие потенциалов действия гладкой мышцы кишечника от потенциалов действия нервных волокон заключается в механизме их возникновения. В нервном волокне потенциал действия возникает в результате проникновения ионов натрия (Na^+) через быстрые натриевые каналы во внутреннюю среду волокна. Каналы в гладкой мышце кишечника, отвечающие за потенциал действия, несколько иные: они позволяют проходить в основном большому количеству ионов кальция (Ca^{2+}) и небольшому количеству ионов натрия. Данные каналы называют кальциевыми каналами. Они открываются и закрываются гораздо медленнее, чем быстрые натриевые каналы нервных волокон. Медленная скорость закрытия и открытия кальциевых каналов является причиной большой продолжительности потенциала действия.

Движение во время потенциала действия большого количества ионов кальция внутрь мышечного волокна играет особую роль в сокращении мышечных волокон, о чем было сказано ранее.

Изменения вольтажа мембранного потенциала покоя. В нормальных условиях среднее значение мембранного потенциала покоя составляет -56 мВ, но эта величина может изменяться под действием многих факторов. Когда потенциал покоя менее отрицательный (происходит деполяризация мембраны), мышечные волокна становятся более возбудимыми. Когда потенциал покоя бо-

лее отрицательный (происходит гиперполяризация мембраны), волокна становятся менее возбудимыми.

Факторами, которые деполяризуют мембрану и повышают ее возбудимость, являются: (1) растяжение мышц; (2) стимуляция ацетилхолином, выделяемым из окончаний парасимпатических нервов; (3) стимуляция несколькими специфическими гормонами желудочно-кишечного тракта.

Факторами, которые вызывают гиперполяризацию мембраны и делают мышечные волокна менее возбудимыми, являются: (1) влияние норадреналина и адреналина на мембрану клетки; (2) воздействие симпатического отдела вегетативной нервной системы, окончания которой выделяют в основном норадреналин.

Вход ионов кальция приводит к сокращению гладких мышц. Сокращение гладких мышц происходит в ответ на вход ионов кальция в гладкомышечную клетку. Как объяснено в главе 8, ионы кальция, связываясь с кальмодулином, активируют миозиновые филаменты в волокне, что приводит к сцеплению миозиновых филаментов с актиновыми и заставляет мышцу сокращаться.

Медленные волны не позволяют ионам кальция входить в гладкомышечную клетку (входят только ионы натрия). Следовательно, медленные волны сами по себе обычно не вызывают мышечного сокращения. Однако подъем медленных волн до максимального значения вызывает запуск спайкового потенциала, во время которого значительное количество ионов кальция попадает в волокно, что вызывает сокращение мышцы.

Тоническое сокращение некоторых гладких мышц кишечника. Некоторые гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта способны к тоническим сокращениям наряду с ритмическими. Тонические сокращения не связаны с базовым электрическим ритмом медленных волн и обычно продолжаются несколько минут или часов. Тонические сокращения нередко увеличивают либо уменьшают свою интенсивность, но они всегда продолжительны.

Тонические сокращения иногда вызываются длительными и повторяющимися спайковыми потенциалами: при большей частоте спайковых потенциалов отмечается большая степень сокращения. В других случаях тонические сокращения вызываются гормональными либо иными факторами, приводящими к длительной частичной деполяризации мембраны гладкомышечной клетки без возникновения потенциала действия. Третья причина тонических сокращений — поступление ионов кальция во внутреннюю среду клетки способами, не связанными с изменением мембранного потенциала. Детально данный механизм до сих пор не ясен.

НЕРВНЫЙ КОНТРОЛЬ ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Желудочно-кишечный тракт имеет собственную нервную систему, которую называют *энтеральной нервной системой*. Она располагается в кишечной стенке, начинаясь в пищеводе, и простирается до ануса. Количество нейронов в энтеральной нервной системе составляет приблизительно 100 млн, что почти соответствует количеству нейронов спинного мозга.

Высокоразвитая энтеральная нервная система особенно важна в регуляции двигательной и секреторной активности желудочно-кишечного тракта.

Энтеральная нервная система состоит в основном из двух сплетений (**рис. 63–4**): (1) наружного сплетения, которое располагается между продольным и кольцевым мышечными слоями; его называют *межмышечным нервным сплетением* (или *сплетением Ауэрбаха*); (2) внутреннего сплетения, которое располагается в подслизистом слое; его называют *подслизистым нервным сплетением* (или *сплетением Мейсснера*). На **рис. 63–4** показаны контакты внутри и между этими сплетениями. Межмышечное нервное сплетение контролирует преимущественно двигательную активность, а подслизистое нервное сплетение отвечает за секрецию в желудочно-кишечном тракте и местный кровоток.

На **рис. 63–4** особо отмечены внешние симпатические и парасимпатические нервные волокна, которые соединяются как с межмышечным, так и с подслизистым нервным сплетением. Несмотря на то что энтеральная нервная система может функционировать самостоятельно, независимо от внешних нервных влияний, симпатическая и парасимпатическая стимуляция может значительно усиливать или ослаблять функции желудочно-кишечного тракта (см. далее).

На **рис. 63–4** показаны окончания сенсорных нейронов, которые берут начало в эпителии кишечной стенки и посылают афферентные волокна к обоим сплетениям энтеральной нервной системы и к превертебральным ганглиям симпатического отдела вегетативной нервной системы, спинному мозгу и к стволу мозга в составе блуждающих нервов. Эти чувствительные нервы вызывают как местные рефлексы внутри кишечной стенки, так и другие рефлексы, реализуемые через превертебральные ганглии или базальные области мозга.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ МЕЖМЫШЕЧНЫМ И ПОДСЛИЗИСТЫМ НЕРВНЫМИ СПЛЕТЕНИЯМИ

Межмышечное нервное сплетение состоит преимущественно из линейных цепей соединенных между собой нейронов, которые тянутся по все-

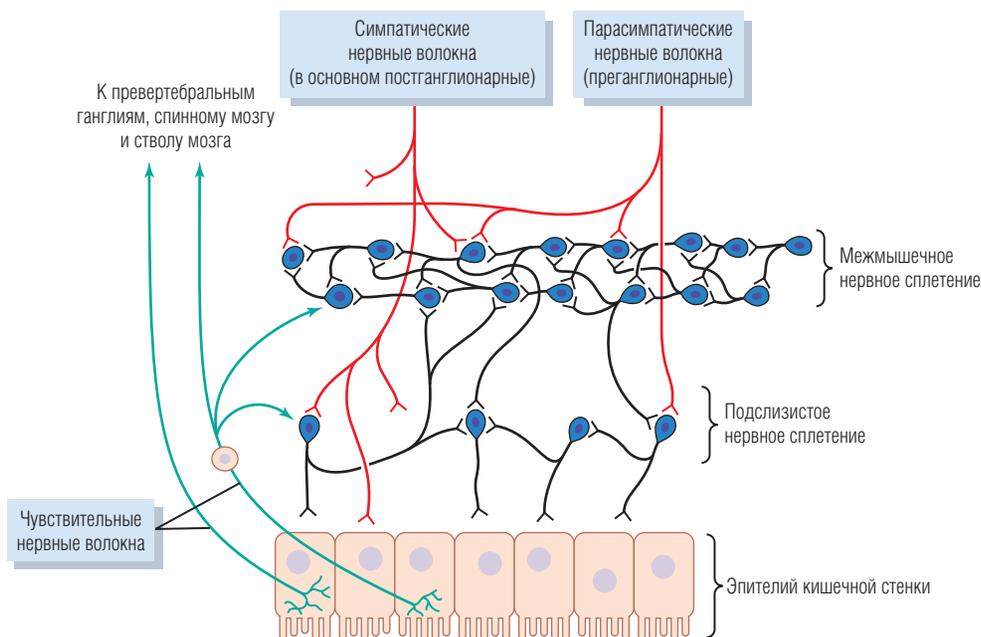


Рис. 63–4

Нервная регуляция кишечной стенки. Межмышечное и подслизистое нервное сплетения показаны черными линиями. Внешний контроль этих сплетений осуществляется симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (красные линии). Чувствительные волокна, исходящие из эпителия кишечной стенки, входят в энтеральное сплетение и далее идут к превертебральным ганглиям спинного мозга и непосредственно в спинной мозг и ствол мозга (зеленые линии)

му желудочно-кишечному тракту. Часть такой цепи показана на **рис. 63–4**.

Межмышечное нервное сплетение располагается между продольным и кольцевым мышечными слоями на всем протяжении кишечной стенки и обеспечивает контроль мышечной активности по всей длине кишечника. Основными эффектами стимуляции межмышечного нервного сплетения являются: (1) повышение тонических сокращений (или *тонуса*) кишечной стенки; (2) повышение интенсивности ритмических сокращений; (3) небольшое повышение частоты ритма тонических сокращений; (4) повышение скорости распространения волн возбуждения по кишечной стенке, которые вызывают более быстрые движения перистальтических волн.

Межмышечное нервное сплетение не следует рассматривать как целиком возбуждающее, т.к. некоторые из его нейронов являются *тормозными*, поскольку их волокна секретируют тормозной медиатор, возможно *вазоактивный интестинальный полипептид* или другой тормозной пептид. Ингибирующие сигналы особенно важны для торможения активности некоторых кишечных сфинктеров, задерживающих продвижение пищи по желудочно-кишечному тракту. Примерами могут служить *пилорический сфинктер*, контролирующий опорожнение желудка в двенадцатиперстную кишку, и *сфинктер илеоцекального клапана*, который регулирует опорожнение тонкой кишки в слепую кишку.

Подслизистое нервное сплетение осуществляет контроль в основном за деятельностью определенного короткого сегмента кишки в пределах внутренней стенки. Так, например, многие афферентные сигналы берут начало в гастроинтестинальном эпителии и потом объединяются в подслизистом нервном сплетении, чтобы скоординировать локальные *кишечную секрецию, всасывание и сокращение мышечных клеток подслизистого слоя*, которые приводят к образованию складок в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

ТИПЫ МЕДИАТОРОВ, СЕКРЕТИРУЕМЫХ ЭНТЕРАЛЬНЫМИ НЕЙРОНАМИ

Чтобы лучше понять многочисленные функции энтеральной нервной системы, ученые исследовали более 10 медиаторов, которые выделяются нервными окончаниями различных типов энтеральных нейронов: (1) *ацетилхолин*; (2) *норадреналин*; (3) *аденозинтрифосфат*; (4) *серотонин*; (5) *дофамин*; (6) *холецистокинин*; (7) *субстанция P*; (8) *вазоактивный интестинальный полипептид*; (9) *соматостатин*; (10) *лей-энкефалин*; (11) *мет-энкефалин*; (12) *бомбезин*. Специфические функции многих из них до сих пор не ясны.

Ацетилхолин в основном стимулирует желудочно-кишечную активность, а *норадреналин* в основном ее угнетает. То же касается и *адrenalина*, который попадает в желудочно-кишечный тракт преимущественно с кровью после секреции его надпочечниками. Другие медиаторы представляют собой смесь стимулирующих и угнетающих агентов. Физиологическое значение некоторых из них будет рассмотрено в **главе 64**.

Контроль желудочно-кишечного тракта вегетативной нервной системой

Парасимпатическая стимуляция увеличивает активность энтеральной нервной системы. Парасимпатическая иннервация кишечника осуществляется *краниальными и крестцовыми отделами* (см. главу 61).

За исключением немногих парасимпатических нервных волокон, идущих к полости рта и окологлоточному пространству, черепно-мозговые парасимпатические нервные волокна почти полностью проходят в составе *блуждающих нервов*. Эти волокна обильно снабжают пищевод, желудок, поджелудочную железу и в некоторой степени — кишечник, включая проксимальный отдел толстой кишки.

Крестцовые парасимпатические нервы берут начало во втором, третьем и четвертом сакральных сегментах спинного мозга, в составе *тазового нерва* подходят к дистальному отделу толстой кишки и идут далее до анального отверстия. Сигмовидная, ректальная и анальная области кишечника в большей степени обеспечены парасимпатическими нервными волокнами по сравнению с другими отделами. Функции этих волокон заключаются в осуществлении рефлекса дефекации (см. главу 64).

Постганглионарные нейроны парасимпатического отдела вегетативной нервной системы желудочно-кишечного тракта локализованы преимущественно в межмышечном и подслизистом нервных сплетениях. Парасимпатическая стимуляция вызывает общее повышение активности всей энтеральной нервной системы. Это, в свою очередь, усиливает активность многих функций желудочно-кишечного тракта.

Симпатическая стимуляция обычно тормозит активность желудочно-кишечного тракта. Симпатические нервные волокна желудочно-кишечного тракта берут начало в спинном мозге между сегментами T5 и L2. Большинство преганглионарных волокон, иннервирующих кишечник, после выхода их из спинного мозга попадают в *симпатические цепочки*, которые пролегают латеральнее позвоночного столба. Многие из этих волокон далее следуют к удаленным ганглиям, таким как *чревные ганглии* и обширные *брыжеечные ганглии*. В этих ганглиях находятся большинство *тел симпатических постганглионарных нейронов*, а пост-

ганглионарные симпатические нервные волокна распространяются по всей пищеварительной системе.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы иннервирует практически весь желудочно-кишечный тракт, в отличие от парасимпатического отдела, для которого характерна наибольшая плотность иннервации вблизи полости рта и ануса. Окончания симпатических нервов секретируют в основном *норадреналин*.

Стимуляция симпатических нервов *подавляет* активность желудочно-кишечного тракта, вызывая эффекты, противоположные таковым парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Эти эффекты реализуются в основном двумя путями: (1) в незначительной степени — за счет прямого действия секретируемого норадреналина, который тормозит гладкие мышцы кишечника (за исключением гладких мышц слизистой, которые он стимулирует); (2) в значительной степени — в результате тормозного влияния норадреналина на нейроны энтеральной системы.

Интенсивная стимуляция симпатического отдела вегетативной нервной системы может затормозить моторную функцию кишечника настолько, что продвижение пищи по нему может быть буквально заблокировано.

Афферентные чувствительные нервные волокна кишечника

Кишечник иннервируют многие афферентные нервные волокна. Тела некоторых из них расположены в самой энтеральной нервной системе, тела других — в спинномозговых ганглиях задних корешков спинного мозга. Эти чувствительные нервы могут быть активированы: (1) раздражением слизистой оболочки кишечника; (2) чрезмерным растяжением кишечника; (3) наличием специфических химических веществ в кишечнике. Передаваемые по волокнам сигналы могут вызывать как *возбуждение*, так и *торможение* моторной и/или секреторной активности кишечника. Кроме того, из кишечника к различным областям спинного мозга и ствола мозга поступают и другие сенсорные сигналы. Например, свыше 80% волокон блуждающих нервов являются чувствительными, а не двигательными. Эти афферентные волокна посылают сенсорные сигналы из желудочно-кишечного тракта в ствол мозга, который, в свою очередь, вызывает вагусные рефлекторные ответы желудочно-кишечного тракта с целью регуляции его функций.

Гастроинтестинальные рефлексы

Анатомическое расположение энтеральной нервной системы и ее связь с симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы позволяют осуществлять три типа га-

строинтестинальных рефлексов, которые необходимы для контроля за работой желудочно-кишечного тракта.

1. *Рефлексы, которые целиком реализуются энтеральной нервной системой внутри кишечной стенки.* Эти рефлексы регулируют основной объем желудочно-кишечной секреции, перистальтику, сократительную активность для перемешивания, локальные угнетающие эффекты и др.
2. *Рефлексы, дуги которых замыкаются в превертебральных симпатических ганглиях.* Они осуществляются в пределах желудочно-кишечного тракта. Эти рефлексы передают сигналы на значительные расстояния из одной области желудочно-кишечного тракта в другую. Например, сигналы из желудка являются причиной эвакуации из толстой кишки (*гастроколический рефлекс*), сигналы из толстой кишки и тонкой кишки угнетают двигательную и секреторную активность желудка (*энтерогастральный рефлекс*), рефлексы из толстой кишки тормозят эвакуацию содержимого подвздошной кишки в толстую кишку (*ободочно-подвздошный рефлекс*).
3. *Рефлексы, дуги которых замыкаются в спинном мозге и головном мозге.* Эти рефлексы включают: (1) рефлексы из желудка и двенадцатиперстной кишки с участием ствола мозга. Проводящими путями служат блуждающие нервы, которые контролируют моторную и секреторную активность желудка; (2) болевые рефлексы, вызывающие полное угнетение деятельности всего желудочно-кишечного тракта; (3) рефлекс дефекации, дуга которого начинается из толстой кишки и прямой кишки, поступает в спинной мозг и возвращается обратно, вызывая значительное сокращение мышц толстой кишки и прямой кишки, а также напряжение брюшных мышц для дефекации.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Гормоны желудочно-кишечного тракта выделяются в портальную систему и оказывают физиологическое воздействие на клетки-мишени, которые имеют специфические рецепторы для этих гормонов. Эффекты гормонов сохраняются даже после полного разрыва нервных связей между местом их высвобождения и местом действия. В **табл. 63–1** перечислены основные действия каждого гормона желудочно-кишечного тракта, а также стимулы для секреции и места секреции. В **главе 65** подчеркивается особая значимость некоторых гормонов, регулирующих желудоч-

Табл. 63–1

Гормоны желудочно-кишечного тракта, стимулы для их секреции, место секреции и эффекты

Гормон	Стимулы для секреции	Место секреции	Эффекты
Гастрин	Белки Растяжение Нервные влияния Снижение кислотности	G-клетки антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки	Стимулирует: секрецию соляной кислоты в желудке рост слизистой желудка
Холецистокинин	Белки Жиры Повышение кислотности	I-клетки двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки	Стимулирует: секрецию ферментов поджелудочной железой секрецию ионов гидрокарбоната поджелудочной железой сокращение желчного пузыря рост экзокринной части поджелудочной железы Тормозит: опорожнение желудка
Секретин	Повышение кислотности Жир	S-клетки двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки	Стимулирует: секрецию пепсина секрецию ионов гидрокарбоната поджелудочной железой секрецию ионов гидрокарбоната с желчью рост экзокринной части поджелудочной железы Тормозит: секрецию соляной кислоты в желудке
Глюкозозависимый инсулиноподобный пептид	Белки Жиры Углеводы	K-клетки двенадцатиперстной кишки и тощей кишки	Стимулирует: секрецию инсулина Тормозит: секрецию соляной кислоты в желудке
Мотилин	Жиры Повышение кислотности Нервные влияния	M-клетки двенадцатиперстной кишки и тощей кишки	Стимулирует: моторику желудка моторику кишечника

но-кишечную секрецию. Большинство из этих гормонов также влияют на двигательную активность пищеварительной системы, хотя их влияние обычно имеет меньшее значение, чем секреторное влияние.

Гастрин секретируется G-клетками *антрального отдела желудка* в ответ на растяжение желудка при приеме пищи, появление продуктов переваривания белков и *гастринвысвобождающего пептида*, который выделяется нервными окончаниями в слизистой оболочке желудка при вагусной стимуляции. Основные действия гастрина: (1) *стимуляция секреции соляной кислоты*; (2) *стимуляция роста слизистой желудка*.

Холецистокинин секретируется I-клетками *слизистой двенадцатиперстной кишки и тощей кишки*, преимущественно в ответ на поступление в просвет кишки продуктов переваривания жиров, жирных кислот и моноглицеридов. Этот гормон вызывает сокращение желчного пузыря, который изгоняет в просвет тонкой кишки желчь, где она участвует в эмульгировании жиров, способствуя их перевариванию и всасыванию. Холецистокинин также незначительно

угнетает моторную функцию желудка, что обеспечивает достаточное время для переваривания жиров в верхних отделах тонкой кишки. Холецистокинин тормозит аппетит и предупреждает переедание путем стимуляции сенсорных афферентных нервных волокон в двенадцатиперстной кишке. Эти волокна, в свою очередь, посылают по блуждающим нервам сигналы, тормозящие активность пищевых центров головного мозга, как обсуждается в [главе 72](#).

Секретин из всех гормонов желудочно-кишечного тракта был открыт первым. Этот гормон секретируется S-клетками *слизистой двенадцатиперстной кишки* в ответ на попадание кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку из пилорического отдела желудка. Секретин незначительно влияет на двигательную активность желудка и кишечника, больше воздействует на панкреатическую секрецию ионов гидрокарбоната (HCO_3^-), которые нейтрализуют кислоту в тонкой кишке.

Глюкозозависимый инсулиноподобный пептид, также называемый *гастроингибиторным пептидом*, секретируется *слизистой верхних отделов*

тонкой кишки главным образом в ответ на поступление жирных кислот и аминокислот и в меньшей мере — углеводов. Глюкозозависимый инсулинотропный пептид незначительно снижает моторную активность желудка и поэтому замедляет опустошение желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку, когда верхние отделы тонкой кишки перегружены пищей. Кроме того, этот пептид стимулирует секрецию инсулина даже при более низких уровнях в крови, чем необходимо для угнетения моторики желудка.

Мотилин секретируется в верхнем отделе двенадцатиперстной кишки натошак, и единственной известной его функцией является *повышение двигательной активности желудочно-кишечного тракта*. Мотилин выделяется циклично и стимулирует волны моторики желудочно-кишечного тракта, которые называют *межпищеварительными миелектрическими комплексами*. У голодного человека они проходят по желудку и тонкой кишке каждые 90 мин. Секреция мотилина угнетается после приема пищи, механизм угнетения не совсем понятен.

ВИДЫ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В желудочно-кишечном тракте существует два вида движений: (1) *поступательные (пропульсивные) сокращения*, заставляющие пищу двигаться вперед по желудочно-кишечному тракту для адекватного переваривания и всасывания; (2) *перемешивающие (сегментарные) сокращения*, способствующие основательному перемешиванию содержимого кишечника.

ПОСТУПАТЕЛЬНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Основным движением в желудочно-кишечном тракте является *перистальтика*, или *перистальтическая волна* (рис. 63–5). Стимуляция в любой

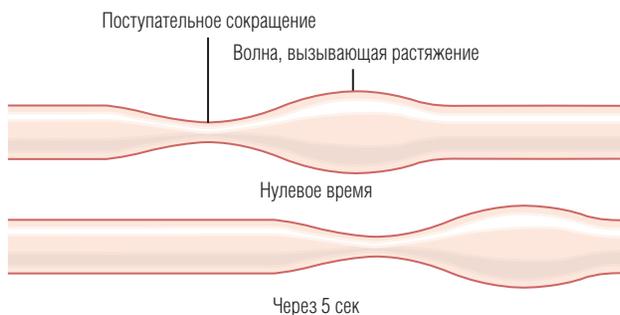


Рис. 63–5

Перистальтика

точке желудочно-кишечного тракта вызывает формирование сжимающего кольца в кольцевом мышечном слое, затем это кольцо распространяется по всей кишке. Чтобы представить такое поступательное сокращение, попробуйте охватить пальцами руки мягкую трубку с тонкой стенкой, содержащую какое-либо вещество, затем сжать пальцы и плавно перемещать их по трубке. Вещество, находящееся перед сжимающим кольцом, будет двигаться вперед.

Перистальтика — это неотъемлемая особенность многих синцитиальных гладкомышечных структур в виде трубки. Перистальтика также существует в желчных протоках, протоках внутренних желез, уретре и многих других гладкомышечных структурах в виде трубки.

Обычно стимулом для перистальтики служит *растяжение желудочно-кишечного тракта*. Это происходит, когда большое количество пищи собирается в одном из его участков. Растяжение кишечной стенки стимулирует энтеральную нервную систему, что приводит к сокращению участка кишечной стенки за точкой растяжения протяженностью 2–3 см. Возникшее сжимающее кольцо запускает перистальтическую волну. Другими стимулами, вызывающими перистальтику, служат химическое или физическое раздражение эпителиальной поверхности кишечника и сигналы, поступающие к кишечнику через парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Участие межмышечного нервного сплетения в перистальтике. При врожденном отсутствии межмышечного нервного сплетения в любом участке желудочно-кишечного тракта выявляется слабая перистальтика (либо она отсутствует полностью). Значительное угнетение или отсутствие перистальтики наблюдается также после введения атропина, который парализует холинергические нервные окончания межмышечного нервного сплетения. Таким образом, *эффективная перистальтика невозможна без активации межмышечного нервного сплетения*.

Перистальтические волны движутся в направлении ануса с рецептивным расслаблением по ходу движения. Теоретически перистальтика может осуществляться в любом направлении от стимулируемой точки, но в норме перистальтика обычно мгновенно затихает в направлении к полости рта и распространяется достаточно далеко в направлении ануса. Причина такой направленной перистальтики не ясна, вероятно, она является следствием «поляризации» межмышечного нервного сплетения в направлении ануса.

Перистальтика появляется при растяжении определенного участка желудочно-кишечного тракта. Сокращающееся кольцо в норме возникает на оральной стороне растянутого сегмента

и проталкивает кишечное содержимое в направлении ануса на 5–10 см, прежде чем перистальтическая волна угаснет. Иногда в данное время происходит *рецептивное расслабление*, т.е. кишечник расслабляется на протяжении нескольких сантиметров по ходу движения к анусу, что облегчает продвижение пищи в этом направлении, чем в направлении к полости рта.

Сочетание сокращения и расслабления, называемое *перистальтическим*, или *межмышечным, рефлексом*, возможно только при наличии интактного межмышечного нервного сплетения. Перистальтический рефлекс в сочетании с движением перистальтической волны по направлению к анусу называют *законом кишки*.

ПЕРЕМЕШИВАЮЩИЕ СОКРАЩЕНИЯ

Перемешивающие движения в разных отделах желудочно-кишечного тракта различны. В некоторых отделах перистальтические сокращения сами вызывают перемешивание, особенно когда поступательные сокращения кишечного содержимого блокируются сфинктером. В этом случае перистальтические волны могут только перемешивать кишечное содержимое, а не продвигать его вперед. В то же время через каждые несколько сантиметров в кишечной стенке происходят *локальные кратковременные сжимающие сокращения*, которые обычно длятся 5–30 сек. Затем начинаются новые сокращения в другой точке желудочно-кишечного тракта. Таким образом, измельчение и раздробление содержимого происходит сначала в одном месте, а затем — в другом. Эти перистальтические и сжимающие сокращения в различных частях желудочно-кишечного тракта преобразуются в перемешивающие сокращения для продвижения пищевого комка вперед (см. главу 64).

ЧРЕВНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Кровеносные сосуды желудочно-кишечного тракта являются частью системы, которую называют *чревным кровообращением* (рис. 63–6). Оно включает движение крови по желудочно-кишечному тракту и кровообращение в селезенке, поджелудочной железе и печени. Как только вся кровь пройдет через желудочно-кишечный тракт, селезенку и поджелудочную железу, она поступает по *воротной вене* к печени. В печени кровь проходит сквозь миллионы мельчайших *печеночных синусоид* и в итоге покидает печень по *печеночной вене*, которая впадает в полую вену большого круга кровообращения. Прохождение крови через печень (прежде чем попасть в полую вену) позволяет *ретикулоэндотелиальным клеткам*, выстилающим печеночные синусои-

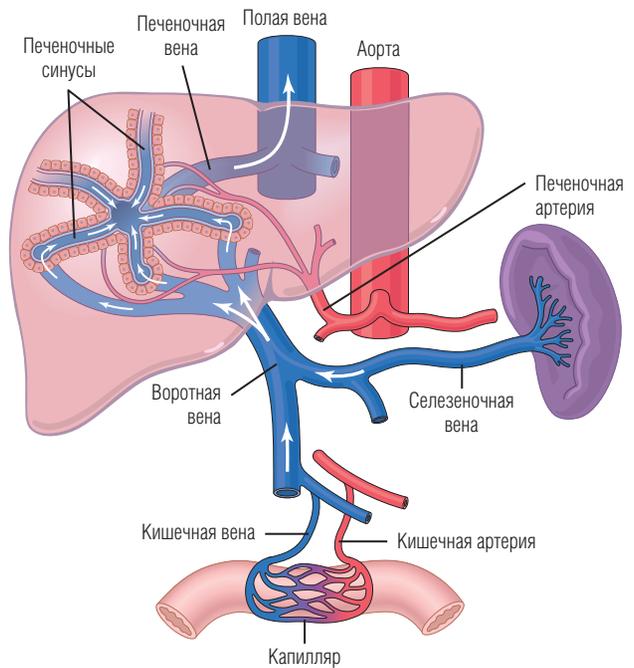


Рис. 63–6

Чревое кровообращение. Стрелки указывают направление кровотока

ды, извлекать бактерии и другие микроскопические вещества, которые могут попадать в кровь из желудочно-кишечного тракта, и предотвращать транспорт потенциально вредных компонентов в остальные части организма.

Водорастворимые нутриенты, например белки и углеводы, всасываются из кишечника и транспортируются портальным венозным кровотоком к печеночным синусоидам. Здесь ретикулоэндотелиальные клетки и основные паренхиматозные клетки печени абсорбируют и временно накапливают от 25 до 75% поступивших питательных веществ. Одновременно в клетках печени происходит множество химических промежуточных процессов по обработке этих питательных веществ. Мы обсудим пищеварительные функции печени в главах 68–72.

Большинство *жиров*, абсорбируемых из желудочно-кишечного тракта, *не попадают в портальный кровоток*, а вместо этого абсорбируются в лимфатические сосуды кишечника, далее попадают в системный кровоток через *грудной лимфатический проток* в обход печени.

АНАТОМИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

На рис. 63–7 представлено артериальное кровоснабжение кишечника, включая верхнюю и нижнюю мезентериальные артерии, кровоснабжающие стенки тонкой кишки и толстой кишки

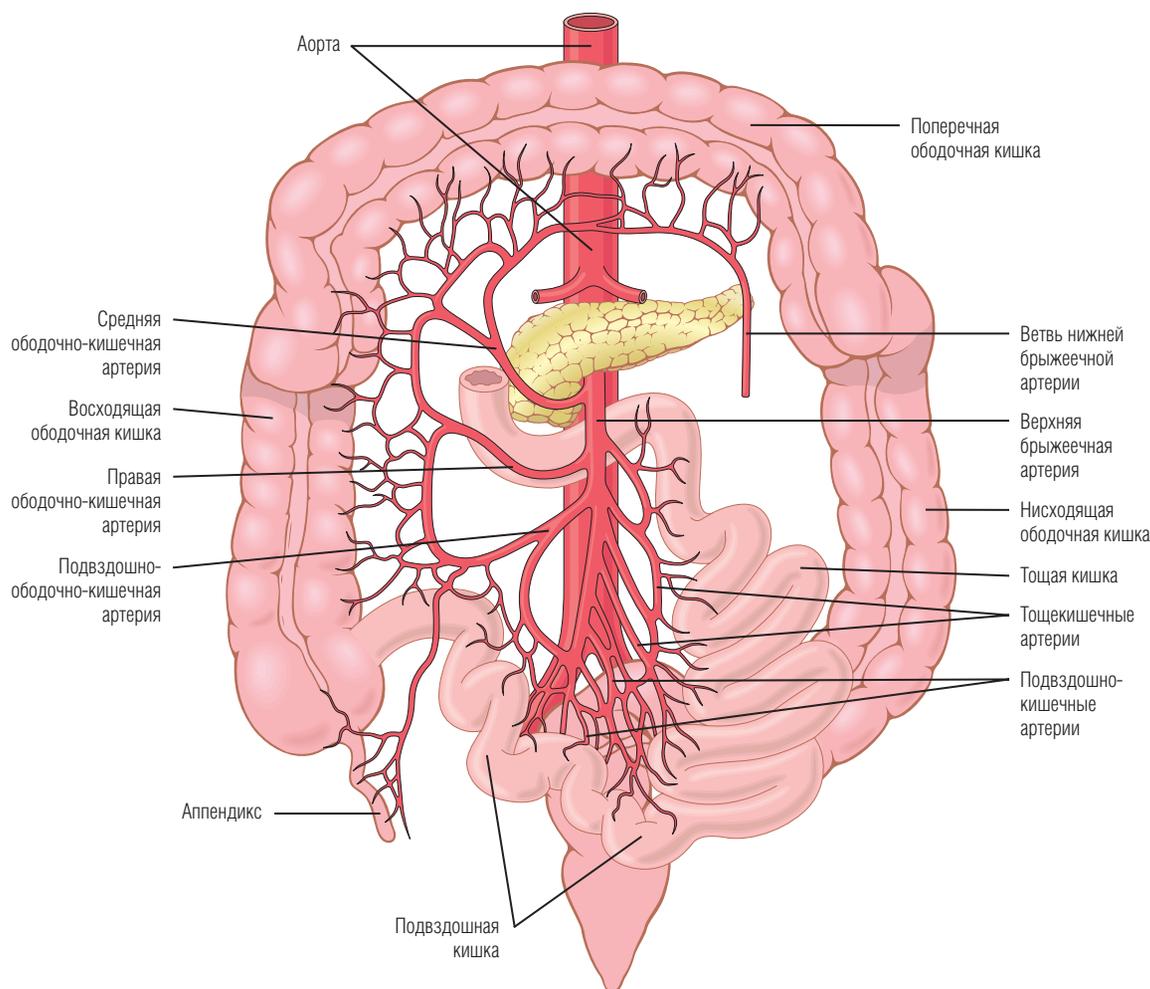


Рис. 63–7

Артериальное кровоснабжение кишечника через брыжеечное сплетение

посредством дугообразной артериальной системы. Брюшная артерия, кровоснабжающая желудок, на рисунке не показана.

При входе в кишечную стенку артерия разветвляется вокруг кишечника в обоих направлениях в виде круговых артерий (концы этих артерий встречаются на стороне, противоположной их отхождению). От круговых артерий сквозь кишечную стенку проникают и распределяются еще более мелкие артерии: (1) вдоль пучков мышечных волокон; (2) в кишечные ворсинки; (3) в подслизистый слой под эпителием, выполняющим секреторную и всасывательную функции желудочно-кишечного тракта.

На рис. 63–8 показана особая организация кровоснабжения кишечных ворсинок, включая мелкие артериолы и вены, которые связаны с системой множественных петлеобразных капилляров. Стенка артериол имеет выраженный мышечный слой и активно регулирует кровоснабжение кишечных ворсинок.

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЧРЕВНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

В обычных условиях кровоснабжение каждого участка желудочно-кишечного тракта так же, как и каждого слоя кишечной стенки, напрямую связано с уровнем местной активности. Так, например, во время процесса активного всасывания кровоснабжение кишечных ворсинок и прилежащих областей подслизистого слоя повышается в 8 раз. Подобно этому кровоснабжение мышечного слоя кишечной стенки также возрастает с увеличением моторной активности кишечника. Так, после приема пищи, когда двигательная, секреторная и всасывательная активность повышается, кровоснабжение значительно возрастает, а затем через 2–4 час снижается до уровня покоя.

Возможные причины увеличения кровотока во время повышения активности желудочно-кишечного тракта.

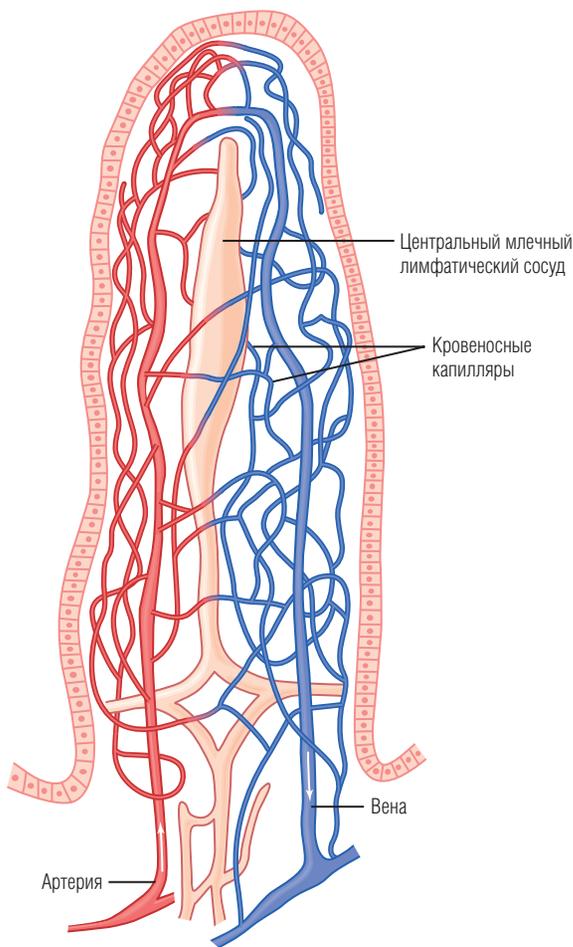


Рис. 63–8

Система противоточного кровотока (стрелки) в кишечной ворсинке

Точные причины увеличения кровотока во время повышения активности желудочно-кишечного тракта до сих пор не ясны, однако известно следующее.

Во-первых, во время пищеварительного процесса из слизистой кишечника высвобождаются несколько сосудорасширяющих веществ. Большинство из них являются пептидными гормонами, включая *холецистокинин*, *вазоактивный интестинальный полипептид*, *гастрин* и *секретин*. Те же гормоны контролируют специфическую моторную и секреторную активность желудочно-кишечного тракта, что будет рассмотрено в [главах 64 и 65](#).

Во-вторых, некоторые железы желудочно-кишечного тракта высвобождают в его стенку два кинина — *каллидин* и *брадикинин*, в то же время выделяют свой секрет и в просвет желудочно-кишечного тракта. Эти кинины являются мощными вазодилататорами, которые, по-видимому, вызывают значительное расширение сосудов слизистой, происходящее во время секреции.

В-третьих, снижение концентрации кислорода в стенке желудочно-кишечного тракта способно увеличивать кровоснабжение кишечника по крайней мере на 50–100%. Таким образом, повышение метаболизма в слизистой оболочке и кишечной стенке во время усиления активности, вероятно, снижает концентрацию кислорода настолько, что этого достаточно для вазодилатации. Снижение кислорода может приводить также к увеличению в 4 раза содержания *аденозина* — хорошо известного вазодилатора, который может быть ответствен за значительное увеличение кровоснабжения.

Следовательно, повышение кровотока при увеличении активности желудочно-кишечного тракта является комбинацией многих упомянутых факторов и еще других, до сих пор неизвестных.

Система противоточного кровотока в кишечных ворсинках. На [рис. 63–8](#) видно, что артериальный приток к кишечной ворсинке и венозный отток из нее происходят в противоположных направлениях, причем сосуды тесно прилежат друг к другу. Из-за такого расположения сосудов большое количество кислорода в крови диффундирует из артериол в прилегающие венулы и никогда не достигает полностью кончиков кишечных ворсинок. Этот короткий диффузионный путь может шунтировать до 80% кислорода, который становится недоступным для метаболических процессов в кишечных ворсинках.

Механизм противоточного кровотока в кишечных ворсинках аналогичен механизму противоточного обмена в прямых сосудах мозгового вещества почки ([см. главу 29](#)).

В обычном состоянии шунтирование кислорода из артериол в венулы для кишечных ворсинок является нормой. Однако когда кровоток в пищеварительной системе снижается (например, при сосудистом шоке), дефицит кислорода на кончиках кишечных ворсинок может быть настолько существенным, что развивается ишемический некроз, сопровождающийся как разрушением кончика кишечной ворсинки, так и укорочением всей кишечной ворсинки, что приводит к значительному снижению всасывательной способности кишечника.

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Стимуляция парасимпатических нервов, которые идут к *желудку* и *нисходящей ободочной кишке*, повышает местное кровоснабжение и одновременно секрецию желез этих отделов. Увеличение активности секреторных желез является не прямым эффектом стимуляции нервов, а опосредованным (за счет увеличения кровотока).

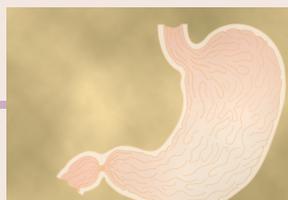
Симпатическая стимуляция, напротив, оказывает прямой эффект на весь желудочно-кишечный тракт, вызывая интенсивную вазоконстрикцию артериол со значительным снижением кровотока. Однако через несколько минут кровоток обычно возвращается к норме благодаря механизму, называемому *ауторегуляторным «ускользанием»*. Таким образом, местный метаболический сосудорасширяющий механизм, обусловленный ишемией, превышает по силе симпатическую вазоконстрикцию и восстанавливает доставку необходимого количества питательных веществ с током крови к желудочным железам и мышцам.

Нейрогенное угнетение кровотока в желудочно-кишечном тракте при увеличении необходимости кровоснабжения других органов. Основным физиологическим назначением симпатического сосудосуживающего эффекта пищеварительной системы во время тяжелой физической нагрузки является то, что он позволяет ограничить кровоснабжение желудочно-кишечного тракта и других органов брюшной полости на короткое время, пока скелетным мышцам и миокарду нужен усиленный кровоток. При циркуляторном шоке, когда из-за недостаточного кровоснабжения могут погибнуть клетки жизненно важных органов, особенно головного мозга и сердца, симпатическая стимуляция может снизить чревное кровообращение до минимальных значений на длительное время.

Симпатическая стимуляция также вызывает стойкое сужение *кишечных и брыжеечных вен*. Это снижает емкость самих вен и перемещает большое количество крови в другие отделы системы кровообращения. При гиповолемическом шоке и других состояниях, сопровождающихся снижением объема крови, этот механизм способен обеспечить дополнительно 200–400 мл крови, чтобы поддержать общее кровообращение.

Литература

- Adelson DW, Million M. Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. *News Physiol Sci* 19:27, 2004.
- Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:286, 2013.
- Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 17:819, 2013.
- Coté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Rasmussen BA, et al. Hormonal signaling in the gut. *J Biol Chem* 289:11642, 2014.
- Dimaline R, Varro A. Novel roles of gastrin. *J Physiol* 592:2951, 2014.
- Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:286, 2012.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1409, 2009.
- Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.
- Knowles CH, Lindberg G, Panza E, De Giorgio R. New perspectives in the diagnosis and management of enteric neuropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:206, 2013.
- Lake JJ, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 305:G1, 2013.
- Lammers WJ, Slack JR. Of slow waves and spike patches. *News Physiol Sci* 16:138, 2001.
- Neunlist M, Schemann M. Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. *J Physiol* 592:2959, 2014.
- Obermayr F, Hotta R, Enomoto H, Young HM. Development and developmental disorders of the enteric nervous system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:43, 2013.
- Powley TL, Phillips RJ. Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1217, 2002.
- Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility — insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:633, 2012.
- Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev* 94:859, 2014.
- Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W. Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system. *Gastroenterology* 135:20, 2008.



Перемешивание и продвижение пищи в желудочно-кишечном тракте

Время пребывания пищи в каждом отделе желудочно-кишечного тракта имеет существенное значение для ее оптимальной обработки и всасывания. При этом одновременно должно быть обеспечено соответствующее ее перемешивание. Поскольку требования к перемешиванию и продвижению пищи на каждой стадии совершенно различны, эти процессы контролируются множеством нервных и гормональных механизмов. В результате все происходит наилучшим образом: не слишком быстро, но и не слишком медленно.

ПРИЕМ ПИЩИ

Количество съедаемой человеком пищи определяется внутренней потребностью, называемой *голодом*. Вид пищи, которому субъект отдает предпочтение, обусловлен *аппетитом*. Эти механизмы чрезвычайно важны для адекватного снабжения организма питательными веществами (см. главу 72). Обсуждение процесса приема пищи в данной главе ограничено механикой ее приема, в частности актами *жевания* и *глотания*.

АКТ ЖЕВАНИЯ

Зубы превосходно приспособлены для жевания (пережевывания). Передние зубы (резцы) оказывают сильное режущее воздействие, а задние зубы (моляры) измельчают пищу. Все челюстные мышцы, работая сообща, могут смыкать зубы с силой, равной 25 кг для резцов и 90 кг для моляров. Большинство жевательных мышц иннервируются двигательной ветвью V пары черепных нервов, акт жевания контролируют ядра ствола мозга. Стимуляция специальных ретикулярных зон вкусового центра ствола мозга вызывает ритмические жевательные движения.

Стимуляция зон гипоталамуса, миндалевидного тела и даже коры полушарий большого мозга в области зон вкуса и запаха также обычно вызывает акт жевания.

Значительная часть акта жевания опосредована *жевательным рефлексом*. Присутствие пищевого комка во рту сначала вызывает *рефлекторное торможение жевательных мышц*, которое позволяет нижней челюсти опуститься вниз. Это вызывает *рефлекторное растяжение челюстных мышц*, что приводит к *возобновлению сокращений челюстных мышц* и автоматическому поднятию нижней челюсти и смыканию зубов. Комок пищи снова сдавливается в полости рта, жевательные мышцы вновь расслабляются, позволяя нижней челюсти открыться и закрыться снова. Этот процесс повторяется неоднократно. Жевание очень важно для усвоения пищи, особенно большинства фруктов и сырых овощей, поскольку их питательные вещества окружены неперевариваемой мембраной, состоящей из целлюлозы, которую для усвоения необходимо разрушить.

Жевание способствует перевариванию пищи и по другой причине: *пищеварительные ферменты действуют только на поверхности пищевых частиц*. Таким образом, эффективность пищеварения полностью зависит от площади воздействия пищеварительных секретов. Кроме этого, измельчение пищи при жевании до консистенции мелкодисперсных частиц предотвращает повреждение стенок желудочно-кишечного тракта и облегчает перемещение пищи из желудка в тонкую кишку, затем — в следующие отделы желудочно-кишечного тракта.

АКТ ГЛОТАНИЯ

Глотание (проглатывание) — это сложный процесс, главным образом потому, что глотка при-

нимает участие как в акте дыхания, так и в акте глотания. В течение нескольких секунд глотка преобразовывается в путь продвижения пищи. Это важно для того, чтобы из-за глотания не нарушался процесс дыхания.

В целом акт глотания можно разделить на три фазы: (1) произвольную фазу, стимулирующую акт глотания; (2) непроизвольную глоточную фазу, которая обеспечивает продвижение пищи из глотки в пищевод; (3) непроизвольную пищеводную фазу, во время которой происходит перемещение пищи из пищевода в желудок.

Произвольная фаза. Подготовленная для глотания пища произвольно уплотняется и отодвигается назад по направлению к глотке, где под давлением языка прижимается к твердому нёбу, а затем возвращается обратно (рис. 64–1). С этого момента глотание становится полностью непроизвольным и не может быть прервано обычным путем.

Непроизвольная глоточная фаза. Попадая в задний отдел полости рта и глотку, пищевой комок раздражает область эпителиальных рецепторов, которые окружают вход в глотку, в особенности тонзиллярный свод. Отсюда импульсы поступают в ствол мозга и вызывают серию рефлекторных глоточно-мышечных сокращений.

1. Мягкое нёбо поднимается вверх, закрывая задние хоаны и предотвращая заброс (рефлюкс) пищи в носовые полости.
2. Нёбно-глоточные складки по бокам от глотки подтягиваются к середине, приближаясь друг к другу. Таким способом эти складки

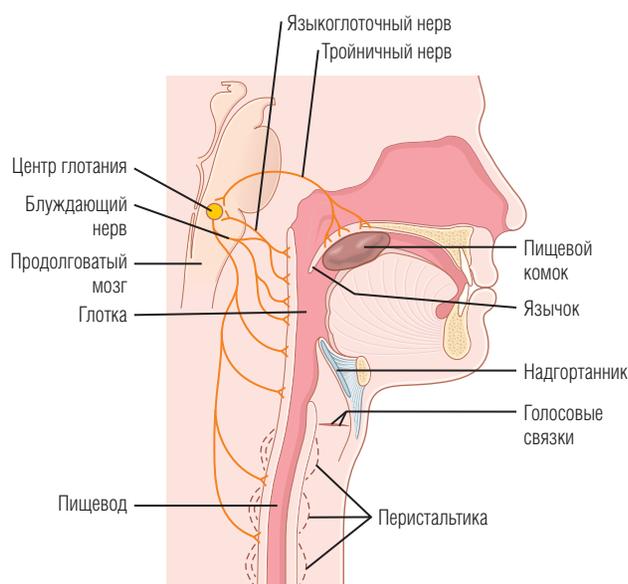


Рис. 64–1

Механизм глотания

формируют сагиттальную щель, по которой пища проходит к задней части глотки. Щель выполняет селективную задачу, позволяя с легкостью проходить только достаточно пережеванной пище. Поскольку стадия глотания длится менее 1 сек, прохождение большого куска в пищевод обычно затруднено.

3. Голосовые связки гортани тесно смыкаются, и гортань подтягивается кверху и кпереди посредством мышц шеи. Данные действия (в сочетании с тем, что связки предотвращают движения надгортанника кверху) приводят к тому, что надгортанник отклоняется кзади от гортани. Все эти эффекты предотвращают попадание пищи в нос или трахею. Наиболее значимым является плотное сближение голосовых связок, в то же время надгортанник не позволяет пище доходить до голосовых связок. Разрушение голосовых связок или мышц, их сближающих, приводит к удушью.
4. Движение гортани вверх одновременно подтягивает и расширяет вход в пищевод. В это время верхние 3–4 см мышечной стенки пищевода, которые называют *верхним пищеводным сфинктером* (или *глоточно-пищеводным сфинктером*), расслабляются, позволяя пище проходить легко и свободно из задней части глотки в верхний отдел пищевода. В перерыве между глотаниями этот сфинктер обязательно остается сокращенным, препятствуя попаданию воздуха в пищевод во время дыхания. Движение гортани вверх также поднимает голосовую щель выше прохождения пищи. Так пища проходит по сторонам надгортанника, а не по его поверхности. Это еще один защитный механизм от попадания пищи в трахею.
5. Как только гортань поднялась и верхний пищеводный сфинктер расслабился, все мышечные волокна глотки (от верхней части к низу вокруг средних и нижних глоточных зон) начинают сокращаться и перистальтическими волнами продвигают пищу в пищевод.

Обобщим механизмы глоточной фазы акта глотания: трахея закрывается, пищевод открывается, быстрые перистальтические волны, вызываемые нервами глотки, вынуждают пищевой комок перемещаться в верхний отдел пищевода. Весь процесс занимает менее 2 сек.

Нервная стимуляция глоточной фазы. Задняя область зева и глотки, где инициируется глоточная фаза, имеет высокую тактильную чувствительность, особенно в области тонзиллярного свода. Импульсы от этих зон проводятся по чувствительным волокнам тройничного и языкоглоточного нервов в продолговатый мозг. Эти нервы тесно связаны с *одиночным трактом*, который преи-

мущественно получает все сенсорные импульсы из полости рта.

Следующая фаза акта глотания рефлекторно инициируется последовательным возбуждением нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга и нейронов нижнего отдела варолиевого моста. Последовательность элементов глотательного рефлекса остается постоянной от одного акта глотания к другому, и время полного цикла также остается постоянным. Область нейрональной активности продолговатого мозга и в меньшей степени — варолиевого моста, контролирующую глотание, называют *центром глотания*.

Из центра глотания моторные импульсы один за другим проводятся в глотку и верхнюю часть пищевода посредством V, IX, X и XII пар черепных нервов и даже несколькими верхнешейными нервами.

Итак, можно сделать вывод, что глоточная фаза — исключительно рефлекторный акт. В основном ее вызывает произвольное продвижение пищи к заднему отделу полости рта, который, в свою очередь, рефлекторно стимулирует глоточные сенсорные рецепторы, вызывая глотательный рефлекс.

Влияние глоточной фазы на дыхание. Полная глоточная фаза обычно занимает менее 6 сек. Центр глотания особым образом управляет деятельностью дыхательного центра продолговатого мозга и останавливает дыхание в любой фазе дыхательного цикла, позволяя продолжаться акту глотания. Даже когда человек разговаривает, акт глотания прерывает дыхание на такое короткое время, что это едва ощущимо.

Непроизвольная пищеводная фаза. Предназначение пищевода заключается прежде всего в быстром перемещении пищи из глотки в желудок. Движения пищевода организованы специально для осуществления этой функции.

В пищеводе можно наблюдать два типа перистальтических движений: *первичную перистальтику* и *вторичную перистальтику*. Первичная перистальтика является простым продолжением перистальтических волн, которые начинаются в глотке и распространяются по пищеводу во время пищеводной фазы акта глотания. Эти волны проходят все расстояние от глотки до желудка за 8–10 сек. Пища, проглоченная человеком сидя или стоя, обычно достигает нижнего конца пищевода быстрее (за 5–8 сек), чем сами перистальтические волны, из-за влияния силы тяжести, тянущей пищу вниз.

Если первичным перистальтическим волнам не удастся доставить в желудок всю пищу, поступившую в пищевод, то в результате растяжения пищевода задержавшейся пищей появляются вторичные перистальтические волны. Эти

волны продолжают до тех пор, пока вся пища не окажется в желудке. Вторичные перистальтические волны вызываются частично внутренними нейрональными контурами энтеральной нервной системы и частично рефлексами, которые возникают в глотке и далее проводятся вверх по *афферентным волокнам блуждающих нервов* к продолговатому мозгу и по *эфферентным волокнам языкоглоточных и блуждающих нервов* обратно к пищеводу.

Мышцы глотки и верхней трети пищевода состоят из *поперечнополосатых мышц*. Перистальтические волны в этих областях контролируются соматическими нервными волокнами, идущими в составе языкоглоточных и блуждающих нервов. Нижние две трети пищевода представлены *гладкой мышцей* и контролируются блуждающими нервами совместно с миоэнтеральной (*межмышечной*) нервной системой пищевода. После перерезки блуждающих нервов миоэнтеральная нервная система пищевода становится способной к возбуждению через несколько дней, что приводит к появлению стойких вторичных перистальтических волн без участия вагального рефлекса. Следовательно, при параличе рефлекторного центра глотания пища, доставляемая в пищевод посредством зонда, без труда попадет в желудок.

Рецептивное расслабление желудка. Когда перистальтические волны пищевода достигают желудка, волна релаксации, предшествуя перистальтике, распространяется через межмышечные тормозные нейроны. Более того, желудок и двенадцатиперстная кишка (в меньшей степени) расслабляются в тот момент, когда эта волна достигает нижней части пищевода, подготавливая его таким образом к последующему приему пищи, продвигаемой в пищевод во время акта глотания.

Функция нижнего пищеводного сфинктера. В нижнем отделе пищевода, который расположен приблизительно в 3 см кверху от места соединения с желудком, находятся круговые мышцы, функционирующие как *нижний пищеводный сфинктер*, также называемый *желудочно-пищеводным сфинктером*. Обычно этот сфинктер при внутрибрюшном давлении (30 мм рт. ст. для этой части пищевода) находится в состоянии тонического сокращения в отличие от средней части пищевода, которая обычно остается расслабленной. Когда перистальтические волны проходят по пищеводу, возникает рецептивное расслабление нижнего пищеводного сфинктера, опережающее перистальтическую волну. Это позволяет пережеванной пище легче продвигаться в желудок. Изредка сфинктер расслабляется недостаточно, в результате развивается состояние, называемое *ахалазией* (см. главу 67).

Желудочный сок очень кислый и содержит протеолитические ферменты. Слизистая пищевода, за исключением 1/8 его нижнего отдела, не способна долго сопротивляться переваривающему действию желудочного сока. К счастью, тонические сокращения нижнего пищеводного сфинктера помогают предотвращать заброс содержимого желудка обратно в пищевод (*желудочно-пищеводный рефлюкс*), если нет патологических состояний.

Предотвращение желудочно-пищеводного рефлюкса клапаноподобным механизмом в дистальном отделе пищевода. Есть еще один фактор, помогающий предотвращать желудочно-пищеводный рефлюкс, — клапаноподобный механизм в дистальном отделе пищевода. Повышение внутрибрюшного давления продавливает в этом месте пищевод внутрь, а клапаноподобный механизм предотвращает обратное движение содержимого желудка в пищевод, провоцируемое повышением внутрибрюшного давления. В противном случае каждый раз во время ходьбы, кашля или глубокого вдоха соляная кислота желудка попадала бы в пищевод.

МОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

Желудок выполняет три моторные функции: (1) накопление большого количества пищи до тех пор, пока она не будет обработана в желудке, двенадцатиперстной кишке и нижних отделах кишечника (*резервуарная функция*); (2) перемешивание этой пищи с желудочным соком, пока не сформируется полужидкая смесь, называемая *химусом*; (3) медленное продвижение химуса из желудка в тонкую кишку в ритме, соответствующем оптимальному усвоению и всасыванию тонкой кишкой, т.е. опорожнение желудка (*эвакуаторная функция*).

На **рис. 64–2** показана анатомия желудка. Желудок обычно разделяют на две крупные части: (1) *тело*; (2) *антрум*. Физиологически желудок наиболее целесообразно разделять на: (1) оральную (*проксимальную*) часть, включающую около 2/3 тела желудка; (2) каудальную (*дистальную*) часть, состоящую из 1/3 тела желудка и антрума.

ФУНКЦИЯ НАКОПЛЕНИЯ ПИЩИ

Пища, поступающая в желудок, укладывается концентрическими кругами в проксимальной части желудка. Самая последняя порция пищи располагается ближе к пищеводному отверстию, а самая начальная порция находится ближе всего к внешней стенке желудка. Обычно когда пища растягивает желудок, то вагосальтный рефлекс от желудка через продолговатый мозг обратно к желудку снижает мышечный тонус тела желуд-

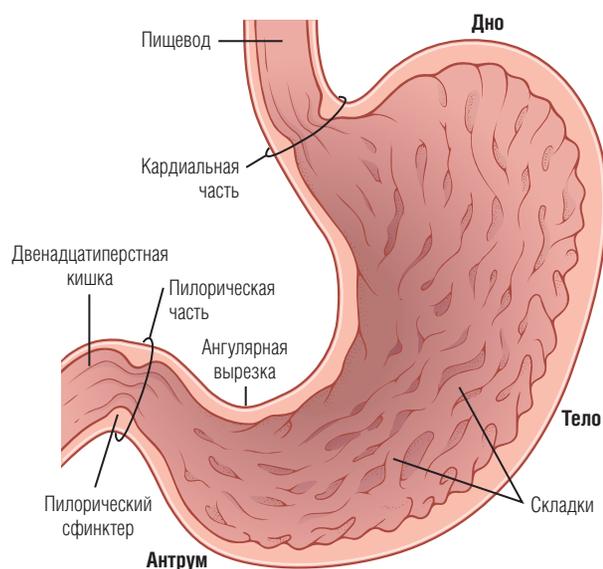


Рис. 64–2

Анатомия желудка

ка. Вследствие этого стенки желудка стремительно выпячиваются наружу, приспособляясь ко все большему количеству пищи, вплоть до состояния полного расслабления, наступающего при объеме 0,8–1,5 л. Давление в желудке остается низким, пока достигается этот объем.

ФУНКЦИЯ ПЕРЕМЕШИВАНИЯ ПИЩИ

Пищеварительные секреты продуцируются *железами*, которые представлены практически по всей поверхности тела желудка, за исключением узкой полоски вдоль малой кривизны. Эти секреты сразу вступают в контакт с той частью пищи, которая лежит ближе к поверхности слизистой желудка. До тех пор пока пища находится в желудке, слабые *перистальтические волны*, также называемые *перемешивающими волнами*, начинаются в средней части желудка, распространяются к его верхней части, а затем двигаются к антруму приблизительно каждые 15–20 сек. Эти волны вызываются *основным электрическим ритмом* кишечной стенки (**см. главу 63**), состоящим из медленных волн, которые возникают спонтанно в стенке желудка. По мере того как волны продвигаются от тела желудка к антруму, они приобретают более интенсивный характер. Некоторые из них становятся чрезмерно интенсивными, т.к. обусловлены эффективным *перистальтическим потенциалом действия*, что приводит к возникновению кольцевых сокращений и вынуждает содержимое антрального отдела продвигаться к привратнику под все нарастающим давлением.

Эти сократительные циклы играют важную роль в перемешивании желудочного содержимого. Каждый раз перистальтическая волна распространяется по стенке антрума к привратнику и глубоко проникает в пищевое содержимое антрума. При этом просвет привратника настолько мал, что только несколько миллилитров из антрального содержимого выталкивается с каждой перистальтической волной в двенадцатиперстную кишку. По мере того как перистальтическая волна приближается к привратнику, пилорический сфинктер сокращается и препятствует опорожнению желудка через привратник. В результате большая часть антрального содержимого выдавливается вверх по направлению к телу желудка через перистальтическое сжимающее кольцо, а не через привратник. Движение перистальтического сжимающего кольца в сочетании с выдавливающим эффектом вверх, которое называют *ретропульсией*, является важным перемешивающим механизмом в желудке.

Химус. После тщательного перемешивания пищи с желудочным соком образуется смесь, которую называют *химусом*. Он проходит дальше по желудочно-кишечному тракту. Степень густоты химуса, покидающего желудок, зависит от объема пищи, воды, желудочных секретов и степени переваривания. Внешне химус подобен густой жидкости или пасте.

Голодные сокращения. Помимо перистальтических сокращений при нахождении пищи в желудке существует и другой тип интенсивных сокращений — *голодные сокращения*, обычно возникающие, когда желудок остается пустым в течение нескольких часов. Голодные сокращения — это ритмические перистальтические сокращения *тела желудка*. Если следующие один за другим сокращения становятся достаточно сильными, то они обычно объединяются и вызывают продолжительное слитное сокращение, иногда длящееся в течение 2–3 мин. Голодные сокращения наиболее выражены в молодом, здоровом организме с высоким тонусом желудочно-кишечного тракта. Голодные сокращения усилены у людей с пониженным содержанием сахара в крови.

При голодных сокращениях человек иногда ощущает в эпигастральной области легкую болезненность, которую называют *голодными болями*. В течение 12–24 час после последнего приема пищи голодные боли обычно не возникают. Во время голодания они достигают пика интенсивности на 3–4-й день и в последующие дни постепенно ослабевают.

ФУНКЦИЯ ОПОРОЖНЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Опорожнение желудка происходит за счет интенсивных перистальтических сокращений ан-

трального отдела. В то же время опорожнению препятствует разная степень сопротивления привратника.

Интенсивные перистальтические сокращения в антральной части желудка во время его опорожнения. Большую часть времени слабые ритмические сокращения желудка способствуют перемешиванию пищи с желудочным соком. Из всего времени, пока пища находится в желудке, 20% занимают интенсивные сокращения, которые начинаются в средней части желудка и распространяются по направлению к его нижней части.

Эти сокращения представляют собой стойкие перистальтические волны с сильными круговыми сокращениями, которые способны вызвать опорожнение желудка. По мере опустошения желудка сокращения перемещаются дальше вверх по телу желудка, поэтапно сдавливая пищу и добавляя ее к химусу антральной части. Такая интенсивная перистальтика обычно создает давление, равное 50–70 см вод. ст., что в 6 раз эффективнее обычных перемешивающих перистальтических волн.

Если тонус привратника нормальный, каждая стойкая перистальтическая волна выталкивает несколько миллилитров химуса в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, помимо перемешивания желудочного содержимого перистальтические волны обеспечивают насосный эффект, называемый *пилорической помпой*.

Роль привратника в контроле опорожнения желудка. Дистальным отверстием желудка является *привратник*. Круговой мышечный слой здесь на 50–100% толще, чем в предшествующих частях антрума, и практически все время находится в слегка сокращенном состоянии, поэтому круговую мышцу привратника называют *пилорическим сфинктером*. Несмотря на тоническое сокращение, привратник обычно достаточно открыт для воды и другой жидкости, которые с легкостью перемещаются из желудка в двенадцатиперстную кишку. И наоборот, сокращение пилорического сфинктера обычно предотвращает прохождение частиц пищи, пока они не перемешаются с химусом до жидкой консистенции. Степень сокращения привратника повышается или снижается под влиянием нервных, рефлекторных и гормональных сигналов, идущих от желудка и двенадцатиперстной кишки (см. далее).

РЕГУЛЯЦИЯ ОПОРОЖНЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Частота опорожнения желудка регулируется сигналами из желудка и двенадцатиперстной кишки. Хотя сигналы, контролирующие перемещение химуса в двенадцатиперстную кишку, более значимые, по частоте они не превышают ритм,

при котором химус может перевариваться и всасываться в тонкой кишке.

Желудочные факторы, вызывающие опорожнение

Влияние объема желудочного содержимого на частоту опорожнения. Увеличение объема пищи в желудке повышает частоту его опорожнения, однако такое возрастание происходит не по тем причинам, которые можно было бы ожидать. Это не повышение давления из-за увеличения объема пищи в желудке, поскольку при обычном колебании объема его повышение не вызовет значительно увеличения давления. Тем не менее растяжение стенки желудка вызывает местный миоэнтеральный рефлекс, что значительно активирует пилорическую помпу и в то же время расслабляет мышцы привратника.

Влияние гормона гастрина на опорожнение желудка. В главе 65 мы расскажем, как растяжение стенки желудка и наличие конкретных видов пищи в нем, особенно мяса, вызывают высвобождение гормона *гастрин* из G-клеток слизистой оболочки антрального отдела. Этот гормон обладает потенцирующим эффектом, обуславливающим секрецию желудочными железами высококислотного желудочного сока, а также легким стимулирующим эффектом на моторику тела желудка. Наиболее важным влиянием считают повышение активности пилорической помпы. Таким образом, гастрин, вероятно, содействует и опорожнению желудка.

Факторы двенадцатиперстной кишки, ингибирующие опорожнение желудка

Ингибирующие энтерогастральные рефлексы из двенадцатиперстной кишки. Когда большой объем химуса попадает в двенадцатиперстную кишку, в кишечной стенке запускаются многие рефлексы, которые замедляют или останавливают опорожнение желудка.

Ингибирующие энтерогастральные рефлексы используют: (1) прямой путь из двенадцатиперстной кишки в желудок через энтеральную нервную систему; (2) путь через наружные нервы, идущие к превертебральным симпатическим ганглиям, а затем обратно к желудку через ингибирующие симпатические нервные волокна; (3) в небольшой степени — путь блуждающих нервов в продолговатый мозг, где тормозятся нормальные возбуждающие сигналы, поступающие в желудок через блуждающие нервы.

Все эти энтерогастральные рефлексы оказывают на опорожнение желудка два влияния: во-первых, стойко тормозят пропульсивные сокращения пилорической помпы, во-вторых, повышают тонус пилорического сфинктера.

Факторы, которые постоянно воспринимаются рецепторами двенадцатиперстной кишки

и инициируют ингибирующие энтерогастральные рефлексы:

1. Растяжение двенадцатиперстной кишки.
2. Стимуляция слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.
3. Кислотность химуса в двенадцатиперстной кишке.
4. Осмоляльность химуса.
5. Наличие в химусе продуктов расщепления, особенно расщепления белков и, возможно, жиров, но в меньшей степени.

Ингибирующие энтерогастральные рефлексы особенно чувствительны к наличию раздражающих веществ и кислот в химусе двенадцатиперстной кишки и активируются через 30 сек. Например, когда рН химуса двенадцатиперстной кишки падает ниже 3,5–4, рефлексы чаще всего блокируют дальнейшее выделение кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку до тех пор, пока химус двенадцатиперстной кишки не нейтрализуется соком поджелудочной железы и другими секретами.

Продукты распада белков тоже вызывают ингибирующие энтерогастральные рефлексы, благодаря чему замедляется опорожнение желудка и оказывается достаточно времени для переваривания белков в двенадцатиперстной кишке и тонкой кишке.

Ингибирующие энтерогастральные рефлексы вызывает любая гипотоническая или гипертоническая жидкость (особенно гипертоническая). Так предотвращается слишком быстрое попадание неизотонической жидкости в тонкую кишку и, следовательно, изменение концентрации электролитов во внеклеточной жидкости всего организма во время всасывания кишечного содержимого.

Гормональная обратная связь от двенадцатиперстной кишки, ингибирующая опорожнение желудка.

Опорожнение желудка угнетают и гормоны, высвобождаемые в верхних отделах кишечника. Стимулом для высвобождения этих ингибирующих гормонов служит поступление жиров в двенадцатиперстную кишку. Другие виды пищи также могут повышать выделение гормонов, но в меньшей степени.

Жиры, поступив в двенадцатиперстную кишку, стимулируют выделение гормонов из эпителия двенадцатиперстной кишки и тощей кишки путем связывания с рецептором на эпителиальной клетке или каким-то другим путем. В свою очередь, гормоны переносятся с током крови в желудок, где они тормозят активность пилорической помпы и повышают интенсивность сокращения пилорического сфинктера. Эти эффекты крайне важны, поскольку жиры перевариваются гораздо медленнее, чем другие виды пищи.

Какой конкретно гормон вызывает обратное угнетение желудка, не ясно. Наиболее важным гормоном, по-видимому, является *холецистокинин*, который высвобождается из слизистой тощей кишки в ответ на появление в химусе частиц жира. Гормональный эффект холецистокинина проявляется торможением двигательной активности желудка, вызванной гастрином.

Другими возможными ингибиторами опорожнения желудка являются гормоны *секретин* и *глюкозозависимый инсулиноподобный пептид* (GIP), также называемый *гастроингибиторным пептидом*.

Секретин высвобождается главным образом из слизистой двенадцатиперстной кишки в ответ на попадание кислого желудочного содержимого через привратник. GIP высвобождается из верхних отделов тонкой кишки в основном в ответ на наличие в химусе жира и в меньшей мере — в ответ на присутствие углеводов.

GIP угнетает моторику желудка. В то же время при некоторых состояниях основное действие GIP (в физиологической концентрации) заключается, вероятно, в стимуляции секреции инсулина поджелудочной железой. GIP проявляет общий, но слабый эффект снижения двигательной активности желудка и кишечника.

Действие этих гормонов изложено в других главах данного учебника, в частности в [главе 65](#), где рассмотрены регуляция опорожнения желчного пузыря и контроль интенсивности панкреатической секреции.

Итак, гормоны, в первую очередь холецистокинин, могут угнетать эвакуацию содержимого желудка, когда избыточное количество химуса, в особенности кислого или жирного его содержимого, поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Кратко о регуляции опорожнения желудка

Опорожнение желудка в меньшей степени регулируется такими факторами, как степень наполнения желудка и возбуждающие желудочную перистальтику эффекты гастрина. Вероятно, наиболее важное значение для опорожнения желудка имеют тормозные сигналы из двенадцатиперстной кишки, включая ингибирующие энтерогастральные рефлекс и гормональное действие холецистокинина. Эти тормозные механизмы работают однонаправленно, замедляя скорость опорожнения желудка, когда (1) в тонкой кишке оказывается достаточное количество химуса или (2) химус слишком кислый, содержит много необработанных белков или жиров, является гипотоническим либо гипертоническим или вызывает раздражение. Таким образом, интенсивность эвакуации пищи из желудка ограничена количеством химуса, которое способна обработать тонкая кишка.

МОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ТОНКОЙ КИШКИ

Моторику тонкой кишки, как и всего желудочно-кишечного тракта, подразделяют на *перемешивающие* (*сегментарные*) *сокращения* и *поступательные* (*пропульсивные*) *сокращения*. Такое разделение искусственно, поскольку любые сокращения тонкой кишки приводят в какой-то степени к перемешиванию и продвижению химуса.

ПЕРЕМЕШИВАЮЩИЕ СОКРАЩЕНИЯ

Когда часть тонкой кишки растягивается химусом, происходят локальные, концентрические и длящиеся долю минуты сокращения сегментов кишки, чередующихся с несокращенными сегментами. Таким образом, тонкая кишка как бы делится на отдельные сегменты, внешне похожие на цепь «сосисок» ([рис. 64–3](#)). Когда один ряд сокращенных сегментов расслабляется, за ним всегда возникает новый ряд, но сокращения происходят уже на других участках между предыдущими местами сокращений. Сокращения сегментов «рубят» химус со скоростью 2–3 раза в минуту, стимулируя перемешивание его с секретами тонкой кишки.

Максимальная частота перемешивающих сокращений в тонкой кишке определяется частотой *электрических медленных волн* кишечной стенки ([см. главу 63](#)). Частота этих волн в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки в норме составляет не более 12 сокращений в минуту, поэтому частота перемешивающих сокращений в этих участках также около 12 сокращений в минуту, но только в случае максимальной стимуляции. В конечном отделе подвздошной кишки максимальная частота обычно равна 8–9 сокращениям в минуту. Перемешивающие сокращения чрезвычайно сла-

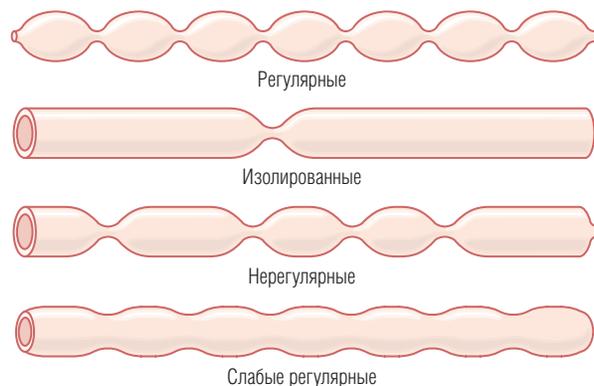


Рис. 64–3

Перемешивающие сокращения в тонкой кишке

беют, если возбуждающая активность энтеральной нервной системы блокируется атропином.

Итак, даже если медленные волны в гладкой мышце вызывают перемешивающие сокращения, эти сокращения неэффективны без предварительного возбуждения, исходящего в основном от межмышечного нервного сплетения.

ПОСТУПАТЕЛЬНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Перистальтические волны в тонкой кишке. Химус продвигается по тонкой кишке благодаря *перистальтическим волнам*, которые возникают в любой части тонкой кишки и двигаются по направлению к анусу со скоростью 0,5–2,0 см/сек (быстрее — в проксимальном отделе кишечника и медленнее — в дистальном). Обычно перистальтические волны очень слабые и затухают после прохождения 3–5 см, редко — более 10 см. Перемещение химуса вперед очень медленное: *результативное продвижение* по тонкой кишке составляет в среднем 1 см/мин. Таким образом, для прохождения химуса от привратника до илеоцекального клапана необходимо 3–5 час.

Контроль перистальтики нервными и гормональными сигналами. Перистальтическая активность тонкой кишки значительно повышается после приема пищи. Это вызвано частично тем, что химус, попадая в двенадцатиперстную кишку, растягивает ее стенку. Кроме того, при растяжении желудка появляется *гастроэнтеральный рефлекс*, который проводится главным образом межмышечным нервным сплетением от желудка вниз по стенке тонкой кишки.

Помимо нервных сигналов, которые могут влиять на перистальтику, на нее воздействуют несколько гормонов: *гастрин*, *холецистокинин*, *инсулин*, *мотилин* и *серотонин*. Каждый из них усиливает моторику кишечника и секреторится во время различных фаз обработки пищи. В противоположность этим гормонам *секретин* и *глюкагон* угнетают моторику тонкой кишки. Физиологическая роль каждого из этих гормонов до сих пор остается спорной.

Задачей перистальтических волн в тонкой кишке является не только продвижение химуса по направлению к илеоцекальному клапану, но и распределение химуса по поверхности слизистой кишки. Как только содержимое из желудка попадает в кишку, перистальтика немедленно распределяет химус по кишке. Этот процесс усиливается, когда дополнительная порция химуса попадает в двенадцатиперстную кишку. После достижения илеоцекального клапана продвижение химуса иногда блокируется на несколько часов до тех пор, пока человек не начнет принимать другую пищу. В это время *гастроилеальный рефлекс* усиливает перистальтику в под-

вздошной кишке и заставляет остатки химуса проходить через илеоцекальный клапан в слепую кишку.

Пропульсивный эффект перемешивающих сокращений. Перемешивающие сокращения, несмотря на то что длятся приблизительно несколько секунд, обычно распространяются на расстояние около 1 см в направлении ануса и в это время помогают продвигать пищу вниз по кишечнику.

Усиленная перистальтика. В норме перистальтика тонкой кишки слабая, однако в случае тяжелой инфекционной диареи происходит значительная стимуляция слизистой кишечника, в результате начинается *усиленная перистальтика*. Она обусловлена как рефlekсами, в которых участвуют вегетативная нервная система и ствол мозга, так и рефлекторной активацией межмышечного нервного сплетения в пределах желудочно-кишечного тракта.

Выраженные перистальтические сокращения распространяются по тонкой кишке в течение нескольких минут на большие расстояния, перемещая содержимое в толстую кишку и, соответственно, освобождая тонкую кишку от раздражения химусом и чрезмерного растяжения.

Движения, вызываемые мышцами слизистой оболочки и мышечными волокнами ворсинок. Мышечные клетки слизистой оболочки могут образовывать в слизистой кишечника короткие складки. Эти складки увеличивают площадь соприкосновения с химусом, т.е. всасывающая поверхность возрастает. Кроме того, волокна мышц слизистой оболочки простираются в кишечные ворсинки и вызывают их периодическое сокращение. При сокращении ворсинки то укорачиваются, то растягиваются, то снова укорачиваются. Этот «принцип доения» ворсинки обуславливает свободное поступление лимфы из центрального млечного лимфатического сосуда ворсинки в лимфатическую систему. Сокращения слизистой и ворсинок происходят в основном за счет локальных рефлексов, которые осуществляются в подслизистом нервном сплетении и возникают в ответ на появление химуса в тонкой кишке.

ФУНКЦИЯ ИЛЕОЦЕКАЛЬНОГО КЛАПАНА

Илеоцекальный клапан предотвращает обратный заброс содержимого из толстой кишки в тонкую кишку. Как показано на **рис. 64–4**, илеоцекальный клапан выступает в просвет слепой кишки. Когда в слепой кишке создается избыточное давление, ее содержимое давит на створки илеоцекального клапана, и он закрывается. Клапан обычно выдерживает давление со стороны слепой кишки, равное 50–60 см вод. ст.

В стенке подвздошной кишки на несколько сантиметров выше илеоцекального клапана есть утолщение круговой мышцы, называемое *илео-*

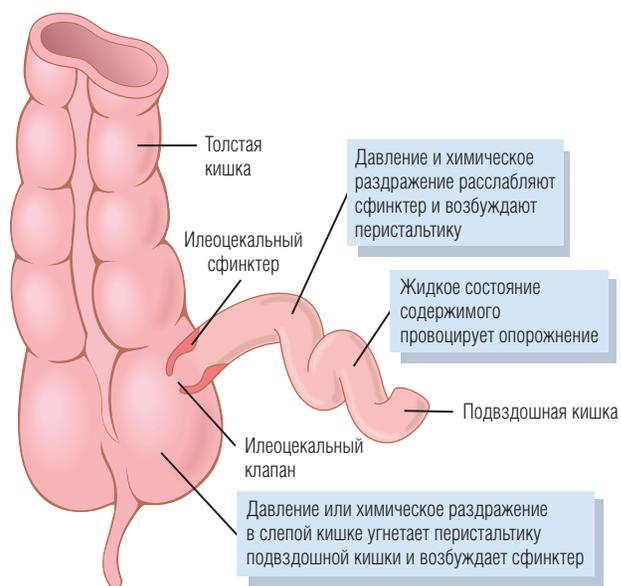


Рис. 64–4

Локализация и функция илеоцекального клапана

цекальным сфинктером. В норме он находится в состоянии слабого сокращения и замедляет переход содержимого подвздошной кишки в слепую. Однако сразу после приема пищи гастроилеальный рефлекс усиливает перистальтику в подвздошной кишке и опорожняет ее содержимое в слепую кишку. Сопротивление илеоцекального клапана к опорожнению задерживает химус в подвздошной кишке и способствует всасыванию. В норме только 1500–2000 мл химуса опорожняется в слепую кишку ежедневно.

Регуляция илеоцекального сфинктера по механизму обратной связи. Степень сокращения илеоцекального сфинктера и интенсивность перистальтики в концевом отделе подвздошной кишки постоянно контролируются рефlekсами слепой кишки. Когда слепая кишка растягивается, сокращение илеоцекального сфинктера становится более выраженным, и перистальтика в подвздошной кишке ослабляется. Оба эти механизма значительно задерживают опорожнение оставшегося химуса в слепую кишку из подвздошной кишки.

Кроме того, опорожнение задерживается при раздражении слепой кишки. Например, когда у пациента воспаление аппендикса, раздражение слепой кишки остатками пищи может вызвать такой сильный спазм илеоцекального сфинктера и частичный паралич подвздошной кишки, что это препятствует опорожнению подвздошной кишки в слепую кишку. Рефлексы из слепой кишки осуществляются межмышечным нервным сплетением в стенке желудочно-кишечного тракта и вегетативной нервной системой, особенно посредством превертебральных симпатических ганглиев.

МОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Основные функции толстой кишки: (1) всасывание воды и электролитов из химуса для формирования однородных каловых масс; (2) хранение каловых масс до их эвакуации. Проксимальная часть толстой кишки (рис. 64–5) связана с всасыванием, а дистальная часть — с эвакуацией. Поскольку для выполнения этих функций не нужны интенсивные движения стенки толстой кишки, ее моторика в норме вялая. Сокращения толстой кишки аналогичны сокращениям тонкой кишки — *перемешивающие* и *поступательные*, только характер их более слабый.

Перемешивающие сокращения. В толстой кишке происходят широкие круговые сжатия за счет сокращения около 2,5 см круговых мышц толстой кишки, что иногда сужает ее просвет почти до окклюзии. Одновременно сокращаются продольные мышцы толстой кишки, которые собираются в три *продольные ленты* (*teniae coli*). Сокращения круговых и продольных мышц приводят к сумкообразным выпячиваниям нестимулированной части толстой кишки, называемым *гаустрациями*.

Каждая гаустрация обычно достигает пика интенсивности за 30 сек, а затем исчезает в течение следующих 60 сек. Во время сокращения гаустрации медленно продвигаются по направ-

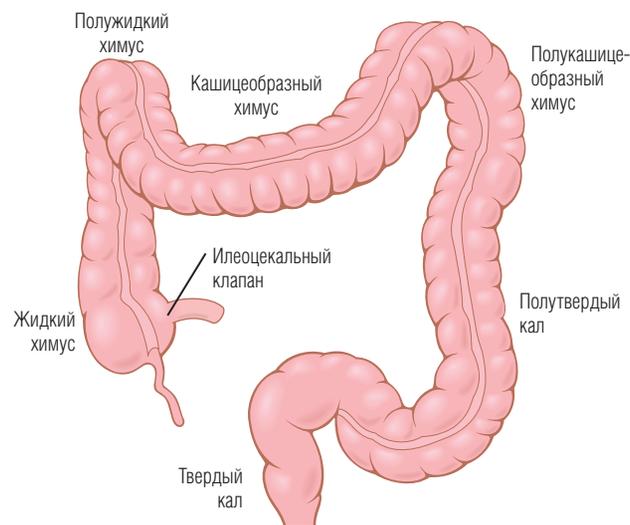


Рис. 64–5

Всасывательная и накопительная функции толстой кишки. Скучная моторика приводит к значительному всасыванию, в связи с чем в ободочной кишке образуется твердый кал и происходит запор. Чрезмерная моторика приводит к уменьшению всасывания и диарее

лению к анусу, особенно в слепой кишке и восходящей ободочной кишке, и обеспечивают продвижение вперед небольшого количества содержимого толстой кишки. Через несколько минут возникают новые сокращения на близлежащих участках. Медленное *перемешивание и переворачивание* фекального материала в толстой кишке похоже на действия человека, когда он обрабатывает землю лопатой. В результате весь фекальный материал постепенно оказывается на поверхности слизистой толстой кишки, и жидкость с растворенными частицами всасывается до тех пор, пока не останется 80–200 мл фекалий, выделяемых каждый день.

Поступательные сокращения. Основное продвижение фекального материала в слепой кишке и восходящей ободочной кишке является результатом медленных, но постоянных сокращений, которым для перемещения химуса от илеоцекального клапана по всей толстой кишке нужно от 8 до 15 час, пока жидкий химус не превратится в твердый кал.

Форсированные сокращения — это особый вид перистальтики, который характеризуется определенной последовательностью событий. Во-первых, сдавливающее кольцо появляется обычно в поперечной ободочной кишке в ответ на растяжение или раздражение любого участка толстой кишки. Затем на участке размером 20 см или более *дистальнее сдавливающего кольца* гаустрации исчезают, и этот участок начинает стремительно сжиматься как единый блок, продвигая фекальный материал в этом сегменте вниз по толстой кишке *целиком*. Поступательное сокращение наращивает силу приблизительно за 30 сек, в течение последующих 2–3 мин наступает расслабление. Затем возникает следующее форсированное сокращение по толстой кишке.

Форсированные сокращения от слепой кишки к сигмовидной могут длиться несколько минут, выполняя пропульсивную роль. У многих людей такие сокращения возникают 1–3 раза в сутки, у большинства начинаются через 15 мин после завтрака.

Серия форсированных сокращений обычно продолжается 10–30 мин. Затем они прекращаются и начинаются снова примерно через 12 час. Когда фекалии доставлены в прямую кишку, возникает позыв к дефекации.

Форсированные сокращения в результате гастрокишечного и дуоденокишечного рефлексов. Форсированные сокращения после приема пищи обеспечиваются *гастрокишечным рефлексом* и *дуоденокишечным рефлексом*. Рефлексы появляются в результате растяжения желудка и двенадцатиперстной кишки. После удаления вегетативной нервной системы эти рефлексы либо исчезают полностью, либо становятся незначительными.

Таким образом, данные рефлексы осуществляются с участием вегетативной нервной системы.

К форсированным сокращениям также может приводить раздражение толстой кишки. Например, на фоне язвы слизистой оболочки толстой кишки (при *язвенном колите*) форсированные сокращения у человека будут происходить фактически постоянно.

АКТ ДЕФЕКАЦИИ

Большую часть времени прямая кишка свободна от экскрементов. Это обусловлено частично тем, что приблизительно в 20 см от ануса, в месте соединения сигмовидной кишки с прямой кишкой, расположен функционально слабый сфинктер. Здесь образуется острый угол, оказывающий дополнительное сопротивление наполнению прямой кишки.

Когда форсированные сокращения проталкивают фекалии в прямую кишку, немедленно начинается позыв к акту дефекации, включающий рефлексы сокращения прямой кишки и расслабления анальных сфинктеров.

Непрерывные подтекания фекалий через задний проход предотвращаются тоническими сокращениями: (1) *внутреннего анального сфинктера*, расположенного на внутренней стороне ануса и представляющего собой утолщение круговых гладких мышц на протяжении нескольких сантиметров; (2) *наружного анального сфинктера* из поперечнополосатых мышц, охватывающего внутренний анальный сфинктер и простирающийся дистальнее его. Наружный анальный сфинктер контролируют волокна *срамного нерва*, которые относятся к соматической нервной системе. Таким образом, этот сфинктер находится под *сознательным* или как минимум *бессознательным контролем*. Обычно наружный анальный сфинктер подсознательно постоянно сокращен, пока сознательные сигналы не подавят его сокращение.

Рефлексы дефекации. Как правило, акт дефекации начинается под действием *специальных рефлексов*. Одним из них является *внутренний рефлекс дефекации*, опосредуемый местной энтеральной нервной системой прямой кишки. Когда фекалии попадают в прямую кишку, ее стенка растягивается, что приводит к появлению афферентных сигналов. Распространяясь по *межмышечному нервному сплетению*, сигналы вызывают перистальтические волны в нисходящей ободочной кишке, сигмовидной кишке и прямой кишке. В результате происходит продвижение фекалий к анусу. Как только перистальтическая волна приближается к анусу, *внутренний анальный сфинктер* расслабляется под действием подавляющих сигналов из межмышечного нервного

сплетения. Если в этот момент *наружный анальный сфинктер* сознательно расслабляется, то происходит акт дефекации.

Обычно *внутренний рефлекс дефекации* сравнительно слабый. Для эффективной дефекации межмышечный рефлекс должен быть подкреплён *парасимпатическим рефлексом дефекации*, в котором участвуют крестцовые сегменты спинного мозга (рис. 64–6).

Когда стимулируются нервные окончания, заканчивающиеся в прямой кишке, сигнал передается сначала в спинной мозг, а затем идет обратно в составе парасимпатических нервных волокон *тазового нерва* в нисходящую ободочную кишку, сигмовидную кишку, прямую кишку и анус. Сигналы парасимпатической нервной системы значительно усиливают перистальтические волны и одновременно хорошо расслабляют внутренний анальный сфинктер, преобразуя слабый внутренний рефлекс дефекации в мощный акт дефекации, при котором иногда эвакуируется все содержимое толстой кишки (от селезеночного перегиба толстой кишки до ануса).

Сигналы дефекации, придя в спинной мозг, вызывают другие эффекты: углубление дыхания, закрытие голосовой щели и сокращение мышц брюшной стенки и диафрагмы с целью усиления проталкивания фекального содержимого толстой кишки вниз. В то же время происходит расслабление мышц тазового дна и натя-

жение анального кольца, что вызывает выделение экскрементов.

Когда человеку становится удобно произвести акт дефекации, рефлексы дефекации могут быть вызваны сознательно путем осуществления глубокого вдоха для перемещения диафрагмы вниз, а затем сокращений мышц передней брюшной стенки с целью повышения внутрибрюшного давления. В результате фекалии перемещаются в прямую кишку и вызывают новые рефлексы. Рефлексы, возникающие подобным путем, особенно эффективны, поскольку возникают самопроизвольно. Вот почему люди, часто подавляющие естественные рефлексы, страдают серьезными запорами.

У младенцев и людей с поврежденным спинным мозгом рефлексы дефекации вызывают автоматическое опорожнение нижнего отдела кишечника в любое время суток вследствие недостаточного сознательного контроля сжатия или расслабления наружного анального сфинктера.

ДРУГИЕ ВЕГЕТАТИВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНИКА

Есть еще несколько других важных рефлексов, которые также могут влиять на общую активность кишечника: *брюшино-кишечный*, *почечно-кишечный* и *пузырно-кишечный*.

Брюшино-кишечный рефлекс возникает из-за раздражения брюшины и стойко угнетает энтеральную нервную систему, следовательно, может вызвать парез кишки, особенно у пациентов с перитонитом. Почечно-кишечный и пузырно-кишечный рефлексы угнетают активность кишечника в результате раздражения почек и мочевого пузыря соответственно.

Литература

- Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 383:83, 2014.
- Camilleri M. Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neurogastroenterology. *J Clin Invest* 123:4111, 2013.
- Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol* 592:2967, 2014.
- Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL. “The force be with you”: ATP in gut mechanosensory transduction. *News Physiol Sci* 18:43, 2003.
- Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol* 108:698, 2013.
- Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:286, 2012.
- Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.
- Miller L, Clavé P, Farré R, et al. Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 1300:261, 2013.
- Neunlist M, Schemann M. Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. *J Physiol* 592:2959, 2014.

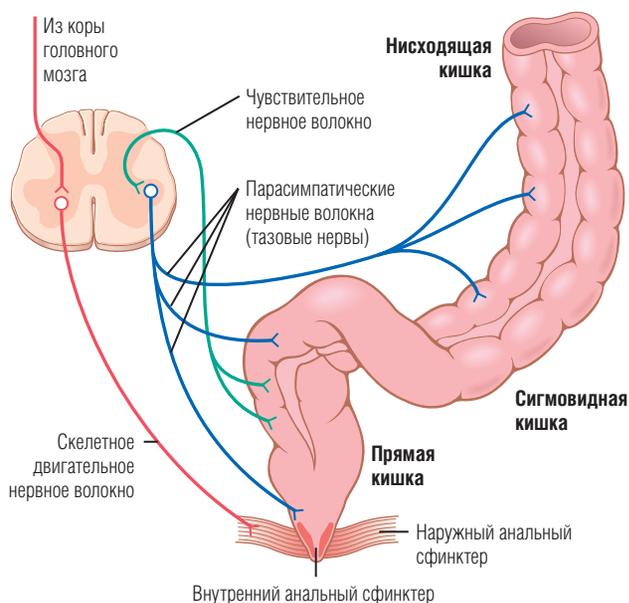
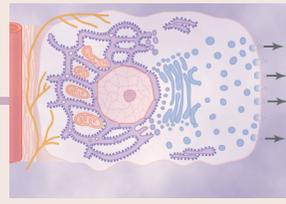


Рис. 64–6

Чувствительный и двигательный пути парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, усиливающие рефлексы дефекации

- Ouyang A, Regan J, McMahon BP. Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 1300: 261, 2013.
- Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab* 15:421, 2012.
- Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev* 94:859, 2014.
- Sarna SK. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G545, 2006.
- Sarna SK. Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G372, 2008.
- Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G461, 2009.
- Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M. Gut motility and enteroendocrine secretion. *Curr Opin Pharmacol* 13:928, 2013.



Секреторные функции желудочно-кишечного тракта

Железы желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении выполняют две основные функции: (1) секрецию *пищеварительных ферментов*, которая начинается в полости рта и заканчивается в дистальном отделе подвздошной кишки; (2) выработку *слизи* слизистыми железами на всем протяжении от полости рта до ануса для смазки и защиты желудочно-кишечного тракта.

Основная часть пищеварительных соков вырабатывается лишь в ответ на присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте, а количество секрета обычно соответствует количеству, необходимому для оптимального переваривания пищи. В некоторых отделах желудочно-кишечного тракта даже *состав ферментов* и другие параметры секреции изменяются в соответствии с находящимся там типом пищи. В этой главе будут рассмотрены различные виды секреции железами желудочно-кишечного тракта.

зированные железистые клетки. Одна из них показана на **рис. 65–1**.

В-третьих, в желудке и верхнем отделе двенадцатиперстной кишки находится большое количество глубоких *трубчатых желез*. Типичная трубчатая железа показана на **рис. 65–4**, на котором изображена желудочная железа, секретирующая соляную кислоту и пепсиноген.

В-четвертых, есть несколько сложных желез, также связанных с желудочно-кишечным трактом, — *слюнные железы, поджелудочная железа и печень*, которые вырабатывают секреты для переваривания или эмульгирования пищи. Слюнные железы и поджелудочная железа состоят из смешанных альвеолярных желез (**рис. 65–2**). Печень имеет высокоспециализированную структуру, которую мы подробно рассмотрим в **главе 71**. Эти железы лежат за пределами желудочно-кишечного тракта, чем отличаются от всех других желез желудочно-кишечного тракта. Слюнные железы

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СЕКРЕЦИИ

Виды желез желудочно-кишечного тракта

Секрецию в желудочно-кишечном тракте обеспечивают несколько видов желез. Во-первых, на поверхности эпителия большей части желудочно-кишечного тракта присутствуют миллиарды состоящих из одной клетки *слизистых желез*, называемых *слизистыми клетками* (или *бокаловидными клетками* из-за внешнего вида). Эти клетки функционируют главным образом в ответ на местное раздражение эпителия: они выталкивают *слизь* прямо на эпителиальную поверхность. Слизь действует как смазка, защищающая поверхность от ссадин и переваривания.

Во-вторых, большая часть поверхности желудочно-кишечного тракта содержит *инвагинации* (*ямки, углубления*) эпителия в подслизистый слой. В тонкой кишке эти углубления, названные *криптами Либеркюна*, глубокие и содержат специали-

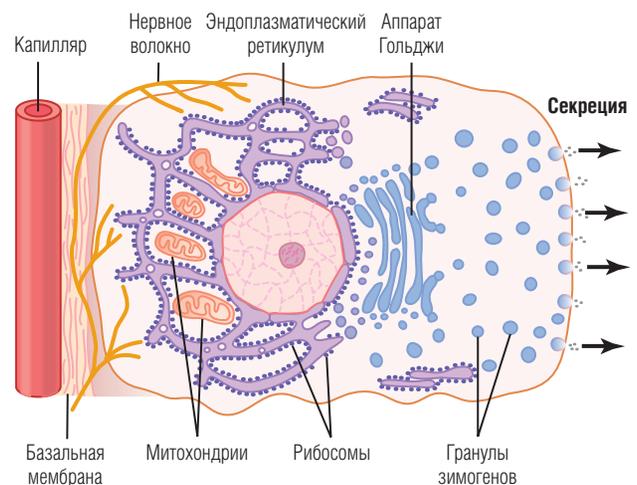


Рис. 65–1

Структура железистой клетки, секретирующей ферменты и другие вещества

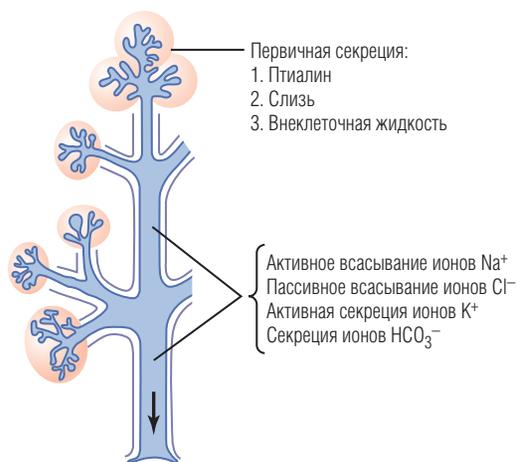


Рис. 65–2

Образование и секреция слюны поджелудочной слюнной железой. Стрелка указывает направление движения слюны

и поджелудочная железа содержат миллионы *ацинусов*, выстланных секреторными железистыми клетками. Ацинусы сообщаются с системой протоков, которые в итоге открываются в желудочно-кишечный тракт.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Контакт пищи с эпителием. Присутствие пищи в каком-либо отделе желудочно-кишечного тракта обычно стимулирует железы этого и смежных с ним отделов на выработку необходимого количества пищеварительного сока. Часть этих местных эффектов, особенно секреция слизи слизистыми клетками, осуществляется за счет непосредственного раздражения пищей поверхности железистых клеток.

Кроме того, локальная стимуляция эпителия активизирует *энтеральную нервную систему*. Стимулом может быть: (1) тактильная стимуляция; (2) химическое раздражение; (3) растяжение кишечной стенки. В результате стимуляции слизистые клетки эпителиальной поверхности кишки и глубокие железы кишечной стенки рефлекторно усиливают свою секрецию.

Стимуляция секреции вегетативной нервной системой

Парасимпатическая стимуляция повышает секрецию железами желудочно-кишечного тракта. Сначала секреция повышается в верхней части желудочно-кишечного тракта (иннервируемой парасимпатическими языкоглоточными и блуждающими нервами), в частности в слюнных железах, железах пищевода, желудочных железах, а также в поджелудочной железе и железах Бруннера двенадцатиперстной кишки. Повышение секреции

также происходит в некоторых железах дистального отдела толстой кишки, иннервируемых таковыми парасимпатическими нервами. Секрецию в остальных отделах тонкой кишки и первых двух третях толстой кишки осуществляют главным образом местные нервные и гормональные стимулы в каждом отделе желудочно-кишечного тракта.

Симпатическая стимуляция оказывает двойной эффект.

Стимуляция симпатических нервов, идущих к желудочно-кишечному тракту, приводит к умеренному локальному увеличению секреции некоторыми железами и к сужению сосудов, которые кровоснабжают эти железы. В результате симпатическая стимуляция оказывает двойной эффект: (1) изолированная симпатическая стимуляция, как правило, незначительно увеличивает секрецию; (2) если парасимпатическая или гормональная стимуляция уже вызвала обильную секрецию, симпатическая стимуляция обычно ее снижает (иногда значительно) главным образом из-за уменьшения кровоснабжения вследствие сужения сосудов.

Гормональная регуляция секреции железами желудочно-кишечного тракта.

В желудке и кишечнике помогают регулировать объем и характер секреции несколько *гормонов желудочно-кишечного тракта*. Эти гормоны высвобождаются из слизистой желудочно-кишечного тракта в ответ на присутствие пищи в просвете кишечника. Затем гормоны всасываются в кровь и достигают желез, где вызывают секрецию. Этот тип стимуляции особенно важен для увеличения выброса желудочного сока и сока поджелудочной железы, когда пища поступает в желудок и двенадцатиперстную кишку. По своему химическому составу гормоны желудочно-кишечного тракта представляют собой полипептиды либо их производные.

ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ СЕКРЕЦИИ ЖЕЛЕЗИСТЫМИ КЛЕТКАМИ

Секреция органических веществ. Основные механизмы, благодаря которым железистые клетки функционируют, неизвестны, но экспериментальные данные указывают на следующие принципы секреции (см. **рис. 65–1**).

1. Питательные вещества, необходимые для секреции, сначала должны диффундировать либо активно транспортироваться кровью в капилляры основания железистой клетки.
2. Большое количество *митохондрий*, находящихся внутри железистой клетки возле ее основания, используют энергию окисления для получения аденозинтрифосфата (АТФ).
3. Затем энергия АТФ наряду с необходимыми компонентами питательных веществ исполь-

- зуется для синтеза органических компонентов пищеварительных соков. Синтез осуществляется практически полностью в *эндоплазматическом ретикулуме* и *аппарате Гольджи* железистой клетки. *Рибосомы*, прикрепленные к ретикулуму, ответственны за построение секретируемых белков.
4. Секретируемые молекулы транспортируются через каналцы эндоплазматического ретикулума, проходя приблизительно за 20 мин весь путь к пузырькам аппарата Гольджи.
 5. В аппарате Гольджи секретируемые молекулы модифицируются, концентрируются и высвобождаются в цитоплазму в форме *секреторных пузырьков*, которые накапливаются на апикальном конце секреторной клетки.
 6. Эти пузырьки сохраняются до тех пор, пока нервные или гормональные сигналы не приведут к выталкиванию содержимого пузырьков через поверхность клетки. Вероятно, это происходит следующим образом: гормон взаимодействует с рецептором и через один или несколько клеточных сигнальных механизмов *увеличивает проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция (Ca^{2+})*. Кальций поступает в клетку и обуславливает встраивание большого количества секреторных пузырьков в апикальную поверхность клеточной мембраны. Затем клеточная мембрана лопается, высвобождая содержимое пузырьков наружу. Этот процесс называют *экзоцитозом*.

Секреция воды и электролитов. Вторая задача железистой клетки — секреция достаточного количества воды и электролитов для сопровождения выделяемых органических веществ. Секреция слюнными железами (см. далее) служит примером, как нервная стимуляция приводит к выведению большого количества воды и соли из железистых клеток, вымывая одновременно и органические вещества. Считается, что действие гормонов на мембрану некоторых железистых клеток также вызывает секреторный эффект, схожий с эффектом нервной стимуляции.

Смазывающие и защитные свойства слизи, значимость ее для желудочно-кишечного тракта

Слизь — это вязкий секрет, состоящий в основном из воды, электролитов и смеси нескольких гликопротеинов, которые включают крупные полисахаридные фрагменты, связанные с гораздо меньшим количеством белка. Слизь в разных частях желудочно-кишечного тракта немного отличается, но везде является превосходной смазкой и защитой для кишечной стенки. *Во-первых*, слизь обладает адгезивными свойствами, которые позволяют ей плотно прилипнуть к пище или иным частицам и в виде тонкой пленки распределяться по поверхности. *Во-вторых*, слизь имеет достаточную *консистенцию*, чтобы покрывать

кишечную стенку и предотвращать непосредственный контакт большинства пищевых частиц со слизистой кишечника. *В-третьих*, слизь обеспечивает низкое сопротивление при скольжении, поэтому пищевые частицы без труда могут перемещаться по эпителию. *В-четвертых*, слизь обеспечивает прилипание фекальных частиц друг к другу, формируя каловые массы, которые перемещаются в результате перистальтики. *В-пятых*, слизь весьма устойчива к перевариванию пищеварительными ферментами. *В-шестых*, гликопротеины слизи имеют амфотерные свойства, т.е. они способны к буферизации небольшого количества как кислот, так и щелочей. Слизь нередко содержит умеренные количества ионов гидрокарбоната (HCO_3^-), которые специфически нейтрализуют кислоту.

Таким образом, слизь обладает свойством облегчать слипание пищи по всему желудочно-кишечному тракту и предотвращает нарушение целостности и химическое повреждение эпителия. Когда секреция слюны слюнными железами нарушается, и человеку становится трудно глотать крупные куски пищи, даже если запивать их большим количеством воды.

СЕКРЕЦИЯ СЛЮНЫ

Слюнные железы и характеристики слюны. Основными слюнными железами являются большие *околоушные*, *подчелюстные* и *подъязычные*. Кроме того, есть много малых *щечных желез*. Суточная секреция слюны в норме варьирует между 800 и 1500 мл (в среднем 1000 мл) (**табл. 65–1**).

Слюна содержит два вида секрета: (1) *серозный секрет*, содержащий *птиалин* (α -амилазу), который является ферментом для переваривания крахмала; (2) *слизистый секрет*, содержащий *муцин* для смазывания и защиты поверхности.

Околоушные железы продуцируют практически полностью серозный секрет, в то время как подчелюстные и подъязычные железы выделяют и серозный, и слизистый секрет. Щечные железы продуцируют только слизистый секрет.

Табл. 65–1

Суточная секреция кишечных соков

	Объем (мл)	pH
Слюна	1000	6,0–7,0
Желудочный сок	1500	1,0–3,5
Сок поджелудочной железы	1000	8,0–8,3
Жель	1000	7,8
Сок тонкой кишки	1800	7,5–8,0
Секрет бруннеровых желез	200	8,0–8,9
Секрет толстой кишки	200	7,5–8,0
ИТОГО	6700	

Слюна имеет рН между 6,0 и 7,0, что наиболее благоприятно для переваривающей активности птИАлина.

Секреция ионов. Слюна содержит большое количество ионов калия (K^+) и HCO_3^- , а концентрация ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-) в слюне в несколько раз меньше, чем в плазме. Эти особенности концентрации ионов в слюне можно понять, основываясь на следующем объяснении механизмов секреции слюны.

На рис. 65–2 показана секреция слюны подчелюстной железой, которая является типичной сложной железой и содержит *ацинусы* и *слюнные протоки*. Секреция слюны — это двухэтапный процесс: на первом этапе задействованы ацинусы, на втором этапе — слюнные протоки. Ацинусы секретируют *первичный секрет*, который содержит птИАлин и/или муцин. Данный секрет представляет собой раствор, в котором концентрация ионов не сильно отличается от концентрации ионов в типичной внеклеточной жидкости. По мере продвижения первичного секрета по протокам происходят два основных процесса активного транспорта, которые значительно изменяют ионный состав секрета.

Во-первых, всеми слюнными протоками активно реабсорбируются ионы Na^+ , а ионы K^+ активно секретируются в обмен на ионы Na^+ , поэтому концентрация ионов Na^+ в слюне значительно уменьшается, а ионов K^+ увеличивается. Однако реабсорбция ионов Na^+ преобладает над секрецией ионов K^+ , в результате в слюнных протоках создается отрицательный потенциал (около -70 мВ), что делает возможным пассивный транспорт ионов Cl^- . Таким образом, концентрация ионов Cl^- в слюне падает до очень низких значений соответственно снижению концентрации ионов Na^+ в протоках.

Во-вторых, эпителием протоков секретируются в просвет протока ионы HCO_3^- . Частично секреция вызвана пассивным обменом ионов HCO_3^- на ионы Cl^- , а частично — активным процессом.

В итоге этих транспортных процессов концентрация ионов Na^+ и Cl^- в слюне в состоянии покоя составляет лишь около 15 мэкв/л для каждого иона, что равно около 1/7–1/10 их концентрации в плазме. Напротив, концентрация ионов K^+ оказывается приблизительно 30 мэкв/л, что в 7 раз превышает их концентрацию в плазме, а содержание ионов HCO_3^- — от 50 до 70 мэкв/л, что почти в 2–3 раза выше, чем в плазме.

Во время максимальной саливации концентрация ионов в слюне значительно меняется из-за того, что скорость образования первичного секрета ацинусами может увеличиваться в 20 раз. Затем секрет течет по слюнным протокам так быстро, что его состав не успевает изменяться,

поэтому, когда выделяется обильное количество слюны, концентрация хлорида натрия в ней составляет от 50 до 70% содержания его в плазме, а концентрация ионов K^+ увеличивается в 4 раза по сравнению с концентрацией в плазме.

Роль слюны в гигиене полости рта. В состоянии бодрствования и покоя ежеминутно выделяется около 0,5 мл слюны, в основном слизистого секрета, однако во время сна секреция значительно снижается. Секреция слюны играет исключительно важную роль в поддержании здоровья тканей полости рта. Полость рта насыщена патогенными бактериями, которые могут легко разрушать ткани и вызывать кариес зубов. Слюна помогает предотвращать такие разрушительные процессы несколькими способами.

Во-первых, слюна смывает как сами патогенные бактерии, так и частицы пищи, что прекращает поддержку жизнедеятельности бактерий.

Во-вторых, слюна содержит несколько факторов, разрушающих патогенные бактерии. Один из факторов — ионы *тиоцианата*, а также некоторые *протеолитические ферменты*, наиболее важный из которых *лизоцим*. Лизоцим (1) атакует бактерию, (2) создает возможность проникновения в бактерии ионов *тиоцианата*, где ионы становятся бактерицидными, (3) перерабатывает частички пищи, лишая таким образом бактерии метаболической поддержки.

В-третьих, слюна часто содержит значительные количества антител, которые могут уничтожать бактерии в полости рта, в т.ч. вызывающие кариес зубов. При отсутствии саливации ткани полости рта очень часто изъязвляются и инфицируются, а кариес зубов может стать угрожающим.

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ СЛЮНЫ

На рис. 65–3 показаны проводящие парасимпатические нервные пути, регулирующие секрецию слюны. Видно, что слюнные железы контролируются в основном *парасимпатическими нервными сигналами* на протяжении от *верхнего до нижнего слюноотделительных ядер* в стволе мозга. Слюноотделительные ядра расположены приблизительно в месте соединения продолговатого мозга с мостом и возбуждаются вкусовыми и тактильными стимулами от языка и других зон полости рта и глотки.

Многие вкусовые стимулы, особенно кислый вкус, приводят к обильной секреции слюны (нередко в 8–20 раз превышающей базальный уровень). Кроме того, обычные тактильные стимулы, например гладкие объекты во рту, вызывают выраженную саливацию, в то же время шершавые объекты вызывают меньшую саливацию, а в некоторых случаях даже блокируют секрецию слюны.

Секреция слюны может быть вызвана или заторможена нервными сигналами, идущими в

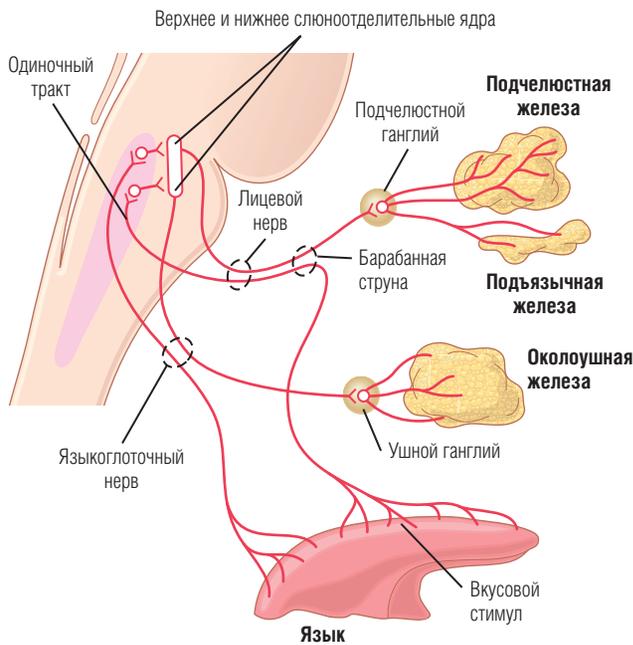


Рис. 65–3

Парасимпатическая регуляция секреции слюны

Слюноотделительные ядра из более высоких отделов центральной нервной системы. Например, когда человек нюхает или ест любимую пищу, секреция слюны выражена сильнее, чем при нелюбимой пище. Центр голода головного мозга, который частично управляет этими эффектами, расположен ближе к парасимпатическим центрам переднего гипоталамуса. Функции центра голода в большей степени зависят от сигналов из вкусовой и обонятельной областей коры полушарий большого мозга или миндалевидного тела.

Секреция слюны начинается рефлекторно в ответ на раздражение желудка и верхнего отдела тонкой кишки, особенно когда проглочена раздражающая пища или когда человека тошнит от каких-либо желудочно-кишечных погрешностей. Проглатывание слюны помогает снизить раздражающий фактор в желудочно-кишечном тракте путем растворения или нейтрализации раздражающих веществ.

Симпатическая стимуляция также может усилить саливацию, но в значительно меньшей степени, чем парасимпатическая. Симпатические нервы берут начало в верхнем шейном ганглии и идут вдоль стенок кровеносных сосудов в слюнные железы.

Второстепенный фактор, который влияет на секрецию слюны, — это кровоснабжение желез, поскольку секреция всегда требует поступления достаточного количества питательных веществ. Сигналы парасимпатических нервов, вызывающие обильную саливацию, умеренно расширяют кровеносные сосуды. Эти сосуды расширяют

и секреция слюны, обеспечивая таким образом усиленное питание слюнной железы в соответствии с потребностями секретирующих клеток. Частично данный дополнительный сосудорасширяющий эффект обусловлен калликреином, который выделяют активированные клетки слюнных желез. Калликреин действует как фермент, расщепляющий белок крови α_2 -глобулин и образующий брадикинин, который является сильным вазодилататором.

СЕКРЕЦИЯ В ПИЩЕВОДЕ

Секрет пищевода исключительно слизистый и обеспечивает главным образом смазывание при акте глотания. Большая часть пищевода содержит много простых слизистых желез. В гастральном и начальном (в меньшей степени) отделах пищевода также расположено большое количество сложных слизистых желез. Слизь, секретиремая сложными слизистыми железами в верхнем отделе пищевода, предотвращает повреждение слизистой вновь поступившей пищей, тогда как сложные слизистые железы, расположенные возле желудочно-пищеводного соединения, защищают стенку пищевода от раздражения кислым желудочным соком, который часто забрасывается из желудка обратно в нижний отдел пищевода. Несмотря на эту защиту, на гастральном конце пищевода нередко образуются пептические язвы.

ЖЕЛУДОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ

Помимо клеток, секретирующих слизь и покрывающих всю поверхность желудка, его слизистая оболочка имеет еще два важных типа трубчатых желез: желудочные железы (или собственные железы желудка) и пилорические железы. Желудочные железы выделяют соляную кислоту, пепсиноген, внутренний фактор и слизь. Пилорические железы выделяют главным образом слизь для защиты слизистой привратника от желудочной кислоты и продуцируют гормон гастрин.

Желудочные железы локализируются на внутренней поверхности проксимального отдела желудка (тело и дно), который составляет 80% общей поверхности слизистой желудка. Пилорические железы находятся в дистальном отделе желудка (привратник), занимающем 20%.

СЕКРЕЦИЯ ЖЕЛУДОЧНЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ

Типичная желудочная железа показана на рис. 65–4. Она состоит из трех типов клеток: (1) щеточных слизистых клеток, которые секретируют в основном муцин; (2) главных, или пептических, клеток, которые секретируют большое количество пепсиногена; (3) париетальных клеток, называемых также обкладочными или оксинтинными, секретирующими соляную кислоту и внутреннюю

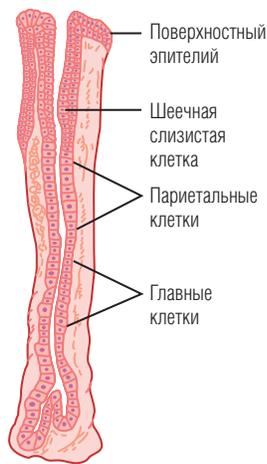


Рис. 65-4

Желудочная железа тела желудка

ний фактор. Секретция соляной кислоты париетальными клетками осуществляется специальными механизмами.

Основной механизм секреции соляной кислоты. Во время стимуляции париетальные клетки секретируют около 160 ммоль соляной кислоты на 1 л, что является практически изотоничным по отношению к жидкостям тела. pH этой кислоты составляет около 0,8, что свидетельствует о высокой кислотности. При таком pH концентрация ионов водорода (H^+) приблизительно в 3 млн раз больше, чем в артериальной крови. Чтобы концентрировать ионы H^+ в таком громадном количестве, нужно более 1500 калорий энергии на 1 л желудочного сока. Когда желудок вырабатывает соляную кислоту, ионы HCO_3^- проникают в кровь, и, соответственно, венозная кровь, оттекающая от желудка, имеет более высокий pH, чем артериальная.

На рис. 65-5 схематически показано функциональное строение париетальной клетки, которая содержит большие разветвляющиеся внутриклеточные каналцы. Соляная кислота образуется в ворсинкоподобных выступках внутри этих каналцев и затем проводится через каналцы в секреторный конец клетки.

Основной механизм секреции соляной кислоты париетальными клетками — водородно-калиевый насос. Механизм секреции соляной кислоты показан на рис. 65-6 и состоит из следующих этапов:

1. Вода внутри париетальной клетки диссоциирует на ионы H^+ и гидроксильный ион (OH^-). Далее ионы H^+ секретируются в каналцы в обмен на ионы K^+ . Это активный процесс, который катализируется H^+/K^+ -АТФазой. Ионы K^+ транспортируются в клетку Na^+/K^+ -АТФазой на базолатеральную сторону мембраны, откуда могут выхо-

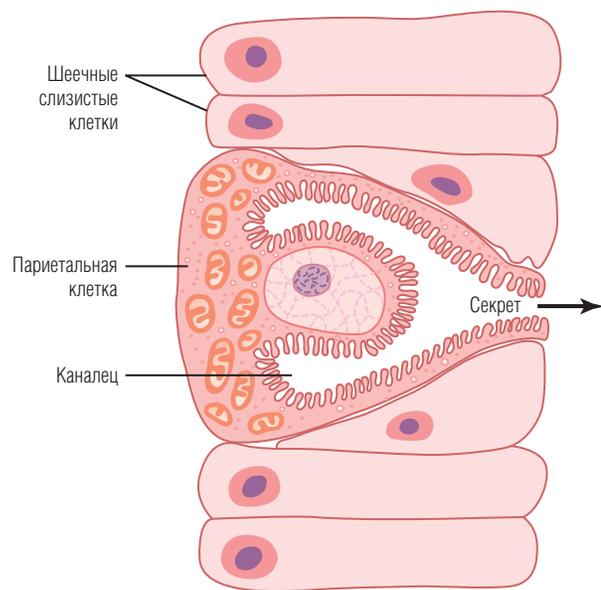


Рис. 65-5

Схематическое анатомическое строение канальцев в париетальных клетках

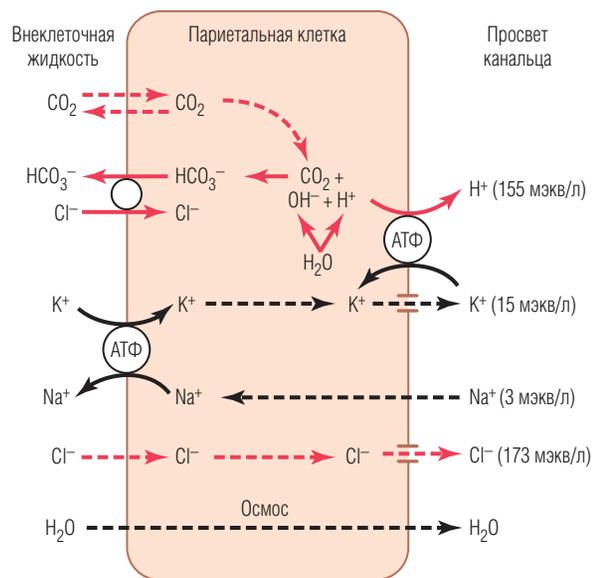


Рис. 65-6

Предполагаемый механизм секреции соляной кислоты. Ионные насосы, обозначенные как АТФ, осуществляют активный транспорт ионов; пунктирные стрелки обозначают свободную диффузию и осмос. АТФ — аденозинтрифосфат

дить в просвет канальца, но снова поступают в клетку благодаря H^+/K^+ -АТФазе. Она создает низкую концентрацию ионов Na^+ внутри клетки, что способствует реабсорбции ионов Na^+ из просвета. Таким образом, большинство ионов K^+ и Na^+ из канальцев реабсорбируются в цитоплазму, а ионы H^+ остаются в просвете канальца.

2. Выкачивание H^+/K^+ -АТФазой ионов H^+ из клетки позволяет ионам OH^- накапливаться и образовывать ионы HCO_3^- из двуокиси углерода, которая выделяется во время клеточного метаболизма или поступает в клетку из крови. Эта реакция катализируется *карбоангидразой*. Далее ионы HCO_3^- транспортируются через базолатеральную мембрану во внеклеточную жидкость в обмен на ионы Cl^- , которые проникают в клетку и через хлорные каналы секретируются в просвет канальцев, образуя там концентрированный раствор соляной кислоты. Затем соляная кислота секретируется в просвет железы.
3. Вода поступает внутрь канальца путем осмоса вследствие избытка ионов внутри канальца. Таким образом, конечный секрет канальца содержит H_2O , HCl (от 150 до 160 мэкв/л) и KCl (15 мэкв/л) и небольшое количество $NaCl$. Для создания концентрации ионов H^+ , равной таковой в желудочном соке, нужно минимальное возвращение секретируемой кислоты в слизистую желудка. Возвратному поступлению кислоты препятствует в основном *желудочный барьер* за счет образования щелочной слизи и наличия плотных контактов между эпителиальными клетками (см. далее). Если данный барьер повреждается токсическими веществами, например в случае избыточного приема ацетилсалициловой кислоты или алкоголя, секретируемая кислота по электрохимическому градиенту проникает в слизистую желудка и повреждает ее.

Основные факторы, стимулирующие желудочную секрецию. Основными факторами, стимулирующими желудочную секрецию, являются *ацетилхолин, гастрин* и *гистамин*. Ацетилхолин высвобождается посредством парасимпатической стимуляции, вызывая секрецию пепсиногена главными клетками, соляной кислоты — париетальными клетками и слизи — слизистыми клетками. По сравнению с ацетилхолином гастрин и гистамин стимулируют секрецию исключительно соляной кислоты париетальными клетками и оказывают минимальный эффект на другие клетки.

Секреция и активация пепсиногена. Главными и слизистыми клетками желудочных желез секретируется несколько типов пепсиногена, но они все выполняют одинаковую функцию.

На начальной стадии секреции пепсиноген не имеет переваривающей активности. Однако как только пепсиноген вступает в контакт с соляной кислотой, он превращается в активный *пепсин*. Во время этого процесса молекула пепсиногена, которая имеет молекулярную массу приблизительно 42 500, расщепляется, образуя молекулу пепсина с молекулярной массой около 35 000.

Пепсин как активный протеолитический фермент выполняет свои функции лишь в сильно

кислой среде (оптимальная рН — от 1,8 до 3,5), а при рН около 5 он почти не имеет протеолитической активности и за короткое время становится полностью неактивным. Для переваривания белка в желудке также необходима соляная кислота (см. главу 66).

Секреция внутреннего фактора. Внутренний фактор, необходимый для всасывания витамина B_{12} в подвздошной кишке, секретируется *париетальными клетками* наряду с секрецией соляной кислоты. Когда париетальные клетки желудка погибают (что часто происходит при хроническом гастрите), у пациента наблюдается *ахлоргидрия* (недостаточная секреция соляной кислоты) и нередко развивается *пернициозная анемия*, обусловленная нарушением созревания эритроцитов в отсутствие стимуляции костного мозга витамином B_{12} (см. главу 33).

СЕКРЕЦИЯ ПИЛОРИЧЕСКИМИ ЖЕЛЕЗАМИ

Пилорические железы структурно схожи с желудочными железами и содержат главные клетки, однако в пилорических железах практически отсутствуют париетальные клетки. Вместо них содержатся главным образом слизистые клетки, которые схожи с шеечными слизистыми клетками желудочных желез. Эти клетки секретируют небольшое количество пепсиногена и большое количество жидкой слизи, которая способствует продвижению пищи и защищает стенку желудка от переваривания ее желудочными ферментами.

Пилорические железы также выделяют гормон *гастрин*, который играет ключевую роль в управлении желудочной секрецией, процесс которой мы обсудим далее.

ПОВЕРХНОСТНЫЕ СЛИЗИСТЫЕ КЛЕТКИ

Вся поверхность слизистой желудка между железами содержит слой слизистых клеток особого типа, называемых *поверхностными слизистыми клетками*. Они выделяют большое количество очень *вязкой слизи*, которая покрывает слизистую оболочку желудка слоем толщиной более 1 мм, что не только обеспечивает защиту стенки желудка, но и содействует смазке при передвижении пищи.

Другой характеристикой этой слизи является ее *щелочность*, поэтому *стенка желудка*, расположенная глубже, в норме не подвергается воздействию сильной кислоты протеолитического желудочного сока. Малейший контакт с пищей или прямое раздражение слизистой стимулирует поверхностные слизистые клетки, и они выделяют дополнительное количество этой густой вязкой щелочной слизи.

СТИМУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ЖЕЛУДКЕ

Париетальные клетки желудочных желез — единственные клетки, выделяющие соляную кислоту. Кислотность жидкости, которую секретируют париетальные клетки желудочных желез, бывает значительно высокой (рН до 0,8). Однако секреция кислоты находится под постоянным контролем как эндокринных, так и нервных сигналов. Кроме того, париетальные клетки имеют тесную связь с *энтерохромаффиноподобными* (ЭХП) клетками, главная функция которых — секреция *гистамина*.

ЭХП-клетки залегают в глубоких «карманах» желудочных желез, и выделяемый этими клетками гистамин непосредственно контактирует с париетальными клетками. Образование и секреция соляной кислоты париетальными клетками напрямую связаны с количеством гистамина, выделяемого ЭХП-клетками.

ЭХП-клетки секретируют гистамин под влиянием *гастрина*, который в основном образуется в слизистой антральной части желудка в ответ на белки пищи, подвергающиеся перевариванию. Помимо этого ЭХП-клетки могут стимулироваться гормонами, секретируемыми энтеральной нервной системой, расположенной в стенке желудка. Сначала обсудим гастринный механизм контроля активности ЭХП-клеток и их контроль секреции соляной кислоты париетальными клетками.

Стимуляция гастрином секреции соляной кислоты. Гастрин — это гормон, секретируемый *гастриновыми клетками*, называемыми также *G-клетками*. Они располагаются в *пилорических железах* дистального отдела желудка. Гастрин — крупный полипептид и имеет две формы: G-34, которая содержит 34 аминокислоты, и G-17, которая содержит 17 аминокислот. Чаще встречается малая форма, но важны обе формы гастрина. Когда мясо или другие содержащие белок продукты достигают антрального отдела желудка, некоторые белки этой пищи оказывают особый стимулирующий эффект на *гастриновые клетки в пилорических железах*, вызывая выделение *гастрина* в кровь, чтобы переместиться в ЭХП-клетки желудка. Интенсивное перемешивание желудочного сока быстро доставляет гастрин к ЭХП-клеткам тела желудка, вызывая выделение *гистамина непосредственно в глубине париетальных клеток*. После этого гистамин быстро стимулирует желудочную секрецию соляной кислоты.

СТИМУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ПЕПСИНОГЕНА

Стимуляция секреции главными клетками желудочных желез *пепсиногена* происходит в ответ на: (1) *ацетилхолин*, выделяемый окончаниями

блуждающих нервов или *гастроэнтеральным нервным сплетением*; (2) *соляную кислоту* в желудке.

Соляная кислота, вероятно, не стимулирует главные клетки непосредственно, а вызывает дополнительное возбуждение энтеральной нервной системы, которая усиливает основные нервные сигналы, идущие к главным клеткам. В связи с этим уровень секреции *пепсиногена* (предшественника фермента *пепсина*, обеспечивающего переваривание белка) существенно зависит от количества кислоты в желудке. У людей, организм которых утратил способность выделять необходимое количество кислоты, снижается и секреция пепсиногена, даже если главные клетки в других отношениях интактны.

Фазы желудочной секреции

Считают, что желудочная секреция проходит три фазы (**рис. 65–7**): *мозговую*, *желудочную* и *кишечную*.

Мозговая фаза. Эта фаза желудочной секреции возникает до того, как съеденная пища попадет в желудок. Она возникает как реакция на вид, запах, вкус пищи или мысли о ней. Чем выше аппетит, тем сильнее ответная реакция. Нервные сигналы, которые обуславливают мозговую фазу желудочной секреции, возникают в коре полушарий большого мозга и центрах аппетита миндалевидного тела и гипоталамуса. Далее они передаются к дорсальным моторным ядрам блуждающих нервов и отсюда по блуждающим нервам идут в желудок. Эта фаза в норме отвечает приблизительно за 30% общего объема желудочной секреции, связанной с приемом пищи.

Желудочная фаза. Как только пища попадает в желудок, происходит стимуляция: (1) длинных вагосагальных рефлексов от желудка к мозгу и назад к желудку; (2) местных кишечных рефлексов; (3) гастринного механизма. Каждый из них, в свою очередь, вызывает секрецию желудочного сока в течение нескольких часов, пока пища остается в желудке. Желудочная фаза секреции равна приблизительно 60% общей желудочной секреции, связанной с приемом пищи, и потому отвечает за большую часть всей ежедневной желудочной секреции, составляющей около 1500 мл.

Кишечная фаза. Нахождение пищи в верхнем отделе тонкой кишки, особенно в двенадцатиперстной кишке, продолжает вызывать небольшую желудочную секрецию, вероятно, из-за малого количества гастрина, выделяемого слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки. Эта секреция составляет 10% всей секреции, необходимой для переваривания съеденной пищи.

Торможение желудочной секреции другими кишечными факторами

Хотя кишечный химус слегка стимулирует желудочную секрецию во время ранней кишечной фазы, в остальное время он, напротив, тормозит ее. Это происходит под влиянием по меньшей мере двух факторов.

1. Присутствие пищи в тонкой кишке вызывает *энтерогастральный рефлекс*, осуществляемый

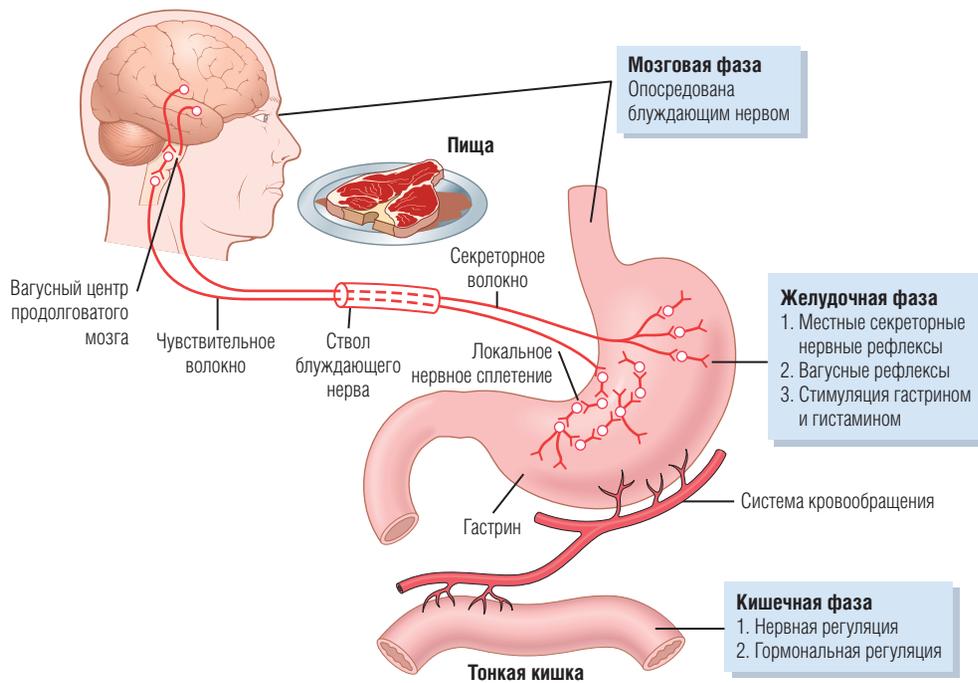


Рис. 65–7

Фазы желудочной секреции и их регуляция

через собственную нервную систему кишечника, а также через внешние симпатические и парасимпатические нервы, которые подавляют желудочную секрецию. Этот рефлекс может запускаться в ответ на растяжение тонкой кишки, присутствие кислоты в верхних отделах кишечника, присутствие продуктов распада белков или раздражение слизистой. Этот рефлекс является частью сложного механизма, замедляющего опорожнение желудка, когда кишечник уже наполнен (см. главу 64).

2. Присутствие кислоты, жира, продуктов распада белков, гиперосмолярных и гипосмолярных жидкостей или любых раздражающих факторов в верхнем отделе тонкой кишки вызывает высвобождение нескольких кишечных гормонов. Один из них — *секретин*, который особенно важен для регуляции панкреатической секреции, но секретин подавляет желудочную секрецию. Три других гормона — *глюкозозависимый инсулиноподобный пептид*, *вазоактивный кишечный пептид* и *соматостатин* — также умеренно тормозят желудочную секрецию.

Целью кишечных факторов, ингибирующих желудочную секрецию, является замедление эвакуации хима из желудка, когда тонкая кишка уже полна или сверхактивна. Фактически энтерогастральные ингибирующие рефлексы вместе с ингибирующими гормонами уменьшают желудочную перистальтику одновременно с уменьшением желудочной секреции (см. главу 64).

Желудочная секреция в период между приемами пищи. Желудок секретирует несколько миллилитров желудочного сока каждый час в течение периода между приемами пищи, т.е. когда пищеварение

в желудочно-кишечном тракте незначительно или совсем отсутствует. Секрет, который при этом выделяется, почти не содержит кислоты и состоит в основном из *слизи* и небольшого количества пепсина. Эмоциональные стимулы в эти периоды могут увеличивать желудочную секрецию (с высоким содержанием пептидов и кислоты) до 50 мл/час и более, что очень похоже на желудочную секрецию в начале еды во время мозговой фазы. Повышение секреции в ответ на эмоциональные стимулы, как полагают, является одной из причин образования пептической язвы (см. главу 67).

Химическая структура гастрина и других гормонов желудочно-кишечного тракта

Гастрин, *холецистокинин* и *секретин* — крупные полипептиды с молекулярной массой около 2000, 4200 и 3400 соответственно. Гастрин и холецистокинин имеют в молекулярной цепи 5 одинаковых конечных аминокислот. Функциональная активность гастрина обеспечивается пятью конечными аминокислотами, а активность холецистокинина — восемью конечными аминокислотами.

Синтетический гастрин, называемый *пента-гастрином*, состоит из четырех конечных аминокислот натурального гастрина и аминокислоты аланина и имеет те же физиологические свойства, что и натуральный гастрин.

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ

Поджелудочная железа расположена параллельно желудку и ниже его (см. рис. 65–10). Это большая сложная железа, которая по своей внутрен-

ней структуре похожа на слюнные железы (см. рис. 65–2).

Панкреатические пищеварительные ферменты секретируются *ацинусами поджелудочной железы*, а большие объемы натрия гидрокарбоната — мелкими канальцами и большими протоками, идущими из ацинусов. Затем смешанный продукт из ферментов и натрия гидрокарбоната протекает по длинному *протоку поджелудочной железы*, который соединяется с печеночным протоком, окруженным *сфинктером Одди* сразу у места впадения протока в двенадцатиперстную кишку, прямо на *фатеровом сосочке*.

Наиболее обильно сок поджелудочной железы выделяется в ответ на поступление химуса в верхние отделы тонкой кишки, а его состав определяется до некоторой степени составом химуса. Поджелудочная железа также выделяет *инсулин*, но его секретирует другой тип ткани этой железы. Инсулин выделяется не в кишечник, а прямо в *кровь островками Лангерганса*, которые расположены на всем протяжении поджелудочной железы (см. главу 79).

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

Сок поджелудочной железы содержит множество ферментов для переваривания всех трех основных компонентов пищи: белков, углеводов и жиров. Сок также содержит большое количество ионов HCO_3^- , которые играют важную роль в нейтрализации кислого содержимого химуса, поступившего из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Наиболее важными панкреатическими пищеварительными ферментами для переваривания белков являются *трипсин*, *химотрипсин* и *карбоксиполипептидаза*. Несомненно, преобладающим среди них является трипсин.

Трипсин и химотрипсин расщепляют полностью или частично переваренные белки на пептиды различных размеров, но при этом высвобождения отдельных аминокислот не происходит. Карбоксиполипептидаза расщепляет некоторые пептиды на отдельные аминокислоты, завершая таким образом расщепление белков до аминокислот.

Ферментом для переваривания углеводов служит *панкреатическая амилаза*, которая гидролизует крахмал, гликоген и многие другие углеводы (за исключением целлюлозы), образуя в основном дисахариды и в меньшей степени — трисахариды.

Основными ферментами для переваривания жира являются: (1) *панкреатическая липаза*, способная гидролизировать нейтральный жир до жирных кислот и моноглицеридов; (2) *холестеролэстераза*, вызывающая гидролиз эфиров хо-

лестерола; (3) *фосфолипаза*, отщепляющая жирные кислоты от фосфолипидов.

Протеолитические ферменты, первоначально синтезированные в клетках поджелудочной железы, не активны и присутствуют в форме *трипсиногена*, *химотрипсиногена* и *прокарбоксиполипептидазы*. Они активируются только после выделения в желудочно-кишечный тракт. Трипсиноген активируется ферментом *энтерокиназой*, которая выделяется слизистой кишечника, когда химус выходит в соприкосновение со слизистой. Трипсиноген также может быть активирован аутокаталитически самим трипсином, который уже образован из предварительно секретированного трипсиногена. Химотрипсиноген активируется трипсином, образуя химотрипсин. Подобным образом активируется также прокарбоксиполипептидаза.

Секреция ингибитора трипсина предотвращает самопереваривание поджелудочной железы. Необходимо подчеркнуть, что протеолитические ферменты сока поджелудочной железы не активируются до тех пор, пока не будут выделены в кишечник, поскольку трипсин и другие ферменты могли бы переварить саму поджелудочную железу. К счастью, клетки, которые секретируют протеолитические ферменты в ацинусах поджелудочной железы, выделяют одновременно вещество, названное *ингибитором трипсина*. Эта субстанция образуется в цитоплазме железистых клеток и предотвращает активацию трипсина как внутри секреторных клеток, так и в ацинусах и протоках поджелудочной железы. Трипсин активирует и другие протеолитические панкреатические пищеварительные ферменты, а ингибитор трипсина в той же степени предотвращает активацию этих ферментов.

В случае повреждения поджелудочной железы или блокирования протока в поврежденных участках поджелудочной железы может накапливаться большое количество секрета. В данных условиях часто подавляется действие ингибитора трипсина и происходит стремительная активация ферментов секрета поджелудочной железы, которые могут полностью переварить поджелудочную железу в течение нескольких часов. Такое состояние называют *острым панкреатитом*. Это состояние может быть фатальным, т.к. сопровождается циркуляторным шоком. Даже если оно не привело к летальному исходу, в дальнейшем обычно развивается хроническая недостаточность поджелудочной железы.

СЕКРЕЦИЯ ИОНОВ HCO_3^-

Ферменты сока поджелудочной железы полностью выделяются ацинусами поджелудочной железы, а два других важных компонента сока

поджелудочной железы — ионы HCO_3^- и вода — выделяются главным образом эпителиальными клетками канальцев и протоков, которые выходят из ацинусов. Когда поджелудочная железа начинает выделять большое количество сока, концентрация ионов HCO_3^- может повышаться вплоть до 145 мэкв/л. Это почти в 5 раз больше, чем количество ионов HCO_3^- в плазме. Такая высокая концентрация обеспечивает высокую щелочность сока поджелудочной железы и нейтрализует соляную кислоту, поступающую из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Основные моменты секреции натрия гидрокарбоната в протоки поджелудочной железы показаны на **рис. 65–8** и заключаются в следующем.

1. Двуокись углерода диффундирует в клетки из крови и под влиянием карбоангидразы соединяется с водой, образуя угольную кислоту (H_2CO_3). Угольная кислота диссоциирует на ионы HCO_3^- и H^+ . Затем ионы HCO_3^- и Na^+ совместно транспортируются через *базолатеральную мембрану* в клетку. Ионы HCO_3^- обмениваются на ионы Cl^- с помощью механизма вторично активного транспорта через люминальную мембрану клетки в просвет протока. Ионы Cl^- , попавшие в клетку, возвращаются обратно в просвет протока через специальные хлорные каналы.
2. Ионы H^+ , образованные путем диссоциации угольной кислоты внутри клетки, *обменива-*

ются на ионы Na^+ через базальную мембрану клетки с помощью механизма *вторично активного транспорта*. Далее ионы Na^+ перемещаются через люминальную мембрану в просвет протока поджелудочной железы за счет электрохимического градиента. Отрицательный заряд в просвете способствует движению ионов Na^+ парацеллюлярно.

3. Суммарное движение ионов Na^+ и HCO_3^- из крови в просвет протока обеспечивает осмотический градиент давления, что обуславливает перенос воды в проток путем осмоса, создавая таким образом почти изосолеярный раствор натрия гидрокарбоната.

РЕГУЛЯЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ

Основные стимулы, вызывающие панкреатическую секрецию

Панкреатическую секрецию вызывают три основных стимула.

1. *Ацетилхолин*, выделяемый окончаниями парасимпатических блуждающих нервов и из других холинергических нервов энтеральной нервной системы.
2. *Холецистокинин*, выделяемый слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тощей кишки при попадании пищи в тонкую кишку.
3. *Секретин*, также выделяемый слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки, когда пища с высокой кислотностью поступает в тонкую кишку.

Первые два стимула действуют на ацинарные клетки поджелудочной железы, вызывая продукцию больших количеств панкреатических пищеварительных ферментов и, соответственно, небольших количеств воды и электролитов, сопутствующих ферментам. Без воды большинство ферментов хранятся в ацинусах и протоках до тех пор, пока не образуется более жидкий секрет, который может поступить в двенадцатиперстную кишку.

Секретин в противоположность двум другим основным стимулам вызывает секрецию эпителием протоков поджелудочной железы большого количества натрия гидрокарбоната.

Усиливающие эффекты разных стимулов панкреатической секреции. Когда различные стимулы панкреатической секреции появляются одновременно, общая секреция намного больше, чем просто сумма секретов, вызванных каждым стимулом отдельно, поэтому говорят, что различные стимулы усиливают друг друга.

Таким образом, панкреатическая секреция является результатом действия не одного стимула, а комбинированных влияний стимулов.

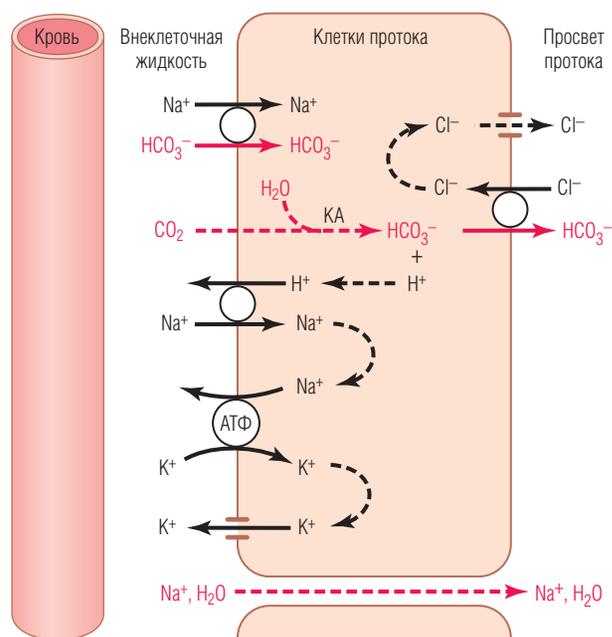


Рис. 65–8

Секреция изотонического раствора натрия гидрокарбоната в протоки поджелудочной железы. АТФ — аденозинтрифосфат; КА — карбоангидраза

Фазы панкреатической секреции

Панкреатическая секреция аналогично желудочной секреции проходит три фазы: *мозговую, желудочную и кишечную*.

Мозговая и желудочная фазы. Во время *мозговой фазы* одни и те же нервные сигналы из головного мозга, вызывающие секрецию в желудке, вызывают высвобождение ацетилхолина окончаниями блуждающих нервов в поджелудочной железе. Передача сигналов становится причиной выделения ацинусами поджелудочной железы небольшого количества ферментов, что составляет приблизительно 20% общей секреции панкреатических пищеварительных ферментов после приема пищи. Однако из-за того что вместе с ферментами через протоки поджелудочной железы выделяются лишь небольшие количества воды и электролитов, в кишечник попадает мало секрета.

Во время *желудочной фазы* нервная стимуляция панкреатической секреции продолжается, и выделяются ферменты в объеме 5–10% общей секреции панкреатических пищеварительных ферментов после приема пищи. И опять двенадцатиперстной кишки достигает только малое количество секрета из-за недостаточного выделения жидкости.

Кишечная фаза. После того как химус покидает желудок и поступает в тонкую кишку, панкреатическая секреция становится обильной, главным образом в ответ на гормон *секретин*.

Секретин стимулирует значительную секрецию ионов гидрокарбоната, которые нейтрализуют кислый химус из желудка. Секретин представляет собой полипептид, содержащий 27 аминокислот (молекулярная масса около 3400). Он присутствует в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и тощей кишки в S-клетках в неактивной форме *просекретина*. Когда кислый химус с pH 4,5–5,0 поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку, это вызывает в ней выделение и активацию секретина, который затем всасывается в кровь. Важнейшим фактором, приводящим к выбросу секретина, является соляная кислота, входящая в состав химуса.

Секретин, в свою очередь, вызывает секрецию поджелудочной железой большого количества жидкости с высокой концентрацией ионов HCO_3^- (до 145 экв/л) и низкой концентрацией ионов Cl^- . Образование секретина особенно важно по следующим двум причинам: (1) секретин начинает высвобождаться из слизистой тонкой кишки, когда pH содержимого двенадцатиперстной кишки падает ниже 4,5–5,0; (2) выброс секретина резко увеличивается, когда pH падает до 3,0. Это немедленно вызывает обильную секрецию поджелудочной железой сока, содержащего значительное количество натрия гидрокарбоната. Итогом является следующая реакция в двенадцатиперстной кишке:



Угольная кислота немедленно диссоциирует на двуокись углерода и воду. Двуокись углерода абсорбируется в кровь и выводится через легкие,

оставляя нейтральный раствор хлорида натрия в двенадцатиперстной кишке. Так нейтрализуется кислое содержимое, поступающее из желудка в двенадцатиперстную кишку. Этот процесс является защитным механизмом, который предотвращает развитие язв в двенадцатиперстной кишке, поскольку слизистая оболочка тонкой кишки не может противостоять переваривающему действию кислого желудочного сока (см. главу 67).

Секреция ионов HCO_3^- поджелудочной железой обеспечивает подходящий pH для работы панкреатических пищеварительных ферментов, действие которых оптимально в слабощелочной или нейтральной среде (pH от 7,0 до 8,0). К счастью, pH секрета натрия гидрокарбоната в среднем равняется 8,0.

Холецистокинин способствует регуляции секреции панкреатических пищеварительных ферментов. Присутствие пищи в верхнем отделе тонкой кишки вызывает выделение из I-клеток, находящихся в слизистой двенадцатиперстной кишки и верхней части тощей кишки, второго гормона — *холецистокинина* (полипептида, содержащего 33 аминокислоты). Выделение холецистокинина происходит в результате присутствия в химусе, который поступает из желудка, *протеоз, пептонов* (продуктов частичного переваривания белков) и *длинноцепочечных жирных кислот*.

Холецистокинин, как и секретин, доставляется с кровью к поджелудочной железе, но вместо стимуляции секреции натрия гидрокарбоната обуславливает преимущественное выделение ацинарными клетками панкреатических пищеварительных ферментов, причем в больших количествах. Данный эффект подобен тому, который вызывает вагусная стимуляция, однако он более выраженный и составляет от 70 до 80% общей секреции панкреатических пищеварительных ферментов после приема пищи.

Различия между эффектами стимуляции секретинном и холецистокинином показаны на **рис. 65–9**, который демонстрирует: (1) интенсивную секрецию натрия гидрокарбоната в ответ на кислоту в двенадцатиперстной кишке, стимулированную секретинном; (2) двойной эффект в ответ на жиры (мыла); (3) сильную секрецию панкреатических пищеварительных ферментов, вызванную холецистокинином (когда пептоны поступают в двенадцатиперстную кишку).

На **рис. 65–10** суммированы наиболее важные факторы в регуляции панкреатической секреции. Общее суточное количество секрета составляет около 1 л.

СЕКРЕЦИЯ ЖЕЛЧИ ПЕЧЕНЬЮ

Одна из главнейших функций печени — секреция желчи (в норме — от 600 до 1000 мл/сут). Желчь, во-первых, играет ключевую роль в переваривании жира и его всасывании, поскольку *желчные кислоты*: (1) помогают эмульгировать большие жировые частицы пищи на множество мельчайших частиц, поверхность которых по-

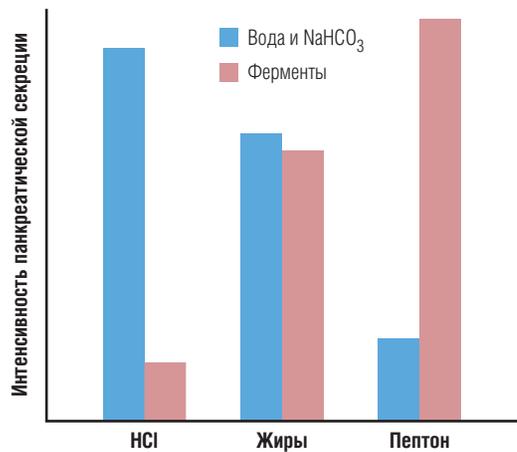


Рис. 65–9

Натрия гидрокарбонат (NaHCO₃), вода и ферменты, секретируемые поджелудочной железой в ответ на присутствие в двенадцатиперстной кишке соляной кислоты (HCl), жиров и пептона

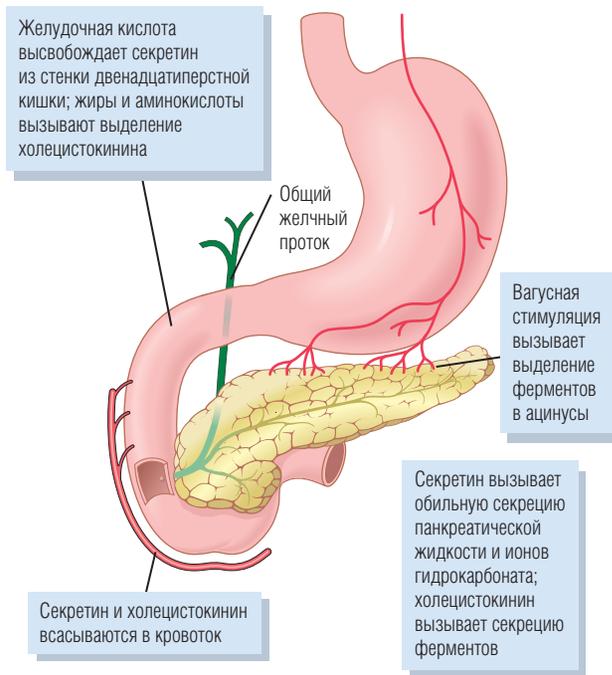


Рис. 65–10

Регуляция секреции поджелудочной железой

том может быть атакована ферментами, присутствующими в соке поджелудочной железы; (2) содействуют всасыванию конечных продуктов переваривания жира через мембрану слизистой оболочки кишечника. Во-вторых, желчь служит средством выделения из крови продуктов жизнедеятельности, прежде всего *билирубина* (конечного продукта разрушения гемоглобина) и избытка *холестерола*.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Секреция желчи печенью происходит в две стадии: (1) первая порция секретируется главными функциональными клетками печени — *гепатоцитами*. Первичный секрет содержит большие количества желчных кислот, холестерина и других органических соединений. Секрет выделяется в мелкие *желчные каналы*, которые расположены между *гепатоцитами*; (2) далее желчь течет по каналам в направлении междольковых перегородок, где каналы опорожняются в *терминальные желчные протоки*, а затем — в постепенно увеличивающиеся протоки, достигая *печеночного и общего желчного протоков*. Из этих протоков желчь выделяется прямо в двенадцатиперстную кишку или перенаправляется через *пузырный проток* в *желчный пузырь* (рис. 65–11), где может задерживаться на несколько минут или часов.

Желчные протоки выделяют вторую порцию печеночного секрета, добавляя его в первичный секрет. Вторичный секрет представляет собой раствор натрия гидрокарбоната, который выделяют секреторные эпителиальные клетки, выстилающие каналы и протоки. Вторичная секреция увеличивает количество желчи на 100%. Данная секреция стимулируется главным образом *секретином*, который вызывает выделение дополнительного количества ионов HCO₃⁻, добавляя их в сок поджелудочной железы для нейтрализации кислоты, поступающей в двенадцатиперстную кишку из желудка.

Накопление и концентрация желчи в желчном пузыре. Желчь постоянно секретируется гепатоцитами, но большая ее часть обычно хранится в желчном пузыре до тех пор, пока не понадобится в двенадцатиперстной кишке. Максимальный объем, который удерживает желчный пузырь, составляет 30–60 мл. Несмотря на 12-часовую секрецию (обычно приблизительно 450 мл), желчь может запасаться в желчном пузыре, поскольку вода, натрий, хлор и многие другие электролиты постоянно всасываются через слизистую желчного пузыря, концентрируя остающиеся компоненты желчи (соли желчи, холестерол, лецитин и билирубин).

Всасывание осуществляется преимущественно за счет активного транспорта ионов Na⁺ через эпителий желчного пузыря, затем следует вторичное всасывание ионов Cl⁻, воды и большинства других способных к диффузии компонентов. В результате желчь в норме концентрируется примерно в 5 раз, максимально — в 20 раз.

Состав желчи. В табл. 65–2 представлены состав первичной желчи, которая секретируется печенью, и концентрированной желчи в желчном

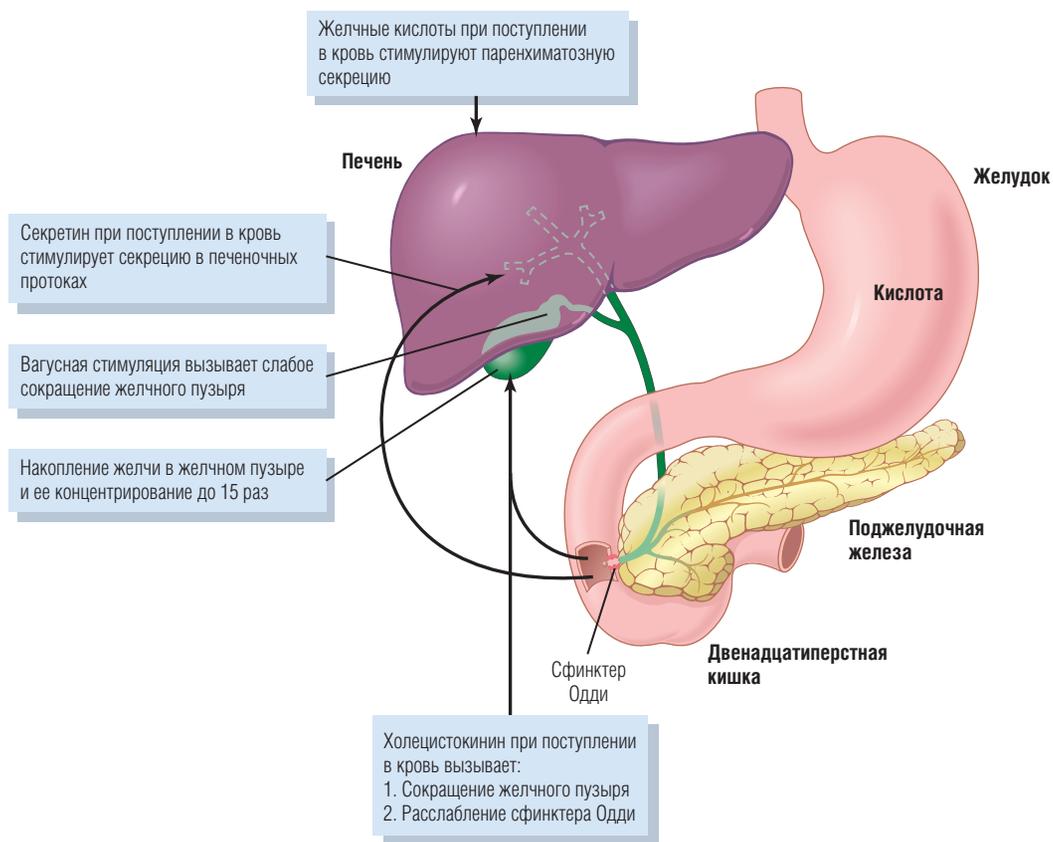


Рис. 65–11

Образование желчи и опорожнение желчного пузыря

Табл. 65–2

Состав желчи

Компоненты	Желчь печени	Желчь желчного пузыря
Вода (г/дл)	97,5	92
Соли желчных кислот (г/дл)	1,1	6
Билирубин (г/дл)	0,04	0,3
Холестерол (г/дл)	0,1	0,3–0,9
Жирные кислоты (г/дл)	0,12	0,3–1,2
Лецитин (г/дл)	0,04	0,3
Ионы Na ⁺ (мэкв/л)	145	130
Ионы K ⁺ (мэкв/л)	5	12
Ионы Ca ²⁺ (мэкв/л)	5	23
Ионы Cl ⁻ (мэкв/л)	100	25
Ионы HCO ₃ ⁻ (мэкв/л)	28	10

пузыре. Преобладающими в желчи веществами являются соли желчных кислот, составляющие около половины общего количества растворенных веществ в желчи. Также секретируются и экскретируются в больших концентрациях билирубин, холестерол, лецитин и обычные электролиты плазмы.

В процессе концентрации в желчном пузыре вода и большая часть электролитов (исключая ионы Ca²⁺) реабсорбируются слизистой желчного пузыря. Все другие компоненты, особенно соли желчи и липидные вещества, холестерол и лецитин, существенно не реабсорбируются и поэтому становятся высококонцентрированными в желчном пузыре.

Холецистокинин стимулирует опорожнение желчного пузыря. Когда в верхних отделах желудочно-кишечного тракта идет переваривание пищи, желчный пузырь начинает опорожняться. Этот процесс особенно активен, когда жирная пища попадает в двенадцатиперстную кишку или через 30 мин после приема пищи. Механизм опорожнения желчного пузыря заключается в ритмическом сокращении его стенок. Эффективное опорожнение требует также одновременного расслабления сфинктера Одди, который закрывает выход общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку.

Несомненно, самым мощным стимулом для сокращений желчного пузыря является гормон холецистокинин, который также вызывает увеличение секреции пищеварительных ферментов ацинарными клетками поджелудочной железы. Стимулом для поступления холецистокинина в

кровь из слизистой двенадцатиперстной кишки является главным образом присутствие в двенадцатиперстной кишке продуктов, содержащих жир.

Помимо холецистокинина желчный пузырь стимулируется, но не сильно, *ацетилхолинсекретирующими волокнами блуждающих нервов и интестинальной энтеральной нервной системы*. Эти нервы являются теми же нервами, которые активируют моторную активность и секрецию в разных частях верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В итоге желчный пузырь выделяет свой запас концентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку в основном в ответ на холецистокинин, секретлируемый главным образом при поступлении жирной пищи. Когда в пище нет жира, желчный пузырь опорожняется слабо, но, когда присутствует значительное количество жира, в норме желчный пузырь опорожняется полностью примерно за 1 час. На **рис. 65–11** представлены процессы секреции желчи, ее хранения в желчном пузыре и окончательное выделение из пузыря в двенадцатиперстную кишку.

ФУНКЦИЯ СОЛЕЙ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ПЕРЕВАРИВАНИИ И ВСАСЫВАНИИ ЖИРА

Гепатоциты синтезируют около 6 г *солей желчных кислот* ежедневно. Предшественником солей желчных кислот является *холестерол*, который не только присутствует в пище, но и синтезируется в гепатоцитах в результате метаболизма жира. Холестерол сначала превращается в *холевую кислоту* или *хенодиоксихолевую кислоту* приблизительно в равных количествах. Данные кислоты, в свою очередь, соединяются главным образом с глицином и меньше — с таурином, образуя *гликоконъюгированные и тауроконъюгированные желчные кислоты*. Соли этих кислот, в основном соли натрия, секретруются с желчью.

Соли желчных кислот выполняют в желудочно-кишечном тракте две важные функции. Во-первых, оказывают на жировые капли детергентное влияние. Это проявляется в снижении у них поверхностного натяжения, что позволяет дробить жировые капли на мелкие фрагменты при перемешивании в кишечнике. Данный процесс называют *эмульгированием*.

Во-вторых, помогают всасыванию: (1) жирных кислот; (2) моноглицеридов; (3) холестерина; (4) других липидов из желудочно-кишечного тракта.

Соли желчных кислот участвуют во всасывании, соединяясь с липидами. Эти соединения называют *мицеллами*, они частично растворяются в химусе благодаря электрическим зарядам солей желчных кислот. Кишечные липиды транс-

портируются в такой форме к слизистой кишечника, где всасываются в кровь (**см. главу 66**). При отсутствии солей желчных кислот в желудочно-кишечном тракте с калом теряется до 40% жиров, и у человека наблюдается метаболический дефицит, обусловленный потерей данных питательных веществ.

Энтерогепатическая циркуляция солей желчных кислот.

Около 94% солей желчных кислот реабсорбируются в кровь из тонкой кишки, из них около 50% — путем *диффузии* через слизистую в проксимальных отделах тощей кишки, а остальная часть — путем *активного транспорта* через слизистую кишечника в дистальном отделе подвздошной кишки. Затем соли желчных кислот попадают в воротную вену и поступают назад в печень. Соли желчных кислот при первом прохождении через печеночные синусоиды всасываются гепатоцитами практически полностью и затем повторно секретываются с желчью.

Итак, около 94% солей желчных кислот рециркулируют с желчью. Они совершают полный круг в среднем 17 раз, прежде чем будут выведены с фекалиями. Небольшое количество выведенных солей желчных кислот возмещают гепатоциты. Такую циркуляцию солей желчных кислот называют *энтерогепатической циркуляцией*.

Количество желчи, которое секретует печень каждые сутки, зависит от количества солей желчных кислот: чем их больше в энтерогепатической циркуляции (обычно около 2,5 г), тем выше уровень секреции желчи. Несомненно, дополнительный прием внутрь солей желчных кислот может увеличить секрецию желчи на сотни миллилитров в сутки. Если соли желчных кислот выделяются наружу через желчную фистулу в течение нескольких суток или недель и не могут быть реабсорбированы из подвздошной кишки, печень компенсаторно увеличивает продукцию солей желчных кислот в 6–10 раз, что в большинстве случаев возвращает уровень секреции желчи к норме. Таким образом, уровень суточной секреции печенью солей желчных кислот активно контролируется наличием (или недостатком) солей желчных кислот в энтерогепатической циркуляции.

Роль секретина в регуляции секреции желчи. В дополнение к сильному стимулирующему эффекту желчных кислот, активирующих секрецию желчи, гормон *секретин*, стимулирующий панкреатическую секрецию, увеличивает секрецию желчи, иногда более чем в 2 раза, в течение нескольких часов после еды. Такое увеличение секреции раствора, богатого натрием гидрокарбонатом, почти полностью обусловлено секрецией эпителиальных клеток желчных канальцев и протоков и не является результатом увеличенной секреции самими гепатоцитами. В свою очередь, натрий гидрокарбонат попадает в тонкую кишку и совместно с ионами HCO_3^- из поджелудочной железы участвует в нейтрализации соляной кислоты из желудка. Таким образом, секретинный механизм обратной связи нейтрализует кислоту в двенадцатиперстной кишке, что обусловлено влиянием

не только на панкреатическую секрецию, но и на секрецию желчных канальцев и протоков, однако в меньшей степени.

Печеночная секреция холестерина и образование желчных камней

Соли желчных кислот образуются в гепатоцитах из холестерина плазмы крови. Каждый день при секреции солей желчных кислот из плазмы крови удаляется приблизительно от 1 до 2 г холестерина и попадает в желчь.

Холестерол практически нерастворим в чистой воде, но, когда соли желчных кислот и лецитин в желчи физически соединяются с холестерином, они образуют в ней ультрамикроскопические *мицеллы*, и желчь становится коллоидным раствором (см. главу 66). Когда желчь концентрируется в желчном пузыре, соли желчных кислот и лецитин концентрируются вместе с холестерином, сохраняя его в растворенном виде.

В патологических условиях холестерол может осаждаться в желчном пузыре, образуя *холестероловые камни* (рис. 65–12). Количество холестерина в желчи частично зависит от количества съедаемого жира, т.к. гепатоциты синтезируют холестерол как один из продуктов метаболизма жира. По этой причине у людей, находящихся на протяжении нескольких лет на высокожировой диете, есть тенденция к развитию желчных камней.

Воспаление эпителия желчного пузыря, часто возникающее из-за слабовыраженной хронической инфекции, также может изменять всасывающие способности слизистой желчного пузыря, иногда допуская избыточное всасывание воды и солей желчных кислот, оставляя при этом холе-

стерол в желчном пузыре в более значительных концентрациях. После этого холестерол начинает осаждаться, формируя на поверхности воспаленной слизистой оболочки множество мелких кристаллов, которые затем преобразуются в большие желчные камни.

СЕКРЕЦИЯ В ТОНКОЙ КИШКЕ

СЕКРЕЦИЯ СЛИЗИ ЖЕЛЕЗАМИ БРУННЕРА

Скопления сложных слизистых желез, названных *железами Бруннера*, локализируются в стенке двенадцатиперстной кишки на протяжении первых нескольких сантиметров, главным образом между привратником желудка и фатеровым сосочком, где в двенадцатиперстную кишку выделяются сок поджелудочной железы и желчь.

Железы Бруннера секретируют большое количество щелочной слизи в ответ на: (1) тактильные или раздражающие слизистую двенадцатиперстной кишки стимулы; (2) вагусную стимуляцию, одновременно повышающую секрецию железами Бруннера и желудочную секрецию; (3) действие различных гормонов желудочно-кишечного тракта, особенно *секретина*.

Функцией слизи, выделяемой железами Бруннера, является защита стенки двенадцатиперстной кишки от переваривания ее кислым желудочным соком. Слизь содержит также избыток ионов HCO_3^- , которые присоединяются к ионам HCO_3^- сока поджелудочной железы и печеночной желчи, нейтрализуя соляную кислоту, поступающую в двенадцатиперстную кишку из желудка.

Поскольку секреция железами Бруннера поддается симпатической стимуляцией, эта стимуляция у очень возбудимых людей может оставить луковицу двенадцатиперстной кишки не защищенной из-за недостаточного количества слизи. Это, возможно, один из факторов, который обуславливает появление пептических язв на этом участке желудочно-кишечного тракта приблизительно у 50% пациентов с язвами.

СЕКРЕЦИЯ КИШЕЧНОГО СОКА КРИПТАМИ ЛИБЕРКЮНА

По всей поверхности тонкой кишки располагаются маленькие углубления, которые называют *криптами Либеркюна* (рис. 65–13). Эти крипты залегают между кишечными ворсинками во всех отделах тонкой кишки.

Поверхность крипт и ворсинок покрыта эпителием, состоящим из: (1) умеренного количества *слизистых клеток*, которые секретируют *слизь* для смазывания и защиты поверхности кишечника; (2) большого количества *энтероцитов*, которые секретируют в криптах электро-

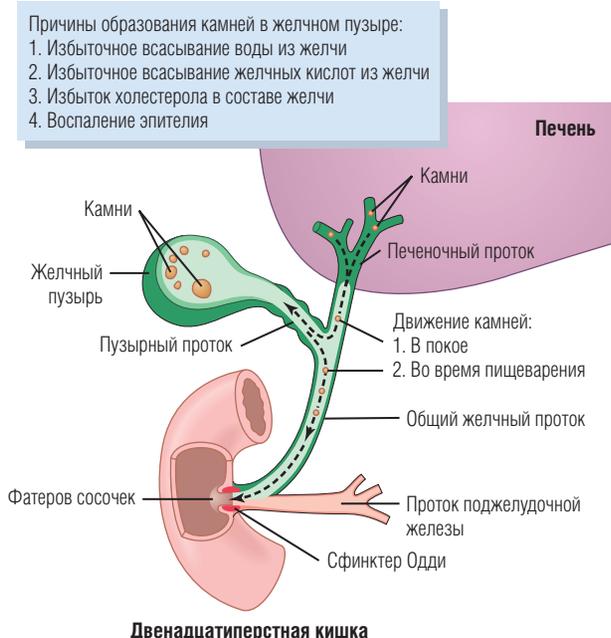


Рис. 65–12

Образование камней в желчном пузыре

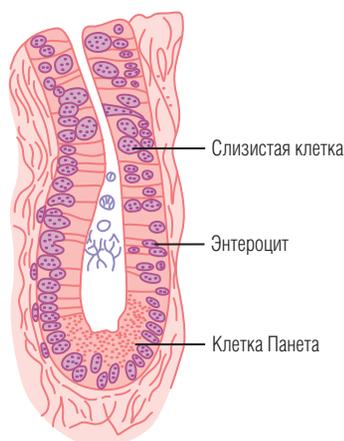


Рис. 65–13

Крипта Либберкюна, выделяющая преимущественно электролиты и воду как компоненты кишечного сока

литы и воду, а на поверхности ворсинок реабсорбируют воду и электролиты вместе с конечными продуктами переваривания.

Кишечный секрет образуется энтероцитами крипт в объеме 1800 мл/сут и в основном представляет собой чистую внеклеточную жидкость со слабощелочным pH в интервале от 7,5 до 8,0. Кишечный секрет быстро реабсорбируется ворсинками. Поступление жидкости из крипт в ворсинки обеспечивает водную среду для всасывания питательных веществ из химуса, когда он соприкасается с ворсинками.

Таким образом, основной функцией тонкой кишки является всасывание в кровь нутриентов и продуктов их переваривания.

Механизм секреции компонентов кишечного сока. Механизм, контролирующей секрецию криптами Либберкюна воды и электролитов как компонентов кишечного сока, до сих пор не установлен. Предполагается, что он включает два процесса: (1) секрецию ионов Cl^- в крипты; (2) секрецию ионов HCO_3^- . Секреция данных ионов создает отрицательный заряд секретлируемой жидкости, что обеспечивает движение положительно заряженных ионов Na^+ через мембрану в секретлируемую жидкость. В результате ионы вместе вызывают движение воды путем осмоса.

Пищеварительные ферменты в секрете тонкой кишки. Если собрать секрет тонкой кишки без слущенных клеток, мы практически не обнаружим там ферментов. Энтероциты слизистой, особенно те, что покрывают ворсинки, содержат пищеварительные ферменты, переваривающие специфические частицы пищи, пока они всасываются через эпителий. Этими ферментами являются: (1) несколько *пептидаз* (для расщепления небольших пептидов на аминокислоты); (2) *сахараза*, *мальтаза*, *изомальтаза* и *лактаза* (для расщеп-

ления дисахаридов на моносахариды); (3) небольшое количество *кишечной липазы* (для расщепления нейтральных жиров на жирные кислоты и глицерол).

Эпителиальные клетки, расположенные глубоко в криптах Либберкюна, постоянно подвергаются митозу. Новые клетки перемещаются вдоль базальной мембраны вверх и наружу крипт к верхушке ворсинки. Таким образом происходит непрерывное замещение эпителия ворсинок и образование новых пищеварительных ферментов. По мере старения клеток ворсинки эпителия попадают в кишечный секрет. Жизненный цикл эпителиальной клетки кишечника — около 5 сут. Такая скорость образования новых клеток обеспечивает быстрое устранение повреждений, которые происходят в слизистой.

РОЛЬ МЕСТНЫХ СТИМУЛОВ В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ В ТОНКОЙ КИШКЕ

Большое значение для регуляции секреции в тонкой кишке имеют местные энтеральные рефлексы, особенно рефлексы, вызванные тактильными и раздражающими стимулами, возникающими при продвижении химуса по тонкой кишке.

СЕКРЕЦИЯ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ

Секреция слизи. Слизистая оболочка толстой кишки, как и тонкой кишки, имеет множество крипт Либберкюна, но не содержит ворсинок. Крипты Либберкюна в основном состоят из слизистых клеток, секретлирующих слизь. Немногочисленные эпителиальные клетки крипт Либберкюна толстой кишки почти не секретлируют ферменты. Таким образом, в толстой кишке преобладает секреция *слизи*, содержащей небольшое количество ионов HCO_3^- , секретлируемых эпителиальными клетками. Интенсивность секреции слизи преимущественно регулируется направленной тактильной стимуляцией эпителиальных клеток слизистой толстой кишки, а также посредством местных рефлексов.

Стимуляция *тазового нерва* спинного мозга, который обеспечивает *парасимпатическую иннервацию* от половины до двух третей дистального отдела толстой кишки, также может повышать секрецию слизи. Это происходит наряду с повышением интенсивности перистальтики толстой кишки (см. главу 64).

При интенсивной парасимпатической стимуляции, вызываемой, как правило, эмоциональными факторами, в толстую кишку может выделяться столько вязкой слизи, что начнется интенсивная перистальтика каждые 30 мин. Эта слизь обычно не содержит фекалий либо содержит незначительное их количество.

Слизь толстой кишки предохраняет кишечную стенку от повреждений и обеспечивает липкий субстрат для формирования каловых масс. Слизь защищает кишечную стенку от активности бактерий, существующих внутри фекалий. Наконец, слизь вместе со щелочным секретом толстой кишки (рН 8,0 создается большим количеством натрия гидрокарбоната) обеспечивает барьер от воздействия кислот, сформировавшихся в фекалиях, на кишечную стенку.

Диарея, вызываемая избыточной секрецией электролитов и воды, в ответ на раздражение кишечной стенки. Каждый раз, когда участок толстой кишки оказывается сильно раздраженным (как при *энтерите*), слизистая выделяет большое количество воды и электролитов в добавление к обычной вязкой щелочной слизи. Этот процесс обеспечивает быстрое движение фекалий к анусу. Так развивается *диарея* с потерей большого количества воды и электролитов, а также раздражающих веществ, что обеспечивает быстрое выздоровление.

Литература

Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C1, 2005.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 94:329, 2014.

Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol* 3:1035, 2013.

Dimaline R, Varro A. Novel roles of gastrin. *J Physiol* 592:2951, 2014.

Dockray GJ. Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr Opin Pharmacol* 13:954, 2013.

Gareau MG, Barrett KE. Fluid and electrolyte secretion in the inflamed gut: novel targets for treatment of inflammation-induced diarrhea. *Curr Opin Pharmacol* 13:895, 2013.

Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiol Rev* 88:1119, 2008.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 135:41, 2008.

Lee MG, Ohana E, Park HW, et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃⁻ secretion. *Physiol Rev* 92:39, 2012.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 89:147, 2009.

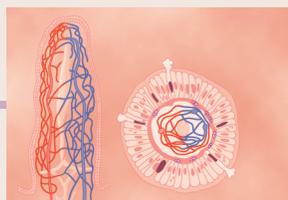
Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 368:230, 2006.

Seidler UE. Gastrointestinal HCO₃⁻ transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. *Curr Opin Pharmacol* 13:900, 2013.

Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 83:633, 2003.

Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 88:1547, 2008.

Williams JA, Chen X, Sabbatini ME. Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E405, 2009.

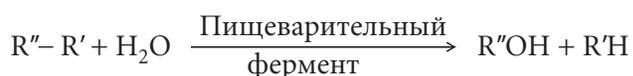


Переваривание и всасывание в желудочно-кишечном тракте

Вся пища, благодаря которой существует организм (за исключением небольшого количества витаминов и минералов), состоит из *белков, жиров и углеводов*. Как правило, их обычные размеры не позволяют им всасываться через слизистую желудочно-кишечного тракта, поэтому без предварительного переваривания они как питательные вещества совершенно бесполезны. В данной главе изложены процессы, в результате которых углеводы, жиры и белки перевариваются в достаточно небольшие соединения, пригодные для всасывания, и механизмы, благодаря которым всасываются продукты переваривания, вода, электролиты и другие вещества.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ РАЗНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ ПУТЕМ ГИДРОЛИЗА

Гидролиз углеводов. Большинство углеводов пищи являются либо крупными *полисахаридами*, либо *дисахаридами*, которые состоят из *моносахаридов*, соединенных друг с другом за счет *конденсации*. Это значит, что от одного моносахарида удаляется ион водорода (H^+), от другого — гидроксильный ион (OH^-). Затем два моносахарида связываются, а ион водорода и гидроксильный ион объединяются в молекулу воды (H_2O). При переваривании углеводов эти процессы протекают в обратном направлении, т.е. углеводы превращаются в моносахариды. Пищеварительные ферменты желудочно-кишечного тракта возвращают ион водорода и гидроксильный ион из воды в молекулу полисахаридов, и образуются моносахариды. Этот процесс называют *гидролизом* ($R''-R' —$ дисахариды):



Гидролиз жиров. Большинство поступающих с пищей жиров содержат триглицериды (нейтральные жиры), которые являются комбинацией трех молекул *жирных кислот*, связанных с одной молекулой *глицерола*. Во время соединения удаляются три молекулы воды. Гидролиз триглицеридов заключается в обратном процессе: ферменты, переваривающие жиры, возвращают три молекулы воды молекуле триглицерида и таким образом отщепляют от молекулы глицерола молекулы жирных кислот.

Гидролиз белков. Белки формируются из многочисленных *аминокислот*, которые соединяются между собой *пептидными связями*. В каждой связи из одной аминокислоты удаляется гидроксильный ион, а из другой аминокислоты — ион водорода. Последующие аминокислоты в белковой цепочке соединены вместе аналогичным образом посредством извлечения воды, а переваривание осуществляется противоположным действием — гидролизом. Таким образом, протеолитические ферменты возвращают ион водорода и гидроксильный ион из молекул воды в молекулы белка для разделения на составляющие аминокислоты.

Итак, химия переваривания проста, поскольку все три главных компонента пищи вовлечены в один процесс — *гидролиз*. Единственное различие — тип ферментов, необходимых каждому виду пищи для реакции. Все пищеварительные ферменты являются белками, которые секретируются разными железами желудочно-кишечного тракта (см. главу 65).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ УГЛЕВОДОВ

Углеводные продукты в пище. В пищевом рационе человека встречаются только три основных источника углеводов: (1) *сахароза* (дисахарид), из-

вестная как тростниковый сахар; (2) *лактоза* (дисахарид), присутствующая в молоке; (3) *крахмал* (полисахарид), представленный практически во всей растительной пище, особенно в картофеле и зерновых. Другими углеводами, усваиваемыми лишь в небольшом количестве, являются *амилоза, гликоген, алкоголь, молочная кислота, пировиноградная кислота, пектины, декстрины* и в наименьшем количестве — *производные углеводов в мясе*.

Пища содержит и большое количество целлюлозы, которая является углеводом, но в желудочно-кишечном тракте человека нет фермента, способного расщепить целлюлозу, поэтому ее не рассматривают как пищевой продукт, пригодный для питания человека.

Переваривание углеводов начинается в полости рта и желудке. Когда пища пережевывается, она смешивается со слюной, которая содержит пищеварительный фермент *птиалин* (α -амилазу), секретлируемый в основном околоушными железами. Этот фермент гидролизует крахмал на дисахарид *мальтозу* и другие небольшие полимеры глюкозы, содержащие от 3 до 9 молекул глюкозы (**рис. 66–1**). Однако в полости рта пища находится короткое время, и, вероятно, до акта глотания гидролизуется не более 5% крахмала.

Переваривание крахмала иногда продолжается в теле и дне желудка еще в течение 1 час до тех пор, пока пища не начнет перемешиваться с желудочным соком. Затем активность амилазы слюны блокируется соляной кислотой желудочного сока, поскольку амилаза как фермент инактивируется при снижении pH среды ниже 4,0. Несмотря на это, в среднем до 30–40% крахмала гидролизуется в *мальтозу* прежде, чем пища и слюна полностью перемешаются с желудочным соком.

Переваривание углеводов панкреатической амилазой в тонкой кишке. Секрет поджелудочной железы, как и слюна, содержит большое количество α -ами-

лазы, которая схожа по функциям с α -амилазой слюны, но в несколько раз эффективнее. Таким образом, через 15–30 мин после того, как химус из желудка попадет в двенадцатиперстную кишку и смешается с соком поджелудочной железы, фактически все углеводы оказываются переваренными.

В результате, прежде чем углеводы выйдут за пределы двенадцатиперстной кишки или верхнего отдела тощей кишки, они почти полностью превращаются в *мальтозу* и/или *другие небольшие полимеры глюкозы*.

Гидролиз дисахаридов и небольших полимеров глюкозы в моносахариды ферментами кишечного эпителия. Энтероциты, выстилающие ворсинки тонкой кишки, содержат четыре фермента (*лактазу, сахаразу, мальтазу* и *α -декстриназу*), которые способны расщеплять дисахариды лактозу, сахарозу и мальтозу, а также другие небольшие глюкозные полимеры на их конечные моносахариды. Эти ферменты локализованы в *микроворсинках щеточной каемки*, покрывающей энтероциты, поэтому дисахариды перевариваются сразу, как только соприкасаются с этими энтероцитами.

Лактоза расщепляется на молекулу *галактозы* и молекулу *глюкозы*. Сахароза расщепляется на молекулу *фруктозы* и молекулу *глюкозы*. Мальтоза и другие небольшие глюкозные полимеры расщепляются на *многочисленные молекулы глюкозы*.

Таким образом, конечными продуктами переваривания углеводов являются моносахариды. Все они растворяются в воде и мгновенно всасываются в порталный кровоток.

В обычной пище, в которой из всех углеводов больше всего содержится крахмала, более 80% конечного продукта переваривания углеводов составляет глюкоза, а галактоза и фруктоза — редко более 10%.

Основные стадии переваривания углеводов обобщены на **рис. 66–1**.

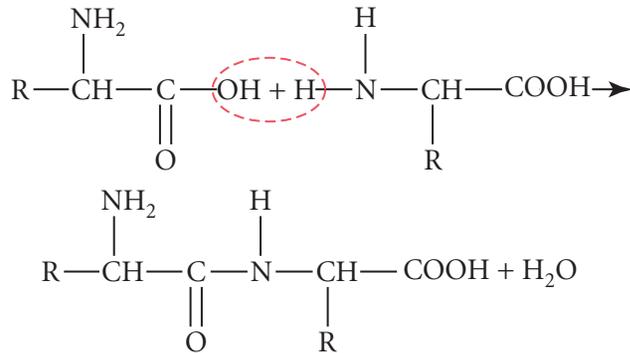


Рис. 66–1

Переваривание углеводов

ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ

Пищевые белки. Пищевые белки химически представляют собой длинные цепочки аминокислот, соединенных друг с другом *пептидными связями*. Далее представлена типичная связь:



Характеристика каждого белка определяется типом аминокислот в молекуле белка и последовательностью расположения этих аминокислот. Физические и химические характеристики различных белков, важных для человека, изложены в [главе 70](#).

Переваривание белков в желудке. *Пепсин* — важный фермент желудка, расщепляющий белки. Пепсин наиболее активен при pH 2,0–3,0 и не активен при pH выше 5,0. Вследствие этого для расщепления белка ферментом желудочный сок должен быть кислым. Как объяснялось в [главе 65](#), большое количество соляной кислоты секретируется париетальными клетками желудочных желез при pH, равном около 0,8. К моменту, когда соляная кислота смешивается с содержимым желудка и секретом некислопродукующих железистых клеток желудка, pH уже составляет в среднем 2,0–3,0, что чрезвычайно благоприятно для активности пепсина.

Одной из важных переваривающих особенностей пепсина является его способность переваривать *коллаген* — альбуминоподобный белок, который незначительно расщепляется под действием других пищеварительных ферментов. Коллаген — главный компонент межклеточной соединительной ткани мяса, поэтому для расщепления белков мяса необходимо переварить прежде всего коллагеновые нити. В связи с этим у людей с дефицитом пепсина в желудочном соке съеденное мясо хуже подвергается обработке другими пищеварительными ферментами и, следовательно, может хуже перевариваться.

Как показано на [рис. 66–2](#), пепсин лишь начинает процесс переваривания белков, обычно обеспечивая только 10–20% их полного переваривания и превращения в альбумозы, пептоны и мелкие полипептиды. Это расщепление бел-

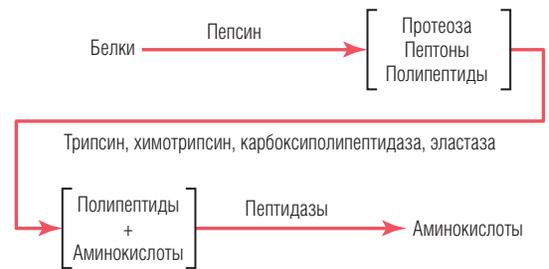


Рис. 66–2

Переваривание белков

ков происходит в результате гидролиза пептидной связи между аминокислотами.

Большинство белков переваривается под действием панкреатических протеолитических ферментов. Переваривание белков происходит в основном в верхних отделах тонкой кишки, в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке под воздействием протеолитических ферментов, секретируемых поджелудочной железой. Частично расщепленные продукты белковой пищи, поступая в тонкую кишку из желудка, подвергаются воздействию главных протеолитических панкреатических ферментов: *трипсина*, *химотрипсина*, *карбоксиполипептидазы* и *эластазы* (см. [рис. 66–2](#)).

Трипсин и химотрипсин расщепляют молекулы белка на небольшие полипептиды; карбоксиполипептидаза отщепляет отдельные аминокислоты от карбоксильного конца полипептидов. *Прозэластаза*, в свою очередь, превращается в *эластазу*, которая затем переваривает эластические волокна, частично содержащиеся в мясных продуктах. Под действием сока поджелудочной железы небольшое количество белков переваривается до аминокислот. Большинство белков расщепляется до дипептидов и трипептидов.

Переваривание белков пептидазами энтероцитов, выстилающих ворсинки тонкой кишки. Заключительный этап переваривания белков в просвете кишечника обеспечивают энтероциты тонкой кишки, которые выстилают ворсинки, находящиеся преимущественно в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке. Эти клетки имеют *щеточную каемку*, которая состоит из сотен *микроворсинок*, выступающих над поверхностью клетки. В мембране каждой из этих микроворсинок содержатся многочисленные *пептидазы*, которые выступают над мембраной, где они взаимодействуют с кишечной жидкостью.

Наиболее важны *аминополипептидаза* и некоторые *дипептидазы*. Они расщепляют оставшиеся крупные полипептиды до дипептидов, трипептидов и аминокислот. И аминокислоты, и дипептиды с трипептидами свободно транс-

портируются через мембрану микроворсинок во внутреннюю часть энтероцита.

Наконец, внутри цитозоля энтероцитов есть многочисленные пептидазы, специфичные для оставшихся между аминокислотами связей. В течение нескольких минут практически все дипептиды и трипептиды перевариваются до отдельных аминокислот. Затем аминокислоты выходят из энтероцита и попадают в кровь.

Более 99% конечных продуктов переваривания белков, которые затем всасываются, являются отдельными аминокислотами. Изредка происходит всасывание пептидов, но чрезвычайно редко всасывается целая молекула белка. Однако даже крайне малое количество всосавшихся молекул белка иногда может вызывать серьезные аллергические или иммунологические нарушения (см. главу 35).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЖИРОВ

Жиры в пище. В повседневной пище из жиров доминируют нейтральные жиры, известные как *триглицериды*. Каждая молекула триглицеридов имеет глицериновое ядро и боковые цепи, состоящие из трех жирных кислот (рис. 66–3). Нейтральные жиры — основной компонент животной пищи, в растительной пище их содержится крайне мало.

В обычной пище также есть небольшое количество фосфолипидов, холестерина и его эфиров. Фосфолипиды и эфиры холестерина содержат жирные кислоты и, следовательно, могут рассматриваться как жиры. Холестерол является представителем стеролов и не содержит жирных кислот, но проявляет некоторые физические и химические свойства жиров. К тому же он производится из жиров и легко превращается в них. Следовательно, с точки зрения дието-

логии холестерол тоже следует рассматривать в качестве жира.

Переваривание жиров происходит преимущественно в тонкой кишке. Небольшое количество триглицеридов переваривается в *желудке* под действием *лингвальной липазы*, которая секретируется железами языка и проглатывается вместе со слюной. Количество перевариваемых таким образом жиров составляет менее 10%, а потому не существенно. Основное переваривание жиров происходит в тонкой кишке (см. далее).

Эмульгирование жиров желчными кислотами и лецитином. Первый этап переваривания жиров заключается в физическом разрушении жировых капель на мелкие частицы, поскольку водорастворимые ферменты могут действовать только на поверхности этих капель. Данный процесс называют *эмульгированием* жиров. Он начинается в желудке с перемешивания жиров с другими продуктами переваривания желудочного содержимого.

Основной этап эмульгирования происходит в двенадцатиперстной кишке под влиянием секрета печени — *желчи*, не содержащей пищеварительных ферментов. Однако в ней есть большое количество *солей желчных кислот* и фосфолипид *лецитин*. Эти компоненты, особенно лецитин, чрезвычайно важны для эмульгирования жиров. Полярная часть (т.е. место, где происходит ионизация воды) солей желчных кислот и молекул лецитина хорошо растворима в воде, а оставшаяся большая часть этих молекул хорошо растворима в жирах. Таким образом, жирорастворимые порции секрета печени растворяются в поверхностном слое жировых капель вместе с выступающей полярной частью. В свою очередь, выступающая полярная часть растворима в окружающей водной фазе, что значительно снижает поверхностное натяжение жиров и делает их также растворимыми.

Когда поверхностное натяжение капли нерастворимой жидкости низкое, эта капля во время перемещения значительно легче разрушается на множество мелких частиц, чем при более высоком поверхностном натяжении. Следовательно, основная функция солей желчных кислот и лецитина — делать жировые капли способными к легкому размельчению при перемешивании с водой в тонкой кишке. Это действие аналогично действию синтетических моющих средств, широко используемых в домашнем хозяйстве для устранения жира.

Каждый раз в результате перемешивания в тонкой кишке диаметр жировых капель существенно уменьшается, поэтому общая жировая поверхность многократно увеличивается. Из-за того что после эмульгирования диаметр частичек жира в кишечнике оказывается менее 1 мкм,

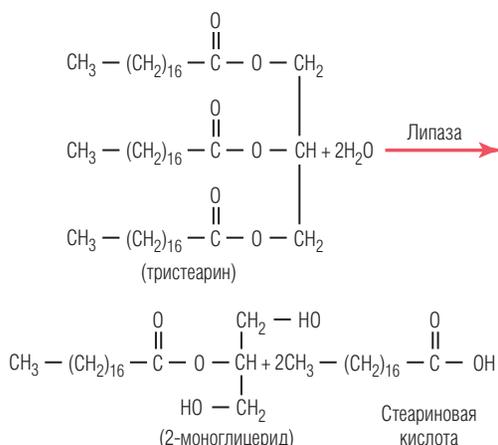


Рис. 66–3

Гидролиз нейтральных жиров, катализируемый липазой

общая площадь жировой поверхности, образованная в результате эмульгирования, увеличивается в 1000 раз. Липаза является водорастворимым ферментом и может действовать только на поверхности жировых капель. Для переваривания жиров крайне важна детергентная функция лецитина и солей желчных кислот.

Переваривание триглицеридов панкреатической липазой. Самым важным ферментом для переваривания триглицеридов является *панкреатическая липаза*, представленная в большом количестве в соке поджелудочной железы, достаточном для переваривания в течение 1 мин всех поступивших триглицеридов. Стоит добавить, что энтероциты тонкой кишки тоже содержат дополнительную липазу, называемую *кишечной липазой*, но обычно она не используется.

Конечные продукты переваривания жиров. Большинство триглицеридов пищи расщепляются панкреатической липазой на *свободные жирные кислоты* и *2-моноглицериды* (рис. 66–4).

Соли желчных кислот образуют мицеллы, которые ускоряют переваривание жиров. Гидролиз триглицеридов — обратимый процесс, поэтому накопление моноглицеридов и свободных жирных кислот рядом с перевариваемым жиром быстро блокирует дальнейшее его переваривание. Тем не менее соли желчных кислот играют важную вспомогательную роль в практически моментальном извлечении моноглицеридов и свободных жирных кислот сразу после образования конечных продуктов переваривания. Происходит это следующим образом.

Высокая концентрация солей желчных кислот в воде приводит к образованию *мицелл*, которые представляют собой сферические глобулы диаметром 3–6 нм, состоящие из 20–40 молекул солей желчных кислот. Каждая молекула состоит из жирорастворимого стероидного ядра и водорастворимой полярной части. Стероидное ядро включает продукты переваривания жира и формирует в середине мицеллы маленькую жировую каплю, тогда как полярные части молекул солей желчных кислот выходят наружу и образуют поверхность мицеллы.



Рис. 66–4

Переваривание жиров

В связи с тем что полярные части имеют отрицательный заряд, они позволяют всей мицелле растворяться в воде пищеварительных соков и формировать стабильный раствор, пока жиры не всосутся в кровь.

Мицеллы солей желчных кислот также выполняют функцию транспортеров для переноса моноглицеридов и свободных жирных кислот к щеточной каемке кишечного эпителия, иначе моноглицериды и свободные жирные кислоты будут нерастворимы. Здесь свободные жирные кислоты и моноглицериды всасываются в кровь (см. далее), а соли желчных кислот высвобождаются обратно в химус, чтобы вновь быть использованными в процессе переноса.

Переваривание эфиров холестерина и фосфолипидов. Большая часть холестерина пищи находится в виде эфиров холестерина, которые формируются из свободного холестерина и одной молекулы жирной кислоты. Фосфолипиды в своем составе также содержат жирную кислоту. Эфиры холестерина и фосфолипиды гидролизуются соком поджелудочной железы с помощью двух липаз, которые высвобождают жирные кислоты: *гидролазы эфиров холестерина* для гидролиза эфира холестерина и *фосфолипазы A₂*, гидролизующей фосфолипиды.

Мицеллы солей желчных кислот при переваривании играют ту же роль в переносе молекул свободного холестерина и фосфолипидов, что и в переносе моноглицеридов и свободных жирных кислот. По существу без работы мицелл не произойдет всасывания ни одной молекулы холестерина.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО ВСАСЫВАНИЯ

Читатель уже знаком с основными принципами транспорта веществ через клеточную мембрану (см. главу 4). Далее представлены примеры использования транспортных процессов при желудочно-кишечном всасывании.

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВСАСЫВАНИЯ

Общее количество жидкости, которое ежедневно всасывает кишечник, равно сумме количества потребляемой жидкости (около 1,5 л) и количества желудочно-кишечных секретов (около 7 л), что составляет 8–9 л. Около 1,5 л этой жидкости всасывается в тонкой кишке и только 1,5 л проходит ежедневно через илеоцекальный клапан в толстую кишку.

Всасывание в желудке ограничено вследствие отсутствия нужного типа ворсинок с характер-

ной всасывающей мембраной и из-за плотных контактов между эпителиальными клетками. В небольших количествах всасываются только некоторые высокожирорастворимые вещества — алкоголь и отдельные лекарства, например ацетилсалициловая кислота.

Складки Керкрина, ворсинки и микроворсинки увеличивают площадь всасывания. На рис. 66–5 показаны всасывающая поверхность слизистой оболочки тонкой кишки и множественные складки, которые называют *складками Керкрина* (или *серповидными складками*). Эти складки увеличивают площадь всасывающей поверхности слизистой в 3 раза. Почти на всем протяжении кишечника складки Керкрина расположены кругообразно и особенно хорошо развиты в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке, где обычно выступают в просвет до 8 мм.

Также на всем протяжении эпителиальной поверхности тонкой кишки вниз по направлению к илеоцекальному клапану расположены *ворсинки*, выступающие над поверхностью слизистой на 1 мм (см. рис. 66–5). Более детально они изображены на рис. 66–6. Ворсинки верхнего отдела тонкой кишки расположены так тесно друг к другу, что большинство их соприкасаются. В дистальном отделе тонкой кишки ворсинки размещены менее плотно. Наличие ворсинок на слизистой поверхности позволяет увеличивать общую всасывающую поверхность более чем в 10 раз.

Каждая ворсинка каждой кишечной эпителиальной клетки содержит *щеточную каемку* (рис. 66–7), состоящую из 1000 *микроворсинок* шириной 1 мкм и диаметром 0,1 мкм, которые вы-

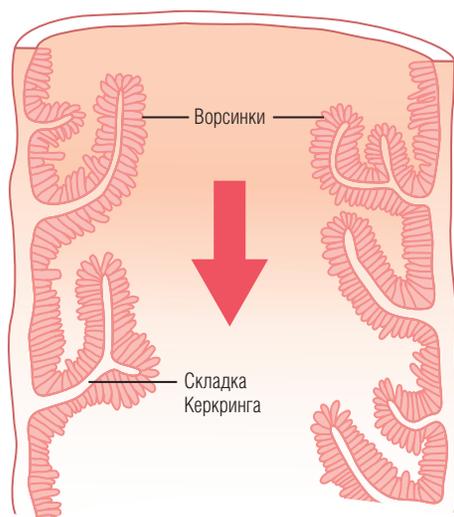
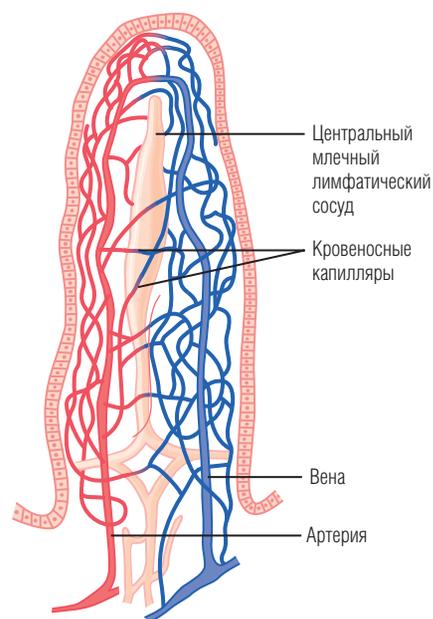
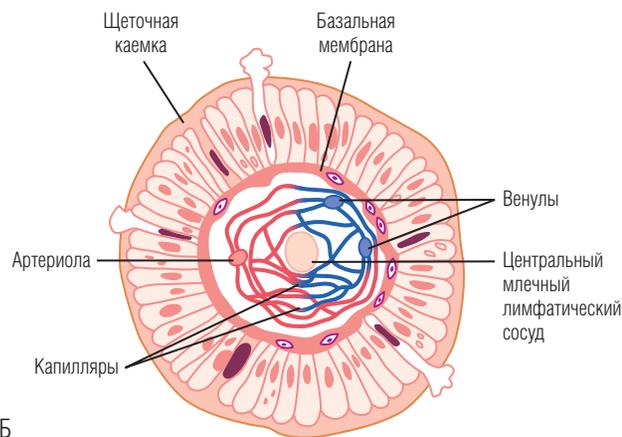


Рис. 66–5

Продольный разрез тонкой кишки. Видны складки Керкрина, покрытые ворсинками. Стрелка указывает направление движения пищи



А



Б

Рис. 66–6

Функциональная организация ворсинок. (А) Продольный разрез. (Б) Поперечный разрез, показывающий базальную мембрану под эпителиальными клетками и щеточную каемку в других окончаниях этих клеток

ступают в кишечный химус. Это повышает поверхность соприкосновения с кишечным содержимым более чем в 20 раз.

Таким образом, складки Керкрина, ворсинки и микроворсинки увеличивают общую всасывающую поверхность слизистой, вероятно, в 1000 раз, делая поверхность тонкой кишки равной почти 250 м², что соизмеримо с поверхностью теннисного корта.

На рис. 66–6А представлен продольный разрез ворсинки, где видны: (1) сосудистая система для всасывания жидкости и растворенных веществ в портальный кровоток; (2) *центральный млечный лимфатический сосуд* для всасывания в лимфу. На рис. 66–6Б показан поперечный разрез ворсинки. На рис. 66–7 видны *пиноцитозные вези-*

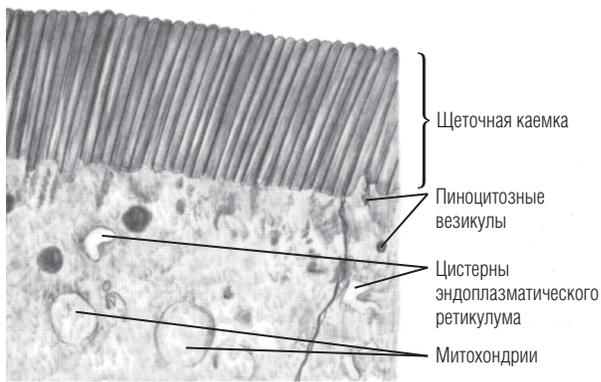


Рис. 66–7

Щеточная каемка гастроинтестинальной эпителиальной клетки. Под щеточной каемкой видны пиноцитозные везикулы, митохондрии и цистерны эндоплазматического ретикулума (предоставлено William Lockwood)

кулы с всосавшейся и заключенной в них жидкостью, которые образовались в результате инвагинации складчатой мембраны энтероцита. Посредством *пиноцитоза* всасывается небольшое количество веществ. От тела эпителиальной клетки в каждую микроворсинку щеточной каемки простираются многочисленные актиновые филаменты, которые ритмически сокращаются, приводя к продолжительным движениям микроворсинок и сохраняя их доступными для новых порций кишечной жидкости.

ВСАСЫВАНИЕ В ТОНКОЙ КИШКЕ

В тонкой кишке ежедневно всасывается несколько сотен граммов углеводов, около 100 г жира (или больше), 50–100 г аминокислот, 50–100 г ионов и 7–8 л воды. *Всасывающая способность* тонкой кишки в норме гораздо больше, вплоть до нескольких килограммов. Ежедневно может всосаться 500 г жира, 500–700 г белка и 20 л воды (или больше). *Толстая кишка* может всасывать много воды и ионов, но совсем небольшое количество питательных веществ.

ВСАСЫВАНИЕ ВОДЫ

Вода проходит через мембрану энтероцита посредством *диффузии*, которая подчиняется законам осмоса. Следовательно, когда химус достаточно разбавлен, вода всасывается ворсинками слизистой кишечника в кровь практически исключительно осмосом.

И наоборот, вода может транспортироваться в обратном направлении из плазмы в химус. Такой тип транспорта происходит при попадании гипертонического раствора из желудка в двенадцатиперстную кишку. Чтобы сделать хи-

мус изотоничным плазме, в просвет кишечника в течение нескольких минут будет перемещено необходимое количество воды с помощью осмоса.

ВСАСЫВАНИЕ ИОНОВ

Активный транспорт ионов натрия через мембрану энтероцита. В состав кишечного секрета ежедневно выделяется 20–30 г натрия. Помимо этого ежедневно человек в среднем съедает 5–8 г натрия. Таким образом, чтобы предотвратить прямую потерю натрия с фекалиями, в сутки в кишечнике должно всасываться 25–35 г натрия, что равно приблизительно 1/7 всего натрия, находящегося в организме.

В ситуациях, когда значительное количество кишечного секрета выводится наружу, например при крайней степени диареи, запасы натрия в организме могут истощаться, снижаясь в течение нескольких часов до смертельно опасного уровня. Обычно с фекалиями ежедневно теряется менее 0,5% натрия, находящегося в просвете кишки, поскольку он быстро всасывается слизистой кишечника. Натрий также играет важную роль во всасывании сахаров и аминокислот, что мы увидим в дальнейших обсуждениях.

Основной механизм всасывания натрия из кишечника представлен на **рис. 66–8**. Принципы

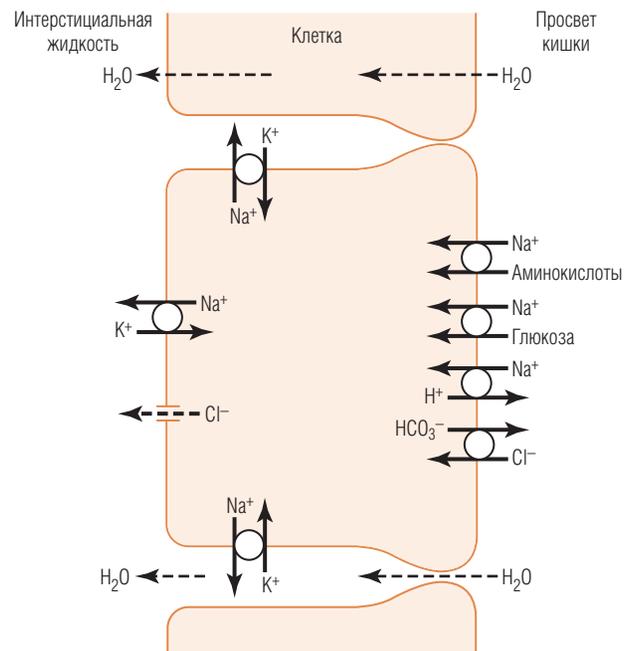


Рис. 66–8

Всасывание ионов натрия и хлора, а также глюкозы и аминокислот эпителием кишечника. Пунктирными стрелками обозначено всасывание воды путем осмоса, т.е. вода «сопровождает» ионы натрия через эпителиальную мембрану

этого механизма (см. главу 4) в основном аналогичны всасыванию натрия из желчного пузыря и почечных канальцев (см. главу 28).

Всасывание ионов натрия (Na^+) обеспечивается их активным транспортом через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток в межклеточное пространство. Этот транспорт подчиняется обычным законам активного транспорта: (1) необходима энергия; (2) энергетические процессы катализируются в клеточной мембране АТФазами (см. главу 4). Часть ионов натрия всасывается вместе с ионами хлора (Cl^-), к тому же отрицательно заряженные ионы хлора притягиваются положительно заряженными ионами натрия.

Активный транспорт натрия через базолатеральную мембрану клеток снижает концентрацию натрия внутри клетки до значений около 50 мэкв/л. Из-за того что концентрация натрия в химусе в норме составляет около 142 мэкв/л (т.е. приблизительно равна содержанию в плазме), натрий движется по этому выраженному электрохимическому градиенту из химуса через щеточную каемку в цитоплазму эпителиальных клеток, что обеспечивает транспорт ионов натрия эпителиальными клетками в межклеточное пространство.

Натрий также транспортируют через щеточную каемку некоторые специфические белки: (1) глюкозо-натриевый котранспортер; (2) натрий-аминокислотный котранспортер; (3) натрий-водородный обменник (см. рис. 66–8).

Данные транспортеры аналогичным образом функционируют и в почечных канальцах (см. главу 28) и обеспечивают возможность большому количеству ионов натрия транспортироваться эпителиальными клетками в интерстициальную жидкость и в межклеточное пространство. Кроме того, ионы натрия обеспечивают вторично активный транспорт глюкозы и аминокислот, сопряженный с работой Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране.

Осмоз воды. Следующим этапом является осмос воды по *парацеллюлярному* и *трансцеллюлярному* путям. Осмос происходит потому, что создается высокий осмотический градиент из-за повышенной концентрации ионов в межклеточном пространстве. Большая часть процесса осуществляется через плотные контакты между соседними эпителиальными клетками (*парацеллюлярный путь*), а также через сами клетки (*трансцеллюлярный путь*).

Движение воды путем осмоса создает поток жидкости, перемещающейся через межклеточное пространство. В итоге вода оказывается в циркулирующей крови ворсинок.

Альдостерон значительно увеличивает всасывание ионов натрия. При дегидратации корковое вещество

надпочечников начинает секретировать большое количество альдостерона. В течение 1–3 час альдостерон активирует ферменты и транспортные механизмы для всасывания натрия кишечным эпителием. Повышенное всасывание натрия, в свою очередь, вызывает вторичное повышение всасывания ионов хлора, воды и некоторых других веществ. Эти эффекты альдостерона особенно важны в толстой кишке, т.к. позволяют не терять хлорид натрия с фекалиями, а также обеспечивают малую потерю воды.

Альдостерон в кишечном тракте выполняет те же функции, что и в почечных канальцах, где также обеспечивает сохранение хлорида натрия и воды в организме во время снижения содержания натрия и дегидратации.

Всасывание ионов хлора в тонкой кишке. После всасывания ионов натрия в верхних отделах тонкой кишки химус становится электроотрицательным, а пространство между эпителиальными клетками — электроположительным. Ионы хлора в верхних отделах тонкой кишки быстро всасываются путем диффузии и движутся далее в соответствии с электрическим градиентом, «сопровождая» ионы натрия. Ионы хлора также всасываются в подвздошной кишке через щеточную каемку с помощью хлор-гидрокарбонатного обменника. Ионы хлора выходят из клеток через хлорные каналы на базолатеральной мембране.

Всасывание ионов гидрокарбоната в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке. Обычно большое количество ионов гидрокарбоната (HCO_3^-) должно реабсорбироваться из верхних отделов тонкой кишки, т.к. значительное количество ионов гидрокарбоната попадает в двенадцатиперстную кишку как с желчью, так и с секретом поджелудочной железы. Ионы гидрокарбоната всасываются следующим образом. После всасывания ионов натрия в просвет желудочно-кишечного тракта секретруется умеренное количество ионов водорода в обмен на натрий. Затем ионы водорода объединяются с ионами гидрокарбоната, образуя угольную кислоту (H_2CO_3), которая, диссоциируя, образует воду и двуокись углерода. Вода остается в составе химуса в кишечнике, а двуокись углерода легко всасывается в кровь и впоследствии выходит через легкие. Этот процесс называют *активным всасыванием ионов гидрокарбоната*. Аналогичный процесс происходит в почечных канальцах.

Секреция ионов гидрокарбоната и всасывание ионов хлора в подвздошной кишке и толстой кишке

Поверхность ворсинок эпителиальных клеток в подвздошной кишке такая же, как и в толстой кишке, но имеет определенную способность секретировать ионы гидрокарбоната в обмен на

всасывание ионов хлора (см. рис. 66–8). Это позволяет щелочным ионам гидрокарбоната нейтрализовать кислые продукты, которые выделяют бактерии толстой кишки.

Чрезмерная секреция ионов хлора, натрия и воды эпителием толстой кишки при некоторых видах диареи. Глубоко в пространстве между кишечными эпителиальными складками расположены неразвитые эпителиальные клетки, которые непрерывно делятся, формируя новые эпителиальные клетки. Они последовательно распределяются снаружи по внутренней поверхности кишечника. В глубине складок эпителиальные клетки секретируют в просвет кишечника ионы хлора, натрия и воду. Эта секреция сочетается с реабсорбцией, которая осуществляется более старыми эпителиальными клетками, находящимися вне складок. Так обеспечивается перемещение воды при всасывании кишечного содержимого.

Холерный токсин и некоторые виды бактерий, вызывающие диарею, могут настолько стимулировать эпителиальные клетки в складках кишечника, что секреция становится гораздо интенсивнее, чем возможности реабсорбции. При этом диарея обуславливает ежедневную потерю у человека 5–10 л воды и хлорида натрия, что может привести к летальному исходу в течение 1–5 сут.

Чрезмерная секреция, вызванная диареей, происходит из-за вхождения субъединицы холерного токсина в эпителиальную клетку. Субъединица стимулирует образование дополнительного количества циклического аденозинмонофосфата, который открывает множество хлорных каналов, позволяя ионам хлора быстро выходить из клетки в кишечные крипты. Это активизирует натриевый насос, который выкачивает ионы натрия из клетки в просвет крипты вместе с ионами хлора. В итоге по законам осмоса избыток хлорида натрия вызывает быстрое движение воды из крови в полость кишечника. Жидкость заодно вымывает бактерии (что ценно в борьбе с заболеванием), но следует помнить, что большая потеря жидкости грозит летальным исходом из-за значительной дегидратации. Жизнь больного холерой можно спасти введением большого объема раствора хлорида натрия.

Всасывание ионов кальция, железа, калия, магния и фосфата. Ионы кальция (Ca^{2+}) активно всасываются в кровь, особенно из двенадцатиперстной кишки. Количество всасываемых ионов кальция обусловлено потребностью организма в нем.

Одним из важных факторов, контролирующих всасывание кальция, является *паратиреоидный гормон*, вырабатываемый паращитовидными железами. Другим фактором служит *витамин D*. Паратиреоидный гормон активизирует витамин D, и активированный витамин D, в свою очередь, значительно повышает всасывание кальция (см. главу 80).

Ионы железа также активно всасываются из тонкой кишки. Механизмы и регуляция всасывания железа соответствуют потребностям орга-

низма в железе, особенно для создания гемоглобина (см. главу 33).

Ионы калия (K^+), магния (Mg^{2+}), фосфата и, вероятно, *другие ионы* также могут активно всасываться через слизистую кишечника. Одновалентные ионы всасываются легко и в значительных количествах, двухвалентные — в небольших количествах. Например, самое большое количество всасываемых ионов кальция составляет 2% количества всасываемых ионов натрия. К счастью, человеку ежедневно необходимо небольшое количество двухвалентных ионов.

ВСАСЫВАНИЕ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

Всасывание углеводов

По существу, все углеводы пищи всасываются в форме моносахаридов, в виде дисахаридов всасываются только небольшие фракции и почти не всасываются в форме больших углеводных соединений. Считается, что *глюкоза* обеспечивает более 80% всех углеводных калорий. Это происходит из-за того, что глюкоза является конечным продуктом переваривания наиболее распространенного углевода пищи — крахмала.

Оставшиеся 20% моносахаридов составляют *галактоза* и *фруктоза*. Галактоза извлекается из молока, а фруктоза является одним из моносахаридов, получаемых при переваривании тростникового сахара. Практически все моносахариды всасываются с помощью механизма вторично активного транспорта.

Глюкоза транспортируется совместно с натрием. Всасывание глюкозы зависит от активного транспорта натрия (см. рис. 66–8). *Натрий* транспортируется через мембрану энтероцита в два этапа. Первый этап: *первично активный транспорт* ионов натрия через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток кишечника в интерстициальную жидкость, соответственно снижающий содержание ионов натрия внутри эпителиальной клетки. Второй этап: вход натрия из просвета кишечника в цитоплазму через щеточную каемку эпителиальных клеток посредством *вторично активного транспорта*, т.е. ион натрия объединяется с *белком-переносчиком*, который не переносит ион натрия в клетку, пока не объединится с другим веществом, например с глюкозой. Низкая концентрация ионов натрия внутри клетки «проводит» натрий в клетку вместе с глюкозой. После того как глюкоза окажется внутри эпителиальной клетки, другие белки-переносчики и ферменты обеспечивают *облегченную диффузию* глюкозы через клеточную базолатеральную мембрану в межклеточное пространство, оттуда — в кровь.

Итак, первично активный транспорт натрия на базолатеральных мембранах эпителиальных

клеток кишечника является главной причиной движения глюкозы через мембраны.

Всасывание других моносахаридов. Транспорт галактозы представляет собой процесс, аналогичный транспорту глюкозы. Транспорт фруктозы не связан с механизмом переноса натрия, фруктоза переносится благодаря облегченной диффузии через кишечный эпителий. Большая часть фруктозы при входе в клетку фосфорилируется, превращается в глюкозу и до попадания в кровь транспортируется в форме глюкозы. Поскольку фруктоза не транспортируется вместе с натрием, ее максимальный транспорт составляет только около 50% транспорта глюкозы или галактозы.

Всасывание белков

Как объяснялось ранее в этой главе, большинство белков после переваривания всасываются через люминальную мембрану эпителиальных клеток кишечника в форме дипептидов, трипептидов и незначительное количество — в виде свободных аминокислот. Энергия для данного транспорта обеспечивается в основном котранспортом ионов натрия, который аналогичен котранспорту глюкозы. Большинство пептидов и молекул аминокислот связываются внутри клеточной мембраны микроворсинок со специфическим белком-переносчиком, который еще до начала транспорта должен связаться с натрием. После связывания ион натрия движется внутрь клетки по электрохимическому градиенту вместе с аминокислотой или пептидом. Этот процесс называют *котранспортом* (см. рис. 66–8). Некоторые аминокислоты не нуждаются в этом механизме, поскольку переносятся специальными мембранными белками-переносчиками, т.е. путем облегченной диффузии, как и фруктоза.

На мембране эпителиальных клеток кишечника обнаружено не менее 5 типов белков-переносчиков для аминокислот и пептидов. Такое многообразие белков-переносчиков необходимо из-за различного связывания белков с аминокислотами и пептидами.

Всасывание жиров

Ранее в этой главе было отмечено, что при переваривании жиров до моноглицеридов и свободных жирных кислот оба конечных продукта переваривания сначала растворяются в центральной липидной части мицелл солей желчных кислот. Молекулярный размер этих мицелл составляет в диаметре всего 3–6 нм. Кроме того, мицеллы сильно заряжены с наружной стороны, поэтому растворимы в химусе. В этой форме моноглицериды и свободные жирные кислоты доставляются к поверхности микроворсинок щеточной каемки кишечной клетки и затем проникают в углубление между движущимися, колеблющи-

мися ворсинками. Здесь моноглицериды и жирные кислоты диффундируют из мицелл внутрь эпителиальных клеток, поскольку жиры растворимы в их мембране. В результате мицеллы солей желчных кислот остаются в химусе, где работают снова и снова, помогая всасывать новые порции моноглицеридов и жирных кислот.

Следовательно, мицеллы выполняют функцию «переправы», что крайне важно для всасывания жиров. Действительно, при избытке мицелл солей желчных кислот всасывается около 97% жиров, а при отсутствии мицелл — только 40–50%.

Жирные кислоты и моноглицериды после вхождения в эпителиальные клетки захватываются гладким эндоплазматическим ретикулом. Здесь жирные кислоты и моноглицериды используются в основном для синтеза триглицеридов, которые позднее высвобождаются через базальную мембрану эпителиальных клеток в форме *хиломикронов*, чтобы пройти далее по грудному лимфатическому протоку и попасть в циркулирующую кровь.

Прямое всасывание жирных кислот в порталный кровоток. Небольшое количество короткоцепочечных и среднецепочечных жирных кислот (из сливочного жира) всасываются непосредственно в порталный кровоток. Данный процесс происходит быстрее, чем преобразование в триглицериды и всасывание в лимфатические сосуды. Причина различия между всасыванием короткоцепочечных и длинноцепочечных жирных кислот в том, что короткоцепочечные жирные кислоты более водорастворимы и обыкновенно не преобразовываются в триглицериды эндоплазматическим ретикулом. Это позволяет короткоцепочечным жирным кислотам проходить путем диффузии из эпителиальных клеток кишечника прямо в капилляры кишечных ворсинок.

ВСАСЫВАНИЕ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ

В среднем за сутки через илеоцекальный клапан в толстую кишку проходит около 1500 мл химуса. Большая часть электролитов и воды из химуса всасывается в толстой кишке, для экскреции с фекалиями остается менее 100 мл жидкости. В основном всасываются все ионы, только 1–5 мэкв ионов натрия и хлора выделяются с фекалиями. Всасывание в толстой кишке происходит главным образом в проксимальном отделе толстой кишки, поэтому этот отдел называют *всасывающим отделом толстой кишки*.

Дистальный отдел толстой кишки обеспечивает накопление фекальных масс, пока не наступит подходящее время для акта дефекации, поэтому данный отдел называют *накопительным отделом толстой кишки*.

Всасывание и секреция электролитов и воды. Слизистая толстой кишки имеет большую возможность для активного всасывания натрия, чем слизистая тонкой кишки, а создаваемый всасыванием ионов натрия электрический градиент обеспечивает также всасывание хлора. Плотные контакты между эпителиальными клетками толстой кишки имеют большую плотность, чем аналогичные в тонкой кишке. Это препятствует обратной диффузии ионов через плотные контакты, позволяя слизистой оболочке толстой кишки всасывать ионы натрия интенсивнее против более высокого градиента концентрации, чем в тонкой кишке. Это особенно справедливо при наличии большого количества альдостерона, т.к. он значительно повышает возможность транспорта натрия.

Слизистая дистального отдела тонкой кишки и слизистая толстой кишки способны секретировать ионы гидрокарбоната в обмен на всасывание равного количества ионов хлора. Ионы гидрокарбоната помогают нейтрализовать кислые конечные продукты бактериальной деятельности в толстой кишке.

Всасывание ионов натрия и хлора создает осмотический градиент по отношению к слизистой оболочке толстой кишки, которая, в свою очередь, обеспечивает всасывание воды.

Максимальный объем всасывания в толстой кишке. Толстая кишка ежедневно может всасывать не более 5–8 л жидкости и электролитов. Когда общая величина поступившего содержимого в толстую кишку через илеоцекальный клапан или вместе с секретом толстой кишки превысит этот объем, избыток будет выведен с фекалиями путем развития диареи. Как было отмечено ранее, холерные токсины и некоторые другие бактериальные инфекции заставляют крипты в конечных отделах подвздошной кишки и толстой кишки секретировать ежедневно 10 л жидкости и более, что приводит к тяжелой, а иногда и фатальной диарее.

Бактериальная деятельность в толстой кишке. Во всасывающем отделе толстой кишки обычно присутствует огромное количество бактерий, особенно много кишечной палочки. Бактерии могут переваривать небольшое количество целлюлозы, обеспечивая организм несколькими дополнительными калориями. Этот источник энергии важен для травоядных животных, у человека он играет незначительную роль.

Результатом такой активности бактерий является образование витамина К, витамина В₁₂, тиамина, рибофлавина и газов, приводящих к взду-

тию толстой кишки (особенно двуокиси углерода, водорода и метана). Особое значение имеют бактерии, синтезирующие витамин К, в связи с тем, что количества этого витамина, поступающего с пищей ежедневно, недостаточно для нормального процесса свертывания крови.

Состав фекалий. Фекалии в норме состоят на 75% из воды и на 25% — из твердого вещества, в состав которого входят: мертвые бактерии (30%), жир (10–20%), неорганическое вещество (10–20%), белок (2–3%) и непереваренные остатки пищи и сухие компоненты пищеварительного секрета (30%), в частности желчные пигменты и слущенные эпителиальные клетки. Коричневый цвет фекалиям придают производные билирубина — *стеркобилин* и *уробилин*. Запах обусловлен продуктами активности бактерий. Эти продукты у разных людей различны и зависят от индивидуальной бактериальной флоры толстой кишки и вида потребляемой пищи. Зловонными продуктами являются *индол*, *скатол*, *меркаптан* и *сульфид водорода*.

Литература

- Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev* 92:1061, 2012.
- Bachmann O, Juric M, Seidler U, et al. Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion and cellular homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)* 201:33, 2011.
- Black DD. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G519, 2007.
- Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- Bröer S. Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. *Physiology (Bethesda)* 23:95, 2008.
- Bronner F. Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutr Rev* 67:109, 2009.
- Hui DY, Labonté ED, Howles PN. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G839, 2008.
- Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E1183, 2009.
- Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev* 93:189, 2013.
- Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev* 82:245, 2002.
- Rothman S, Liebow C, Isenman L. Conservation of digestive enzymes. *Physiol Rev* 82:1, 2002.
- Seidler UE. Gastrointestinal HCO₃⁻ transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. *Curr Opin Pharmacol* 13:900, 2013.
- Williams KJ. Molecular processes that handle — and mishandle — dietary lipids. *J Clin Invest* 118:3247, 2008.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 291:733, 2011.



Физиология желудочно-кишечных расстройств

Эффективная терапия большинства желудочно-кишечных расстройств зависит от фундаментальных знаний о физиологии желудочно-кишечного тракта. В данной главе обсуждается несколько видов дисфункции желудочно-кишечного тракта, в основе которых лежат нарушения физиологических процессов и последствия этих нарушений.

НАРУШЕНИЯ АКТА ГЛОТАНИЯ И ФУНКЦИЙ ПИЩЕВОДА

Нарушение акта глотания. Нарушение данного акта возможно вследствие: (1) повреждения V, IX или X пары черепных нервов; (2) повреждения центра глотания в головном мозге при некоторых заболеваниях, например *полиомиелите* или *энцефалите*; (3) паралича глотательных мышц при *мышечной дистрофии*; (4) расстройства нейромышечной передачи при *myasthenia gravis* либо *ботулизме*.

При частичном или полном параличе наблюдаются: (1) невозможность осуществления акта глотания; (2) недостаточное закрытие голосовой щели (в этом случае пища попадает вместо пищевода в легкие); (3) недостаточность функционирования мышц мягкого нёба и язычка, что приводит к неполному закрытию хоан и, как следствие, забросу пищи в полость носа во время акта глотания.

Нарушения акта глотания можно наблюдать у больного в состоянии общей анестезии. У пациентов, находящихся на операционном столе, иногда бывает рвота и содержимое желудка попадает в глотку. Затем содержимое желудка буквально засасывается в трахею, поскольку анестезия блокирует глотательный рефлекс. В результате такие пациенты могут умереть от аспирации рвотных масс.

Ахалазия. *Ахалазия* — состояние, при котором нижний пищеводный сфинктер не способен расслабляться во время глотания. В результате проглоченная пища не может попасть из пищевода

в желудок. В этих случаях патолого-анатомические исследования выявляют повреждение нейрональной сети межмышечного нервного сплетения в нижних двух третях пищевода. Из-за такого повреждения мышца нижнего отдела пищевода пребывает в состоянии спастического сокращения, а миоэнтэральное сплетение теряет способность передавать сигнал к релаксации нижнего пищеводного сфинктера, когда пища достигает его во время глотания.

При выраженной ахалазии на перемещение пищи из пищевода в желудок вместо нескольких секунд затрачиваются многие часы. По истечении нескольких месяцев или лет пищевод становится чрезвычайно широким и способен удерживать до 1 л пищи. При длительном застое пищи в пищеводе она инфицируется гнилостными бактериями. Инфекция может вызвать изъязвление слизистой оболочки пищевода и привести к тяжелым загрудинным болям или даже перфорации пищевода и смерти пациента. Значительный успех в лечении может быть достигнут растяжением нижнего отдела пищевода баллоном, расположенным на конце пищеводного зонда. Также полезны спазмолитические препараты (препараты, расслабляющие гладкие мышцы).

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДКА

Гастрит. Практически у всех людей, особенно среднего и пожилого возраста, выявляется хронический *гастрит* (*воспаление слизистой оболочки желудка*) от легкой до средней степени. Воспаление может быть поверхностным и, следовательно, неопасным либо проникать глубоко в слизистую оболочку желудка и при длительном течении заболевания приводить к почти полной атрофии слизистой желудка. Иногда гастрит может быть острым и тяжелым и сопровождаться язвенным поражением слизистой желудка за счет протеолитических ферментов желудочного сока.

Исследователи полагают, что гастрит нередко обусловлен хронической бактериальной инфекцией слизистой оболочки желудка. В подобной

ситуации, как правило, эффективна антибактериальная терапия. Помимо этого некоторые раздражающие вещества, попавшие в желудок, могут разрушать его защитный слизистый барьер, а именно слизистые железы и плотные эпителиальные контакты между клетками, выстилающими желудок. Обычно это приводит к тяжелому острому или хроническому гастриту. Наиболее распространенные раздражающие вещества — алкоголь и ацетилсалициловая кислота.

Желудочный барьер и его проницаемость при гастрите. Всасывание продуктов переваривания из желудка непосредственно в кровь в норме незначительно. Такой низкий уровень всасывания в основном определяется двумя специфическими особенностями желудка: (1) он выстлан высокоустойчивыми слизистыми клетками, которые секретируют вязкую адгезивную, липкую слизь; (2) он имеет плотные контакты между соседними эпителиальными клетками. Эти и другие особенности, препятствующие всасыванию в желудке, носят название *желудочного барьера*.

Желудочный барьер обычно довольно устойчив к диффузии веществ: только ионы водорода (H^+) при высокой концентрации в желудочном соке (в среднем в 100 000 раз превышающей их концентрацию в плазме) иногда диффундируют в ничтожных количествах через выстилающую слизь так же, как и через эпителиальную мембрану. При гастрите проницаемость слизистого барьера существенно изменяется. Ионы водорода путем диффузии поступают к эпителию желудка и способствуют его повреждению, что приводит к формированию порочного круга: прогрессирующему повреждению и атрофии слизистой оболочки стенки желудка. В результате слизистая желудка становится не защищенной от переваривания белковыми ферментами. Так образуется *язва желудка*.

Атрофические процессы и снижение секреции в желудке. У многих людей, страдающих хроническим гастритом, слизистая оболочка постепенно становится все более атрофичной. Может остаться совсем мало (или вообще не остаться) желудочных желез, вырабатывающих желудочный сок. Предполагается, что у некоторых людей в слизистой оболочке желудка начинается аутоиммунная реакция, которая также приводит к атрофии слизистой. Отсутствие желудочной секреции на фоне атрофии слизистой становится причиной *ахлоргидрии* и *пернициозной анемии*.

Ахлоргидрия и гипохлоргидрия. Ахлоргидрия — это прекращение секреции желудком соляной кислоты. Данное заболевание диагностируют, когда после максимальной стимуляции рН желудочного сока не снижается ниже 6,5. Гипохлоргидрия — снижение секреции соляной кислоты. Когда выделения кислоты не происходит, то не секретруется и пепсин. Если же пепсин и выделяется, то недостаток кислоты ограничивает его действие, т.к. для активации пепсина необходимо умеренное количество кислоты.

Пернициозная анемия. Обычно атрофии слизистой желудка и ахлоргидрии сопутствует пернициозная анемия. Нормальный желудочный сок

содержит гликопротеин, называемый *внутренним фактором*, который выделяется теми же клетками, что и соляная кислота. Внутренний фактор необходим для всасывания витамина B_{12} из подвздошной кишки. Внутренний фактор связывается с витамином B_{12} и предотвращает его переваривание и разрушение, пока тот идет к тонкой кишке. Когда комплекс внутренний фактор — витамин B_{12} достигает конечного отдела подвздошной кишки, внутренний фактор связывается с рецепторами на поверхности эпителия подвздошной кишки, что делает возможным всасывание витамина B_{12} .

В отсутствие внутреннего фактора всасывается только 1/50 необходимого количества витамина B_{12} . Таким образом, для созревания в костном мозге новых эритроцитов витамина B_{12} недостаточно, в результате развивается *пернициозная анемия* (см. главу 33).

Пептическая язва

Пептическая язва — это поврежденный участок слизистой оболочки желудка или кишечника, возникающий в результате переваривающего действия желудочного сока или секрета верхнего отдела тонкой кишки. На **рис. 67–1** показаны места, где обычно образуются пептические язвы. Видно, что самым частым местом поражения является область в нескольких сантиметрах от привратника. Пептические язвы в основном локализуются на малой кривизне антрального отдела желудка или реже — на нижнем конце пищевода, куда часто забрасывается желудочный сок. Есть еще один тип язвы — *краевая язва*, которая образуется после операции в области анастомоза между желудком и тощей кишкой.

Основные причины пептических язв. Главной причиной является дисбаланс между повреждающими факторами и защитными факторами, влияющими на слизистую оболочку желудка.

К *повреждающим факторам* относятся: (1) высокое содержание кислоты и пепсина; (2) раздра-

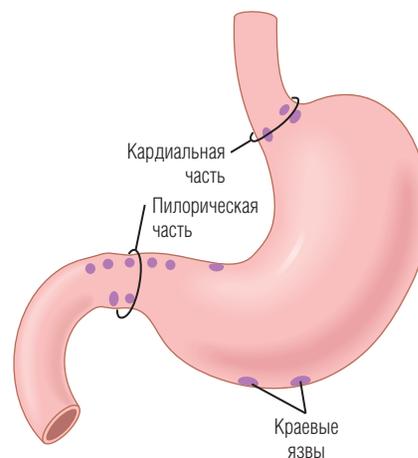


Рис. 67–1

Локализация пептических язв

жение химическими веществами, входящими в состав пищи; (3) инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*.

Защитными факторами являются: (1) слизистый барьер; (2) секреция ионов гидрокарбоната (HCO_3^-); (3) интенсивное кровоснабжение.

Все зоны, подвергаемые воздействию желудочного сока, содержат много слизистых желез и слизистых клеток. К ним относят сложные слизистые железы в нижнем отделе пищевода, слизистые клетки, покрывающие слизистую желудка, слизистые шеечные клетки желудочных желез, глубокие пилорические железы, выделяющие в основном слизь, и, наконец, железы Бруннера в верхнем отделе двенадцатиперстной кишки, которые выделяют высокощелочную слизь.

Помимо защиты слизистой оболочки слизью двенадцатиперстная кишка еще защищается *целочным содержимым секретов тонкой кишки*. Особенно важен *сок поджелудочной железы*, который содержит много натрия гидрокарбоната, нейтрализующего соляную кислоту желудочного сока, соответственно инактивируя при этом пепсин и предотвращая переваривание слизистой оболочки. Кроме этого, большое количество ионов гидрокарбоната обеспечивается: (1) секрецией железами Бруннера, расположенными на протяжении нескольких сантиметров в начальном отделе двенадцатиперстной кишки; (2) поступлением желчи из печени.

В итоге еще два регуляторных механизма обратной связи обычно обеспечивают полную нейтрализацию желудочного сока.

1. При чрезмерном поступлении кислоты в двенадцатиперстную кишку угнетаются секреция и перистальтика желудка. Это осуществляется как нервным, так и гормональным путем из двенадцатиперстной кишки, соответственно снижается интенсивность опорожнения желудка.
2. Наличие кислоты в тонкой кишке приводит к выделению *секретина* из слизистой оболочки кишечника, который далее с кровью попадает в поджелудочную железу, вызывая быстрое выделение сока поджелудочной железой. Этот сок также содержит натрия гидрокарбонат в высокой концентрации, что увеличивает содержание натрия гидрокарбоната, необходимого для нейтрализации кислоты.

Итак, пептическая язва может быть вызвана любым из двух путей: (1) избытком секреции кислоты и пепсина слизистой желудка; (2) снижением способности слизистого барьера желудка и двенадцатиперстной кишки противостоять переваривающим свойствам желудочного сока (кислоты и пепсина).

Специфические причины пептических язв. У многих пациентов с пептической язвой (75%) обнаружена хроническая инфекция конечного отдела желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки, чаще всего вызванная бактерией *Helicobacter pylori*, которая может существовать в этих отделах длительное время. Для эрадикации нужна антибактериальная терапия. Кроме того, бактерия может проникать через слизистый барьер

за счет своей физической способности в него внедряться и высвобождать аммоний, который этот барьер расплавляет и стимулирует выработку соляной кислоты. В результате желудочный сок с высокой кислотностью проникает в нижележащий эпителий и переваривает стенку желудка, приводя к образованию пептической язвы.

Другие причины пептических язв. У многих людей, имеющих пептические язвы в начальном отделе двенадцатиперстной кишки, активность желудочной секреции значительно выше, чем в норме. Повышенная секреция частично может стимулироваться бактериальной инфекцией, но исследования с участием людей и эксперименты на животных показывают, что причиной образования пептической язвы могут быть разные факторы, даже психогенные. Факторы, провоцирующие язву: (1) *курение* (по-видимому, повышает нервную стимуляцию секреторных желудочных желез); (2) *потребление алкоголя* (разрушает слизистый барьер); (3) *прием ацетилсалициловой кислоты* и других нестероидных противовоспалительных препаратов (разрушает слизистый барьер).

Лечение пептических язв. Со времени открытия бактериальной инфекции как причины пептических язв терапия претерпела существенные изменения. Пептические язвы успешно лечат двумя способами: (1) назначением *антибиотиков* вместе с синтетическими антибактериальными препаратами; (2) назначением лекарства, подавляющего секрецию соляной кислоты (главным образом *ранитидина* — препарата, блокирующего стимулирующий эффект гистамина на желудочные железы через гистаминовые H_2 -рецепторы); в результате выделение соляной кислоты в желудке сокращается на 70–80%.

В прошлом большинству пациентов обычно удаляли до 4/5 желудка с целью сокращения количества кислого желудочного сока. Другим методом лечения была перерезка обоих блуждающих нервов, которые обеспечивали парасимпатическую стимуляцию желудочных желез. Такое вмешательство приводило к блокированию секреции кислоты и пепсина. После операции язвы рубцевались, как правило, в течение 1 нед, однако через несколько месяцев объем желудочной секреции возвращался к прежним значениям, и у многих пациентов вновь образовывались язвы.

Современные физиологические принципы терапии показали свою эффективность. Тем не менее в некоторых случаях, особенно при тяжелом состоянии пациента, в т.ч. при массивном кровотечении из язвы, необходимо прибегать к радикальному хирургическому вмешательству.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ТОНКОЙ КИШКИ

Нарушение переваривания пищи в тонкой кишке

Серьезной причиной нарушения переваривания пищи в тонкой кишке является недостаточное выделение сока поджелудочной железой. Недостаточная панкреатическая секреция часто наблюдается: (1) у больных *панкреатитом*; (2) в случае

обструкции фатерова сосочка желчными камнями; (3) после удаления головки поджелудочной железы из-за злокачественной опухоли.

Отсутствие сока поджелудочной железы означает потерю трипсина, химотрипсина, карбокси-пептидазы, панкреатической амилазы, панкреатической липазы и еще нескольких пищеварительных ферментов. При отсутствии указанных ферментов не всасывается до 60% жиров, поступающих в тонкую кишку, а также от 30 до 50% белков и углеводов. В результате большие порции принимаемой пищи не могут быть использованы для питания и будут экскретированы в виде объемных жирных фекалий.

Панкреатит. Панкреатит — это воспаление поджелудочной железы, которое может быть *острым* или *хроническим*. Наиболее частой причиной панкреатита является *чрезмерное употребление алкоголя*, еще одна причина — *обструкция фатерова сосочка* желчными камнями. Обе причины составляют более 90% всех случаев панкреатита. Когда желчные камни перекрывают фатерова сосочек, происходит обструкция основного выделительного протока поджелудочной железы и общего желчного протока. В результате панкреатические ферменты задерживаются в протоках и ацинусах поджелудочной железы и накапливаются столько трипсиногена, что он *превалирует над ингибитором трипсина* в соке. Небольшое количество трипсиногена активируется и переходит в трипсин. Появление трипсина даже в небольшом количестве приводит к активации все новых порций трипсиногена, а также химотрипсиногена и карбоксиполипептидазы.

Таким образом, в протоках поджелудочной железы и ацинусах активируется большая часть протеолитических ферментов, запуская каскад патологических биохимических реакций. В результате ферменты быстро переваривают большие участки поджелудочной железы, иногда полностью и необратимо нарушая ее способность выделять пищеварительные ферменты.

Нарушение всасывания слизистой оболочкой тонкой кишки

Иногда даже при нормальном переваривании пищи из тонкой кишки всасывается недостаточное количество нутриентов. Сниженное всасывание слизистой оболочкой могут вызывать несколько заболеваний, которые обычно классифицируют под общим названием *спру*. Нарушение всасывания также может наблюдаться после удаления больших участков тонкой кишки.

Нетропическая спру. Один из видов спру, имеющих разные названия — *идиопатическая спру*, *целиакия* (у детей) и *глutenовая энтеропатия*, — является результатом токсического воздействия *глутена*, входящего в состав некоторых зерновых, в частности пшеницы и ржи. Далеко не все люди чувствительны к глутену, однако у восприимчивых людей он оказывает прямое разрушительное действие на энтероциты. При умеренных формах заболевания разрушаются только микроворсинки на поверхности ворсинок энтероцитов, при этом, соответственно, почти в 2 раза умень-

шается всасывающая поверхность. При тяжелых формах болезни ворсинки становятся «приплюснутыми» или исчезают полностью, уменьшая еще больше всасывающую поверхность желудочно-кишечного тракта. Исключение пшеничной и ржаной муки из пищевого рациона в течение нескольких недель часто приводит к выздоровлению, особенно в детском возрасте.

Тропическая спру. Этот вид спру часто наблюдается в тропиках, обычно его лечат антибактериальными средствами. Предполагается, что тропическая спру обусловлена воспалением слизистой оболочки кишечника вследствие поражения неидентифицированной инфекцией.

Нарушение всасывания при спру. На ранних стадиях спру в кишечнике снижено всасывание жиров по сравнению с всасыванием других продуктов переваривания. В фекалиях жиры находятся скорее в форме солей жирных кислот, чем в переваренном виде. Это доказывает, что проблема во всасывании, а не в переваривании. Состояние часто называют *стеатореей* (избыточное содержание жира в фекалиях).

При тяжелых случаях спру помимо нарушения всасывания жиров также снижается всасывание белков, углеводов, кальция, фолиевой кислоты и витаминов К и В₁₂. В итоге у пациента наблюдаются: (1) серьезный дефицит нутриентов, нередко приводящий к истощению организма; (2) остеопения (демнерализация костей из-за дефицита кальция); (3) нарушение свертывания крови вследствие дефицита витамина К; (4) макроцитозная анемия — один из видов пернициозной анемии, возникающей из-за снижения всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Запор

Запор означает *медленное продвижение фекалий по толстой кишке*. Обычно запор ассоциируется с большим количеством сухих, твердых фекалий в нисходящей ободочной кишке, которые накапливаются из-за излишнего всасывания или недостаточного приема жидкости. Любая патология кишечника, которая препятствует продвижению кишечного содержимого (язвы, опухоли, спайки, которые сжимают кишечник), может быть причиной запора.

Дети младшего возраста редко подвержены запорам, однако в дальнейшем взрослые от них требуют контролировать дефекацию, т.е. подавлять естественный рефлекс дефекации. Клинические наблюдения показывают, что у тех людей, которые слишком часто подавляют естественный рефлекс дефекации либо злоупотребляют слабительными, заменяя ими естественную функцию толстой кишки, рефлекс стойко угасает, а толстая кишка становится *атоничной*. Однако если человек с раннего возраста приучен регулярно производить акт дефекации, когда гастроколитический и дуоденоколитический рефлекс вызывают перистальтику толстой кишки, развитие запора в старшем возрасте менее вероятно.

Запор также может быть результатом спазма небольшого сегмента сигмовидной кишки. Подвижность толстой кишки достаточно слаба, поэтому даже незначительный спазм способен вызвать серьезный запор. Когда запор длится несколько дней и фекалии накапливаются выше спазмированного сегмента сигмовидной кишки, чрезмерная секреция в толстой кишке приводит к диарее, продолжающейся около суток. Затем цикл с периодами запора и диареи повторяется снова.

Мегаколон. Иногда запор может быть настолько серьезным, что перистальтика толстой кишки происходит только 1 раз в несколько дней или даже 1 раз в неделю. Это позволяет огромному количеству фекальных масс накапливаться в толстой кишке, вызывая ее растяжение до 7,5–10 см в диаметре. Данное состояние называют *мегаколоном* (или *болезнью Гишпрунга*).

Одной из причин мегаколона является *недостаток или отсутствие ганглиозных клеток в миоэнтеральном сплетении сигмовидной кишки*. Как следствие, в этом участке толстой кишки не могут осуществляться ни рефлекс дефекации, ни перистальтика. В результате сигмовидная кишка становится маленькой и в основном спастичной. Накапливание же фекалий проксимальнее этого участка вызывает мегаколон в восходящей ободочной кишке, поперечной ободочной кишке и в нисходящей ободочной кишке.

Диарея

Диарея возникает в результате стремительного продвижения фекального материала по толстой кишке. Известно несколько причин диареи с выраженными физиологическими осложнениями.

Энтерит. Энтерит — воспаление тонкой кишки, которое вызывает вирус либо бактерия. При обычной *инфекционной диарее* микроорганизмы распространяются в основном в толстой кишке и дистальном отделе подвздошной кишки. Везде, где присутствует инфекция, слизистая становится раздраженной, секреция стремительно увеличивается, а двигательная активность кишечной стенки многократно возрастает. Большое количество жидкости способствует вымыванию микроорганизмов по направлению к анусу, а стойкие пропульсивные движения продвигают жидкость вперед. Это важный механизм, с помощью которого желудочно-кишечный тракт избавляется от инфекции.

Особым видом является диарея при *холере*. Иногда наблюдается диарея, вызванная другими бактериями, например некоторыми патогенными кишечными палочками. Как было сказано в [главе 66](#), холерный токсин напрямую стимулирует избыточную секрецию электролитов и жидкости из крипт Либеркюна в дистальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке. Объем секреции может достигать 10–12 л/сут (толстая кишка обычно реабсорбирует максимально 6–8 л/сут). Таким образом, потеря жидкости и электролитов в течение нескольких дней может настолько истощить организм, что наступит летальный исход.

Физиологически обоснованной терапией при холере является быстрое замещение жидкости и электролитов (соответственно потери) путем внутривенных вливаний растворов. При адекватном лечении с использованием антибиотиков от холеры не умрет ни один пациент, однако без терапии умрет до 50% таких больных.

Психогенная диарея. Многим людям знакома диарея, сопровождающая периоды нервного напряжения (например, когда студент идет сдавать экзамен, а солдат — сражаться). Этот тип диареи называют *психогенной*, или *эмоциональной, диареей*, вызванной чрезмерной стимуляцией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, которая ведет к повышению: (1) моторики желудочно-кишечного тракта; (2) секреции слизи в дистальном отделе толстой кишки. Эти два эффекта вместе и вызывают указанный вид диареи.

Язвенный колит. Язвенный колит — заболевание, при котором воспалению и изъязвлению подвергаются значительные области стенки толстой кишки. Двигательная активность изъязвленной толстой кишки настолько велика, что *массивная перистальтика* происходит в течение суток чаще, чем в норме (10 раз за 30 мин). Также значительно усиливается секреция толстой кишкой. В результате повторяющаяся перистальтика вызывает у пациента диарею.

Причина язвенного колита неизвестна. Некоторые клиницисты полагают, что он является результатом аллергического или иммунного разрушающего процесса, но также может возникать как результат непонятной хронической бактериальной инфекции. Существует и наследственная предрасположенность к развитию язвенного колита. Как только состояние больного ухудшается, язвы редко заживают, пока не будет сформирована илеостома, позволяющая содержимому тонкой кишки выходить на поверхность, а не идти по толстой кишке. Если и в таком случае язвы не заживают, единственный выход — хирургическое удаление всей кишки.

Нарушение дефекации у пациентов с травмой спинного мозга

Как было сказано в [главе 64](#), акт дефекации, как правило, обусловлен накоплением фекалий в прямой кишке, что вызывает опосредованный спинным мозгом *рефлекс дефекации*, который передается из прямой кишки в *мозговой конус* спинного мозга и обратно к нисходящей ободочной кишке, сигмовидной кишке, прямой кишке и анусу.

После травмы спинного мозга между мозговым конусом и головным мозгом блокируется сознательная часть дефекации, тогда как основной спинальный рефлекс дефекации остается сохраненным. Для людей с подобным повреждением верхних отделов спинного мозга потеря сознательной поддержки акта дефекации, т.е. невозможность создать повышенное внутрибрюшное давление и сознательно расслабить анальный сфинктер, обычно делает дефекацию сложным процессом. Однако поскольку спинальный рефлекс дефекации не нарушен, небольшая клизма

для стимулирования спинального рефлекса дефекации, выполняемая, как правило, утром после приема пищи, может вызывать достаточную дефекацию. Таким образом, пациенты с травмой спинного мозга, у которых не разрушен мозговой конус, могут ежедневно контролировать акт дефекации.

ОБЩИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рвота

Рвота — способ, с помощью которого верхний отдел желудочно-кишечного тракта избавляется от содержимого. Рвота происходит, когда какой-либо участок верхнего отдела желудочно-кишечного тракта становится чрезмерно раздраженным, слишком растянутым или чересчур возбудимым. Чрезмерное растяжение либо раздражение двенадцатиперстной кишки порождает чрезвычайно стойкий стимул для возникновения рвоты.

Афферентные сигналы, вызывающие рвоту, возникают в основном в глотке, пищеводе, желудке и верхних отделах тонкой кишки. Нервные импульсы передаются чувствительными волокнами блуждающих и симпатических нервов к множественным ядрам ствола мозга (в первую очередь к *area postrema*), объединенным общим названием *рвотный центр* (рис. 67–2). Из него эфферентные сигналы, которые вызывают рвоту, распространяются по V, VII, IX, X и XII парам черепных нервов к верхнему отделу желудочно-кишечного тракта и через спинальные нервы — к диафрагме и мышцам живота.

Антиперистальтика. На ранних стадиях чрезмерного раздражения желудочно-кишечного тракта или избыточного его растяжения задолго до начала рвоты возникает *антиперистальтика*, т.е. перистальтическая волна идет *вверх*, а не вниз по желудочно-кишечному тракту. Антиперистальтика может возникать в кишечнике от подвздошной кишки. Антиперистальтические волны проходят по кишечнику в обратном направлении со скоростью 2–3 см/сек. Этот процесс может фактически протолкнуть большую часть содержимого нижнего отдела тонкой кишки в двенадцатиперстную кишку и желудок за 3–5 мин.

Как только верхний отдел желудочно-кишечного тракта, особенно двенадцатиперстная кишка, чрезмерно растянется, это станет раздражающим фактором, вызывающим сам акт рвоты.

В начале рвоты в желудке и двенадцатиперстной кишке происходят энергичные сокращения наряду с частичным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера, что позволяет рвотным массам начать движение от желудка к пищеводу. В этот момент в акт рвоты вовлекаются мышцы живота, и рвотные массы выбрасываются наружу.

Акт рвоты. Первыми проявлениями акта рвоты после значительного стимулирования рвотного центра будут: (1) глубокое дыхание; (2) поднятие гортани и подъязычной кости для оттягивания верхнего пищеводного сфинктера и его раскрытия; (3) закрытие голосовой щели для предотвра-

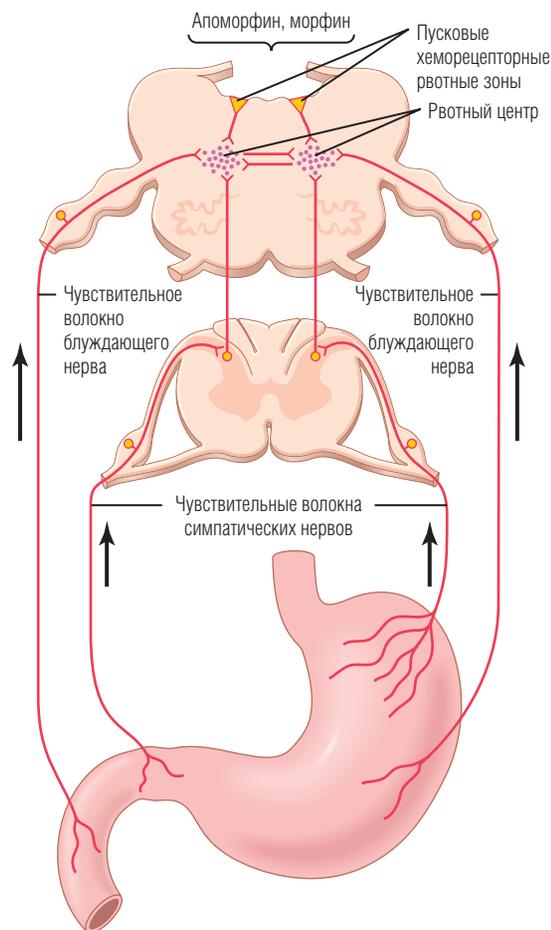


Рис. 67–2

Нервные связи рвотного центра, который включает многочисленные чувствительные, двигательные и регулирующие ядра ретикулярной формации продолговатого мозга и моста, также распространяющиеся в спинной мозг. Стрелки указывают направление афферентных сигналов

щения попадания рвотных масс в легкие; (4) подъем мягкого нёба для закрытия хоан. Далее происходит энергичное сокращение диафрагмы книзу одновременно с синхронным сокращением всех мышц брюшной стенки. В результате в желудке, сдавливаемом между диафрагмой и абдоминальными мышцами, создается крайне высокое давление и нижний пищеводный сфинктер полностью расслабляется, позволяя желудочному содержимому проходить вверх по пищеводу.

Таким образом, акт рвоты является результатом сжатия желудка мышцами живота с синхронным сокращением его стенок и открытием нижнего пищеводного сфинктера, что позволяет выбрасываться содержимому желудка.

Пусковая хеморецепторная рвотная зона в стволе мозга. Вызвать рвоту могут не только раздражения в желудочно-кишечном тракте, но и нервные сигналы, возникающие в определенных зонах головного мозга, особенно в небольшой области, называемой *пусковой хеморецепторной рвотной зоной* и расположенной в *area postrema* на латеральной стенке четвертого желудочка. Электрическая стимуляция этой зоны способна вызвать

рвоту. Кроме того, прием препаратов, включая апоморфин, морфин и некоторые производные наперстянки, может направленно стимулировать пусковую хеморецепторную рвотную зону и вызывать рвоту. Разрушение этой зоны приведет к невозможности подобного типа рвоты, но не будет препятствовать рвоте, возникающей в ответ на раздражающие стимулы из желудочно-кишечного тракта.

Также известно, что у некоторых людей рвоту могут вызывать движения тела, быстро меняющие направление. Движение стимулирует рецепторы вестибулярного аппарата внутреннего уха, отсюда импульсы передаются к *вестибулярным ядрам* ствола мозга, далее — к *мозжечку*, затем — к *пусковой хеморецепторной рвотной зоне* и, наконец, — к рвотному центру, вызывая рвоту.

Тошнота

Чувство тошноты часто является предвестником рвоты. Тошнота — это осознание бессознательного возбуждения участка продолговатого мозга, тесно связанного с рвотным центром. Тошноту могут вызывать: (1) раздражающие импульсы из желудочно-кишечного тракта; (2) импульсы, берущие начало в нижних отделах мозга, возникающие при укачивании; (3) импульсы из коры полушарий большого мозга, вызывающие рвоту. Рвота иногда происходит без предшествующего чувства тошноты, что свидетельствует о том, что не все, а только конкретные участки рвотного центра связаны с чувством тошноты.

Непроходимость желудочно-кишечного тракта

Непроходимость желудочно-кишечного тракта может возникнуть на любом уровне (**рис. 67–3**). Некоторыми причинами непроходимости являются: (1) *рак*; (2) *фиброзное сужение, возникающее в результате изъязвления или формирования спаек брюшины*; (3) *спазм сегмента желудочно-кишеч-*

ного тракта; (4) *паралич сегмента желудочно-кишечного тракта*.

Патологические последствия непроходимости зависят от того, в каком месте желудочно-кишечного тракта произошла обтурация. Если она локализуется в пилорической части желудка (например, в случае фиброзного сужения после изъязвления), то будет постоянная рвота желудочным содержимым. Такая рвота снижает усвоение организмом питательных веществ и вызывает избыточную потерю ионов водорода, что приводит к *метаболическому алкалозу*.

Если непроходимость произошла за пределами желудка, антиперистальтический рефлюкс из тонкой кишки приведет к попаданию кишечного сока обратно в желудок и желудочный сок вместе с кишечным соком будет выводиться наружу. В этой ситуации человек потеряет большое количество воды и электролитов и, соответственно, наступит обезвоживание. Однако потеря кислоты из желудка и оснований из тонкой кишки будут приблизительно одинаковы, в связи с чем сдвиг кислотно-щелочного равновесия будет незначительным.

Если непроходимость локализуется в области дистального конца толстой кишки, фекалии могут накапливаться в кишечнике в течение 1 нед и более. У пациента развивается стойкий запор, но рвота сначала не выражена. После заполнения толстой кишки полностью новая порция химуса не может пройти из тонкой кишки в толстую, и возникает тяжелая рвота. Длительная непроходимость толстой кишки может привести к ее перфорации или дегидратации и циркуляторному шоку в результате тяжелой рвоты.

Метеоризм

Газы, накапливающиеся в желудочно-кишечном тракте при *метеоризме*, могут иметь следующее происхождение: (1) поступают с проглоченным воздухом; (2) образуются в желудочно-кишечном тракте в результате жизнедеятельности бактерий; (3) проходят путем диффузии из крови в желудочно-кишечный тракт. Большинство газов желудка являются смесью азота и кислорода. Обычно такие газы выводятся во время отрыжки. В норме в тонкой кишке присутствует небольшое количество газа, большая часть которого является воздухом, попавшим в желудочно-кишечный тракт через желудок.

В толстой кишке большинство газов, включая *двуокись углерода, метан и водород*, образуются в результате деятельности бактерий. Иногда при перемешивании водорода и метана с кислородом создается взрывная смесь, и использование электрокаутера во время сигмоскопии может стать причиной умеренных «взрывов». К образованию газов приводит употребление в пищу бобов, капусты, лука, зерна и продуктов, раздражающих желудочно-кишечный тракт, например уксуса. Некоторые питательные вещества, особенно содержащие неперевариваемые углеводы, которые способны к брожению, служат подходящим субстратом для бактерий, образующих газы. Например, бобы содержат неперевариваемые угле-

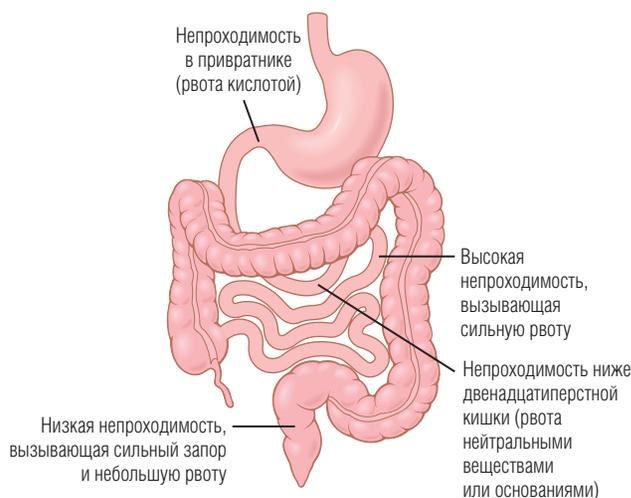


Рис. 67–3

Непроходимость в различных отделах желудочно-кишечного тракта

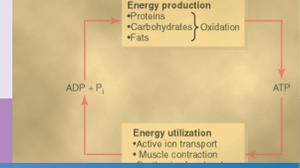
воды, которые проходят в толстую кишку и являются наилучшей пищей для бактерий толстой кишки.

В других ситуациях избыток газов возникает при раздражении толстой кишки, что приводит к стремительной перистальтике и выходу газов через анус прежде, чем они могли всосаться.

Количество газов, поступающих или образующихся ежедневно в толстой кишке, варьирует от 7 до 10 л. Количество газов, выходящих через анус, составляет около 0,6 л, остальные обычно всасываются в кровь через слизистую кишечника и выводятся через легкие.

Литература

- Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest* 119:2475, 2009.
- Bassotti G, Blandizzi C. Understanding and treating refractory constipation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 5:77, 2014.
- Beatty JK, Bhargava A, Buret AG. Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. *World J Gastroenterol* 20:3976, 2014.
- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 94:329, 2014.
- Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 63:1185, 2014.
- Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 377:1184, 2011.
- Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 367:1626, 2012.
- Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol* 592:2967, 2014.
- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 365:1713, 2011.
- Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 359:1700, 2008.
- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 62:1505, 2013.
- Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev* 82:245, 2002.
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 146:1500, 2014.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 489:231, 2012.
- McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H. Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? *World J Gastroenterol* 15:144, 2009.
- Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA* 311:287, 2014.
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 14:329, 2014.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448:427, 2007.

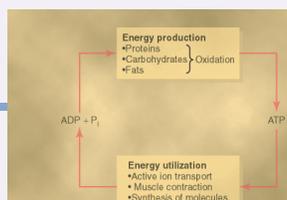


XIII

ЧАСТЬ

Метаболизм и терморегуляция

- | | |
|-----------|---|
| 68 | Метаболизм углеводов и образование аденозинтрифосфата |
| 69 | Метаболизм липидов |
| 70 | Метаболизм белков |
| 71 | Печень как орган |
| 72 | Питание и регуляция потребления пищи, ожирение и истощение, витамины и минеральные вещества |
| 73 | Энергетика и интенсивность метаболизма |
| 74 | Температура тела, терморегуляция, лихорадка |



Метаболизм углеводов и образование аденозинтрифосфата

Несколько следующих глав посвящены обменным процессам в организме, иными словами, химическим реакциям, которые обеспечивают поддержание жизни как таковой. В данной книге не ставится цель подробно описать биохимические процессы и все возникающие при этом реакции клеток, поскольку это находится в компетенции биохимии. В этом учебнике предполагается дать: (1) обзорные представления об основных биохимических процессах в клетках; (2) анализ физиологических путей реализации этих процессов, особенно в связи с их участием в поддержании гомеостатических параметров организма.

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЭНЕРГИИ ИЗ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Многие химические реакции в клетках направлены на извлечение энергии, заключенной в пищевых продуктах и нужной для различных физиологических реакций.

Так, энергия нужна для поддержания мышечной активности, секреторных процессов в железах, формирования мембранных потенциалов в мышечных и нервных волокнах, синтеза веществ в клетках, всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте и многих других функций.

Сопряженные реакции. Все источники энергии, содержащиеся в продуктах питания (белки, жиры и углеводы), должны окисляться в клетках; в ходе этих процессов высвобождается большое количество энергии. Те же продукты, окисляясь вне организма, также высвобождают энергию, но в этом случае она выделяется только в виде тепла. Энергия, необходимая для физиологических процессов в клетках, не является тепловой. Это другая форма энергии, которая необходима для движения при мышечном сокращении, концентрации растворов во время секреторных процессов в железах и для иных функций клеток. Для обеспечения организма этими видами энергии химические реакции должны «сопргаться»

с деятельностью систем, ответственных за выполнение этих физиологических функций.

Осуществление процессов сопряжения является функцией специальных клеточных ферментов и систем переноса энергии, работа которых излагается в данной и следующих главах.

Свободная энергия. Количество энергии, высвобождающейся при полном окислении питательных веществ, называют *свободной энергией окисления пищи* и чаще всего обозначают символом ΔG . Свободная энергия обычно выражается количеством калорий на моль окисляемого субстрата. Например, количество свободной энергии, выделяющейся при полном окислении 1 моля (180 г) глюкозы, составляет 686 000 калорий.

АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ — «ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ВАЛЮТА» ОРГАНИЗМА

Аденозинтрифосфат (АТФ) — главное связующее звено между процессами образования и расходования энергии в организме (**рис. 68–1**). Эти процессы в организме многократно повторяются, поэтому АТФ назвали *энергетической валютой*. Энергия, высвобождающаяся при окислении углеводов, жиров и белков, используется для превращения *аденозиндифосфата* (АДФ), который участвует в разных процессах, необходимых организму для: (1) активного транспорта молекул через клеточные мембраны; (2) сокращения мышц и работы мышц; (3) синтеза различных гормонов, создания клеточных мембран и формирования прочих основных субстанций в организме; (4) проведения нервных импульсов; (5) клеточного деления и роста; (6) других физиологических процессов, нужных для поддержания и продолжения жизни.

АТФ — нестойкое химическое соединение, которое присутствует во всех клетках (**рис. 68–2**). АТФ состоит из аденина, рибозы и трех остатков фосфорной кислоты, из которых только два связаны с остальной молекулой макроэргическими связями (обозначены символом ~).

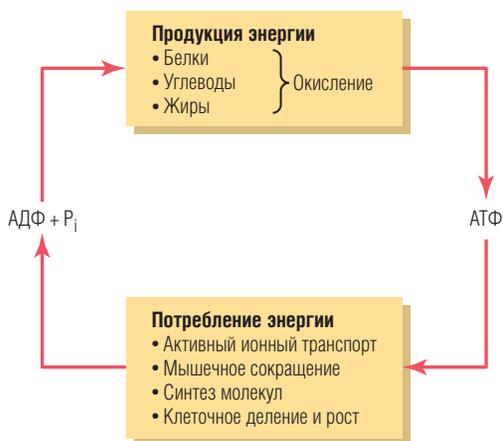
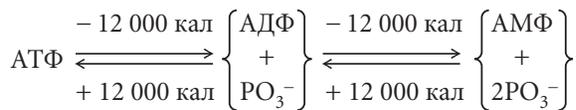


Рис. 68-1

Аденозинтрифосфат (АТФ) как центральное связующее звено между энергопродуцирующими и энергопотребляющими системами организма. P_i — ион фосфата; АДФ — аденозиндифосфат

Количество свободной энергии, заключенной в каждой из этих связей, составляет 7300 калорий на 1 моль АТФ в стандартных условиях и около 12 000 калорий в условиях организма. В организме количество энергии, которое высвобождается благодаря каждой из этих двух связей, составляет 12 000 калорий. После отщепления от молекулы АТФ одного остатка фосфорной кислоты соединение превращается в АДФ; после отщепления еще одного — в аденозинмонофосфат (АМФ). Взаимные превращения этих веществ выглядят следующим образом:



АТФ присутствует в цитоплазме и нуклеоплазме всех клеток, и все физиологические механизмы, требующие энергии для своего обеспечения, получают ее непосредственно из АТФ (или других макроэргических соединений, например

гуанозинтрифосфата). В свою очередь, питательные вещества, постепенно окисляясь, выделяют энергию, используемую для образования новых молекул АТФ, что сохраняет обеспечение организма энергией. Все энергетические преобразования осуществляются путем реакций сопряжения.

Основная цель данной главы — показать, как энергия, заключенная в углеводах, преобразуется в клетках в энергию АТФ. В норме 90% всех потребляемых углеводов, а иногда даже больше используются в организме с этой целью.

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ГЛЮКОЗЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ УГЛЕВОДОВ

Как объяснялось в главе 66, конечными продуктами гидролиза углеводов в желудочно-кишечном тракте являются всего три вещества: глюкоза, фруктоза и галактоза. При этом на долю глюкозы приходится почти 80% общего количества этих продуктов. После всасывания в кишечнике большая часть фруктозы и практически вся галактоза быстро преобразуются в печени в глюкозу. Вследствие этого в крови присутствуют только небольшие количества фруктозы и галактозы. В итоге глюкоза становится единственным представителем углеводов, который транспортируется во все клетки организма.

Взаимные превращения этих трех моносахаридов происходят в клетках печени благодаря присутствию необходимых ферментов (рис. 68-3). В результате реакций, когда печень высвобождает моносахариды обратно в кровоток, окончательным продуктом, попадающим в кровь, становится глюкоза. Причина этого явления заключается в том, что клетки печени содержат большое количество глюкозо-6-фосфатазы, поэтому глюкозо-6-фосфат может расщепляться на глюкозу и фосфат. Затем глюкоза транспортируется через мембраны клеток обратно в кровь.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что обычно более 95% всех моносахаридов, циркулирующих в крови, представлены конечным продуктом превращения — глюкозой.

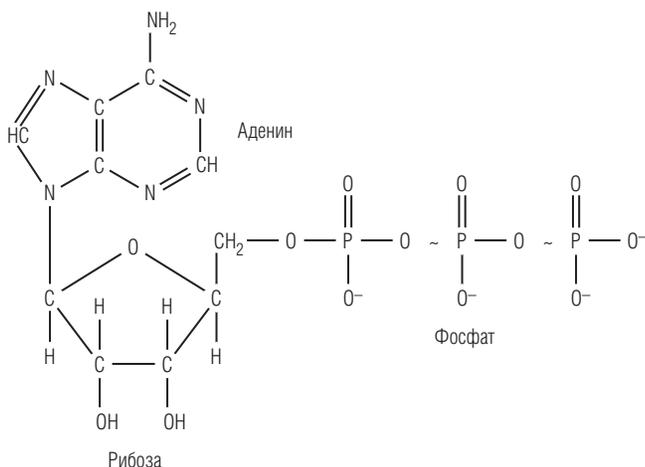


Рис. 68-2

Химическая структура аденозинтрифосфата

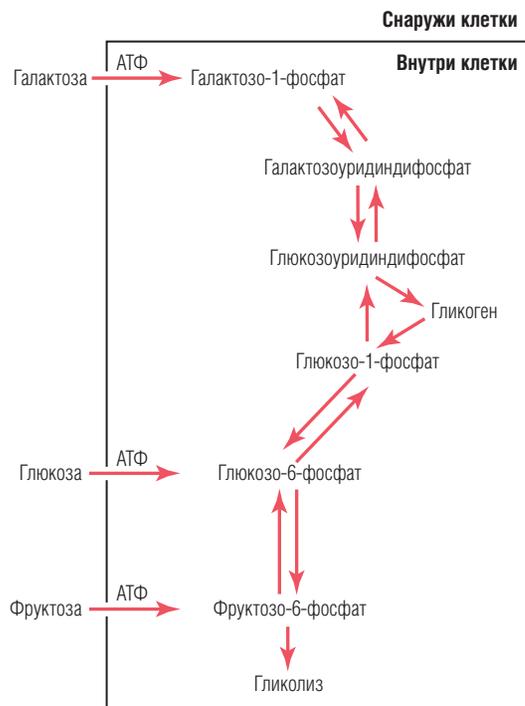


Рис. 68–3

Взаимные превращения трех основных моносахаридов (глюкозы, фруктозы и галактозы) в клетках печени. АТФ — аденозинтрифосфат

ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗЫ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ КЛЕТОК

Прежде чем глюкоза будет использована клетками организма, она должна транспортироваться через мембраны клеток в цитоплазму. Однако глюкоза не может свободно диффундировать через поры в клеточных мембранах, т.к. максимальная молекулярная масса частиц должна быть в среднем равна 100, в то время как молекулярная масса глюкозы составляет 180. Тем не менее глюкоза может относительно легко проникать внутрь клеток благодаря механизму *облегченной диффузии*. Этот механизм мы подробно обсуждали в главе 4, напомним его основные моменты.

Насквозь прободая липидную мембрану клеток, белки-переносчики (количество которых в мембране достаточно велико) могут взаимодействовать с глюкозой. В связанной форме глюкоза транспортируется белком-переносчиком с одной стороны мембраны на другую и там отделяется. Если с одной стороны мембраны концентрация глюкозы выше, чем с другой, то глюкоза будет транспортироваться туда, где ее концентрация ниже.

Транспорт глюкозы через клеточные мембраны в большинстве тканей резко отличается от транспорта, который наблюдается в желудочно-кишечном тракте или в эпителиоцитах канальцевого аппарата почек. В обоих случаях глюкоза транспортируется благодаря *активному транспорту с натрием*. Активный транспорт натрия обеспечивает энергией процесс всасывания глю-

козы *против градиента концентрации*. Такой транспорт глюкозы происходит лишь в специализированных эпителиоцитах, приспособленных к активной абсорбции глюкозы. В других клетках глюкоза транспортируется только из областей с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией с помощью механизма *облегченной диффузии*, возможность которого обеспечивается особыми свойствами расположенного в мембране *белка-переносчика глюкозы*.

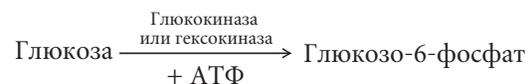
Влияние инсулина на облегченную диффузию глюкозы

Скорость транспорта глюкозы, как и транспорта других моносахаридов, существенно увеличивает инсулин. Если поджелудочная железа продуцирует большое количество инсулина, скорость транспорта глюкозы в большинстве клеток возрастает более чем в 10 раз по сравнению со скоростью транспорта глюкозы в отсутствие инсулина. Напротив, в отсутствие инсулина количество глюкозы, которое может диффундировать внутрь многих клеток (за исключением клеток мозга и печени) столь мало, что не в состоянии обеспечить нормальный уровень энергетических потребностей.

Скорость потребления глюкозы клетками контролируется скоростью секреции инсулина поджелудочной железой и чувствительностью разных тканей к влиянию инсулина на транспорт глюкозы. Функции инсулина и его регуляторные влияния на обмен углеводов подробно изложены в главе 79.

Фосфорилирование глюкозы

Как только глюкоза попадает в клетки, она связывается с остатками фосфорной кислоты:



Фосфорилирование осуществляется преимущественно ферментом *глюкокиназой* (в клетках печени) и *гексокиназой* (в большинстве других клеток). Фосфорилирование глюкозы — почти необратимая реакция, исключая эпителиоциты почечных канальцев и клетки кишечного эпителия и печени, в которых присутствует иной фермент — *глюкозо-6-фосфатаза*. Будучи активированным, он может сделать реакцию обратимой.

В большинстве тканей организма фосфорилирование является способом *захвата* глюкозы клетками. Это происходит благодаря способности глюкозы немедленно связываться с ионами фосфата, а в такой форме она не может выходить из клетки, кроме некоторых особых ситуаций, в частности из клеток печени, которые располагают ферментом *глюкозо-6-фосфатазой*.

НАКОПЛЕНИЕ ГЛИКОГЕНА В ПЕЧЕНИ И МЫШЦАХ

После поступления внутрь клетки глюкоза практически сразу используется клеткой для энергетических целей либо запасается в виде *гликогена*, который является крупным полимером глюкозы.

Все клетки организма способны запастись какое-либо количество гликогена, однако особенно много его депонируют *клетки печени* (они могут запастись гликоген в количествах, составляющих от 5 до 8% массы этого органа) и *клетки мышцы* (содержание гликогена в них — от 1 до 3%).

Молекула гликогена может полимеризоваться так, что в состоянии иметь практически любую молекулярную массу; в среднем молекулярная масса гликогена составляет около 5 млн. В большинстве случаев гликоген, осаждаясь, образует отдельные гранулы.

Превращение моносахаридов в преципитирующее соединение с большой молекулярной массой (гликоген) дает возможность запастись большим количеством углеводов без заметного изменения осмотического давления внутри клетки. Высокая концентрация растворимых моносахаридов с низкой молекулярной массой могла бы приводить к катастрофическим последствиям для клеток в связи с формированием огромного градиента осмотического давления по обе стороны клеточной мембраны.

Гликогенез — процесс образования гликогена

Химические реакции образования гликогена показаны на **рис. 68–4**. На рисунке видно, что *глюкозо-6-фосфат* становится *глюкозо-1-фосфатом*, который затем превращается в *глюкозуридиндифосфат*, образующий в итоге гликоген. Для этих превращений нужны специфические ферменты. Кроме того, в образовании гликогена могут участвовать и другие моносахариды, превращаясь в глюкозу. В глюкозу или близкие ей соединения также могут превращаться и затем становиться гликогеном другие вещества, включая *молочную кислоту*, *глицерол*, *пировиноградную кислоту* и некоторые *дезаминированные аминокислоты*.



Рис. 68–4

Химические реакции гликогенеза и гликогенолиза. Показаны также взаимные превращения глюкозы крови и гликогена печени (глюкозо-6-фосфатаза нужна для высвобождения глюкозы из клеток и представлена в клетках печени, но отсутствует в большинстве других клеток)

Гликогенолиз — расщепление депонированного гликогена

Процесс расщепления гликогена, хранящегося в клетках, сопровождаемый высвобождением глюкозы, называют *гликогенолизом*. Затем глюкоза может использоваться в целях получения энергии. Гликогенолиз невозможен без реакций, обратных реакциям получения гликогена. При этом каждая вновь отщепляющаяся от гликогена молекула глюкозы подвергается *фосфорилированию*, катализируемому ферментом *фосфорилазой*.

В состоянии покоя фосфорилаза неактивна, поэтому гликоген может храниться в депо. Когда появляется необходимость получить глюкозу из гликогена, прежде всего должна активироваться фосфорилаза. Это может достигаться несколькими путями, включая активацию адреналином или глюкагоном.

Активация фосфорилазы адреналином или глюкагоном. Два гормона — *адреналин* и *глюкагон* — могут активировать фосфорилазу и таким образом ускорять гликогенолиз. Начальные влияния этих гормонов связаны с образованием в клетках *циклического АМФ*, который потом запускает каскад химических реакций, активирующих фосфорилазу (см. главу 79).

Адреналин выделяется из мозгового вещества надпочечников под влиянием активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, поэтому одна из ее функций заключается в увеличении количества доступной глюкозы для быстрого обеспечения энергией обменных процессов. Эффект адреналина особенно заметен в отношении клеток печени и скелетных мышц, что обеспечивает наряду с другими влияниями симпатического отдела вегетативной нервной системы готовность организма к действию (см. главу 61).

Глюкагон — гормон, выделяемый α -клетками поджелудочной железы, когда концентрация глюкозы в крови снижается до чрезвычайно низких значений. Он стимулирует образование циклического АМФ главным образом в клетках печени, что, в свою очередь, обеспечивает превращение в печени гликогена в глюкозу и ее высвобождение в кровь, повышая таким образом концентрацию глюкозы в крови. Роль глюкагона в регуляции уровня глюкозы в крови подробно изложена в главе 79.

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЭНЕРГИИ ИЗ МОЛЕКУЛЫ ГЛЮКОЗЫ ПУТЕМ ГЛИКОЛИЗА

Полное окисление 1 грамм-молекулы глюкозы сопровождается выделением 686 000 калорий энергии, при этом для образования 1 грамм-молекулы АТФ необходимо только 12 000 калорий. Если бы сразу вся глюкоза окислялась до воды и двуокси углерода при образовании 1 молекулы АТФ, потери энергии были бы неизбежны. К счастью, во всех клетках организма присутствуют особые ферменты, которые обеспечивают последовательное поэтапное расщепление молекулы глюкозы при образовании молекулы АТФ. При этом выделяемая на каждом этапе небольшими порциями

энергия используется для образования АТФ, что обеспечивает при окислении каждого моля глюкозы образование 38 моль АТФ.

В следующих разделах изложены основные стадии и этапы последовательного расщепления молекулы глюкозы, приводящие по мере высвобождения энергии к образованию АТФ.

Гликолиз — образование пировиноградной кислоты

Едва ли не самый важный путь преобразования молекулы глюкозы, приводящий к высвобождению энергии, начинается с *гликолиза*. Конечные продукты гликолиза подлежат последующему окислению, что сопровождается высвобождением энергии.

Гликолиз — это 10 последовательных реакций, в результате которых одна молекула глюкозы расщепляется с образованием *двух молекул пировиноградной кислоты* (рис. 68–5). Каждая из реакций катализируется по меньшей мере одним специфическим ферментом.

Обратите внимание, что глюкоза сначала превращается в фруктозо-1,6-дифосфат, затем расщепляется на две молекулы, которые содержат по три атома углерода (глицеральдегид-3-фосфат). Каждая из молекул, пройдя пять дополнительных реакций, становится пировиноградной кислотой.

Образование АТФ в процессе гликолиза. На большинстве этапов расщепления молекулы глюкозы выделяется очень небольшое количество свобод-

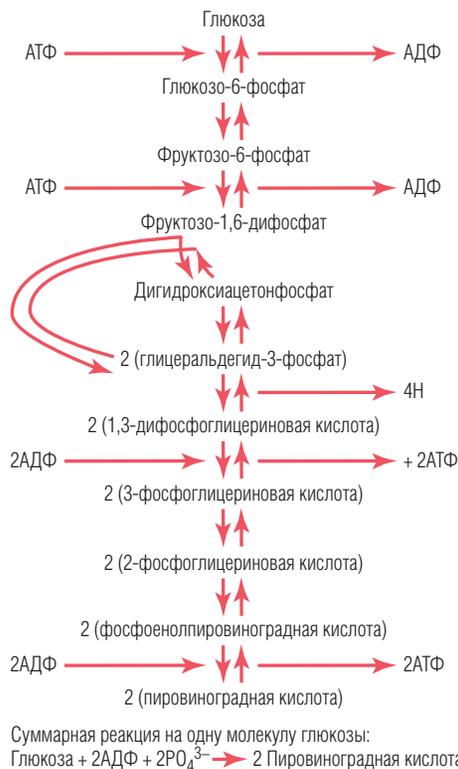


Рис. 68–5

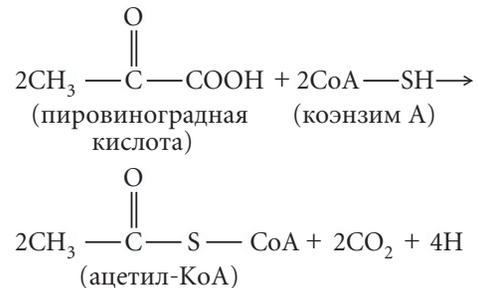
Последовательность химических реакций, ответственных за гликолиз. АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат

ной энергии, несмотря на многочисленность химических реакций гликолиза. Однако при преобразовании 1,3-дифосфоглицериновой кислоты в 3-фосфоглицериновую кислоту и фосфоенолпировиноградной кислоты — в пировиноградную кислоту выделяется более 12 000 кал/моль энергии (количество, необходимое для образования молекулы АТФ), поэтому эти этапы сопровождаются образованием АТФ. В итоге из каждого моля фруктозо-1,6-фосфата при его расщеплении до пировиноградной кислоты образуются 4 моля АТФ.

Две молекулы АТФ необходимы для фосфорилирования исходной глюкозы при образовании фруктозо-1,6-дифосфата, т.е. для обеспечения начальных этапов гликолиза. В результате *чистый выход АТФ в процессе гликолиза составляет только 2 моля АТФ на каждый моль использованной глюкозы*. При этом количество энергии, запасенной в виде АТФ, эквивалентно 24 000 калорий. При гликолизе суммарно теряется приблизительно 56 000 калорий на каждый моль использованной глюкозы. В целом эффективность этого механизма в пересчете на количество энергии, связанной в виде АТФ, составляет всего 43%. Остальные 57% энергии теряются в виде тепла.

Превращение пировиноградной кислоты в ацетилкоэнзим А

Следующая стадия расщепления глюкозы включает два этапа превращения двух молекул пировиноградной кислоты в две молекулы *ацетилкоэнзима А* (ацетил-КоА):



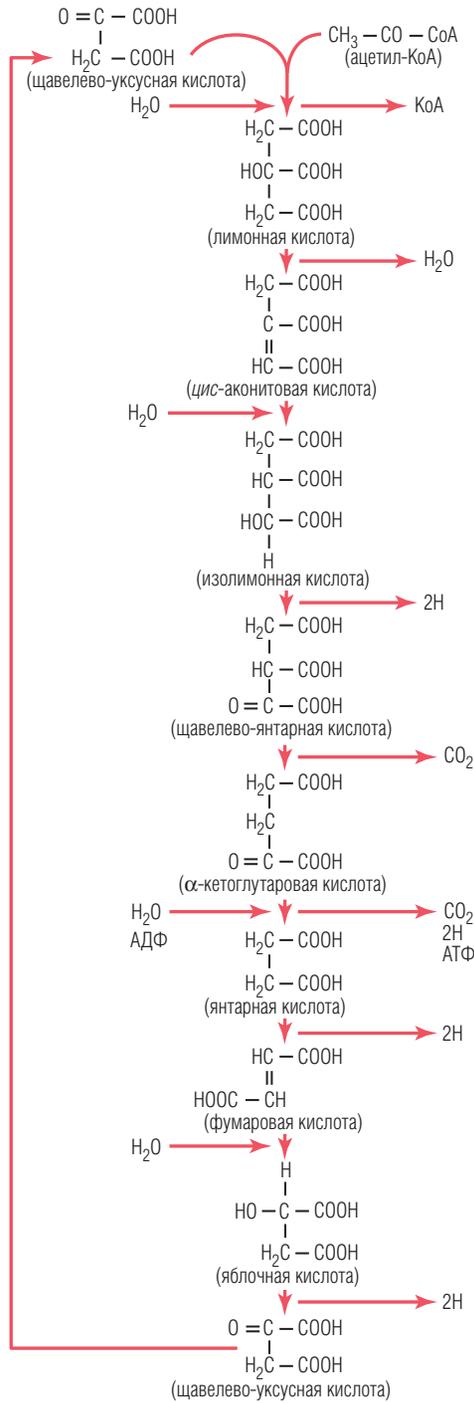
В результате этих реакций образуются 2 молекулы двуокиси углерода и 4 атома водорода, а 2 остатка пировиноградной кислоты связываются с коэнзимом А (производным витамина В₅, или пантотеновой кислоты) с образованием ацетил-КоА. В итоге данных превращений АТФ не образуется, однако в последующем, когда 4 высвободившихся атома водорода будут окислены, образуются 6 молекул АТФ (см. далее).

Цикл Кребса

Следующая стадия расщепления глюкозы получила название *цикл Кребса* (в честь Ганса Кребса, открывшего этот цикл), другие названия — *цикл трикарбоновых кислот*, *цикл лимонной кислоты*. Данный цикл представляет собой последовательность химических реакций, в результате которых ацетил-КоА расщепляется до двуокиси углерода и атомов водорода. Эти реакции осуществляются в *матриксе митохондрий*. Атомы водорода, отщепляемые от промежуточных продуктов в ре-

акциях дегидрирования при гликолизе и в цикле Кребса, будут последовательно окисляться (см. далее) с выделением огромного количества энергии в виде АТФ.

На рис. 68–6 показаны различные этапы химических реакций цикла Кребса. Вещества в левой



Суммарная реакция на одну молекулу глюкозы:
 $2 \text{Ацетил-КоА} + 6\text{H}_2\text{O} + 2\text{АДФ} \rightarrow 4\text{CO}_2 + 16\text{H} + 2\text{КоА} + 2\text{АТФ}$

Рис. 68–6

Химические реакции цикла Кребса, в результате которых высвобождаются двуокись углерода и атомы водорода. АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат

части рисунка вступают в химические реакции, а в правой части рисунка приведены продукты этих реакций. Заметьте, что начальным звеном химических реакций является щавелево-уксусная кислота, которая вновь образуется в конце реакций. Таким образом, цикл Кребса представляет собой замкнутую последовательность химических реакций.

На начальном этапе цикла Кребса ацетил-КоА взаимодействует с щавелево-уксусной кислотой, образуя лимонную кислоту. Коэнзим А отделяется от ацетил-КоА и используется вновь для образования новых молекул ацетил-КоА из пировиноградной кислоты.

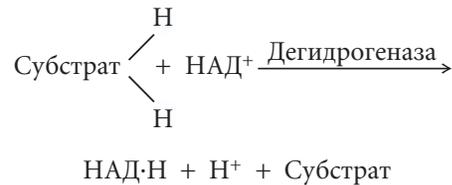
Ацетильная часть может использоваться, став составной частью молекулы лимонной кислоты. На протяжении следующих этапов цикла Кребса в реакцию вступают молекулы воды, как показано в левой части рисунка, и образуются двуокись углерода и атомы водорода.

Суммарная реакция цикла Кребса приведена внизу рис. 68–6. В итоге метаболических процессов из каждой исходной молекулы глюкозы получают 2 молекулы ацетил-КоА, вступающие в реакции цикла Кребса наряду с 6 молекулами воды. В результате образуются 4 молекулы двуокиси углерода, 16 атомов водорода, 2 молекулы коэнзима А и 2 молекулы АТФ.

Образование АТФ в цикле Кребса. В цикле Кребса только одна химическая реакция (во время преобразования α -кетоглутаровой кислоты в янтарную кислоту) сопровождается образованием молекулы АТФ. Таким образом, образующиеся из каждой молекулы глюкозы 2 молекулы ацетил-КоА проходят через цикл Кребса, при этом суммарно образуются 2 молекулы АТФ.

Влияние дегидрогеназ и НАД на образование атомов водорода в цикле Кребса. Итак, в ходе окисления глюкозы образуются атомы водорода: 4 — во время гликолиза, 4 — при образовании ацетил-КоА из пировиноградной кислоты и 16 — в цикле Кребса. В итоге общее количество образующихся из каждой молекулы глюкозы атомов водорода равно 24. Атомы водорода высвобождаются попарно в момент образования, их высвобождение катализируется специфическими ферментами, которые называют дегидрогеназами. Атомы водорода не теряются во внутриклеточном пространстве: 20 из 24 атомов водорода сразу связываются с НАД⁺, производным витамина ниацина.

Это можно представить следующей реакцией:



Эта реакция невозможна без участия специфических дегидрогеназ и НАД⁺, которые выступают в качестве транспортеров атомов водорода. Как свободные атомы водорода, так и связанные с НАД⁺ последовательно вступают в реакции окисления, что сопровождается образованием АТФ в

огромном количестве. Остальные атомы водорода, выделившиеся во время расщепления глюкозы под влиянием дегидрогеназ (4 атома выделяются в цикле Кребса на этапе превращения янтарной кислоты в фумаровую), но не присоединившиеся к НАД⁺, вступают в процесс окисления напрямую.

Влияние декарбоксилаз на выделение двуокиси углерода. Возвращаясь вновь к химическим реакциям в цикле Кребса и реакциям образования ацетил-КоА из пировиноградной кислоты, выделим три этапа, на которых образуется двуокись углерода. Причиной выделения двуокиси углерода служит еще один специфический фермент, называемый *декарбоксилазой*, отщепляющий двуокись углерода от субстрата. Образующаяся двуокись углерода растворяется в жидких средах организма, доставляется в легкие и затем удаляется ими из организма (см. главу 41).

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

В итоге всех рассмотренных химических процессов (гликолиза, цикла Кребса, дегидрирования, декарбоксилирования) на каждую молекулу метаболизирующейся глюкозы образуется чрезвычайно малое количество АТФ: 2 молекулы АТФ при гликолизе и 2 — в цикле Кребса.

При окислении глюкозы почти 90% АТФ образуется за счет последовательного окисления атомов водорода, выделившихся на предшествующих этапах расщепления глюкозы. Основной задачей этих этапов является высвобождение из молекулы глюкозы водорода в форме, пригодной для окисления.

Окисление водорода связано с серией ферментативных реакций, осуществляемых в *митохондриях* (рис. 68–7). Во время этих реакций каждый атом водорода разделяется на один ион водорода (H⁺) и один электрон, затем электроны обеспечивают восстановление кислорода с образованием воды. В образовании воды также принимают участие ионы водорода, образующиеся из пищевых субстратов. В ходе данных реакций выделяется огромное количество энергии в виде АТФ. Этот механизм образования АТФ называют *окислительным фосфорилированием*. Процесс осуществляется в митохондриях посредством высокоспециализированного механизма, названного *хемиосмотическим механизмом*.

Образование АТФ в митохондриях посредством хемиосмотического механизма

Ионизация атомов водорода, электрон-транспортная цепь и образование воды. Первый этап окислительного фосфорилирования в митохондриях — ионизация атомов водорода, извлекаемых из питательных веществ. Как было описано, атомы водорода извлекаются парами; при этом один атом сразу становится ионом водорода, а другой объединяется с НАД⁺, образуя НАД·Н. В верхней части рис. 68–7 показана последовательность событий, происходящих с НАД·Н и Н⁺. Первый этап состоит в отделении атома водорода от НАД·Н и образовании еще одного иона водорода. В итоге опять

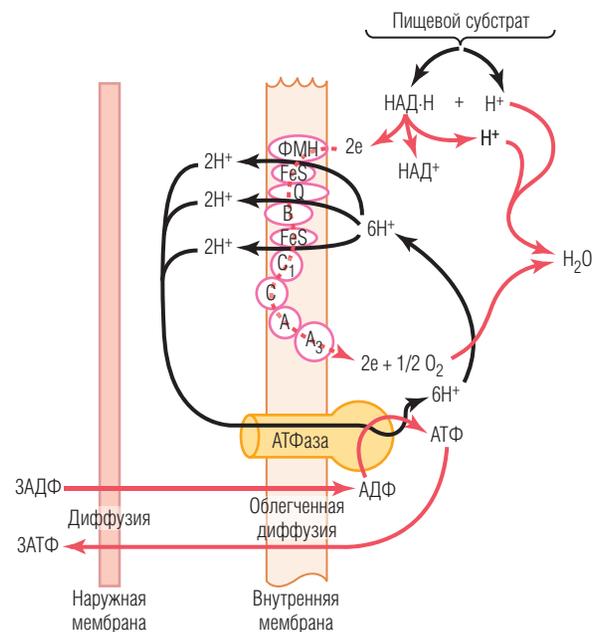


Рис. 68–7

Хемиосмотический механизм окислительного фосфорилирования (красные стрелки) в митохондриях, служащий для образования большого количества аденозинтрифосфата (АТФ). Показана взаимосвязь окисления и фосфорилирования на наружной и внутренней мембранах митохондрий. Черные стрелки — окисление водорода. А, А₃, В, С, С₁ — цитохромы; FeS — белок с негемовым железом; Q — коэнзим убихинон; АДФ — аденозиндифосфат; ФМН — флаavinмоноклеотид

образуется НАД⁺, который может быть использован вновь.

Когда электроны отделяются от атомов водорода, водород ионизируется. Электроны переносятся к *акцепторам электронов* по *электрон-транспортной цепи* (или *дыхательной цепи*), которая является неотъемлемой частью внутренней мембраны митохондрий. Акцепторы электронов могут обратимо восстанавливаться и окисляться, присоединяя и отдавая электроны. Важным компонентом электрон-транспортной цепи являются *флавопротеины* (например, флавинмоноклеотид), некоторые белки с *негемовым железом*, *убихинон* и *цитохромы А и А₃, В, С, С₁*. Каждый электрон передается от одного акцептора к другому до тех пор, пока не достигнет цитохрома А₃, названного *цитохромоксидазой* за его способность передавать два электрона кислороду и превращать его в ионизированную форму, которая может образовывать воду, взаимодействуя с ионами водорода. На рис. 68–7 показан процесс переноса электронов с окончательным использованием цитохромоксидазой кислорода с образованием молекул воды. Процесс переноса электронов сопровождается выделением энергии, используемой для синтеза АТФ следующим образом.

Закачивание ионов водорода в межмембранное пространство митохондрий, обеспечиваемое электрон-транспортной цепью. В процессе переноса электронов по электрон-транспортной цепи выделяется большое количество энергии. Она используется для

перекачивания ионов водорода из матрикса митохондрий (см. рис. 68–7, справа) в межмембранное пространство (см. рис. 68–7, слева). Это создает высокую концентрацию положительно заряженных ионов водорода в пространстве между внутренней и наружной мембранами. В то же время формируется высокий отрицательный потенциал матрикса митохондрий.

Образование АТФ. Следующий этап окислительного фосфорилирования состоит в превращении АДФ в АТФ. Этот процесс опосредован участием крупной белковой молекулы, которая проходит через внутреннюю мембрану митохондрий и выходит внутрь матрикса митохондрий. Эта молекула представляет собой АТФазу (см. рис. 68–7), которую называют *АТФ-синтазой*.

Высокая концентрация положительно заряженных ионов водорода в межмембранном пространстве и высокая разность потенциалов по обе стороны мембраны вызывают движение ионов водорода в матрикс митохондрий *через молекулу АТФазы*. Выделяемая при этом энергия используется АТФазой для превращения АДФ в АТФ путем объединения АДФ с ионом фосфата. Так в молекуле формируется вторая макроэргическая фосфатная связь.

Последний этап — перенос АТФ из матрикса митохондрий в цитоплазму клетки. Этот процесс осуществляется путем облегченной диффузии через внутреннюю мембрану и путем простой диффузии через проницаемую наружную мембрану митохондрий. В свою очередь, АДФ, постоянно движущийся в противоположном направлении, превращается в АТФ. *На каждые два электрона, полученных путем ионизации 2 атомов водорода и проходящих по электрон-транспортной цепи, приходится 3 молекулы синтезированного АТФ.*

КРАТКО О МЕХАНИЗМЕ ОБРАЗОВАНИЯ АТФ ПРИ РАСЩЕПЛЕНИИ ГЛЮКОЗЫ

Мы можем определить общее количество молекул АТФ, которое образуется при расщеплении 1 молекулы глюкозы в оптимальных условиях.

1. Во время гликолиза образуются 4 молекулы АТФ: 2 молекулы АТФ расходуются на первом этапе фосфорилирования глюкозы, необходимого для хода процесса гликолиза; чистый выход АТФ при гликолизе равен 2 молекулам АТФ.
2. В итоге цикла Кребса образуется 1 молекула АТФ. Однако поскольку 1 молекула глюкозы расщепляется на 2 молекулы пировиноградной кислоты, каждая из которых проходит оборот в цикле Кребса, чистый выход АТФ на 1 молекулу глюкозы составляет 2 молекулы АТФ.
3. При полном окислении глюкозы (гликолиз и цикл Кребса) образуются 24 атома водорода, 20 из них окисляются в соответствии с хемиосмотическим механизмом (см. рис. 68–7) с выделением 3 молекул АТФ на каждые 2 атома водорода. В итоге получается еще 30 молекул АТФ.

4. Четыре оставшихся атома водорода под влиянием дегидрогеназ выделяются и включаются в цикл хемиосмотического окисления в митохондриях, минуя первый этап (см. рис. 68–7). Окисление 2 атомов водорода сопровождается получением 2 молекул АТФ, в итоге получается еще 4 молекулы АТФ.

Сложив все полученные молекулы АТФ, получим 38 молекул АТФ как максимально возможное количество при окислении 1 молекулы глюкозы до двуокиси углерода и воды. Следовательно, из 686 000 калорий, получаемых при полном окислении 1 грамм-молекулы глюкозы, в виде АТФ могут сохраняться 456 000 калорий. Эффективность преобразования энергии, обеспечиваемая этим механизмом, составляет около 66%. Остальные 34% энергии преобразуются в тепловую и не могут быть использованы клетками для выполнения специфических функций.

Влияние концентрации АТФ и АДФ в клетке на процессы гликолиза и окисления глюкозы

Длительное высвобождение энергии из глюкозы, когда клетки не нуждаются в энергии, было бы слишком расточительным процессом. Гликолиз и последующее окисление атомов водорода постоянно контролируются в соответствии с потребностями клеток в АТФ. Этот контроль в ходе химических реакций осуществляется многочисленными механизмами обратной связи. К числу наиболее важных влияний такого рода можно отнести концентрацию АДФ и АТФ, контролирующую скорость химических реакций в ходе процессов обмена энергии.

Одним из основных способов, позволяющих АТФ управлять обменом энергии, является *ингибирование фермента фосфофруктокиназы*. Этот фермент обеспечивает образование фруктозо-1,6-дифосфата на одном из начальных этапов гликолиза, поэтому результирующим влиянием избытка АТФ в клетке будет торможение или даже остановка гликолиза, что, в свою очередь, приведет к торможению обмена углеводов. АДФ (равно как и АМФ) оказывает противоположное влияние на фосфофруктокиназу, существенно повышая ее активность. Когда АТФ используется тканями для энергообеспечения химических реакций в клетках, это уменьшает ингибирование фермента фосфофруктокиназы. Более того, его активность повышается одновременно с увеличением концентрации АДФ. В результате запускается гликолиз, приводящий к восстановлению запасов АТФ в клетках.

Второй способ управления обменом энергии опосредован ионами *цитрата*, которые образуются в цикле Кребса. Избыток этих ионов существенно снижает активность фосфофруктокиназы, что не дает гликолизу опережать использование в цикле Кребса пировиноградной кислоты, образующейся в результате гликолиза.

Третий способ, с помощью которого система АТФ–АДФ–АМФ может контролировать обмен углеводов и управлять выделением энергии из жиров и белков, заключается в следующем. Возвращаясь к разным химическим реакциям, обес-

печивающим выделение энергии, мы можем заметить, что, если весь АМФ превращен в АТФ, дальнейшее образование АТФ становится невозможным. В результате прекращается использование глюкозы, белков и жиров для получения энергии в виде АТФ. Лишь после использования АТФ в качестве источника энергии вновь появляющиеся АДФ и АМФ запустят процессы получения энергии, в ходе которых АДФ и АМФ преобразуются в АТФ. Этот путь автоматически поддерживает определенные запасы АТФ, кроме случаев чрезмерной активности клеток, например при тяжелых физических нагрузках.

АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ

Иногда в случае отсутствия или дефицита кислорода окислительное фосфорилирование становится невозможным. Однако даже в таких условиях небольшое количество энергии может быть доставлено клеткам за счет гликолитического расщепления углеводов, т.к. для химической реакции расщепления глюкозы до пировиноградной кислоты кислород не нужен. Это чрезвычайно неэкономичный путь метаболизма глюкозы, поскольку только 24 000 калорий энергии, выделяемой при расщеплении каждой молекулы глюкозы, используется для образования АТФ, что чуть больше 3% общего количества выделившейся энергии. Тем не менее такой путь метаболизма, названный *анаэробным энергообеспечением*, в ситуации, когда кислород недоступен, доставляет энергию в течение нескольких минут, что может оказаться спасительным для клеток.

Образование молочной кислоты во время анаэробного гликолиза способствует выделению дополнительного количества энергии сверх анаэробного энергообеспечения. Согласно закону действующих масс, если количество образующихся при реакции конечных продуктов приближается к средним значениям, скорость реакции снижается практически до нуля. Конечными продуктами реакции гликолиза являются (см. рис. 68–5): (1) пировиноградная кислота; (2) атомы водорода, присоединяющиеся к НАД⁺, образуя НАД·Н и Н⁺. Образование обоих или одного из них останавливает гликолиз и препятствует дальнейшему образованию АТФ. Если количество конечных продуктов реакции велико, они взаимодействуют друг с другом, образуя молочную кислоту в соответствии со следующей формулой:



Таким образом, в анаэробных условиях большое количество пировиноградной кислоты превращается в молочную кислоту, которая легко диффундирует во внеклеточное пространство и даже внутрь некоторых менее активных клеток. Следовательно, молочная кислота представляет собой разновидность «водосточного колодца», в котором исчезают конечные продукты гликолиза, что позволяет ему осуществляться дольше, чем это было бы в отсутствие молочной кислоты (без превращения пировиноградной кислоты в молочную кислоту гликолиз осуществлялся бы в течение нескольких секунд). Гликолиз, продолжаясь несколько минут, снабжает организм значительным дополнительным количеством АТФ даже при отсутствии кислорода.

Обратное превращение молочной кислоты в пировиноградную, когда кислород становится доступным. Если кислород после анаэробного метаболизма вновь становится доступным, молочная кислота быстро превращается в пировиноградную кислоту, НАД·Н и Н⁺. Эти вещества немедленно окисляются и образуют значительное количество АТФ. Избыток АТФ может стать причиной того, что более 75% пировиноградной кислоты вновь превратится в глюкозу.

Таким образом, большое количество молочной кислоты, которое образуется при анаэробном гликолизе, не теряется организмом. Когда кислород вновь становится доступным, молочная кислота подвергается обратному превращению в глюкозу или напрямую используется для получения энергии. В основном данные реакции осуществляются в печени, но также могут происходить и в других тканях.

Использование сердечной мышцей молочной кислоты для получения энергии. Сердечная мышца обладает способностью превращать молочную кислоту в пировиноградную и использовать ее для получения энергии. В большинстве случаев это происходит во время тяжелых физических нагрузок, когда в кровь поступает значительное количество молочной кислоты из скелетных мышц.

ГЛЮКОЗА — ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ В ПЕНТОЗОФОСФАТНОМ ПУТИ

Большинство мышц организма для получения энергии используют в основном углеводы, для этого они расщепляются посредством гликолиза до пировиноградной кислоты с последующим ее окислением. Однако процесс гликолиза не является единственным способом расщепления и использования глюкозы для энергетических целей. Другим важным механизмом служит *пентозофосфатный*, или *фосфоглюконовый*, путь, который ответствен за 30% распада глюкозы в печени, что превышает ее расщепление в жировых клетках. Этот путь особенно важен, т.к. обеспечивает клетки энергией независимо от ферментов цикла Кребса, поэтому является альтернативным путем обмена энергии в случаях нарушений ферментных систем цикла Кребса. Это принципиально важно для обеспечения энергией многочисленных процессов синтеза в клетках.

Выделение двуокиси углерода и водорода в пентозофосфатном пути. На рис. 68–8 показаны основные химические реакции пентозофосфатного пути. Видно, что на различных этапах превращения глюкозы могут выделяться 1 молекула двуокиси углерода и 4 атома водорода с образованием сахара, содержащего 5 атомов углерода, — D-рибулозы. Данное вещество может превращаться в трех-, четырех-, пяти- и семиуглеродные сахара. Путем разных комбинаций этих углеводов может ресинтезироваться глюкоза. При этом ресинтезируются только 5 молекул глюкозы на каждые 6 исходных молекул, вступивших в реакции, т.е. пентозофосфатный путь является циклическим процессом, приводящим к метаболическому распаду одной молекулы глюкозы в каждом завершившемся цикле.

При повторении цикла все молекулы глюкозы вновь превращаются в двуокись углерода и водород. Затем водород вступает в реакции окислительного фосфорилирования, образуя АТФ, но чаще водород используется для синтеза жиров и других веществ.

Использование водорода для синтеза жиров. Водород, выделяющийся во время пентозофосфатного пути, не объединяется с НАД⁺, как во время гликолиза, а взаимодействует с НАДФ⁺, практически идентичным НАД⁺, за исключением остатка фосфорной кислоты. Эта разница имеет существенное значение, поскольку водород может использоваться для синтеза жиров из углеводов

(см. главу 69) и синтеза других веществ только при условии связывания с НАДФ⁺ и образования НАДФ·Н.

Когда гликолитический процесс использования глюкозы замедляется из-за меньшей активности клеток, пентозофосфатный путь остается действенным (особенно в печени) и обеспечивает расщепление глюкозы, которая продолжает поступать в клетки. Образующийся при этом в достаточных количествах НАДФ·Н способствует преобразованию ацетил-КоА в длинные цепочки жирных кислот. Это еще один путь, который обеспечивает использование энергии, заключенной в молекуле глюкозы, но в этом случае для образования не АТФ, а запасов жира в организме.

Превращение глюкозы в гликоген или жиры

Если глюкоза не используется на энергетические нужды сразу и продолжает поступать в клетки, она начинает запасаться в виде гликогена либо жиров. Пока глюкоза хранится в виде гликогена, который запасается в максимально возможном количестве, его хватает для обеспечения энергетических потребностей организма в течение 12–24 час.

Если гликогензапасающие клетки (главным образом клетки печени и мышц) приближаются к пределу своих возможностей по депонированию гликогена, продолжающая поступать глюкоза превращается в клетках печени и жировой ткани в жиры, которые направляются на хранение в жировые ткани. Другие этапы этих химических превращений изложены в главе 69.

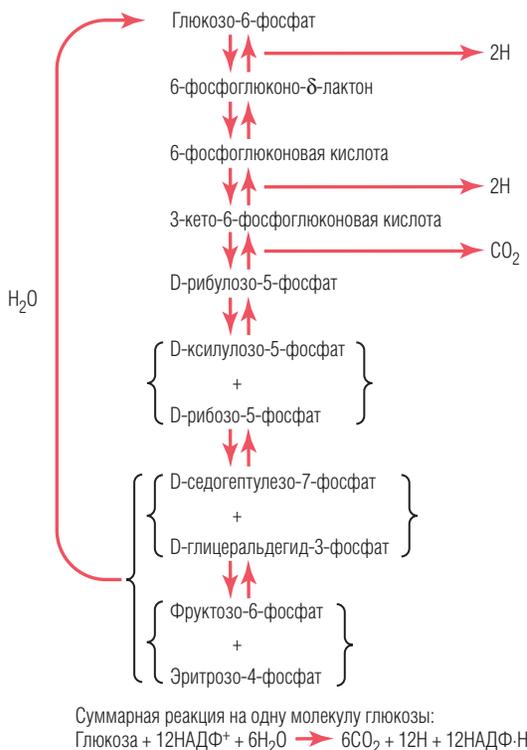


Рис. 68–8

Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ — ОБРАЗОВАНИЕ УГЛЕВОДОВ ИЗ БЕЛКОВ И ЖИРОВ

Когда запасы углеводов в организме становятся меньше нормы, некоторое количество глюкозы может образовываться из аминокислот и составной части жиров — глицерола. Этот процесс называют глюконеогенезом. Глюконеогенез особенно важен для предупреждения значимого снижения уровня глюкозы в крови во время голодания. Глюкоза является основным субстратом, используемым для получения энергии нервной тканью и клетками крови, поэтому в крови должно присутствовать достаточное количество глюкозы в промежутках между приемами пищи (которые могут составлять несколько часов).

Печень играет ключевую роль в поддержании уровня глюкозы в крови натошак, обеспечивая превращение депонированного гликогена в глюкозу (гликогенолиз), а также синтезируя глюкозу, главным образом из лактата и аминокислот (глюконеогенез). Приблизительно 25% глюкозы, высвобождаемой печенью натошак, образуется путем глюконеогенеза, что способствует доставке к головному мозгу нужного количества глюкозы. В условиях длительного отсутствия пищи значительное количество глюкозы может образовываться в почках из аминокислот и других предшественников.

Приблизительно 60% аминокислот из присутствующих в организме белков свободно пре-

вращаются в углеводы. Остальные 40% имеют химическую структуру, затрудняющую их превращение в углеводы или делающую этот процесс невозможным. Превращение каждой аминокислоты в глюкозу сопряжено с особенностями химических реакций. Например, аланин путем дезаминирования может напрямую превращаться в пировиноградную кислоту, которая затем превращается в глюкозу или запасается в виде гликогена. Большинство используемых аминокислот может объединяться, превращаясь в различные сахара, содержащие 3, 4, 5 и даже 7 атомов углерода. Затем они вступают в фосфоглюконатные реакции и преобразуются в глюкозу. Таким образом, большое количество аминокислот путем дезаминирования и некоторых простых преобразований становится глюкозой. Подобным способом глицерол также преобразуется в глюкозу или гликоген.

Регуляция глюконеогенеза

Уменьшение количества углеводов в клетках и снижение уровня сахара в крови является основным стимулом для увеличения скорости глюконеогенеза. Кроме того, уменьшение количества углеводов может стать причиной изменения направления гликолитических или фосфоглюконатных реакций, что способствует превращению дезаминированных аминокислот, наряду с глицеролом, в углеводы. Особенно важную роль в регуляции глюконеогенеза играет *кортизол*.

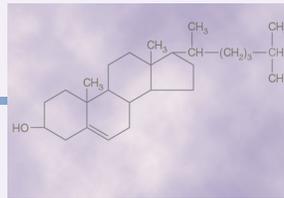
Роль адренкортикотропного гормона и глюкостероидов в глюконеогенезе. Если количество углеводов в клетках не соответствует норме, это по еще не совсем понятной причине приводит к тому, что передняя доля гипофиза начинает продуцировать большое количество *адренкортикотропного гормона*. Этот гормон стимулирует кору надпочечников к продукции в больших количествах *глюкостероидов*, особенно *кортизола*. В свою очередь, кортизол мобилизует из большинства тканей белки, повышая уровень аминокислот в жидких средах организма. Большая часть выделяемых аминокислот сразу дезаминируется в печени и становится субстратом для превращения в глюкозу. Таким образом, один из важных способов стимуляции глюконеогенеза опосредован выделением глюкостероидов из коры надпочечников.

Глюкоза крови

Нормальная концентрация глюкозы в крови, взятой натощак через 3–4 часа после приема пищи, составляет около 90 мг/дл. После приема пищи, содержащей большое количество углеводов, уровень глюкозы в крови иногда равен 140 мг/дл, даже если у человека нет сахарного диабета (см. главу 79). Регуляция концентрации глюкозы в крови тесно связана с гормонами поджелудочной железы, инсулином и глюкагоном. Данный вопрос подробно изложен в главе 79 в связи с функциями этих гормонов.

Литература

- Ceulemans H, Bollen M. Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. *Physiol Rev* 84:1, 2004.
- Dashty M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. *Clin Biochem* 46:1339, 2013.
- Jackson JB. A review of the binding-change mechanism for proton-translocating transhydrogenase. *Biochim Biophys Acta* 1817:1839, 2012.
- Krebs HA. The tricarboxylic acid cycle. *Harvey Lect* 44:165, 1948.
- Koliaki C, Roden M: Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Cell Endocrinol* 379:35, 2013.
- Kunji ER, Robinson AJ. Coupling of proton and substrate translocation in the transport cycle of mitochondrial carriers. *Curr Opin Struct Biol* 20:440, 2010.
- Kuo T, Harris CA, Wang JC. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 380:79, 2013.
- Lin HV, Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab* 14:9, 2011.
- Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 417:1, 2009.
- Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev* 92:1479, 2012.
- O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature* 493:346, 2013.
- Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, et al. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab* 13(Suppl 1):118, 2011.
- Sun F, Zhou Q, Pang X, et al. Revealing various coupling of electron transfer and proton pumping in mitochondrial respiratory chain. *Curr Opin Struct Biol* 23:526, 2013.
- Szabo I, Zoratti M. Mitochondrial channels: ion fluxes and more. *Physiol Rev* 94:519, 2014.
- Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiological and therapeutic makeover. *J Clin Invest* 122:4, 2012.



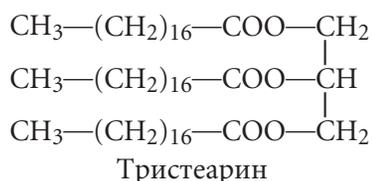
Метаболизм липидов

Некоторые химические вещества, входящие в состав пищи и тканей тела, классифицируют как *липиды*. К ним относят: (1) *триглицериды* (нейтральные жиры); (2) *фосфолипиды*; (3) *холестерол*; (4) некоторые другие, менее важные вещества. Основной частью химической структуры триглицеридов и фосфолипидов являются *жирные кислоты*, представляющие собой простые углеводородные органические кислоты с длинной цепочкой.

Типичная жирная кислота — пальмитиновая, ее химическая формула — $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$. Холестерол не содержит жирных кислот, но его стерольное ядро образовано частью молекулы жирной кислоты, что обуславливает его физические и химические свойства, характерные для липидов. Организм использует триглицериды в основном как источник энергии для метаболических процессов, что функционально роднит триглицериды с углеводами. Однако некоторые липиды, особенно холестерол, фосфолипиды и небольшая часть триглицеридов, используются организмом при формировании мембран и для выполнения других функций клеток.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Поскольку в данной главе в основном рассматриваются вопросы, связанные с использованием в качестве источника энергии триглицеридов, необходимо дать представление об их химической структуре на примере тристеарина.



Типичный триглицерид состоит из 3 молекул жирных кислот с длинной цепочкой, которые связаны с 1 молекулой глицерола. В образовании триглицеридов в организме человека чаще всего участвуют три жирные кислоты: (1) *стеариновая кислота* (см. химическую формулу тристеарина), которая включает цепочку из 18 углеродных фрагментов с полностью насыщенными водородом связями; (2) *олеиновая кислота*, состоящая из такой же цепочки, но с одной двойной связью в середине; (3) *пальмитиновая кислота*, включающая 16 атомов углерода с полностью насыщенными связями.

ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ В ЖИДКИХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА

ТРАНСПОРТ С ЛИМФОЙ ТРИГЛИЦЕРИДОВ И ДРУГИХ ЛИПИДОВ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Как уже объяснялось в [главе 66](#), почти все жиры, присутствующие в пище, за исключением жиров, содержащих жирные кислоты с короткой цепочкой, всасываются из кишечника в лимфу. Во время пищеварения большинство триглицеридов расщепляются до моноглицеридов и жирных кислот. Затем при прохождении через эпителиоциты кишечника моноглицериды и жирные кислоты ресинтезируются в новые молекулы триглицеридов, которые попадают в лимфу в виде мелкодисперсных капелек, названных *хиломикронами* ([рис. 69–1](#)). Диаметр хиломикронов варьирует от 0,08 до 0,6 мкм. На их наружной поверхности адсорбируется небольшое количество *аполипопротеина В*. Часть молекулы белка, оставшаяся свободной, выступает в водную фазу, что увеличивает суспензионную стабильность хиломикронов в лимфе и препятствует их прилипанию к стенке лимфатических сосудов.

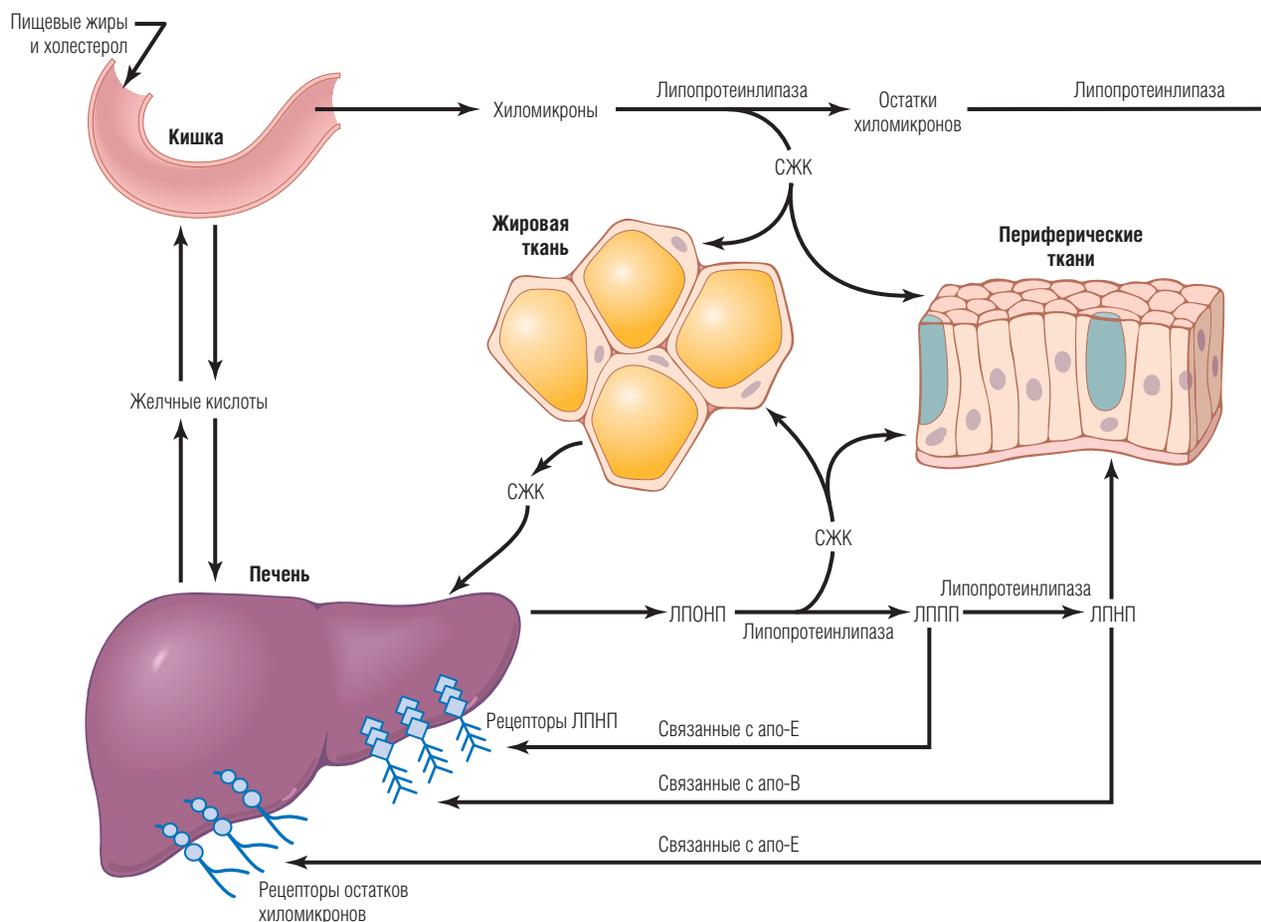


Рис. 69–1

Основные пути метаболизма хиломикронов, синтезируемых в кишке, и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируемых в печени. apo-B – аполиipoprotein B; apo-E – аполиipoprotein E; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛППП – липопротеины промежуточной плотности; СЖК – свободные жирные кислоты

Большая часть холестерина и фосфолипидов, всасываемых из желудочно-кишечного тракта, входит в состав хиломикронов. Таким образом, хиломикроны состоят главным образом из триглицеридов, а также содержат 9% фосфолипидов, 3% холестерина и около 1% аполиipoproteина B. Хиломикроны затем транспортируются вверх по грудному протоку и с лимфой попадают в кровоток в месте слияния яремной и подключичной вен.

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ХИЛОМИКРОНОВ ИЗ КРОВИ

Почти через час после приема пищи, содержащей большое количество жира, концентрация хиломикронов в плазме может увеличиться и составить от 1 до 2% общего количества плазмы. Из-за больших размеров хиломикронов плазма становится мутной и иногда желтой, но, по-скольку период полураспада хиломикронов составляет меньше 1 час, плазма вновь становится прозрачной через несколько часов. Жиры, со-

державшиеся в хиломикронах, извлекаются следующим образом.

Триглицериды хиломикронов гидролизуются липопротеинлипазой, а жиры хранятся в клетках жировой ткани. Большая часть хиломикронов извлекается из крови во время прохождения по капиллярам различных тканей, особенно жировой, а также скелетных мышц и сердца. Эти ткани синтезируют фермент *липопротеинлипазу*, который транспортируется на поверхность эндотелиальных клеток капилляров и гидролизует там триглицериды хиломикронов, когда они контактируют с эндотелием капиллярной стенки, что приводит к высвобождению глицерола и жирных кислот (см. рис. 69–1).

Жирные кислоты, высвобожденные из хиломикронов, обладают способностью проникать через клеточные мембраны и легко диффундируют через мембраны адипоцитов жировой и мышечной тканей. Находящиеся внутри клеток жирные кислоты могут использоваться на энергетические нужды или вновь превращаются в

триглицериды, взаимодействуя с глицеролом, образующимся в результате метаболических процессов в клетках, выполняющих функции депонирования (см. далее). Липопротеинлипаза вызывает гидролиз фосфолипидов, что, в свою очередь, приводит к выделению жирных кислот, преобразующихся в триглицериды и депонирующихся, как обсуждалось ранее.

По мере извлечения триглицеридов из хиломикронов *остатки хиломикронов*, обогащенные холестеролом, быстро удаляются из плазмы и связываются с рецепторами на эндотелиальных клетках синусоидов печени. *Аполипопротеин E*, продуцируемый клетками печени и располагающийся на поверхности остатков хиломикронов, играет важную роль в инициации процесса очищения от них плазмы крови.

Транспорт свободных жирных кислот в крови в связанном с альбумином виде

Когда жиры, депонированные в жировой ткани, начинают использоваться в качестве источника энергии, они прежде всего должны быть доставлены из жировой ткани в другие клетки. Транспортируются жиры главным образом в виде *свободных жирных кислот*. Высвобождение жирных кислот обеспечивается гидролизом триглицеридов, распадающихся на глицерол и жирные кислоты. Наиболее важную роль в обеспечении гидролиза триглицеридов играют два вида стимулов. Во-первых, дефицит глюкозы в адипоцитах приводит к снижению концентрации одного из продуктов метаболизма глюкозы — *α-глицерофосфата*. Это вещество необходимо для синтеза глицерола, являющегося составной частью триглицеридов, поэтому дефицит *α-глицерофосфата* приводит к гидролизу триглицеридов. Во-вторых, *гормон-чувствительная липаза*, которую активируют гормоны эндокринных желез, также обеспечивает быстрый гидролиз триглицеридов. Подробнее данные вопросы будут рассмотрены далее в этой главе.

Выделяясь из жировых клеток, жирные кислоты ионизируются в плазме крови и связываются с альбумином. Жирные кислоты, связанные с альбумином, называют *свободными*, или *неэстерифицированными, жирными кислотами*, чтобы выделить их из ряда прочих жирных кислот, присутствующих в плазме крови в виде: (1) сложных эфиров глицерола; (2) холестерола; (3) других веществ.

Концентрация свободных жирных кислот в плазме крови в условиях покоя равна 15 мг/дл, что составляет лишь 0,45 г жирных кислот во всем объеме циркулирующей крови. Такое малое количество жирных кислот составляет практически весь объем жирных кислот, перемещаемых из одной части организма в другую, но этому можно не удивляться, если вспомнить о следующих моментах.

1. Скорость кругооборота жирных кислот огромна: 50% присутствующих в плазме крови жирных кислот обновляется в течение 2–3 мин.

Такой скорости достаточно для обеспечения практически всех энергетических потребностей организма только за счет жирных кислот, без использования для этих целей углеводов или белков.

2. Условия, повышающие скорость использования жиров для обеспечения энергетических потребностей организма, также приводят к увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови; иногда их концентрация повышается в 5 и даже 8 раз. Такое увеличение концентрации жирных кислот сопутствует *голоданию* и *сахарному диабету*. В обоих случаях получение энергии за счет использования углеводов резко ограничено.

В обычных условиях только 3 молекулы жирных кислот объединяются с 1 молекулой альбумина, однако в условиях, когда потребности в доставке жирных кислот чрезвычайно велики, с 1 молекулой альбумина могут связываться уже до 30 молекул жирных кислот. Этим объясняется вариабельность скорости транспорта липидов в различных физиологических условиях.

Липопротеины и их особая роль в транспорте холестерола и фосфолипидов

По завершении процессов всасывания, когда все хиломикроны извлечены из плазмы крови, более 95% липидов оказываются *липопротеинами*. Эти частицы значительно мельче хиломикронов, но по составу практически подобны им, поскольку включают *триглицериды, холестерол, фосфолипиды и белок*.

Концентрация липопротеинов в плазме крови составляет около 700 мг на 100 мл плазмы, или 700 мг/дл. Представленность отдельных компонентов в общем количестве липопротеинов может быть следующей.

	мг/дл плазмы
Холестерол	180
Фосфолипиды	160
Триглицериды	160
Белок	200

Виды липопротеинов. Помимо хиломикронов, которые являются очень крупными липопротеинами, существует четыре основных типа липопротеинов, классифицируемых по плотности, определяемой с помощью ультрацентрифугирования: (1) *липопротеины очень низкой плотности*, в которых в высокой концентрации присутствуют триглицериды и в умеренной — холестерол и фосфолипиды; (2) *липопротеины промежуточной плотности*, из которых часть триглицеридов извлечена, поэтому представленность холестерола и фосфолипидов увеличена; (3) *липопротеины низкой плотности*, получаемые из липопротеинов промежуточной плотности после извлечения почти всех триглицеридов при высокой концентрации холестерола и умеренной концентрации фосфолипидов; (4) *липопротеины высокой плотности* — с высокой концентрацией

белка (около 50%), но при значительно меньшей концентрации холестерина и фосфолипидов.

Образование и функция липопротеинов. Почти все липопротеины образуются в печени, являющейся также местом, где синтезируется большая часть холестерина, фосфолипидов и триглицеридов, поступающих потом в плазму крови. Кроме того, липопротеины высокой плотности в малом количестве образуются эпителиоцитами кишечника во время всасывания из него жирных кислот.

Основной функцией липопротеинов является транспорт липидных компонентов к тканям. Липопротеины очень низкой плотности доставляют триглицериды, синтезируемые печенью, в основном к жировой ткани. Другие липопротеины особенно важны на разных этапах транспорта фосфолипидов и холестерина из печени к периферическим тканям или, наоборот, с периферии в печень. Далее в этой главе мы подробнее рассмотрим проблемы транспорта холестерина в связи с *атеросклерозом*, развитие которого ассоциируется с жировым повреждением внутренней поверхности стенки артерий.

ДЕПОНИРОВАНИЕ ЖИРОВ

Жировая ткань

Жиры в большом количестве откладываются в *жировой ткани* и *печени*. Жировую ткань называют *жировым депо*.

Главной функцией жировой ткани является создание запасов триглицеридов, которые могут быть использованы организмом в качестве источника энергии. Второй по значимости функцией является обеспечение теплоизоляции тела (см. главу 74). Кроме того, жировая ткань вырабатывает такие гормоны, как *лептин* и *адипонектин*, которые регулируют многие функции организма, в т.ч. расход энергии, и отвечают за чувства голода и насыщения (см. главу 72).

Жировые клетки, называемые адипоцитами, депонируют триглицериды. Жировые клетки являются измененными фибробластами, которые запасают триглицериды в количествах, составляющих от 80 до 95% объема всей клетки. Триглицериды внутри клеток содержатся главным образом в жидкой форме. Если ткани подвергаются длительному охлаждению, цепочки жирных кислот, входящих в состав триглицеридов, через несколько недель либо становятся короче, либо в них увеличивается количество ненасыщенных связей, снижающее точку их плавления, что способствует сохранению липидов в жидкой форме. Это особенно важно, поскольку, только пребывая в жидкой форме, липиды могут гидролизироваться и транспортироваться из клеток.

Жировые клетки синтезируют очень небольшие количества жирных кислот и триглицеридов из углеводов. Эта функция дополняет синтез жиров в печени, что изложено далее в этой главе.

Липазы обеспечивают обмен жирами между жировой тканью и кровью. Как обсуждалось ранее, большое количество липаз присутствует в жировой ткани. Некоторые липазы катализируют реакции, позволяющие депонировать в клетках триглицери-

ды из хиломикронов и липопротеинов. Другие липазы, активированные гормонами, вызывают в жировых клетках расщепление триглицеридов с высвобождением свободных жирных кислот. В результате быстрого обмена жирных кислот триглицериды обновляются в жировых клетках каждые 2–3 нед, т.е. жиры, находящиеся в клетках сегодня, — не те жиры, которые хранились там в прошлом месяце. Этот факт доказывает, что депонирование жиров представляет собой динамическое состояние.

Печень

Главными функциями печени в связи с метаболизмом жиров являются: (1) расщепление жиров на более мелкие составляющие, пригодные для использования на энергетические нужды; (2) синтез триглицеридов, в основном из углеводов и в меньшей степени из белков; (3) синтез других липидов из жирных кислот, особенно холестерина и фосфолипидов.

Большое количество триглицеридов накапливается в печени: (1) на ранних стадиях голодания; (2) при сахарном диабете; (3) в ряде других случаев, когда жиры используются для энергетических целей вместо углеводов. В этих условиях триглицериды мобилизуются из жировой ткани, транспортируются в виде свободных жирных кислот кровью и превращаются в триглицериды в печени, где начинается процесс расщепления жиров. Таким образом, в нормальных физиологических условиях количество триглицеридов в печени зависит в основном от использования жиров как источника энергии.

Печень также может депонировать большое количество жиров при *липодистрофии* — состоянии, сопровождающемся атрофией или генетически обусловленным дефицитом адипоцитов.

Гепатоциты содержат также большие количества холестерина и фосфолипидов, которые постоянно синтезируются печенью. Гепатоциты отличается большая по сравнению с другими клетками способность к преобразованию жирных кислот, в которых отмечается увеличение ненасыщенных связей. В связи с этим триглицериды в печени обладают большим количеством ненасыщенных связей, чем триглицериды в жировой ткани. Способность печени увеличивать количество ненасыщенных связей в жирных кислотах функционально важна для всех тканей организма, т.к. многие структурные компоненты клеток включают достаточное количество ненасыщенных жирных кислот, главным источником которых является печень. Такая десатурация жирных кислот обеспечивается дегидрогеназами, присутствующими в клетках печени.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНЕРГИИ И ОБРАЗОВАНИЕ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА

Количество жиров в пищевом рационе людей разных культур в связи с традициями существенно варьирует: от 10–15% общей калорийности рациона в странах Азии до 35–50% — в большин-

стве стран Запада. Для многих людей использование жиров в качестве источника энергии не менее важно, чем использование углеводов. Кроме того, многие поступающие с пищей углеводы преобразуются в триглицериды, которые депонируются и позднее используются в энергетических целях в виде жирных кислот, высвобождающихся из триглицеридов.

Гидролиз триглицеридов до жирных кислот и глицерола. Первый этап использования триглицеридов в качестве источника энергии — гидролиз их до жирных кислот и глицерола. Далее жирные кислоты и глицерол транспортируются кровью в активные ткани, где окисляются, давая энергию. Почти все клетки, за редким исключением (например, клетки мозга и эритроциты), могут использовать жирные кислоты в целях получения энергии. Глицерол, попадая в клетки, под влиянием внутриклеточных ферментов сразу преобразуется в *глицерол-3-фосфат*, который включается в гликолитический путь расщепления глюкозы и служит источником энергии. Прежде чем жирные кислоты могут быть использованы для получения энергии, они должны подвергнуться преобразованиям в митохондриях.

Поступление жирных кислот в митохондрии. Расщепление и окисление жирных кислот возможно только в митохондриях, поэтому первым этапом использования жирных кислот является их перемещение в митохондрии. Данный процесс опосредован транспортером, в качестве которого выступает *карнитин*. В митохондрии жирная кислота отсоединяется от карнитина и подвергается расщеплению и окислению.

Расщепление жирных кислот до ацетилкоэнзима А путем бета-окисления. Молекула жирной кислоты расщепляется в митохондрии путем постепенного отщепления двууглеродных фрагментов в виде *ацетилкоэнзима А* (ацетил-КоА). Этот процесс, ход которого представлен на **рис. 69–2**, называют *процессом бета-окисления*.

Обратите внимание, что первый этап бета-окисления представляет собой взаимодействие молекулы жирной кислоты с коэнзимом А (КоА) с образованием ацил-КоА (уравнение 1). В уравнениях 2, 3 и 4 бета-углерод (второй углерод справа) ацил-КоА взаимодействует с молекулой кислорода, в результате бета-углерод окисляется. В правой части уравнения 5 двууглеродная часть молекулы отщепляется, образуя ацетил-КоА, выделяющийся во внеклеточную жидкость. В то же время другая молекула КоА взаимодействует с концом оставшейся части молекулы жирной кислоты, вновь формируя ацил-КоА. Сама молекула жирной кислоты в это время становится короче на 2 атома углерода, т.к. первый ацетил-КоА уже отделился от ее терминали. Затем (см. уравнения 2, 3, 4, 5) укоротившаяся молекула ацил-КоА выделяет еще 1 молекулу ацетил-КоА, что приводит к укорочению исходной молекулы жирной кислоты еще на 2 атома углерода. Помимо ацетил-КоА из молекул жирных кислот в ходе этого процесса выделяются 4 атома водорода.

Окисление ацетилкоэнзима А. Образующиеся в митохондриях в ходе процесса бета-окисления жирных кислот молекулы ацетил-КоА немедленно поступают в *цикл Кребса* (см. главу 68) и, взаимодействуя прежде всего с щавелево-уксусной кислотой, образуют лимонную кислоту, которая затем последовательно окисляется до двуокиси углерода и атомов водорода. Водород впоследствии окисляется посредством *хемиосмотического механизма окислительного фосфорилирования в митохондриях* (см. главу 68). Суммарная реакция цикла Кребса на 1 молекулу ацетил-КоА:

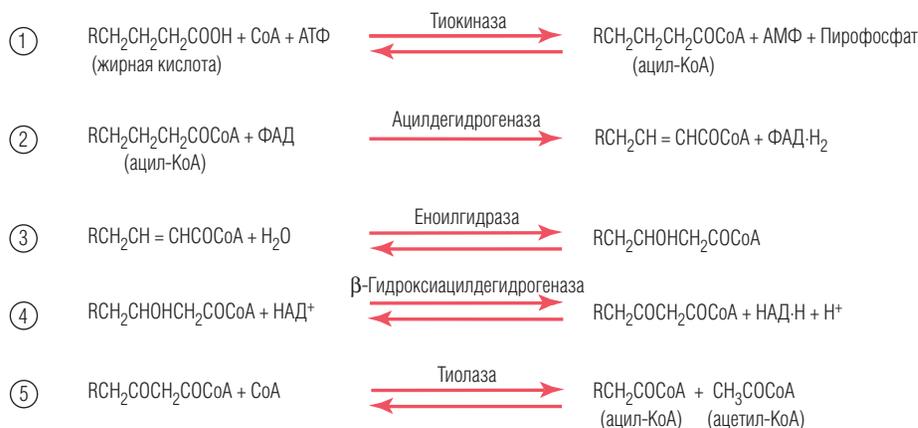
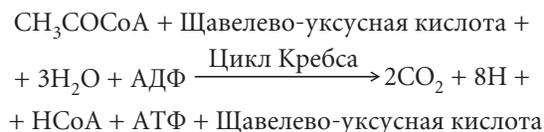


Рис. 69–2

Образование ацетил-КоА в результате бета-окисления жирных кислот. АМФ — аденозинмонофосфат; АТФ — аденозинтрифосфат

Если углеводы для получения энергии не используются, почти всю энергию организм должен получать путем метаболизма жиров. Далее мы увидим, что отсутствие углеводов автоматически увеличивает скорость извлечения жирных кислот из жировой ткани. Кроме того, некоторые факторы, повышающие секрецию гормонов, например глюкокортикоидов (гормонов коры надпочечников) или глюкагона (гормона поджелудочной железы), либо уменьшающие продукцию инсулина, приводят к повышению высвобождения жирных кислот из жировой ткани. В результате появляется огромное количество жирных кислот, которые используются периферическими тканями на энергетические нужды или превращаются в печени в кетоновые тела.

Кетоновые тела постепенно покидают печень и доставляются тканям. Клетки ограничены в возможности окисления кетоновых тел по нескольким причинам. Один из продуктов метаболизма углеводов — оксалоацетат — нужен для взаимодействия с ацетил-КоА перед его вступлением в цикл Кребса. В связи с этим дефицит оксалоацетата ограничивает вход ацетил-КоА в цикл Кребса. Когда из печени одновременно выделяются большие количества ацетоуксусной кислоты и других кетоновых тел, концентрация ацетоуксусной кислоты и β -гидроксимасляной кислоты может увеличиться более чем в 20 раз относительно нормы, что ведет к резко выраженному ацидозу (см. главу 31).

Ацетон, образующийся при кетозе, является летучим веществом, частично удаляемым легкими во время выдоха, что служит диагностическим признаком кетоза.

Привыкание к рациону, включающему большое количество жиров. Если постепенно переходить от рациона, содержащего углеводы, к рациону, состоящему почти из одних жиров, организм привыкает использовать в гораздо больших количествах ацетоуксусную кислоту, чем обычно, и в таких случаях кетоз не возникает. Например, у эскимосов, которые временами живут на рационе, почти полностью состоящем из жиров, кетоз не развивается. Несомненно, некоторые факторы, действие которых до сих пор не объяснено, ускоряют метаболизм ацетоуксусной кислоты в клетках. Через несколько недель даже клетки головного мозга, которые в норме получают практически всю энергию из глюкозы, могут получать от 50 до 75% необходимой им энергии из жиров.

Синтез триглицеридов из углеводов

Когда большое количество углеводов попадает в организм, они либо сразу используются для получения энергии, либо запасаются в виде гликогена, а избыток их быстро превращается в триглицериды и хранится в таком виде в жировой ткани. У человека большая часть триглицеридов образуется в печени, но очень небольшое количество может образовываться и в самой жировой ткани. Триглицериды, образующиеся в печени, транспортируются главным образом в виде липопротеинов очень низкой плотности в жировую ткань, где и хранятся.

Превращение ацетилкоэнзима А в жирные кислоты. Первый этап синтеза триглицеридов — превращение углеводов в ацетил-КоА. Как объяснялось в главе 68, это происходит во время расщепления глюкозы при гликолизе. Поскольку жирные кислоты являются крупными полимерами уксусной кислоты, легко понять, каким образом ацетил-КоА может быть превращен в жирную кислоту. Однако синтез жирных кислот из ацетил-КоА не обеспечивается просто изменением направления реакции окислительного расщепления. Синтез осуществляется двуступенчатым процессом, показанным на рис. 69–3, с использованием малонил-КоА и НАДФ·Н в качестве основных посредников процесса полимеризации.

Объединение жирных кислот с альфа-глицерофосфатом при образовании триглицеридов

Как только синтезируемые цепочки жирных кислот начинают включать от 14 до 18 атомов углерода, жирные кислоты взаимодействуют с глицеролом, образуя триглицериды. Ферменты, катализирующие эту реакцию, высокоспецифичны для жирных кислот с длиной цепочки от 14 атомов углерода и выше, что служит фактором, контролирующим структурное соответствие триглицеридов, хранящихся в организме.

Как показано на рис. 69–4, образование глицероловой части молекулы триглицерида обеспечивается α -глицерофосфатом, который является побочным продуктом реакции гликолитического расщепления глюкозы (см. главу 68).

Эффективность превращения углеводов в жиры. Во время синтеза триглицеридов только 15% содержащейся в глюкозе энергии теряется в виде тепла, остальные 85% преобразуются в энергию запасаемых триглицеридов.

Важность синтеза и хранения жиров. Синтез жиров из углеводов особенно важен по двум причинам.

1. Клетки организма имеют слабо выраженную способность запасать углеводы в виде гликогена: всего лишь несколько сотен граммов гликогена может запасаться в печени, скелетных мышцах и других тканях, вместе взятых.

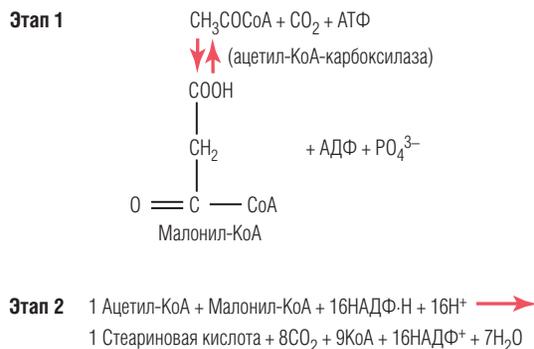


Рис. 69–3

Синтез жирных кислот. АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат

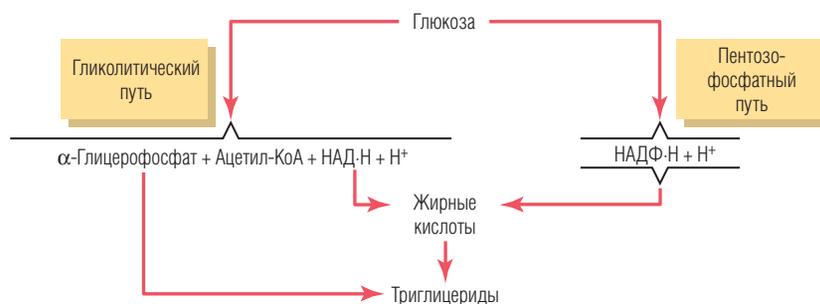


Рис. 69–4

Общая схема синтеза триглицеридов из глюкозы

В то же время в жировой ткани могут запасаться килограммы жира, т.е. синтез жиров является способом, с помощью которого запасается энергия, содержащаяся в избыточном количестве углеводов (и белков), чтобы использоваться позднее. Количество энергии, которую запасает организм человека в виде жиров, приблизительно в 150 раз превышает количество энергии, запасаемой в виде углеводов.

2. Грамм жира содержит почти в 2,5 раза больше энергии, чем грамм углеводов. Следовательно, при одной и той же дополнительно приобретенной массе тела организм может запастись в несколько раз больше энергии в виде жиров, чем в виде углеводов, что особенно важно, если необходима высокая степень подвижности, чтобы выжить.

Снижение синтеза жиров из углеводов при отсутствии инсулина. При отсутствии инсулина, как это бывает при тяжелом сахарном диабете, жиров синтезируется мало (если они вообще синтезируются) по следующим причинам. Во-первых, при отсутствии инсулина глюкоза не может попадать в существенных количествах в жировые ткани и клетки печени, поэтому при метаболизме глюкозы ацетил-КоА и НАДФ·Н не образуются в количествах, достаточных для синтеза жиров. Во-вторых, отсутствие глюкозы в жировых клетках существенно снижает количество α-глицерофосфата, что также затрудняет образование триглицеридов.

Синтез триглицеридов из белков

В ацетил-КоА, который может включаться в синтез триглицеридов, могут превращаться многие аминокислоты (см. главу 70). Когда в организм поступает избыточное количество белков, то они начинают депонироваться в виде жиров.

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЭНЕРГИИ ИЗ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Если углеводы в избытке присутствуют в организме, то они предпочтительнее жиров в качестве источника энергии. Если в организм поступает избыточное количество углеводов, то именно они, а не жиры используются в энергетических целях. Для такой

функции углеводов, как бы сберегающей жиры, есть несколько причин.

Во-первых, жиры в жировой ткани присутствуют в двух формах — в виде триглицеридов и свободных жирных кислот. Эти формы пребывают в состоянии подвижного равновесия. В случае избыточного количества α-глицерофосфата (при избытке углеводов) он взаимодействует со свободными жирными кислотами, что приводит к запасанию триглицеридов. В результате равновесие между жирными кислотами и триглицеридами смещается в сторону создания запасов триглицеридов, и только очень немного свободных жирных кислот может быть использовано в качестве источника энергии. Поскольку α-глицерофосфат является важным продуктом метаболизма глюкозы, присутствие в организме большого количества глюкозы автоматически тормозит использование жирных кислот в качестве источника энергии.

Во-вторых, когда углеводы присутствуют в организме в избыточном количестве, жирные кислоты синтезируются быстрее, чем расщепляются. Данный эффект иногда обусловлен образованием из углеводов большого количества ацетил-КоА, а иногда — низкой концентрацией в жировой ткани свободных жирных кислот, что создает условия, благоприятные для превращения ацетил-КоА в жирные кислоты.

Есть еще важное обстоятельство, способствующее превращению углеводов в жиры. Первым этапом, к тому же лимитирующим скорость синтеза жирных кислот, является карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА. Скорость этой реакции регулируется главным образом ферментом ацетил-КоА-карбоксилазой, активность которого в присутствии промежуточных продуктов цикла Кребса повышается. При избытке углеводов количество промежуточных продуктов возрастает, автоматически повышая синтез жирных кислот. Следовательно, избыток углеводов в рационе не только сберегает жиры, но и увеличивает их запас. Фактически избыток углеводов, не использованный на энергетические нужды и превысивший возможности создания запасов гликогена, депонируется в качестве жиров.

Ускорение использования жиров на энергетические нужды при отсутствии углеводов. Все влияния углево-

дов, сберегающие жиры, прекращаются и даже меняются на противоположные, если углеводы недоступны. В этом случае направление реакций смещается в противоположную сторону, и жиры мобилизуются из жировых клеток и используются в энергетических целях вместо углеводов.

Важны, кроме того, некоторые гормональные изменения, происходящие для быстрой мобилизации жирных кислот из жировой ткани. К самым важным можно отнести значительное снижение секреции инсулина поджелудочной железой из-за отсутствия углеводов. Это не только приводит к прекращению использования глюкозы тканями, но и уменьшает депонирование жиров, что еще больше смещает направление реакций в сторону преимущественного использования жиров вместо углеводов.

Гормональная регуляция использования жиров. Заметное влияние на использование жиров оказывают 7 гормонов, синтезируемых железами внутренней секреции, включая *инсулин*.

Наиболее выраженная утилизация жиров наблюдается при тяжелых физических нагрузках. Изменения в этих условиях практически полностью обусловлены выделением мозговым веществом надпочечников *адреналина* и *норадреналина* в результате активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Оба гормона активируют *гормон-чувствительную триглицеридлипазу*, которая в избытке присутствует в жировых клетках и вызывает быстрое расщепление триглицеридов и мобилизацию жирных кислот. Иногда на фоне больших физических нагрузок концентрация свободных жирных кислот в крови повышается в 8 раз, соответственно увеличивая в мышцах использование свободных жирных кислот для получения энергии. Другие стрессорные реакции, активирующие симпатический отдел вегетативной нервной системы, повышают мобилизацию и использование свободных жирных кислот сходным образом.

Стресс является причиной выделения передней долей гипофиза большого количества *адренкортикотропного гормона* (АКТГ), который стимулирует продукцию корой надпочечников *глюкокортикоидов* в избыточных количествах. АКТГ и глюкокортикоиды активируют гормон-чувствительную липазу или подобную липазу. Если АКТГ либо глюкокортикоиды продуцируются в избыточных количествах в течение длительного времени, это создает предпосылки к развитию *синдрома Кушинга*. Данному синдрому сопутствует кетоз вследствие быстрой мобилизации огромного количества жиров, что дает основание говорить о *кетогенном* влиянии АКТГ и глюкокортикоидов.

Гормон роста имеет более слабое, чем АКТГ и глюкокортикоиды, влияние на гормон-чувствительную липазу, поэтому оказывает умеренное кетогенное влияние.

Тиреоидные гормоны приводят к быстрой мобилизации жиров, что предположительно является результатом увеличения скорости обмена энергии во всех клетках организма под влиянием этих гормонов, а не следствием воздействия ти-

реоидных гормонов на метаболизм жиров. Снижение концентрации ацетил-КоА и промежуточных продуктов метаболизма жиров и углеводов в клетках является стимулом для мобилизации жиров.

Влияние различных гормонов на метаболизм обсуждается далее в главах, посвященных каждому гормону в отдельности.

Ожирение

Ожирение — депонирование организмом избыточного количества жира. Проблемы ожирения подробно рассмотрены в *главе 72* в связи с пищевым рационом. Если говорить кратко, то ожирение возникает при употреблении большего количества пищи, чем может быть использовано организмом на энергетические нужды. Не важно, какие питательные вещества (белки, жиры или углеводы) поступили в избыточных количествах. Все они будут депонироваться в жировой ткани в виде жиров, чтобы позднее использоваться для получения энергии.

Существуют линии грызунов с *наследственным ожирением*. Одна из его причин — снижение способности организма мобилизовывать жиры из жировой ткани с помощью тканевых липаз, в то время как синтез и депонирование жиров остаются в норме. Преобладание синтеза и депонирования жиров над их мобилизацией становится причиной постепенного увеличения запасов жира, что и приводит к ожирению.

У человека на пищевые центры головного мозга, пути, регулирующие расход энергии, и механизмы депонирования влияет множество генетически обусловленных факторов, что приводит к развитию наследственного ожирения. Моногенные (обусловленные одним геном) причины ожирения у людей крайне редки (*см. главу 72*).

ФОСФОЛИПИДЫ И ХОЛЕСТЕРОЛ

Фосфолипиды

Фосфолипиды в организме представлены главным образом *лецитином*, *кефалином* и *сфингомиелином*. Типичная химическая структура этих веществ приведена на *рис. 69–5*. Фосфолипиды содержат одну или несколько молекул жирных кислот, один остаток фосфорной кислоты и азотистое основание. Возможны небольшие вариации химической структуры фосфолипидов, но физические свойства сходны, поскольку все они растворяются в липидах, транспортируются в виде липопротеинов и повсеместно используются в организме для пластических функций, образуя, например, наружные и внутриклеточные мембраны.

Образование фосфолипидов. Фосфолипиды синтезируются практически во всех клетках тела, но некоторые клетки обладают особыми возможностями для синтеза фосфолипидов в огромных количествах. Почти 90% фосфолипидов синтезируются в печени, существенное количество их образуется в эпителиоцитах кишечника во время всасывания жиров из кишки. Скорость образова-

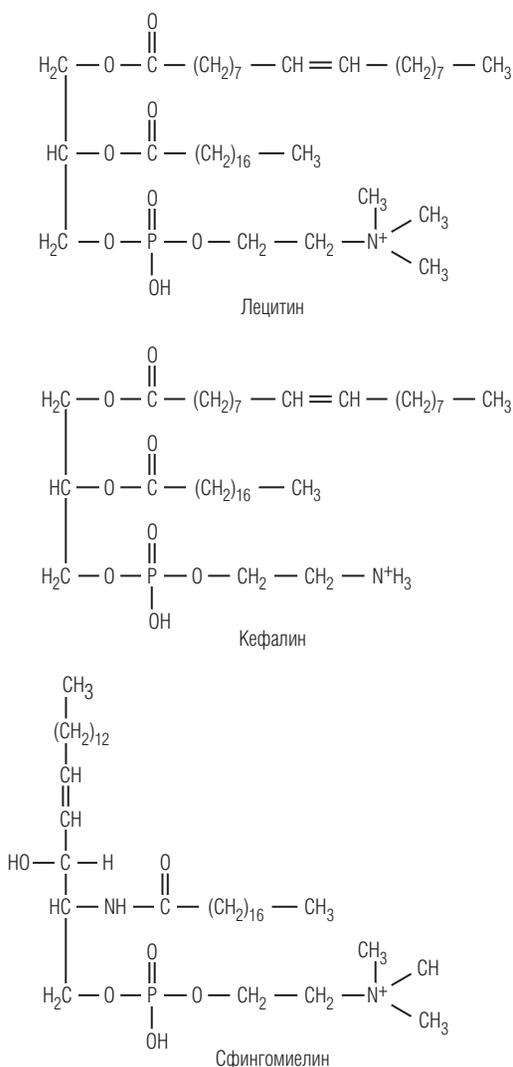


Рис. 69–5

Типичные фосфолипиды

ния фосфолипидов в ряде случаев определяется обычными факторами, осуществляющими контроль интенсивности метаболизма жиров, поэтому, когда триглицериды депонируются в печени, скорость образования фосфолипидов увеличивается.

Для образования некоторых фосфолипидов нужны специфические вещества. Например, *холин*, присутствующий в рационе и синтезируемый в организме, представляет собой азотсодержащий компонент молекулы лецитина и необходим для его синтеза, а *инозитол* необходим для образования некоторых кефалинов.

Специфические функции фосфолипидов. Фосфолипиды выполняют различные функции, включая следующие: (1) являются важным компонентом липопротеинов и необходимы для образования и функционирования большинства из них. При отсутствии фосфолипидов серьезно нарушается транспорт холестерина и других фосфолипидов; (2) один из фосфолипидов является составной частью тромбопластина, нужного для инициации

процесса свертывания крови; (3) большое количество сфингомиелинов, относящихся к фосфолипидам, находится в нервной системе. По своим электрическим свойствам сфингомиелины служат изоляторами и присутствуют в окружающей нервные волокна миелиновой оболочке; (4) являются донорами остатков фосфатной кислоты и используются в химических реакциях в разных тканях; (5) возможно, важнейшая функция фосфолипидов — участие в образовании структурных компонентов, главным образом мембран всех клеток организма, что обсуждается в следующих разделах этой главы в связи со схожей функцией холестерина.

Холестерол

Холестерол, химическая формула которого приведена на рис. 69–6, присутствует в рационе всех людей и может медленно всасываться из желудочно-кишечного тракта в лимфатические сосуды кишечника. Холестерол хорошо растворим в жирах и плохо растворим в воде. К специфическим свойствам холестерина относится его способность образовывать эфиры с жирными кислотами. Около 70% холестерина в липопротеинах крови представлено эфирами холестерина.

Образование холестерина. Холестерол, который поступает с пищей и всасывается в желудочно-кишечном тракте, называют *экзогенным холестеролом*, а холестерол, который образуется в организме, называют *эндогенным холестеролом*. Эндогенный холестерол, циркулирующий в крови в виде липопротеинов, синтезируется в основном в печени, но практически все клетки способны к синтезу холестерина, поскольку он входит в состав клеточной мембраны.

Основным структурным компонентом холестерина является стерольное кольцо, которое синтезируется из нескольких молекул ацетил-КоА. Стерольное кольцо различными способами может быть преобразовано в химические цепочки, формирующие: (1) холестерол; (2) холиевую кислоту, служащую структурным основанием желчных кислот, образующихся в печени; (3) важные стероидные гормоны, секретируемые корой надпочечников, яичниками и яичками. О данных гормонах говорится в следующих главах.

Факторы, которые влияют на концентрацию холестерина в плазме, и механизм обратной связи, обеспечивающий регуляцию концентрации холестерина в организме. К важным факторам, влияющим на концентра-

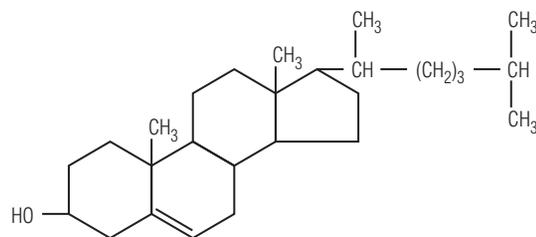


Рис. 69–6

Холестерол

цию холестерина в плазме крови, относят следующие.

1. Увеличение количества холестерина в пище, поглощаемой ежедневно, может незначительно повысить концентрацию холестерина в плазме крови. Экзогенный холестерол повышает концентрацию холестерина в плазме и ингибирует важный для синтеза эндогенного холестерина фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА. В результате формируется обратная связь, препятствующая чрезмерному увеличению концентрации холестерина в плазме крови. Таким образом, при изменении количества холестерина в рационе концентрация его в плазме обычно не меняется более чем на 15%, однако возможны индивидуальные различия.
2. *Насыщенные жирные кислоты* в рационе увеличивают концентрацию холестерина в крови на 15–25% (особенно если такой диете сопутствует избыточная масса тела или ожирение). Это является результатом повышения депонирования жиров в печени, приводящего к увеличению в клетках количества ацетил-КоА, из которого синтезируется холестерол. Чтобы снизить концентрацию холестерина в крови, необходимо придерживаться диеты с низким содержанием насыщенных жирных кислот и поддерживать нормальную массу тела. Это более важно, чем диета с низким содержанием холестерина.
3. Употребление пищи с более высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот обычно приводит к легкому или умеренно выраженному снижению концентрации холестерина в крови. Механизм такого влияния неизвестен, но это наблюдение положено в основу существующих диетологических рекомендаций.
4. *Отсутствие инсулина или гормонов щитовидной железы* повышает концентрацию холестерина в крови, в то время как избыток гормонов щитовидной железы снижает его концентрацию. Такой эффект, возможно, обусловлен увеличением активности ферментов, ответственных за обмен липидов.
5. *Генетически обусловленные нарушения метаболизма холестерина* приводят к значительному повышению уровня холестерина в крови. Например, мутации гена, ответственного за рецепторы для липопротеинов низкой плотности, нарушают процесс захвата липопротеинов низкой плотности печенью из крови. Как это стимулирует печень к образованию избыточного количества холестерина, рассмотрим далее. Мутации гена, кодирующего синтез аполипопротеина В (фрагмента липопротеинов низкой плотности), также приводит к увеличению продукции холестерина печенью.

Специфические функции холестерина. Холестерол входит в состав мембран и используется для синтеза холевой кислоты в печени. Более 80% холестерина превращается в холевую кислоту. Эта кислота и некоторые другие вещества образуют соли желчных кислот (см. главу 71), которые обеспечивают переваривание и всасывание жиров. В

небольшом количестве холестерол используется: (1) надпочечниками для синтеза *кортикостероидов*; (2) яичниками для образования *эстрогена* и *прогестерона*; (3) яичками для синтеза *тестостерона*. Все эти железы могут образовывать стерольную основу для синтеза гормонов, что рассматривается в главах, посвященных эндокринологии.

Большое количество холестерина осаждается в сосочковом слое кожи. Холестерол и другие липиды делают кожу высокоустойчивой к всасыванию растворимых в воде веществ и воздействию многих химических агентов благодаря инертности липидов кожи к воздействию кислот и других растворителей (в противном случае они легко бы проникали в организм).

Кроме того, липиды уменьшают испарение воды с поверхности кожи. Без такой защиты испарение достигало бы 5–10 л/сут (что и наблюдается у пациентов с ожогами кожных покровов) вместо обычных 300–400 мл.

Пластические функции фосфолипидов и холестерина, особенно в клеточных мембранах

Ранее лишь упоминалось об использовании фосфолипидов и холестерина в образовании структурных компонентов клеток, особенно мембран. В главе 2 указывалось, что холестерол в больших количествах представлены как в наружных мембранах, так и в органеллах практически всех клеток. Известно, что *количественное отношение* холестерина к фосфолипидам определяет жидкость клеточных мембран.

Для образования клеточных мембран нужны вещества, нерастворимые в воде. В организме к таким веществам (помимо неорганических веществ кости) относятся только липиды и некоторые белки, поэтому структурной основой клеток служат в основном фосфолипиды, холестерол и некоторые белки. Полярные заряды фосфолипидов уменьшают силу поверхностного натяжения между мембранами и окружающими их растворами.

Важная роль холестерина и фосфолипидов в образовании структурных компонентов клеток обусловлена низкой скоростью замещения этих веществ во всех тканях, кроме печени (продолжительность присутствия исчисляется месяцами и годами). Так, участие фосфолипидов и холестерина в обеспечении функций клеток головного мозга, ответственных за память, обусловлено именно структурной устойчивостью данных веществ.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз — это болезнь крупных и средних артерий, связанная с повреждением внутренней поверхности их стенок, где появляются жировые отложения, называемые *атеросклеротическими бляшками*. В противоположность атеросклерозу *артериосклероз* — общий термин для всех случаев утолщения и уплотнения стенок кровеносных сосудов любых размеров.

Одним из ранних нарушений, которое в дальнейшем приводит к атеросклерозу кровеносных сосудов, является *повреждение эндотелия сосудистой стенки*. Это, в свою очередь, увеличивает адгезию некоторых молекул на поверхности эндотелиальных клеток, снижающую их способность выделять оксид азота и другие вещества, препятствующие осаждению крупномолекулярных веществ, тромбоцитов и моноцитов на поверхности эндотелия.

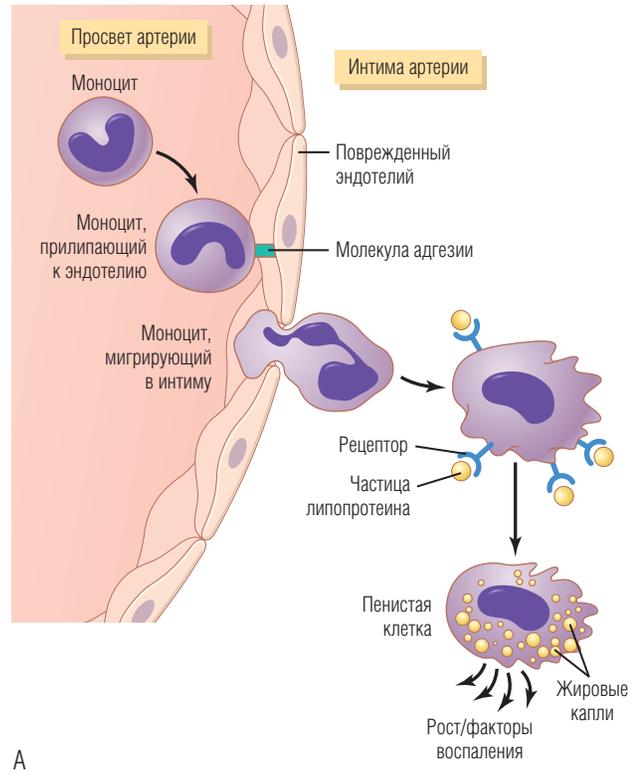
После повреждения эндотелия кровеносных сосудов начинается скопление циркулировавших в крови моноцитов и липидов (главным образом липопротеинов низкой плотности) на поврежденной поверхности (рис. 69–7А).

Моноциты проходят через эндотелий в *интиму* сосудистой стенки, где превращаются в *макрофаги*, которые затем поглощают и окисляют липопротеины, что делает эту массу похожей на мыльную пену. Такие макрофаги называют *пенистыми клетками*. Пенистые клетки, накапливаясь на стенке кровеносного сосуда, формируют *липидные полосы*.

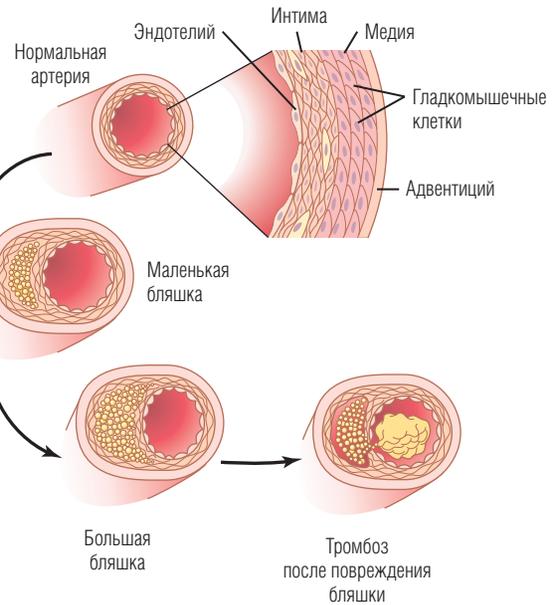
Со временем липидные полосы увеличиваются в размерах и соединяются друг с другом, а окружающие их фиброзная и гладкомышечная ткани пролиферируют, образуя все увеличивающуюся в размерах *бляшку* (см. рис. 69–7Б). Кроме этого, макрофаги выделяют вещества, которые вызывают *воспаление* и дальнейшую *пролиферацию* гладкомышечных клеток и клеток соединительной ткани на внутренней поверхности стенки артерий. Включения липидов и пролиферация клеток могут достигать внушительных размеров, и бляшка начинает выпячиваться в просвет артерии, значительно затрудняя кровоток, а в некоторых случаях полностью перекрывая просвет сосуда. Даже при отсутствии окклюзии фибробласты увеличивают объем плотной соединительной ткани с развитием настолько выраженного *склероза* (фиброза), что артерии становятся жесткими. Затем соли кальция вместе с холестерином и другими липидами пропитывают бляшку. Кальцификаты приобретают плотность костей, превращая артерии в жесткие трубки. Две последние стадии заболевания называют *склерозированием артерий*.

Атеросклероз снижает растяжимость артерий и при наличии дегенеративных изменений увеличивает вероятность разрыва артерий. Кроме того, бляшки, выступающие в просвет артерий, снижают кровоток, а шероховатая поверхность бляшек служит причиной стимуляции свертывания крови, результатом которого могут быть тромбоз, эмболия (см. главу 37) и прекращение кровотока по артерии.

Почти 50% всех случаев смерти в Европе и США являются следствием заболеваний сосудов. В 70% наблюдений смерть наступала в результате тромбоза одной или нескольких коронарных артерий, а 30% приходилось на тромбоз и кровоизлияния в других органах, особенно в головном мозге (*геморрагический инсульт*). Те же процессы возможны в почках, печени, желудочно-кишечном тракте, конечностях и др.



А



Б

Рис. 69–7

Атеросклеротическая бляшка. (А) Прикрепление моноцита к молекуле адгезии на поврежденной клетке эндотелия. Затем моноцит мигрирует через слой эндотелия в интиму стенки артерии и преобразуется в макрофаг. Макрофаг поглощает и окисляет молекулы липопротеинов, превращаясь в пенистую клетку. Пенистые клетки выделяют вещества, которые вызывают воспаление и разрастание слоя интимы. (Б) В результате накопления макрофагов и роста интимы формируется бляшка, которая увеличивается в размерах и накапливает липиды. В итоге бляшка может закрыть просвет сосуда либо после повреждения привести к гемокоагуляции и формированию тромба [Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002]

Роль холестерина и липопротеинов в развитии атеросклероза

Увеличение концентрации липопротеинов низкой плотности. Важным фактором развития атеросклероза является повышенное содержание холестерина в липопротеинах низкой плотности. Концентрация липопротеинов низкой плотности с высоким содержанием холестерина в плазме крови увеличивается в связи с действием различных факторов, включая присутствие в пище насыщенных жирных кислот, ожирение и малоподвижный образ жизни. Потребление с пищей избыточного количества холестерина также может привести к повышению уровня липопротеинов низкой плотности в плазме крови.

Семейная гиперхолестеринемия. Это заболевание связано с врожденным, генетически обусловленным нарушением образования рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности мембран клеток. При отсутствии этих рецепторов печень не может абсорбировать липопротеины ни промежуточной, ни низкой плотности. Когда абсорбция липопротеинов становится невозможной, механизмы образования холестерина в печени резко активируются, продуцируя эндогенный холестерол, и больше не реагируют на механизм обратной связи, тормозящий образование холестерина при его избытке в плазме крови. В результате количество липопротеинов очень низкой плотности, высвобождаемых печенью в кровотоки, чрезвычайно возрастает. У пациентов с выраженной семейной гиперхолестеринемией без терапии концентрация холестерина составляет от 600 до 1000 мг/дл, т.е. в 4–6 раз выше нормы. Многие из таких людей умирают ранее 30 лет от инфаркта миокарда и других последствий атеросклероза, ассоциированных с нарушением кровообращения.

Семейная гиперхолестеринемия у гетерозигот имеет частоту 1 : 500 человек. У гомозигот это заболевание, обусловленное генетическими мутациями, обнаруживается реже: приблизительно 1 случай на 1 млн живорожденных, но протекает более тяжело.

Роль липопротеинов высокой плотности в предупреждении развития атеросклероза. О функциях липопротеинов высокой плотности известно гораздо меньше. Считают, что липопротеины высокой плотности могут абсорбировать кристаллы холестерина, которые начинают осажаться на стенке сосудов. Результаты экспериментов на животных дают основания предполагать, что липопротеины высокой плотности блокируют окислительные процессы на фоне стресса и предупреждают воспаление кровеносных сосудов. Действуют ли эти механизмы у людей, неизвестно, но статистические наблюдения указывают на то, что если количественное отношение липопротеинов высокой плотности к липопротеинам низкой плотности высокое, то вероятность развития атеросклероза у таких людей существенно снижена. Однако клинические исследования с использованием препаратов, повышающих содержание липопротеинов высокой плотности, не показали

снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Такие противоречивые данные свидетельствуют о необходимости продолжения исследований влияния липопротеинов высокой плотности на развитие атеросклероза.

Другие факторы высокого риска развития атеросклероза

У некоторых людей с нормальными уровнями холестерина и липопротеинов атеросклероз все-таки развивается. Известны следующие факторы, предрасполагающие к развитию атеросклероза: (1) *снижение физической активности и ожирение*; (2) *сахарный диабет*; (3) *гипертензия*; (4) *гиперлипидемия*; (5) *курение*.

Гипертензия повышает риск развития атеросклероза коронарных сосудов почти в 2 раза. В случае сахарного диабета риск развития заболеваний коронарных артерий повышается более чем в 2 раза. При сочетании гипертензии и сахарного диабета вероятность поражения коронарных сосудов увеличивается в 8 раз. Если человек имеет гипертензию, сахарный диабет и гиперлипидемию, риск развития атеросклероза повышается в 20 раз. Приведенные статистические наблюдения заставляют думать, что эти факторы действуют как синергисты. У многих пациентов с избыточной массой тела или ожирением, у которых сочетаются несколько факторов риска одновременно, резко повышается угроза возникновения атеросклероза, ведущего к поражениям сердца, инсультам и заболеваниям почек.

Среди молодых людей и лиц среднего возраста атеросклероз чаще отмечается у лиц мужского пола. Можно предположить, что либо мужские половые гормоны обладают атерогенным действием, либо женские половые гормоны оказывают защитный эффект.

Некоторые факторы вызывают атеросклероз за счет увеличения концентрации липопротеинов низкой плотности в плазме крови. Другие факторы, например гипертензия, ведут к атеросклерозу, вызывая повреждение эндотелия и иные изменения в тканях сосудов, что предрасполагает к отложению холестерина.

В дополнение к этому комплексу причин, обуславливающих развитие атеросклероза, экспериментальными исследованиями было установлено, что слишком *высокий уровень железа в крови* ведет к атеросклерозу, возможно, в связи с образованием в крови свободных радикалов, повреждающих стенки сосуда. Почти 25% населения земного шара имеет особые липопротеины низкой плотности, которые содержат белок *аполипопротеин (а)*, что удваивает риск атеросклероза. Точные механизмы этого атерогенного влияния еще не раскрыты.

Предупреждение атеросклероза

К самым важным методам предупреждения атеросклероза относят: (1) поддержание нормальной массы тела, физическую активность, употребление пищи, содержащей главным образом ненасыщенные жирные кислоты с низким уровнем холестерина; (2) предупреждение гипертензии за

счет соблюдения диетологических рекомендаций и физической активности, эффективного контроля кровяного давления с помощью антигипертензивных препаратов, если гипертензия уже появилась; (3) поддержание нормального уровня глюкозы в крови с помощью инсулина или других препаратов при наличии сахарного диабета; (4) отказ от курения.

Назначение лекарственных средств, снижающих уровень липидов в крови, может быть действенной мерой предупреждения развития атеросклероза. Большая часть холестерина, образующегося в печени, превращается в желчные кислоты и переводится в таком виде в двенадцатиперстную кишку. Затем свыше 90% желчных кислот реабсорбируется в конечном отделе подвздошной кишки и вновь переводится в желчь. Данный процесс многократно повторяется, поэтому любые вещества, которые связываются с желчными кислотами в желудочно-кишечном тракте и препятствуют их реабсорбции в кровеносную систему, могут вызвать снижение количества желчных кислот в крови. Это приводит к превращению большого количества холестерина в печени в желчные кислоты.

Например, употребляя с едой *отруби* (компонент зерновых культур), связывающие желчные кислоты, можно направить холестерин в печени на образование новых желчных кислот вместо использования в синтезе липопротеинов низкой плотности и образовании атеросклеротических бляшек.

Камедь также можно использовать для связывания желчных кислот в кишечнике и удаления их с каловыми массами, снижая таким образом уровень синтеза холестерина в печени.

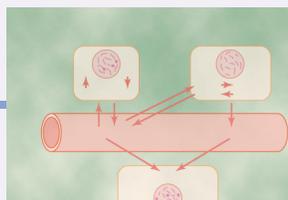
Другая группа препаратов, называемых *статинами*, обеспечивает конкурентное ингибирование фермента *гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы*, лимитирующего скорость синтеза холестерина в печени. Ингибирование приводит к снижению синтеза холестерина и повышению количества рецепторов к липопротеинам низкой плотности в печени, что обычно снижает уровень этих липопротеинов в плазме крови на 25–50%. Статины также оказывают защитное действие в отношении атеросклероза, уменьшая воспалительные процессы в стенке сосудов. Эти препараты сейчас используют для лечения пациентов с высоким уровнем холестерина в плазме крови.

В целом исследования показывают, что снижение содержания липопротеинов низкой плотности на 1 мг/дл в плазме крови приблизительно на 2% снижает смертность от заболеваний серд-

ца, связанных с атеросклерозом, поэтому соответствующие превентивные меры чрезвычайно важны.

Литература

- Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev* 92:1061, 2012.
- Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res* 114:205, 2014.
- Frayn KN. Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis. *Acta Physiol (Oxf)* 199:509, 2010.
- Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol Rev* 90:367, 2010.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:431, 2009.
- Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G1, 2007.
- Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 1841:919, 2014.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868, 2002.
- Mansbach CM 2nd, Gorelick F. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2008.
- Mineo C, Shaul PW. Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ Res* 111:1079, 2012.
- Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* 60:1500, 2010.
- Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature* 510:76, 2014.
- Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 510:84, 2014.
- Randolph GJ, Miller NE. Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. *J Clin Invest* 124:929, 2014.
- Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. *Circulation* 128:1256, 2013.
- Rye KA, Barter PJ. Regulation of high-density lipoprotein metabolism. *Circ Res* 114:143, 2014.
- Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 63:1935, 2014.
- Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303:E1397, 2012.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93:359, 2013.
- Viscarra JA, Ortiz RM. Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism* 62:889, 2013.



Метаболизм белков

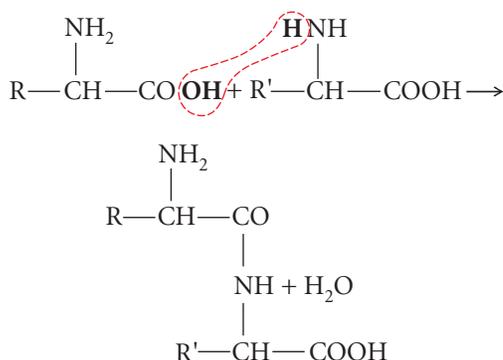
Почти 75% плотных компонентов тела состоят из разных белков: структурных белков, ферментов, нуклеопротеинов, белков, транспортирующих кислород, белков, обеспечивающих сокращение мышц, и многих других видов белков, выполняющих специфические внутриклеточные и внеклеточные функции в организме.

Информация об основных химических свойствах и функциях белков столь обширна, что образует крупный раздел предмета биохимии. В данной главе обсудим некоторые аспекты обмена белка, необходимые для понимания физиологии человека.

АМИНОКИСЛОТЫ КАК ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ БЕЛКОВ

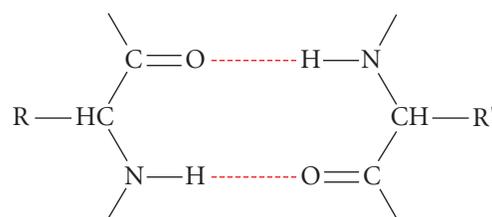
Белки состоят из аминокислот, 20 из них представлены в значительных количествах. На **рис. 70–1** приведены химические формулы этих аминокислот, демонстрирующие, что все они имеют две общие черты: у каждой аминокислоты есть карбоксильная группа (–COOH) и аминогруппа (–NH₂).

Пептидные связи и пептидные цепочки. Аминокислоты в белках объединяются в длинные цепочки за счет *пептидных связей*. Химическую природу этих связей раскрывает следующая реакция:



В этой реакции азот аминогруппы связывается с углеродом карбоксильной группы другой аминокислоты. Из аминогруппы выделяется ион водорода (H⁺), из карбоксильной группы — гидроксильный ион (HCO₃⁻). Затем они объединяются, образуя молекулу воды. После образования пептидных связей аминогруппа и карбоксильная группа остаются на противоположных концах более длинной молекулы. Каждая из этих химических групп может связываться с дополнительной аминокислотой с образованием *пептидной цепочки*. Некоторые крупные молекулы белка включают тысячи аминокислот, даже в самых маленьких молекулах белка содержится более 20 аминокислот. В среднем молекула белка состоит из 400 аминокислот.

Другие связи в молекуле белка. Некоторые молекулы белка состоят из нескольких пептидных цепочек. Цепочки соединены между собой другими, чаще всего водородными, связями между CO и NH следующим образом:



Многие пептидные цепочки перекручиваются, образуя спираль, или приобретают иную форму благодаря водородным связям между последовательными звеньями пептидных цепочек либо иными силами, обуславливающим это взаимодействие.

ТРАНСПОРТ И ХРАНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Аминокислоты в крови

Нормальная концентрация аминокислот в крови варьирует от 35 до 65 мг/дл. Это соответствует в среднем 2 мг/дл для каждой из 20 аминокислот,

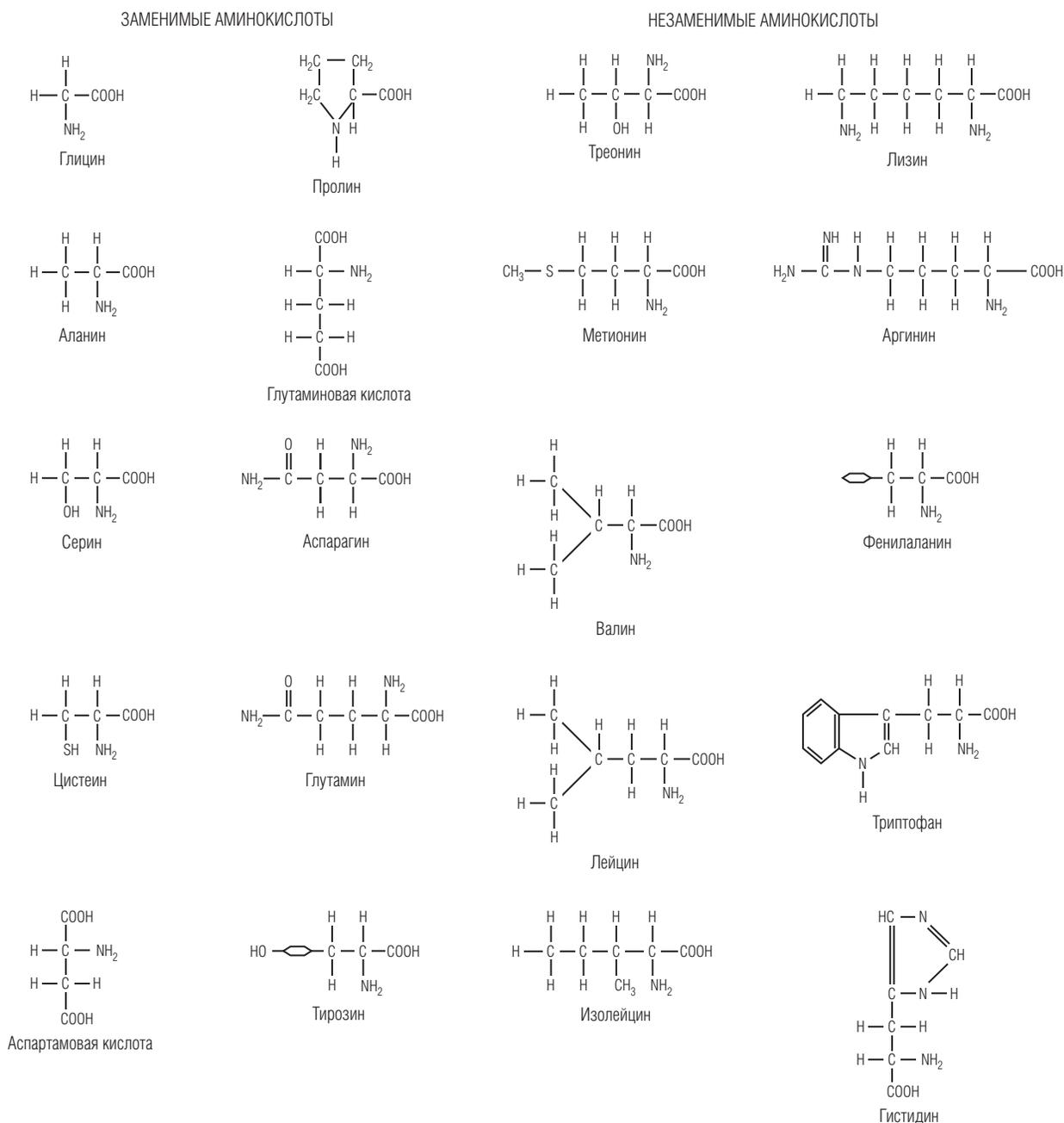


Рис. 70–1

Заменимые и незаменимые аминокислоты

хотя некоторые из них присутствуют в крови в существенно больших количествах, чем другие. В связи с тем что аминокислоты — относительно сильные кислоты, они присутствуют в крови главным образом в ионизированном состоянии в результате отсоединения от аминогруппы одного атома водорода. Количество отрицательно заряженных ионов в крови составляет 2–3 мэкв. Аминокислотный состав крови в ряде случаев зависит от типа белка, поступившего с пищей, но окончательная концентрация конкретных аминокислот регулируется их избирательным синтезом в различных клетках.

Аминокислоты, всасываемые из желудочно-кишечного тракта. Продукты переваривания и всасывания белков в желудочно-кишечном тракте представлены в основном аминокислотами. Очень редко полипептиды и целые молекулы белка поступают из желудочно-кишечного тракта в кровь. Сразу после приема пищи концентрация аминокислот в крови повышается, однако в норме увеличение составляет всего несколько миллиграммов на децилитр, что объясняется следующим: (1) для переваривания и всасывания аминокислот нужно 2–3 час, поэтому сразу после еды может всасываться из кишечника только небольшое коли-

чество аминокислот; (2) после появления в крови избытка аминокислот они абсорбируются в течение 5–10 мин всеми клетками организма, особенно клетками печени. В силу этого практически никогда в крови не создается избыточно высокой концентрации аминокислот, т.е. они не накапливаются в плазме крови или тканевой жидкости. Более того, скорость кругооборота аминокислот так высока, что основная масса белка может переноситься из одной части организма в другую в виде аминокислот в течение 1 час.

Активный транспорт аминокислот в клетки. Молекулы аминокислот слишком велики для того, чтобы с легкостью диффундировать через поры в клеточных мембранах. Аминокислоты перемещаются через клеточную мембрану внутрь клетки и из нее только путем облегченной диффузии или с помощью механизма активного транспорта. Природа транспортных механизмов изучена слабо, но о некоторых из них говорилось в [главе 4](#).

Почечный порог реабсорбции аминокислот. В почках различные аминокислоты могут *реабсорбироваться* эпителием проксимальных канальцев с помощью механизма вторично активного транспорта, который извлекает их из гломерулярного фильтрата и возвращает обратно в кровь, если они смогли профильтроваться в почечные канальцы через мембраны гломерулярного аппарата. Однако существование механизма активного транспорта в канальцевом аппарате предопределяет наличие предела скорости, с которой может транспортироваться каждый вид аминокислот. В связи с этим, когда концентрация какой-либо аминокислоты становится слишком высокой в плазме и гломерулярном фильтрате, избыток аминокислоты, который не в состоянии реабсорбировать механизм активного транспорта, теряется с мочой.

Запасание аминокислот в виде белков в клетках

Практически сразу после поступления в клетки тканей аминокислоты связываются друг с другом пептидными связями благодаря непосредственному влиянию *матричной РНК* и рибосомных систем и образуют белки, поэтому концентрация свободных аминокислот в большинстве клеток низкая. Кроме того, свободные аминокислоты никогда не запасаются в клетках, их хранение возможно только в виде белков. Однако многие из внутриклеточных белков могут быстро превращаться в аминокислоты под влиянием внутриклеточных лизосомальных пищеварительных ферментов. Появляющиеся при этом аминокислоты поступают в кровь. Исключением являются белки, присутствующие в ядре клетки и на хромосомах, и некоторые структурные белки (например, белки коллагеновых волокон и сократительные белки мышц). Данные белки не подвергаются в клетках ферментативному расщеплению с последующим выходом аминокислот.

Некоторые ткани участвуют в запасании аминокислот в большей степени, чем другие. Например, печень — крупный орган, который имеет особые системы для преобразования аминокис-

лот и который может запасать большие количества быстрообмениваемых белков. Это также свойственно, хотя и в меньшей степени, почкам и слизистой кишечника.

Высвобождение аминокислот из клеток как способ регуляции концентрации аминокислот в плазме. В случаях падения концентрации аминокислот в плазме крови до слишком низкого уровня необходимые аминокислоты могут транспортироваться из клеток для восполнения дефицита. Таким образом, концентрация аминокислот в плазме крови поддерживается на постоянном уровне. Следует отметить, что некоторые гормоны, секретируемые железами внутренней секреции, способны смещать равновесие между белками тканей и циркулирующими в крови аминокислотами. Так, гормон роста и инсулин увеличивают образование белков в тканях, в то время как глюкокортикоиды коры надпочечника повышают концентрацию аминокислот в плазме крови.

Динамическое равновесие между белками различных частей тела. Вследствие того что внутриклеточные белки в печени (а также в других тканях, но в несколько меньшей степени) могут быстро синтезироваться из аминокислот плазмы крови и столь же быстро распадаться до возвращающихся в плазму аминокислот, практически во всех клетках организма поддерживаются постоянный обмен и равновесие между аминокислотами плазмы крови и мобильными белками.

Например, если возникает потребность в белках в какой-то конкретной ткани, она может синтезировать белки из аминокислот крови. В свою очередь, белки плазмы крови восполняются за счет распада белков в других клетках организма, особенно белков печени. Это особенно заметно на примере синтеза белков злокачественными клетками. Данные клетки потребляют аминокислоты в огромных количествах, что приводит к заметному опустошению белковых компонентов в других клетках.

Верхний предел запасания белков. Каждый конкретный вид клеток характеризуется собственным верхним пределом количества запасаемого белка. После того как все клетки достигнут своего предела возможностей запасания белка, избыток аминокислот, циркулирующих в крови, подвергается распаду до каких-то иных веществ или используется на энергетические нужды либо превращается в жиры и гликоген и запасается в этой форме.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Белки плазмы крови подразделяют на три большие группы: *альбумин*, *глобулины* и *фибриноген*.

Основной функцией *альбумина* является создание *коллоидно-осмотического давления* плазмы крови, которое препятствует потерям плазмы в капиллярах ([см. главу 16](#)).

Глобулины обеспечивают *ферментные функции плазмы* и, что не менее важно, отвечают за врожденный и приобретенный *иммунитет* ([см. главу 35](#)).

Фибриноген во время свертывания крови полимеризуется в длинные нити фибрина, в результате образуется *кровенная сгусток*, помогающий восстановить герметичность системы кровообращения (см. главу 37).

Образование белков плазмы крови. Практически весь альбумин и фибриноген плазмы крови, а также 50–80% глобулинов образуются в печени. Остальные глобулины образуются в лимфоидной ткани. В большинстве своем это γ -глобулины, представляющие собой антитела иммунной системы.

Скорость образования белков в печени чрезвычайно высока — более 30 г/сут. Некоторые заболевания приводят к быстрому снижению количества белков в плазме крови. Например, тяжелые ожоги, сопровождающиеся разрушением большой площади поверхности кожи, могут вызвать ежедневную потерю нескольких литров плазмы через разрушенную поверхность. Высокая скорость образования белков плазмы крови печенью в состоянии предупредить в таких случаях летальный исход. Иногда тяжелые заболевания почек приводят к ежедневным потерям более 20 г белков плазмы крови с мочой на протяжении многих месяцев, и в течение всего этого времени печень оказывается в состоянии восполнять утрачиваемый белок, продуцируя необходимое его количество.

При *циррозе* печени в ее паренхиме разрастается соединительная ткань. Это сопровождается снижением синтеза белков и коллоидно-осмотического давления плазмы крови и развитием генерализованных отеков (см. главу 25).

Белки плазмы крови как источник аминокислот для тканей. Если белковые компоненты тканей оказываются израсходованными, белки плазмы крови могут послужить источником для быстрого их восстановления. Путем пиноцитоза белки плазмы крови могут целиком поглощаться клетками макрофагами. Попав в данные клетки, белки расщепляются до аминокислот, которые затем вновь поступают в кровь и используются всеми клетками для образования белков там, где это необходимо. Таким способом белки плазмы крови используются в качестве источника быстрого поступления белка, содержащего аминокислоты, готовые для использования в тканях, нуждающихся в белке.

Динамическое равновесие между белками плазмы и белками тканей. Между белками плазмы, аминокислотами плазмы и белками тканей существует постоянное равновесие (рис. 70–2). В исследованиях с использованием радиоактивно меченных атомов было установлено, что в норме ежедневно синтезируется и распадается около 400 г белка. Это доказывает наличие постоянного обмена аминокислот и демонстрирует правило взаимобмена аминокислотами среди различных белков организма. Даже во время голодания или тяжелых истощающих заболеваний отношение общего количества белков тканей к общему количеству белков плазмы в организме остается относительно постоянным, составляя приблизительно 33 : 1.

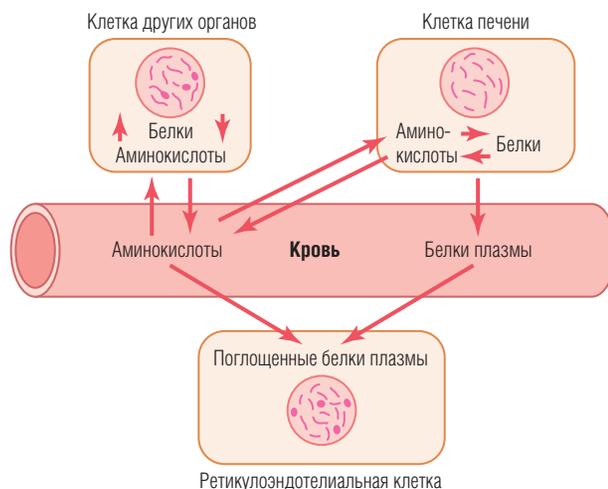


Рис. 70–2

Динамическое равновесие между белками тканей, белками плазмы и аминокислотами плазмы

Благодаря динамическому равновесию между белками плазмы и белками тканей эффективным способом лечения дефицита белка в организме может быть внутривенное введение белков плазмы крови. Через несколько дней, а иногда и часов, аминокислоты введенных белков распределяются среди клеток организма для образования новых белков там, где это необходимо.

Заменимые и незаменимые аминокислоты. Десять аминокислот, в норме присутствующих в белках животного происхождения, могут быть синтезированы в клетках, в то время как другие десять не синтезируются или синтезируются в слишком малых количествах, не обеспечивающих потребности организма. Аминокислоты, которые не синтезируются в организме, называют *незаменимыми аминокислотами*. Этот термин не означает, что другие аминокислоты не нужны для образования белка, а лишь подчеркивает, что незаменимые аминокислоты должны *обязательно присутствовать в составе продуктов*, входящих в пищевой рацион.

Синтез заменимых аминокислот зависит от образования соответствующих α -кетокислот, которые являются их предшественниками. Например, *пировиноградная кислота*, которая в большом количестве образуется при гликолитическом расщеплении глюкозы, является кетокислотой — предшественницей аминокислоты *аланина*.

Далее посредством *трансаминирования* аминокислоты передаются α -кетокислоте, а кислород кетокислоты — донору аминокислоты. Эта реакция показана на рис. 70–3. Обратите внимание, что аминокислоты передаются пировиноградной кислоте от родственного аминокислотам соединения — *глутамин*. Он в большом количестве присутствует в тканях, и одна из его основных функций — быть депо аминокислот. Источником аминокислот помимо глутамин могут быть *аспарагин, глутаминовая кислота, аспартамовая кислота*.

Глюконеогенез и кетогенез. Конечные продукты, образующиеся при дезаминировании аминокислот, подобны веществам, обычно используемым клетками печени для синтеза глюкозы или жирных кислот. Например, дезаминированный аланин представляет собой пировиноградную кислоту, которая может превращаться в глюкозу или гликоген. Существует иной путь: превращение в ацетил-КоА, который затем может полимеризоваться в жирные кислоты. Так, 2 молекулы ацетил-КоА, объединяясь, образуют ацетоуксусную кислоту, являющуюся одним из кетонных тел (см. главу 69). Превращение аминокислот в глюкозу или гликоген называют *глюконеогенезом*, а превращение в кетокислоты или жирные кислоты — *кетогенезом*. Из 20 аминокислот 18 имеют химическую структуру, позволяющую им превращаться в глюкозу, а 19 могут превращаться в жирные кислоты.

Обязательная потеря белка

При отсутствии белков в пище некоторое количество (около 20–30 г/сут) собственных белков организма распадается до аминокислот и подвергается дезаминированию и окислению. Это количество называют *обязательной потерей белка*. Чтобы предупредить такую потерю белка в организме, нужно ежедневно употреблять в пищу не менее 20–30 г белка (количество зависит от разных факторов, например массы мышц, физической активности, возраста). Надежную гарантию от потерь такого рода дает ежедневное употребление в пищу 60–75 г белка.

Соотношение различных аминокислот в белках, входящих в пищевой рацион, должно быть приблизительно таким, как их соотношение в белках тканей организма, чтобы аминокислоты использовались для образования новых белков практически полностью. Если хотя бы одна аминокислота не присутствует в нужной концентрации, то перестают использоваться организмом и все другие, т.к. клетки либо полностью синтезируют молекулу белка, либо не синтезируют ее совсем (см. главу 3). Неиспользованные аминокислоты подвергаются дезаминированию и окислению. Белки, в которых соотношение аминокислот отличается от усредненной молекулы белка человека, называют *неполноценными*. Такие белки менее пригодны в качестве питательных веществ, чем полноценные.

Влияние голодания на распад белков. Ежедневные потери белка составляют 20–30 г. Для энергетических целей в организме используются только углеводы и жиры (пока они есть). Однако после нескольких недель полного голодания, когда запасы углеводов и жиров истощаются, аминокислоты, присутствующие в крови, быстро дезаминируются и окисляются для получения энергии. С этого момента начинается быстрый распад белков (более 125 г/сут), в результате резко ухудшается функционирование клеток.

Поскольку в качестве источников энергии используются в основном не белки, а углеводы и жиры, можно говорить об их *сберегающей роли* по отношению к белкам.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА БЕЛКА

Гормон роста стимулирует синтез белков в клетках. Гормон роста вызывает увеличение количества белков в тканях. Точный механизм этого влияния не известен, но предполагают, что он опосредован в основном: (1) увеличением транспорта аминокислот через клеточные мембраны; (2) ускорением процессов транскрипции ДНК и трансляции РНК, приводящим к синтезу белка; (3) снижением окисления белков.

Инсулин необходим для синтеза белка. Полное отсутствие инсулина снижает синтез белка практически до нуля. Показано, что инсулин ускоряет транспорт некоторых аминокислот в клетки, что может быть стимулом для синтеза белка. Кроме того, инсулин уменьшает распад белка в тканях и увеличивает количество глюкозы в клетках, что приводит к снижению использования аминокислот на энергетические нужды.

Глюкокортикоиды увеличивают распад большинства тканевых белков. Глюкокортикоиды, которые секретует кора надпочечников, снижают количество белка в большинстве тканей при одновременном увеличении концентрации аминокислот в плазме и увеличении количества *белков как в печени, так и в плазме крови*. Это дает основание предполагать, что глюкокортикоиды повышают скорость распада внепеченочных белков, увеличивая таким образом количество аминокислот в жидких средах организма. В результате печень может синтезировать больше белка внутри гепатоцитов и, соответственно, увеличивать количество белков плазмы крови.

Тестостерон увеличивает накопление белков в тканях. Тестостерон (мужской половой гормон) увеличивает накопление белков, особенно мышечных сократительных белков, на 30–50%. Механизм такого влияния не известен, но он отличается от влияния гормона роста: гормон роста вызывает продолжительный рост тканей почти независимо от их типа и местоположения, в то время как тестостерон в течение всего нескольких месяцев стимулирует увеличение мышечной массы и в гораздо меньшей степени — количества белков в других тканях. Как только мышцы и другие белковые компоненты тканей достигают максимальной возможной величины, дальнейшее накопление белка прекращается, несмотря на продолжающееся введение тестостерона.

Эстрогены. Эстрогены (женские половые гормоны) также вызывают накопление белка в тканях, однако их влияние по сравнению с влиянием тестостерона выражено незначительно.

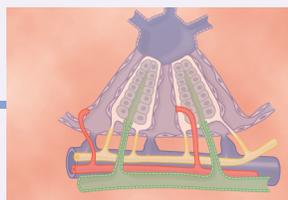
Тироксин. Тироксин, увеличивая скорость обменных процессов во всех клетках организма, опосредованно влияет на метаболизм белка. В случае дефицита углеводов и жиров, которые могли бы обеспечить энергетические потребности организма, тироксин вызывает быстрый распад белков и их использование в качестве источника энергии. Напротив, при наличии адекватного количества углеводов и жиров на фоне избытка аминокислот во внеклеточной жидкости

тироксин может даже увеличивать скорость синтеза белков.

У детей дефицит тироксина заметно замедляет рост в связи с прекращением синтеза белка. Можно предположить, что тироксин в целом не обладает специфическим влиянием на метаболизм белка, но вызывает общие стимулирующие эффекты применительно к скорости как катаболических, так и анаболических процессов.

Литература

- Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- Deutz NE, Wolfe RR. Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? *Clin Nutr* 32:309, 2013.
- Deves R, Boyd CA. Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. *Physiol Rev* 78:487, 1998.
- Dodd KM, Tee AR. Leucine and mTORC1: a complex relationship. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302:E1329, 2012.
- Finn PF, Dice JF. Proteolytic and lipolytic responses to starvation. *Nutrition* 22:830, 2006.
- Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL. Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. *J Appl Physiol* 110:834, 2011.
- Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 83:183, 2003.
- Phillips SM. Considerations for protein supplementation in warfighters. *J Nutr* 143:1838S, 2013.
- Schakman O, Kalista S, Barbé C, et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 45:2163, 2013.
- Tavernarakis N. Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? *Trends Cell Biol* 18:228, 2008.
- Taylor PM. Role of amino acid transporters in amino acid sensing. *Am J Clin Nutr* 99:223S, 2014.
- Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev* 93:1621, 2013.
- Wolfe RR, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr* 27:675, 2008.



Печень как орган

Печень как самостоятельный орган выполняет разнообразные функции, которые часто взаимосвязаны. Это особенно заметно при заболеваниях печени, которые сопровождаются нарушениями многих функций организма. Цель этой главы — дать общее представление об основных функциях печени, включая: (1) фильтрацию и депонирование крови; (2) метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов и чужеродных веществ; (3) образование желчи; (4) депонирование витаминов и железа; (5) образование факторов свертывания крови.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Печень является самым крупным органом. Ее масса составляет около 2% общей массы тела, или 1,5 кг у взрослого человека. Основной функциональной единицей печени является *печеночная долька*, представляющая собой структуру цилиндрической формы, длиной несколько миллиметров. Диаметр дольки варьирует от 0,8 до 2 мм. Печень человека состоит из 50 000–100 000 долек.

Печеночные дольки (**рис. 71–1**) располагаются вокруг *центральной вены*, открывающейся в печеночную вену, которая, в свою очередь, впадает в полую вену. Печеночная долька состоит из многочисленных *печеночных пластинок* (см. **рис. 71–1**), которые радиально отходят от центральной вены напоподобие спиц в колесе. Каждая пластинка состоит из двух рядов клеток печени — *гепатоцитов*. Между ними располагается *желчный каналец*, который опорожняется в *желчный проток*, лежащий в фиброзной перегородке, разделяющей соседние печеночные дольки.

В перегородке идут мелкие *портальные венулы*, получающие кровь главным образом от желудочно-кишечного тракта, которая потом оттекает по воротной вене. Отсюда кровь течет в плоские ветвящиеся *печеночные синусоиды* (или *печеночные капилляры*), которые локализируются между печеночными пластинками, а затем по-

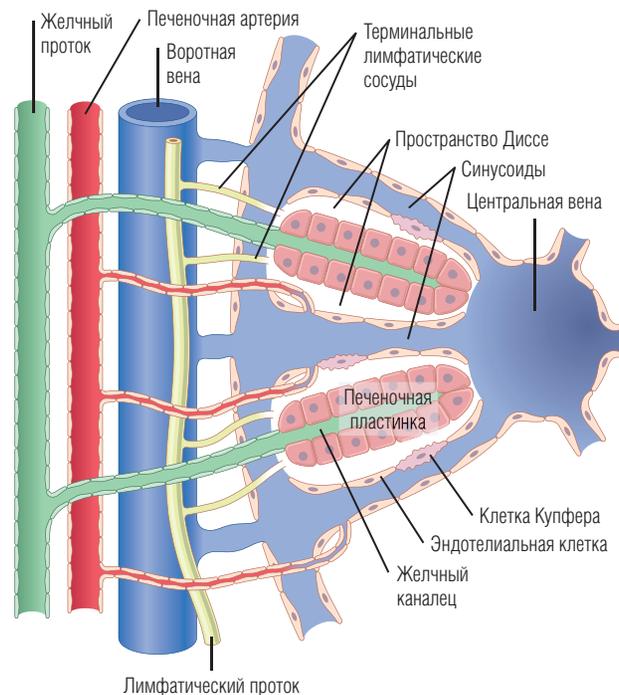


Рис. 71–1

Основные структуры печеночной дольки. Показаны печеночные пластинки, кровеносные сосуды, система желчных протоков, лимфатическая система, состоящая из пространства Диссе и терминальных лимфатических сосудов [Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ. *Circulatory Physiology. Vol 2: Dynamics and Control of the Body Fluids.* Philadelphia: WB Saunders, 1975]

ступает в центральную вену. Таким образом, клетки печени длительно контактируют с кровью, оттекающей по воротной вене.

В междольковых перегородках проходят *печеночные артериолы*. Эти артериолы обеспечивают артериальной кровью ткани перегородки между соседними дольками. Многие мелкие артериолы несут кровь непосредственно в печеночные синусоиды, при этом наиболее частым вариантом

является их впадение в печеночные синусоиды в области, расположенной на 1/3 расстояния от междольковой перегородки до центральной вены (см. рис. 71–1).

Помимо клеток печени, между двумя печеночными синусоидами расположены: (1) *эндотелиальные клетки*; (2) *клетки Купфера* (также называемые *ретикулоэндотелиальными клетками*), которые являются крупными макрофагами, постоянно присутствующими на границе между печеночными синусоидами и способными фагоцитировать бактерии и прочие чужеродные вещества в крови печеночных синусоидов.

Эндотелий печеночных синусоидов снабжен чрезвычайно большими порами, диаметр некоторых из них равен 1 мкм. За этим слоем, располагаясь между ним и клетками печени, есть узкие пространства, названные *пространствами Диссе* (или *перисинусоидальными пространствами*). Миллионы пространств Диссе связаны с лимфатическими сосудами в межлобулярных перегородках, поэтому избыток жидкости в этих пространствах имеет возможность перемещаться в лимфатическую систему. В связи с наличием крупных пор в эндотелии печеночных синусоидов вещества из плазмы легко проникают в пространства Диссе, и большая часть белков плазмы легко диффундирует в эти пространства.

СОСУДИСТАЯ И ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ

Функция сосудистой системы печени подробно обсуждалась в [главе 15](#) в связи с воротной веной и кратко может быть представлена следующим образом.

Кровоток через печень по воротной вене и печеночной артерии

Печень характеризуется высоким кровотоком и низким сопротивлением сосудов. Ежеминутно около 1050 мл крови поступает из воротной вены в печеночные синусоиды. Кроме того, около 300 мл крови поступает в них из печеночной артерии. Суммарный кровоток составляет приблизительно 1350 мл/мин. Это количество крови приближается к 27% сердечного выброса в покое.

Давление в воротной вене на входе в печень составляет приблизительно 9 мм рт. ст. Давление же в печеночной вене, впадающей в полую вену, в норме близко к 0 мм рт. ст. Такая маленькая разница давлений указывает на то, что сопротивление кровотоку в печеночных синусоидах в норме очень невелико, особенно если иметь в виду, что через эти сосуды проходит 1350 мл крови каждую минуту.

Цирроз печени значительно увеличивает сопротивление кровотоку. Клетки паренхимы печени при повреждении замещаются фиброзной тканью, что со временем уменьшает пространство вокруг сосудов, приводя к резкому уменьшению кровотока из воротной вены через печень. Это состояние известно как *цирроз печени*. Чаще всего заболевание является результатом хронического алкоголизма или накопления в печени избытка жиров

с последующим воспалением — *неалкогольного стеатогепатита*. Менее тяжелая форма заболевания, называемая *неалкогольной жировой болезнью печени*, — наиболее частый вариант поражения печени у людей во многих развитых странах, включая США. Зачастую это заболевание сопутствует ожирению и сахарному диабету II типа. Цирроз печени может быть следствием вирусной инфекции, в частности вирусного гепатита, обструкции желчных протоков или развития в них инфекционных процессов, а также результатом отравления некоторыми ядами, например тетрахлорметаном.

Портальная система иногда блокируется тромбом в воротной вене или ее крупной ветви. При внезапной блокаде воротной вены поступление крови из сосудов кишечника и селезенки в систему кровообращения, обычно осуществляющееся через печень, резко падает, что приводит к *портальной гипертензии* и увеличению давления в капиллярах кишечной стенки на 15–20 мм рт. ст. выше нормы. В таких ситуациях больные часто умирают в течение нескольких часов вследствие чрезвычайно большой потери жидкости из капилляров в связи с ее выходом в просвет кишечника.

Печень как депо крови

В связи с тем что печень является растяжимым органом, в ее сосудах может накапливаться очень большое количество крови. Объем присутствующей в печени крови, включая кровь в печеночных венах и печеночных синусоидах, составляет 450 мл, или почти 10% общего количества крови в организме. В случаях высокого давления крови в правом предсердии и затруднения венозного возврата, приводящего к повышению давления в печени, она растягивается, что дает возможность дополнительно вместить от 0,5 до 1 л крови в печеночных венах и синусоидах. Такое депонирование крови чаще всего наблюдается при хронической сердечной недостаточности (см. [главу 22](#)). Таким образом, печень как растяжимый орган с хорошо развитой венозной системой может служить депо крови при увеличении объема крови. Печень депонирует кровь и обеспечивает поступление дополнительного объема крови в системный кровоток в случаях потери крови.

Лимфообращение в печени

В связи с тем что поры печеночных синусоидов высокопроницаемы (в сравнении с проницаемостью капилляров в других тканях) и обеспечивают прохождение не только жидкостей, но даже белков в пространства Диссе, лимфа, оттекающая от печени, содержит белки, концентрация которых составляет около 6 г/дл, что немного меньше концентрации белков в плазме крови. Кроме того, чрезвычайно высокая проницаемость эндотелия печеночных синусоидов способствует образованию большого количества лимфы. В итоге почти 50% лимфы, образующейся в организме в условиях покоя, формируется в печени.

Высокое давление в сосудах печени может быть причиной трансудации жидкости в брюшную полость из пе-

чени и капилляров портальной системы. Если давление в венах печени превышает нормальные значения всего на 3–7 мм рт. ст., это может стать причиной выхода в лимфатические сосуды печени значительного количества жидкости и транссудации ее непосредственно через наружную поверхность капсулы печени в брюшную полость. Эта жидкость по составу почти ничем не отличается от плазмы крови, кроме того что содержит белка на 80–90% больше, чем плазма. Если давление в поллой вене составляет 10–15 мм рт. ст., лимфоотток в печени возрастает почти в 20 раз относительно нормы, и «пропотевание» жидкости через наружную поверхность печени может стать настолько большим, что приведет к появлению в брюшной полости свободной жидкости (*асцит*). Блокада кровотока по портальной системе через печень становится причиной высокого давления в капиллярах портальной системы, включая сосуды желудочно-кишечного тракта, с развитием отека кишечной стенки и последующей транссудацией жидкости через серозную оболочку кишечника в брюшную полость, что также может привести к асциту.

Регенерация печени

Печень способна к *регенерации* (самовосстановлению) после утраты значительной массы ткани как в результате частичной гепатэктомии, так и в случае острого повреждения печени при услоьии, что повреждение не сочетается с вирусной инфекцией или воспалением. Частичная гепатэктомия, при которой удаляют до 70% печени, приводит к увеличению оставшейся доли и восстановлению исходных размеров печени. У крыс такая регенерация происходит с большой скоростью — в течение 5–7 сут. На протяжении процесса регенерации печени гепатоциты побуждаются к одно- или двукратному делению, и только после достижения исходных размеров и объема печени возвращаются в исходное спокойное состояние.

Управление процессом быстрой регенерации печени еще плохо изучено, однако известно, что наиболее важным фактором, вызывающим рост и деление клеток печени, является *фактор роста гепатоцитов*. Фактор роста гепатоцитов продуцируется мезенхимальными клетками печени и некоторых других тканей, но не гепатоцитами. Уровень фактора роста гепатоцитов в крови увеличивается более чем в 20 раз после частичной гепатэктомии, причем митотическое деление клеток обнаруживается только в печени. Это дает основание предполагать, что фактор роста гепатоцитов активируется лишь в случае повреждения печени. В стимуляцию регенерации печени также могут вовлекаться и другие факторы роста, особенно *эпидермальный фактор роста* и *цитокины (фактор некроза опухоли и интерлейкин б)*.

После того как печень возвращается к исходным размерам, процессы клеточного деления в ней заканчиваются. И вновь можно только предполагать, какие факторы вовлекаются в процессы торможения регенерации. Скорее всего, мощным ингибитором пролиферации клеток печени

является секретируемый ими *трансформирующий фактор роста β*.

Как показывают результаты физиологических экспериментов, регуляция роста печени тесно связана с еще неизвестным сигналом, имеющим отношение к регуляции размеров тела и устанавливающим соотношение массы печени и массы тела, поддерживая его на оптимальном для метаболических функций уровне. Однако заболевания печени, сопряженные с фиброзными изменениями, воспалением или вирусной инфекцией, не сопровождаются регенеративными процессами, поскольку они на этом фоне оказываются подавленными, и функции печени нарушаются.

Участие системы печеночных макрофагов в очищении крови

Кровь, оттекающая от кишечника, несет множество бактерий. Пробы крови, взятой из воротной вены перед ее вхождением в печень, при культивировании почти всегда дают рост колоний кишечной флоры, в то время как с кровью, взятой из системного кровотока, такое не происходит.

Фотографии, полученные с помощью специальной техники смещения кадров, демонстрируют действие *клеток Купфера* (крупных макрофагов в печеночных синусоидах), которые путем фагоцитоза очищают кровь по мере ее прохождения по сосудам печени. Бактерия, контактируя с клеткой Купфера, менее чем через 0,01 сек попадает внутрь клетки и пребывает там до тех пор, пока не будет переварена. Вероятно, только менее 1% бактерий, попавших в портальную систему из кишечника, минуют печень и попадают в системный кровоток.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Печень представляет собой большую, химически активную совокупность клеток с высокой интенсивностью метаболизма. Печень перераспределяет субстраты и энергию между метаболическими системами, обеспечивает синтез и превращение многих веществ, которые транспортируются потом в другие области тела и выполняют метаболические функции. В данном учебнике рассмотрены только такие метаболические функции печени, которые особенно важны для понимания общей физиологии организма.

Метаболизм углеводов

В обмене углеводов (*см. главу 68*) печень выполняет следующие функции.

1. Депо гликогена.
2. Превращение галактозы и фруктозы в глюкозу.
3. Глюконеогенез.
4. Образование многих химических соединений из промежуточных продуктов метаболизма углеводов.

Печень особенно необходима для поддержания нормальной концентрации глюкозы в крови. Запасание гликогена позволяет печени извлекать избыток глюкозы из крови, сохранять его и затем возвращать обратно в кровь, когда концентрация глюкозы в крови становится слишком низ-

кой. Эту функцию печени можно назвать *буферной функцией по отношению к глюкозе*. У людей со сниженной функцией печени концентрация глюкозы в крови после приема пищи, богатой углеводами, может в 2–3 раза превышать такую у людей с нормальной функцией печени.

Глюконеогенез, осуществляющийся в печени, также важен для поддержания нормальной концентрации глюкозы в крови, т.к. глюконеогенез наблюдается в существенной степени только при снижении уровня глюкозы в крови ниже нормальных показателей. В таких случаях большие количества аминокислот и глицерола, получаемого из триглицеридов, превращаются в глюкозу, помогая поддерживать относительно нормальную концентрацию глюкозы в крови.

Метаболизм жиров

Метаболизм жиров (см. главу 69) осуществляется в большинстве клеток организма, но некоторые процессы совершаются только в печени.

1. Окисление жирных кислот для обеспечения энергией других функций организма.
2. Синтез холестерина, фосфолипидов и большинства липопротеинов.
3. Синтез жиров из белков и углеводов.

Для получения энергии из нейтральных жиров триглицериды прежде всего должны расщепиться до глицерола и жирных кислот. Затем жирные кислоты расщепляются путем β -окисления на двууглеродные ацетильные фрагменты, которые образуют *ацетилкоэнзим А* (ацетил-КоА).

Ацетил-КоА может вступать в цикл Кребса и окисляться, высвобождая огромное количество энергии. β -Окисление может происходить во всех клетках, но особенно быстро осуществляется в клетках печени. Сама печень не может использовать все количество ацетил-КоА. Объединение двух молекул ацетил-КоА приводит к образованию *ацетоуксусной кислоты*, обладающей высоким коэффициентом растворимости и способной выходить из клеток печени во внеклеточное пространство. Отсюда кислота транспортируется во все области тела и может абсорбироваться другими тканями. В тканях эта кислота претерпевает обратное превращение в ацетил-КоА и окисляется обычным способом. Таким образом, печень отвечает за основную часть метаболизма жиров.

Около 80% холестерина, синтезируемого в печени, превращается в желчные кислоты, которые выделяются с желчью. Оставшаяся часть холестерина транспортируется в виде липопротеинов и переносится током крови ко всем клеткам организма. Фосфолипиды также синтезируются в печени и транспортируются главным образом в виде липопротеинов. Холестерол и фосфолипиды используются клетками для образования клеточных мембран, внутриклеточных структур и многочисленных химических веществ, которые нужны клеткам для выполнения своих функций.

Почти все жиры, синтезируемые из углеводов и белков, образуются в печени. После этого они транспортируются в виде липопротеинов в жировую ткань, где и хранятся.

Метаболизм белков

Без участия печени в метаболизме белка организм может обходиться несколько дней, затем наступает летальный исход. К наиболее важным функциям печени в метаболизме белка относят следующие (см. главу 70).

1. Дезаминирование аминокислот.
2. Образование мочевины с целью удаления аммиака из жидких сред организма.
3. Образование белков плазмы крови.
4. Взаимное превращение различных аминокислот и синтез из аминокислот других соединений.

Предварительное дезаминирование аминокислот необходимо для их использования при получении энергии и преобразования в углеводы и жиры. В небольших количествах дезаминирование осуществляется и в других тканях, особенно в почках, но по значимости эти процессы несопоставимы с дезаминированием аминокислот в печени.

Образование мочевины из аммиака в печени помогает его удалению из жидких сред организма. Большое количество аммиака образуется в процессе дезаминирования аминокислот, дополнительное его количество постоянно образуется бактериями в кишечнике и абсорбируется в кровь. В связи с этим если в печени мочевины не образуется, то концентрация аммиака в плазме крови начинает быстро нарастать, что приводит к *печеночной коме* и смерти. Даже в случае резкого снижения кровотока через печень, что иногда происходит из-за формирования шунта между воротной и поллой венами, содержание аммиака в крови резко повышается с созданием условий для токсикоза.

90% белков плазмы крови образуются клетками печени. 10% составляют γ -глобулины, которые представляют собой антитела, образуемые в основном плазматическими клетками лимфоидной ткани. Максимальная скорость синтеза белков печенью составляет 15–50 г/сут, поэтому, если организм теряет около 50% белков плазмы крови, их количество может быть восстановлено в течение 1–2 нед.

Следует учитывать, что уменьшение количества белков плазмы крови является причиной быстрого митотического деления гепатоцитов и увеличения размеров печени. Эти эффекты сочетаются с выбросом печенью белков в кровь, который продолжается до тех пор, пока концентрация белков в крови не вернется к нормальным значениям. При хронических заболеваниях печени, в т.ч. циррозе, уровень белков в крови, особенно альбумина, может падать до очень низких значений, что является причиной генерализованных отеков и асцита (см. главу 30).

К числу наиболее важных функций печени относится ее способность синтезировать некоторые аминокислоты наряду с химическими соединениями, в состав которых включены аминокислоты. Например, в печени синтезируются *заменимые аминокислоты*. В их синтезе принимают участие кетокислоты, имеющие сходную химическую структуру с аминокислотами (исключая

кислород в кето-положении). Аминогруппы проходят несколько стадий *трансаминирования*, перемещаясь от имеющихся в наличии аминокислот в кетокислоты на место кислорода в кето-положении.

Прочие метаболические функции печени

Печень — депо витаминов. Печень обладает особым свойством запасать витамины. Одним из таких витаминов является витамин А. Кроме него в печени запасаются витамины D и B₁₂. Запаса витамина А, достаточного для предупреждения его дефицита в организме, хватает на 10 мес, запасов витамина D — на 3–4 мес, витамина B₁₂ — по крайней мере на год или даже несколько лет. При лечении некоторых заболеваний пациенту рекомендуют добавить в диету печень.

Печень запасает железо в виде ферритина. По сравнению с количеством железа, являющегося составной частью гемоглобина, существенно большее его количество депонируется в печени в виде *ферритина*. Клетки печени содержат большое количество белка, называемого *апоферритином*, который может обратимо соединяться с железом, поэтому, если железо в жидких средах организма присутствует в большом количестве, оно объединяется с апоферритином, образуя ферритин, и в такой форме хранится в клетках печени до тех пор, пока не будет востребовано на какие-либо нужды организма. Как только уровень железа в крови снижается, железо высвобождается из ферритина. Таким образом, апоферритин-ферритиновая система печени ведет себя как *буферная система железа крови*, выступая в качестве способа хранения железа. Другие функции печени, относящиеся к метаболизму железа в связи с эритроцитами, рассмотрены в [главе 33](#).

Печень синтезирует различные факторы свертывания крови. К веществам, которые образуются в печени и используются при свертывании крови, относятся *фибриноген, протромбин, проакцелерин, фактор VII* и другие. Для метаболических процессов, происходящих в печени в связи с образованием факторов свертывания крови, необходим витамин К, особенно при образовании протромбина и факторов VII, IX и X. В отсутствие витамина К концентрация этих факторов настолько снижается, что свертывание крови становится невозможным.

Печень преобразует и выводит лекарственные препараты, гормоны и некоторые другие вещества. Роль печени как органа с высокой биохимической активностью хорошо известна, особенно в связи с ее способностью к дезинтоксикации и выведению с желчью многих лекарственных препаратов, в т.ч. сульфонамидов, пенициллина, ампициллина и эритромицина.

Сходным образом разные гормоны, секретруемые эндокринными железами, либо претерпевают химические преобразования, либо экскретируются печенью, особенно тироксин, эстрогены, кортизол и альдостерон. Повреждение печени ведет к накоплению в жидких средах организма большого количества гормонов и чрезмерно высокой активности гормональных систем.

Наконец, одним из главных путей экскреции кальция из организма является его выведение кальцием в составе желчи с последующим прохождением через кишечник и выведением с каловыми массами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИЛИРУБИНА КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРИЕМ

Образование печенью желчи, роль солей желчных кислот в пищеварении и процесс их всасывания в кишечнике обсуждались в [главах 65 и 66](#). Здесь можно только добавить, что многие вещества экскретируются с желчью, а затем удаляются вместе с фекалиями. Одно из таких веществ — желчный пигмент *билирубин*, имеющий зеленовато-желтый цвет. Билирубин является конечным продуктом расщепления гемоглобина ([см. главу 33](#)). *Билирубин — исключительно ценное вещество для дифференциальной диагностики гемолитических заболеваний и различных видов заболеваний печени.*

Когда эритроциты проживут положенный им срок (около 120 сут) и станут слишком хрупкими, чтобы существовать в кровеносной системе, их клеточные мембраны разрушаются, и высвобождающийся гемоглобин фагоцитируется тканевыми макрофагами *ретикулоэндотелиальной системы* ([рис. 71–2](#)). Прежде всего гемоглобин расщепляется на *гем* и *глобин*. Разомкнутое кольцо гема отдает: (1) свободное железо, которое, соединившись с трансферрином, транспортируется кровью; (2) прямую цепочку из 4 пиррольных ядер, служащих субстратом, из которого в итоге образуется билирубин. Первым веществом, образующимся из этого субстрата, является *биливердин*, однако вскоре он превращается в *неконъюгированный билирубин* (также называемый *свободным*, или *несвязанным*, билирубином), который постепенно выделяется из макрофагов в плазму крови. Неконъюгированный билирубин немедленно и прочно связывается с альбумином и в таком виде циркулирует в кровотоке, попадая в интерстициальное пространство.

Через несколько часов неконъюгированный билирубин проходит через мембраны гепатоцитов внутрь клеток и освобождается от альбумина. После этого около 80% неконъюгированного билирубина связывается с глюкуроновой кислотой, образуя *глюкуронид билирубина*. Около 10% неконъюгированного билирубина связывается с сульфатами и образует *сульфаты билирубина*, а оставшиеся 10% связываются с самыми разными веществами. В таких формах билирубин выделяется из гепатоцитов путем активного транспорта в желчные протоки и попадает в кишечник.

Образование и дальнейший метаболизм уробилиногена. Попав в кишечник, почти 50% конъюгированного билирубина под влиянием микрофлоры кишечника превращается в высокорастворимое вещество *уробилиноген*. Часть его реабсорбируется слизистой кишечника, опять попадая в кровь. Большая часть реабсорбированного уробилиногена вновь экскретируется печенью в кишечник, но около 5% выводится почками с мочой. При

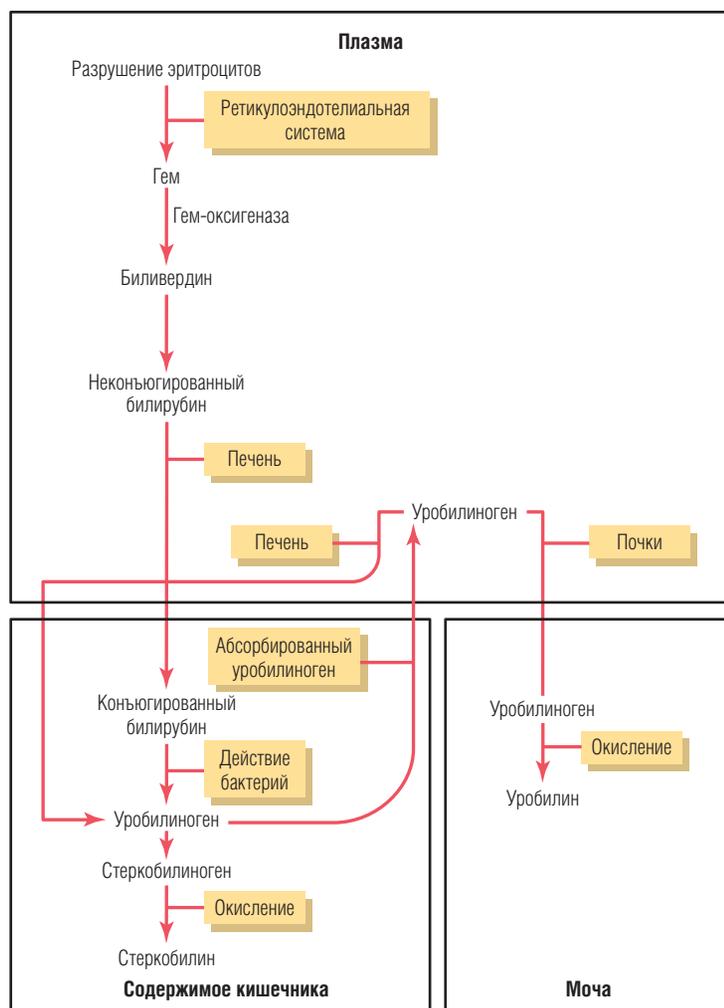


Рис. 71–2

Образование и экскреция билирубина

контакте с воздухом присутствующий в моче уробилиноген окисляется, превращаясь в *уробилин*, а присутствующий в каловых массах уробилиноген разрушается и окисляется, образуя *стеркобилин* (см. рис. 71–2).

Желтуха — результат избытка билирубина во внеклеточной жидкости

Желтуха проявляется изменением нормального цвета кожи и глубоких тканей на желтый. Как правило, причиной желтухи служит присутствие во внеклеточной жидкости большого количества как неконъюгированного, так и конъюгированного билирубина. В норме концентрация билирубина в плазме составляет 0,5 мг/дл, который представлен почти полностью в неконъюгированной форме. При некоторых патологических состояниях концентрация билирубина в плазме повышается до 40 мг/дл, при этом может преобладать конъюгированная форма. Когда концентрация билирубина приближается к 1,5 мг/дл (в 3 раза больше нормы), кожа обычно приобретает желтоватый оттенок.

К наиболее частым причинам желтухи относят: (1) повышенное разрушение эритроцитов и быстрое высвобождение билирубина в кровь (*гемолитическая желтуха*); (2) закупорку желч-

ного протока или повреждение гепатоцитов, в результате даже обычное количество билирубина не может экскретироваться в желудочно-кишечный тракт (*обструктивная желтуха*). Отличить один вид желтухи от другого можно следующим образом.

Гемолитическая желтуха является следствием гемолиза эритроцитов. При гемолитической желтухе экскреторная функция печени не снижена, но эритроциты лизируются так быстро, что клетки печени просто не успевают экскретировать билирубин по мере его образования, поэтому концентрация неконъюгированного билирубина в плазме начинает превышать его нормальную концентрацию. В силу этого скорость образования *уробилиногена* в кишечнике резко повышается, большое количество уробилиногена всасывается в кровь и затем экскретировается с мочой.

Обструктивную желтуху вызывают повреждения желчных протоков или заболевания печени. Обструктивную желтуху вызывают или закупорка желчных протоков, что часто наблюдается при желчнокаменной болезни, или злокачественная опухоль, приводящая к блокаде общего желчного протока, или повреждения гепатоцитов при *гепатите*. При этом скорость образования билирубина остается нормальной, но он не поступает из крови в ки-

шечник. Неконъюгированный билирубин входит в гепатоциты и становится конъюгированным. При обструктивной желтухе конъюгированный билирубин возвращается в кровь, минуя печень, возможно, в связи с повреждением переполненных желчью канальцев или прямым поступлением желчи в лимфу. Таким образом, *при этом заболевании в плазме крови присутствует преимущественно конъюгированный билирубин.*

Дифференциальная диагностика гемолитической желтухи и обструктивной желтухи. Для того чтобы отличить в плазме крови неконъюгированный билирубин от конъюгированного, можно использовать химические лабораторные методы. При гемолитической желтухе почти весь билирубин в плазме крови представлен неконъюгированной формой, а при обструктивной желтухе преобладает конъюгированная форма. Используемый для различения этих форм лабораторный метод называют *реакцией Ван-ден-Берга.*

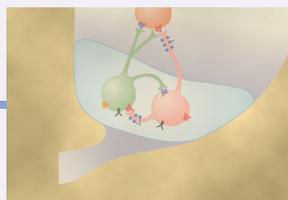
Когда полностью прекращается поступление желчи в кишечник, билирубин не может превращаться с помощью микрофлоры в уробилиноген, поэтому уробилиноген не реабсорбируется в кровь и выделяется с мочой. Следовательно, при *обструктивной желтухе* тест на уробилиноген отрицательный. Стул становится цвета глины в связи с отсутствием стеркобилина и других желчных пигментов.

Другое отличие неконъюгированного билирубина от конъюгированного заключается в том, что почки могут экскретировать небольшое количество высокорастворимого конъюгированного билирубина, но не могут экскретировать связанный с альбумином неконъюгированный билирубин. В результате при тяжелой обструктивной желтухе в моче появляется значительное количество конъюгированного билирубина. Если, встряхнув склянку с мочой, вы увидите пену, которая становится интенсивно желтого цвета, можно с уверенностью сделать вывод о наличии у боль-

ного обструктивной желтухи. Понимая физиологию экскреции билирубина печенью и используя простые тесты, возможно отличить гемолитические болезни от заболеваний печени, а также оценить тяжесть состояния больного.

Литература

- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 369:2525, 2013.
- Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol* 3:1035, 2013.
- DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest* 123:1861, 2013.
- Diehl AM, Chute J. Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. *J Clin Invest* 123:1858, 2013.
- Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 3:785, 2013.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 146:1625, 2014.
- Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 88:125, 2008.
- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 141:1572, 2011.
- Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 14:996, 2013.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 89:147, 2009.
- Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger. *Physiol Rev* 90:1165, 2010.
- Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 14:181, 2014.
- Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 510:84, 2014.
- Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 83:633, 2003.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 365:147, 2011.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 383:1749, 2014.
- Yin C, Evason KJ, Asahina K, Staimir DY. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest* 123:1902, 2013.



Питание и регуляция потребления пищи, ожирение и истощение, витамины и минеральные вещества

БАЛАНС ПОСТУПЛЕНИЯ И РАСХОДА ЭНЕРГИИ В УСЛОВИЯХ ГОМЕОСТАЗА

Поступление белков, жиров и углеводов обеспечивает организм энергией, которая может использоваться для выполнения различных функций или запасаться, чтобы использоваться в последующем. Стабильность состава и массы тела на протяжении долгого времени требует, чтобы поступление и расход энергии были сбалансированы. Если человек переедает и поступление энергии постоянно превышает расход, избыток энергии запасается в виде жира, что приводит к увеличению массы тела. Напротив, потеря массы тела и истощение наблюдаются, когда поступления энергии недостаточно для обеспечения потребностей организма.

В связи с тем что в разных видах пищи различная представленность белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и витаминов, должен поддерживаться определенный баланс этих компонентов пищи между отделами организма для обеспечения метаболических систем необходимыми субстратами. В данной главе обсуждаются механизмы, с помощью которых регулируется поступление пищи в соответствии с метаболическими потребностями организма, а также некоторые проблемы обеспечения сбалансированного питания.

ПИЩЕВОЙ РАЦИОН

Энергия, присутствующая в пищевых продуктах

Количество энергии, высвобождаемой из каждого 1 г углеводов при их окислении до двуокиси углерода и воды, составляет 4,1 ккал (1 большая калория эквивалентна 1 килокалории), в тех же условиях при окислении жиров высвобождается 9,3 ккал. Количество энергии, высвобождаемой в

среднем при окислении 1 г белков до двуокиси углерода, воды и мочевины, составляет 4,35 ккал.

Все эти вещества по-разному всасываются в желудочно-кишечном тракте: в организм поступает почти 98% углеводов, 95% жиров и 92% белков. В среднем количество энергии, извлекаемое из 1 г этих веществ, в физиологических условиях составляет 4 ккал углеводов, 9 ккал — жиров, 4 ккал — белков.

Средний американец получает около 15% энергии из белков, 40% — из жиров и 45% — из углеводов. В большинстве стран «третьего мира» количество энергии, получаемой из углеводов, намного превышает количество энергии, которую предоставляют жиры и белки. В некоторых регионах мира пища скудна, и энергия, получаемая из жиров и белков, суммарно составляет не более 15–20%.

В табл. 72–1 представлен состав некоторых видов пищи и показано высокое содержание белков и жиров в мясных продуктах и углеводов — в овощах и зерновых продуктах. Масло в рационе питания почти на 100% состоит из жиров, в то время как белки и углеводы смешаны с водной составляющей. В норме представленность каждого из этих веществ в продуктах не превышает 25% массы продукта. Если в картофель добавить кусок масла, то пища будет содержать намного больше энергии, чем сам картофель.

Средняя суточная потребность в белках составляет 30–50 г. Ежедневно распадаются и используются для создания других химических веществ 20–30 г собственных белков организма, поэтому все клетки должны постоянно образовывать новые белки, которые смогут занять место распавшихся. Следовательно, пищевой рацион должен содержать белки для этой цели. Человеку необходимо ежедневно потреблять 30–50 г белка, чтобы обеспечить нормальное его содержание в организме.

Некоторые белки не содержат полного набора незаменимых аминокислот и поэтому не могут использоваться для адекватной замены распавшихся белков. Такие белки называют *неполноценными*. Если они присутствуют в рационе в боль-

Табл. 72–1

Содержание белков, жиров и углеводов в различных продуктах

Продукт	Белки (%)	Жиры (%)	Углеводы (%)	Энергетическая ценность на 100 г (ккал)
Апельсины	0,9	0,2	11,2	50
Арахис	26,9	44,2	23,6	600
Бекон вареный	25,0	55,0	1,0	599
жареный	6,2	76,0	0,7	712
Ветчина	15,2	31,0	1,0	340
Говядина (в среднем)	17,5	22,0	1,0	268
Горох свежий	6,7	0,4	17,7	101
Капуста	1,4	0,2	5,3	29
Картофель	2,0	0,1	19,1	85
Клубника	0,8	0,6	8,1	41
Кукуруза (маис)	10,0	4,3	73,4	372
Масло	0,6	81,0	0,4	733
Молоко свежее, цельное	3,5	3,9	4,9	69
Морковь	1,2	0,3	9,3	45
Овсяные хлопья, сухие	14,2	7,4	68,2	396
Орехи грецкие	15,0	64,4	15,6	702
кешью	19,6	47,2	26,4	609
Патока	0,0	0,0	60,0	240
Пикша	17,2	0,3	0,5	72
Свекла сырая	1,6	0,1	9,6	46
Спаржа	2,2	0,2	3,9	26
Сыр «Чеддер»	23,9	32,3	1,7	393
Томаты	1,0	0,3	4,0	23
Тунец консервированный	24,2	10,8	0,5	194
Хлеб белый	9,0	3,6	49,8	268
Цыплята порционные	21,6	2,7	1,0	111
Шоколад	5,5	52,9	18,0	570
Шпинат	2,3	0,3	3,2	25
Яблоки	0,3	0,4	14,9	64
Ягненок, ножка (в среднем)	18,0	17,5	1,0	230

ших количествах, ежесуточная потребность в белках становится намного выше, чем обычно. Белки, содержащиеся в продуктах животного происхождения, являются полноценными в отличие от белков, содержащихся в овощах или зерновых. Например, белки кукурузы почти не содер-

жат триптофан — одну из незаменимых аминокислот, поэтому у некоторых людей из экономически отсталых стран, использующих в качестве источника белка в основном кукурузу, развивается синдром, называемый *квашиоркором*, причиной которого является дефицит белка.

Квашиоркор проявляется прекращением роста, вялостью, снижением интеллекта и отеками, обусловленными низким содержанием белка в плазме крови.

Углеводы и жиры ведут себя как «сберегатели белков». Если в пищевом рационе присутствует избыток углеводов и жиров, организм получает практически все количество энергии за счет этих двух групп веществ и очень небольшое количество — за счет расщепления белков. В связи с этим как углеводы, так и жиры можно назвать *«сберегателями белка»*. При голодании, когда истощаются запасы углеводов и жиров, присутствующие в организме белки начинают быстро расходоваться на энергетические нужды: скорость расхода белка иногда приближается к нескольким сотням граммов в сутки вместо обычных 30–50 г.

Методы определения расхода белков, жиров и углеводов

Для определения расхода углеводов и жиров можно использовать дыхательный коэффициент. Если углеводы метаболизируются с использованием кислорода, то при окислении каждой молекулы углеводов образуется 1 молекула CO₂ и расходуется 1 молекула O₂. В этом случае отношение объема выделенной двуокиси углерода к объему потребленного кислорода, называемое *дыхательным коэффициентом*, при окислении углеводов равно 1,0.

При окислении жиров в среднем на каждые 70 молекул образовавшейся двуокиси углерода приходится 100 молекул потребленного кислорода. Следовательно, при окислении жиров дыхательный коэффициент составляет 0,7. При окислении только белков дыхательный коэффициент равен приблизительно 0,8. Кислород, расходуемый на окисление данных веществ, взаимодействует с атомами водорода, в избытке присутствующими в молекулах этих веществ. В результате при использовании равных количеств кислорода образуется меньше двуокиси углерода. По этой причине дыхательный коэффициент при окислении белков и жиров меньше, чем при окислении углеводов.

Рассмотрим, как можно использовать дыхательный коэффициент для определения количества использованных в организме тех или иных питательных веществ. В *главе 40* говорилось, что количество двуокиси углерода, выделенной легкими, деленное на количество кислорода, потребленного за то же время, называют *показателем легочной вентиляции*. Если этот показатель отслеживать примерно в течение часа, он становится равным дыхательному коэффициенту. Приближение значения дыхательного коэффициента к 1,0 указывает на то, что в организме окислялись почти исключительно углеводы, т.к. дыхательный коэффициент при окислении белков и жиров значительно меньше 1,0. Если дыхательный

коэффициент ближе к 0,7, то в организме окисляются преимущественно жиры. Наконец, если не учитывать окисление небольшого количества белков, то значения дыхательного коэффициента в интервале от 0,7 до 1,0 могут приблизительно указывать на преобладание окисления жиров либо углеводов. Для более точного результата следует подсчитать расход белка, определив количество экскретируемого азота, а затем, используя соответствующую математическую формулу, рассчитать количество израсходованных белков, жиров и углеводов.

Перечислим наиболее существенные результаты, полученные при изучении дыхательного коэффициента.

1. Сразу после приема смешанной пищи (включающей помимо углеводов белки и жиры) наиболее существенным субстратом окисления становятся углеводы. Дыхательный коэффициент в этот период приближается к 1,0.
2. Через 8–10 час после приема пищи, когда организм использовал почти все имеющиеся в наличии углеводы, дыхательный коэффициент приближается к 0,7, что указывает на преобладание использования жиров.
3. При сахарном диабете в отсутствие лечения организм может использовать очень небольшое количество углеводов, поскольку для их утилизации нужен инсулин. В связи с этим при тяжелом сахарном диабете дыхательный коэффициент почти всегда остается близким к 0,7, что характерно для преобладания окисления жиров.

Для оценки метаболизма белка может быть использовано количество экскретируемого за сутки азота. В белке содержится приблизительно 16% азота. В процессе метаболизма белка около 90% присутствующего в белке азота экскретируется с мочой в виде мочевины, мочевой кислоты, креатинина и прочих азотсодержащих соединений, остальные 10% экскретируются с калом. Скорость распада белка можно подсчитать путем определения содержания азота в моче. К этому количеству добавляют 10% азота, экскретируемого с калом, и умножают на 6,25. Так можно определить общее количество белка, распавшегося в организме за сутки. Например, экскреция 8 г азота с мочой за сутки означает, что распаду подверглось около 55 г белка. Если ежедневное потребление белка количественно меньше его распада, говорят об *отрицательном азотистом балансе*, что указывает на ежедневное уменьшение количества белка в организме.

РЕГУЛЯЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ И ЗАПАСАНИЯ ЭНЕРГИИ

Для сохранения в течение длительного времени постоянной массы и структуры тела необходимо поддержание баланса поступления и расхода энергии. Как указано в [главе 73](#), только 27% поступившей энергии используется функциональными системами клеток, большая часть преоб-

разуется в тепловую энергию, которая получается в результате метаболизма белка, активности мышц, деятельности различных органов и тканей. Избыток поступившей в организм энергии хранится главным образом в виде жира. Существует значительная вариабельность количества запасаемой энергии (т.е. количества запасаемого жира) у разных людей. Дефицит поступления энергии с пищей сопровождается потерей массы тела до тех пор, пока поступление энергии не станет равно ее расходу.

Адекватное обеспечение энергией нужно для сохранения жизни, поэтому организм наделен мощными физиологическими системами контроля, помогающими поддерживать необходимое поступление энергии. Дефицит энергии активирует механизмы, формирующие чувство голода, что побуждает к поиску пищи. При очень высокой мышечной активности, например у рабочих и спортсменов, расход энергии может составлять 6000–7000 ккал по сравнению с 2000 ккал, необходимыми для людей, ведущих малоподвижный образ жизни. Большой расход энергии, связанный с тяжелой мышечной работой, обычно стимулирует равное увеличение поступления энергии.

Поддержание адекватного обеспечения организма энергией — очень важная задача, поэтому существуют различные кратковременные и долговременные контролирующие системы, которые регулируют не только потребление пищи, но и расход и запасание энергии. В следующих разделах мы опишем работу некоторых из них в физиологических условиях, а также при ожирении и истощении организма.

НЕРВНЫЕ ЦЕНТРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩИ

Чувство голода сопряжено с сильным желанием есть и различными другими физиологическими изменениями — ритмическими сокращениями желудка и беспокойством, которое заставляет человека искать необходимую пищу. *Аппетит* представляет собой стремление к определенному виду пищи и полезен для осуществления ее выбора. После приема пищи наступает *чувство насыщения*. Каждое из перечисленных ощущений формируется под влиянием окружающей среды и культурных факторов; кроме того, ощущениями управляют особые центры головного мозга, главным образом гипоталамус.

В гипоталамусе присутствуют центры голода и насыщения. Некоторые центры гипоталамуса принимают участие в регуляции потребления пищи. Так, *латеральные ядра гипоталамуса являются центрами голода*, стимуляция которых приводит к прожорливости (*гиперфагии*). Напротив, раз-

рушение этих структур сопровождается отказом от еды и нарастающим истощением (состоянием, которое характеризуется значительной потерей массы тела, мышечной слабостью, снижением интенсивности метаболизма). Центр голода реализует свои влияния путем формирования побуждения, направленного на поиск пищи.

Вентромедиальные ядра гипоталамуса относятся к центру насыщения. Предполагают, что этот центр отвечает за чувство насыщения, торозящее центр голода. Электрическая стимуляция этих структур гипоталамуса сопровождается формированием чувства насыщения, и животное отказывается от пищи (*афагия*), даже если ему предлагают очень аппетитную еду. Напротив, разрушение вентромедиальных ядер гипоталамуса сопровождается непрерывным потреблением пищи, что приводит к крайнему ожирению. Масса тела животных иногда превышает норму в 4 раза.

Паравентрикулярные, дорсомедиальные и аркуатные ядра гипоталамуса также играют заметную роль в регуляции потребления пищи. Например, повреждение паравентрикулярных ядер часто сопровождается чрезвычайной прожорливостью, в то время как повреждение дорсомедиальных ядер обычно подавляет пищевое поведение. Как будет изложено далее, аркуатные ядра гипоталамуса являются областью, к которой поступают многочисленные гормоны желудочно-кишечного тракта и жировой ткани для управления как пищевым поведением, так и расходом энергии.

Существует много общих химических посредников для этих структур гипоталамуса, которые вместе образуют центр, координирующий пищевое поведение и чувство насыщения. Указанные ядра гипоталамуса влияют на секрецию гормонов, важных для регуляции энергетического баланса и метаболических процессов, включая гормоны щитовидной железы и надпочечников, наряду с гормонами островкового аппарата поджелудочной железы.

Гипоталамус получает: (1) сигналы из желудочно-кишечного тракта о наполнении желудка; (2) информацию о химическом составе крови, присутствии в ней питательных веществ (глюкозы, аминокислот, жирных кислот), характеризующих степень насыщения; (3) сигналы от гормонов желудочно-кишечного тракта; (4) сигналы от гормонов, выделяемых жировой тканью; (5) сигналы от коры полушарий большого мозга (вид, вкус, запах), которые обуславливают формирование пищевого поведения. Некоторые из этих информационных входов в гипоталамус показаны на **рис. 72–1**.

Центры голода и насыщения гипоталамуса имеют высокую плотность рецепторов нейромедиаторов и гормонов, регулирующих пище-

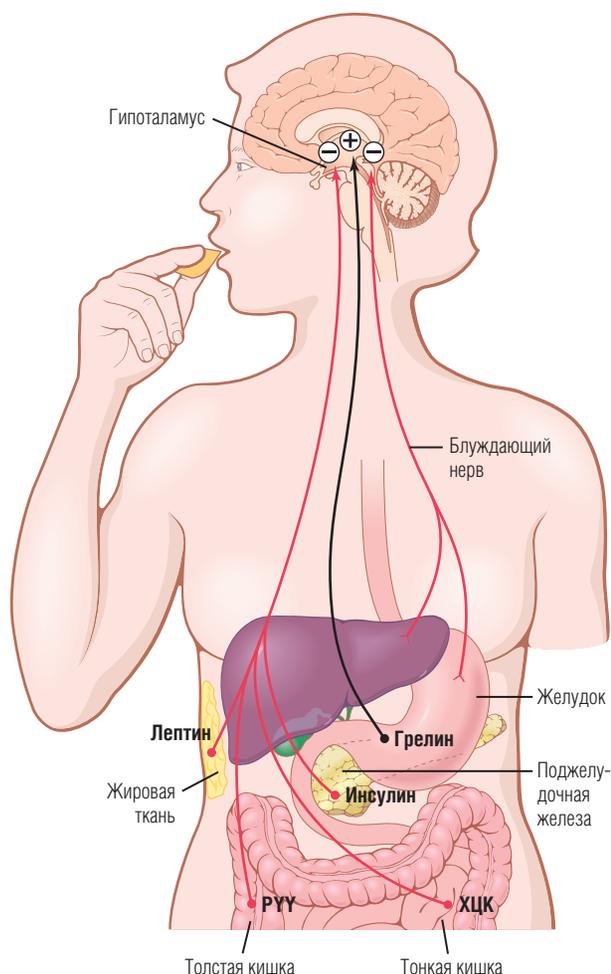


Рис. 72–1

Механизм обратной связи, контролирующей потребление пищи. Рецепторы растяжения желудка активируют афферентные сенсорные пути в составе блуждающих нервов и ингибируют потребление пищи. Пептид YY (PYY), холецистокинин (ХЦК) и инсулин — гормоны желудочно-кишечного тракта, которые выделяются при пищеварении и подавляют дальнейшее потребление пищи. Грелин, выделяемый желудком (особенно во время голодания), стимулирует аппетит. Лептин — гормон, продуцируемый жировыми клетками в возрастающих количествах при увеличении их размеров и ингибирующий потребление пищи

вое поведение. Часть этих веществ, изменяющих аппетит и пищевое поведение в условиях эксперимента, перечислена в **табл. 72–2**. Эти вещества подразделяют на: (1) *анорексигенные*, подавляющие пищевое поведение; (2) *орексигенные*, стимулирующие пищевое поведение.

Нейроны и нейромедиаторы гипоталамуса, стимулирующие и подавляющие пищевое поведение. В аркуатных ядрах гипоталамуса существует два вида нейронов, которые выступают в качестве регуляторов аппетита и расхода энергии (**рис. 72–2**): (1) *проопиомеланокортиновые (ПОМС) нейроны*, которые продуцируют α -меланоцитостимулирующий

Табл. 72–2

Нейромедиаторы и гормоны, влияющие на центры голода и насыщения гипоталамуса

Снижающие потребление пищи (анорексигенные)	Увеличивающие потребление пищи (орексигенные)
α -Меланоцитостимулирующий гормон	Нейропептид Y
Лептин	Агути-родственный белок
Серотонин	Меланинконцентрирующий гормон
Норадреналин	Орексины А и В
Кортикотропин-рилизинг-гормон	Эндорфины
Инсулин	Галанин
Холецистокинин	Аминокислоты (глутамат и гамма-аминомасляная кислота)
Глюкагоноподобный пептид	Кортизол
Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт	Грелин
Пептид YY	Эндоканнабиноиды

гормон (α -MSH) и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт; (2) нейроны, продуцирующие нейропептид Y (NPY) и агути-родствен-

ный белок (AGRP). Активация POMC-нейронов снижает потребление пищи и увеличивает расход энергии. И наоборот, активация нейронов, продуцирующих AGRP и NPY, повышает потребление пищи и снижает расход энергии. Эти нейроны оказались мишенями для действия гормонов, регулирующих аппетит, включая *лептин*, *инсулин*, *холецистокинин* и *грелин*. Между данными нейронами существуют значительные перекрестные связи. Фактически нейроны аркуатных ядер являются областью, где сходятся многочисленные центральные рефлекторные и периферические сигналы, регулирующие депонирование энергии.

POMC-нейроны высвобождают α -MSH, действующий затем на *меланокортиновые рецепторы* (MCR), присутствующие главным образом в нейронах *паравентрикулярных ядер*. Существует по меньшей мере 5 типов меланокортиновых рецепторов, из которых MCR-3 и MCR-4 особенно важны в регуляции пищевого поведения и энергетического баланса. Активация этих ре-

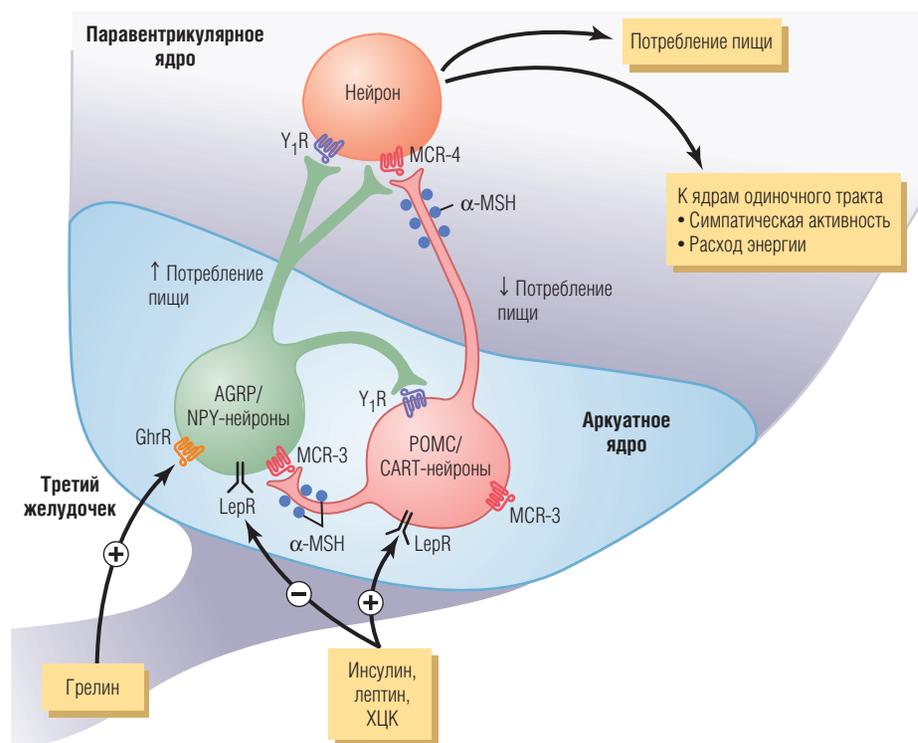


Рис. 72–2

Регуляция энергетического баланса двумя типами нейронов аркуатных ядер: (1) проопиомеланокортиновыми (POMC) нейронами, которые выделяют α -меланоцитостимулирующий гормон (α -MSH) и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), уменьшающими потребление пищи и увеличивающими расход энергии; (2) нейронами, которые продуцируют агути-родственный белок (AGRP) и нейропептид Y (NPY), увеличивающими потребление пищи и уменьшающими расход энергии. α -MSH, выделяемый POMC-нейронами, стимулирует меланокортиновые рецепторы (MCR-3 и MCR-4) паравентрикулярных ядер, которые затем активируют нервный путь, проецирующий на ядро одиночного тракта (*nucleus tractus solitarius*), и повышают симпатическую активность и расход энергии. AGRP действует как антагонист MCR-4. Инсулин, лептин и холецистокинин (ХЦК), гормоны, ингибирующие AGRP/NPY-нейроны и стимулирующие соседние POMC/CART-нейроны, уменьшают потребление пищи. Грелин (гормон, секретируемый желудком) активирует AGRP/NPY-нейроны и стимулирует потребление пищи. GhrR – рецептор грелина; LepR – рецептор лептина; Y_1 – рецепторы нейропептида Y_1 [Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nature Rev Genetics* 3:589, 2002]

цепторов снижает потребление пищи, увеличивая при этом расход энергии. Напротив, торможение данных рецепторов заметно увеличивает потребление пищи и снижает расход энергии. При активации MCR расход энергии увеличивается, по крайней мере частично, за счет активации нервных путей, идущих от паравентрикулярных ядер к ядру одиночного тракта (*nucleus tractus solitarius*) и повышающих активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. POMC-нейроны и MCR-4 были обнаружены и в других отделах головного мозга, включая ядро одиночного тракта, где эти нейроны и рецепторы, вероятно, участвуют в регуляции пищевого поведения и расхода энергии.

Гипоталамическая меланокортиновая система играет существенную роль в регуляции запаса энергии в организме. Нарушения сигнального меланокортинового пути сочетаются с резко выраженным ожирением. Установлено, что моногенные (обусловленные дефектом одного гена) мутации гена MCR-4 в 5–6% случаев являются причиной рано наступающего тяжелого ожирения у детей. Напротив, выраженная активация меланокортиновой системы снижает аппетит. Некоторые исследователи предполагают, что такая активация может быть причиной анорексии, встречающейся на фоне тяжелых инфекций, злокачественных опухолей и уремии.

AGRP, который высвобождается из орексигенных нейронов гипоталамуса, является естественным антагонистом активаторов MCR-3 и MCR-4 и, возможно, увеличивает потребление пищи путем ингибирования влияний α -MSH, стимулирующего меланокортиновые рецепторы (см. **рис. 72–2**). Роль AGRP в регуляции потребления пищи при нормальных физиологических условиях не понятна, однако повышенное образование AGRP вследствие генетических мутаций сопровождается избыточным потреблением пищи и ожирением.

NPY, который стимулирует аппетит, выделяется орексигенными нейронами аркуатных ядер, когда запасы энергии в организме незначительны. Одновременно подавляется и залповая активность POMC-нейронов, что приводит к снижению активности меланокортинового пути и дальнейшей стимуляции аппетита.

Нервные центры, влияющие на акт еды. Иным аспектом пищевого поведения является сам акт еды. После перерезки головного мозга ниже гипоталамуса, но выше среднего мозга, не утрачивается способность к приему пищи. Животное выделяет слюну, облизывается, жует, проглатывает пищу. Следовательно, *акт еды контролируется центрами, которые расположены в стволе мозга.* Функции других центров, управляющих пищевым поведением, связаны с регуляцией количе-

ства потребляемой пищи и активацией центров, контролирующих сам акт еды.

Нервные центры, расположенные выше гипоталамуса, также играют важную роль в регуляции пищевого поведения, особенно в управлении аппетитом. Эти центры включают *амигдалу (миндалевидное тело)* и *префронтальную зону*, обладающую тесными связями с гипоталамусом. Уместно напомнить, что в **главе 54** обсуждался вопрос о роли амигдалы в восприятии запахов. Разрушения амигдалы продемонстрировали, что одни ее области ответственны за стимуляцию пищевого поведения, в то время как другие ингибируют его. Стимуляция некоторых зон амигдалы приводит к запуску акта еды. Важным эффектом двухстороннего разрушения амигдалы является психическая «слепота» в выборе пищи. Другими словами, животные (а иногда и люди) утрачивают полностью или частично способность контролировать качество съедаемого, в частности отличать съедобное от несъедобного.

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМОЙ ПИЩИ

Регуляцию количества потребляемой пищи можно подразделить на *кратковременную*, которая связана в основном с предупреждением чрезмерного потребления пищи во время еды, и *долговременную*, которая сопряжена с поддержанием нормального запаса энергии в организме.

Механизмы кратковременной регуляции потребления пищи

Если голодный человек ест жадно и быстро, что заставляет его прекращать есть, когда он съедает достаточное количество пищи? Ведь прошло слишком мало времени для того, чтобы изменились запасы энергии в организме. Для создания такого уровня питательных веществ в крови, который мог бы затормозить потребление пищи, нужно несколько часов в связи с продолжительностью процессов пищеварения и всасывания питательных веществ в кровь. Важно, чтобы количество съедаемой человеком пищи соответствовало реальным потребностям его организма в питательных веществах.

Далее изложены некоторые виды сигналов, которые по механизму обратной связи осуществляют быстрое управление этими процессами.

Наполненность желудочно-кишечного тракта тормозит потребление пищи. Переполнение желудочно-кишечного тракта, особенно желудка и двенадцатиперстной кишки, вызывает сигналы растяжения. Сигналы передаются по блуждающим нервам в центр голода, подавляя его активность и снижая пищевую мотивацию (см. **рис. 72–1**).

Гормоны желудочно-кишечного тракта подавляют пищевое поведение. Холецистокинин, выделяющийся главным образом в ответ на поступление жиров и белков в двенадцатиперстную кишку, действует как гормон, влияющий на различные функции желудочно-кишечного тракта: сокращение желчного пузыря, опорожнение желудка, моторику кишечника и желудочную секрецию (см. главы 63–65). Кроме того, холецистокинин препятствует перееданию во время приема пищи, существенно не влияя на частоту приема пищи и на поступление энергии в организм.

Пептид YY (PYY) выделяется практически во всех отделах желудочно-кишечного тракта, но особенно в подвздошной кишке и толстой кишке. Прием пищи стимулирует выделение PYY, повышая его концентрацию в крови (максимальную концентрацию PYY регистрируют через 1–2 час после приема пищи). Достижение максимальной концентрации обусловлено количеством и составом пищи. Особенно высокий уровень PYY обнаруживается после приема пищи с высоким содержанием жиров. После введения PYY лабораторным мышам наблюдали снижение потребления ими пищи на протяжении 12 час и дольше. Степень влияния этого гормона на регуляцию аппетита у человека пока не выяснена.

Присутствие пищи в кишечнике по еще не вполне понятным причинам стимулирует выделение им *глюкагоноподобного пептида*, который усиливает глюкозозависимую продукцию и секрецию *инсулина* поджелудочной железой. Глюкагоноподобный пептид и инсулин совместно приводят к снижению аппетита. Таким образом, прием пищи стимулирует высвобождение различных гормонов желудочно-кишечного тракта, появление которых в крови формирует чувство насыщения и прекращает дальнейшее потребление пищи (см. рис. 72–1).

Грелин – гормон желудочно-кишечного тракта, стимулирующий потребление пищи. Грелин выделяется преимущественно париетальными клетками желудка и в меньшей степени — кишечником. Уровень грелина в крови повышается натощак, достигая пика непосредственно перед приемом пищи, а после еды быстро снижается. Это дает основание предполагать, что роль грелина сводится к стимуляции потребления пищи. Введение экспериментальным животным грелина увеличивало потребление ими пищи, что подтверждает предположение об орексигенной роли грелина. Физиологическое значение грелина у человека еще точно не известно.

Рецепторы полости рта – «дозаторы» потребления пищи. Когда животные с фистулой пищевода (через которую еда выпадает и в желудок не поступает) съедают большое количество пищи, то чувство

голода у животных все равно снижается, т.к. достаточное количество пищи поступает в полость рта. Этот эффект наблюдается даже при отсутствии наполнения или растяжения желудочно-кишечного тракта. Следовательно, можно предположить, что такие факторы полости рта, как жевание, слюноотделение, глотание, вкус пищи, при прохождении ее через полость рта действуют как «дозаторы» и тормозят активность центра голода гипоталамуса. Однако торможение, вызываемое этим механизмом, по интенсивности значительно уступает торможению, опосредованному наполнением желудочно-кишечного тракта. Кроме того, действие его продолжается всего 20–40 мин.

Промежуточная и долговременная регуляция потребления пищи

Животные, которые голодали в течение длительного времени, получив возможность съесть неограниченное количество пищи, потребляют ее в существенно большем объеме, чем питавшиеся регулярно. И напротив, животные, которых насильно кормили в течение нескольких недель, съедают очень мало пищи, когда им позволяют есть по собственному желанию. Таким образом, механизмы, регулирующие потребление пищи, находятся в зависимости от исходной обеспеченности питательными веществами.

Влияние концентрации глюкозы, аминокислот и жиров в крови на чувство голода и потребление пищи. Давно известно, что снижение концентрации глюкозы в крови вызывает ощущение голода. Это послужило поводом к формулированию так называемой *глюкостатической теории регуляции чувств голода и насыщения*. Сходные результаты, но в связи с концентрацией аминокислот и продуктов расщепления жиров (кетокислот и некоторых жирных кислот), привели к появлению *аминостатической и липостатической теорий регуляции чувств голода и насыщения*.

Согласно этим теориям, когда представленность в крови любого из трех видов питательных веществ снижается, это ведет к формированию пищевой мотивации, реализация которой в итоге возвращает концентрацию этих веществ в крови к нормальным характеристикам.

Нейрофизиологические исследования функций специфических областей головного мозга также поддерживают глюко-, amino- и липостатические теории в связи со следующими наблюдениями: (1) увеличение уровня глюкозы в крови приводит к увеличению частоты разрядов *глюкорецепторных нейронов в вентромедиальном и паравентрикулярном ядрах центра насыщения гипоталамуса*; (2) увеличение уровня глюкозы в крови одновременно *снижает частоту разрядов в чувствительных к глюкозе нейронах в лате-*

ральных ядрах центра голода гипоталамуса. Кроме того, на частоту разрядов тех же нейронов или других, тесно с ними связанных, влияют некоторые аминокислоты и липиды.

Терморегуляция и потребление пищи. Когда животные подвергаются воздействию холода, это ведет к увеличению потребления ими пищи. Когда животные подвергаются воздействию жары, это ведет к снижению потребности в энергии. Такая связь обусловлена взаимодействием центра терморегуляции (см. главу 74) и центра голода гипоталамуса. Увеличение потребления пищи в условиях холода: (1) повышает интенсивность метаболизма; (2) обеспечивает увеличение жировых отложений, изолирующих тело от окружающей среды. Оба эти изменения препятствуют переохлаждению организма.

Сигналы от жировой ткани регулируют потребление пищи по механизму обратной связи. Большую часть энергии организм запасает в виде жира, количество которого у людей может значительно варьировать. Как регулируется этот энергетический резерв и почему существуют индивидуальные различия?

Исследования последних лет (с участием людей и эксперименты на животных) дают основания предполагать, что гипоталамус воспринимает информацию об энергетическом запасе благодаря действию лептина (гормона пептидной природы, выделяемого адипоцитами). Когда количество жировой ткани увеличивается, адипоциты продуцируют большое количество лептина, который поступает в кровь. Затем он переносится с кровью к головному мозгу, проходит через гематоэнцефалический барьер путем облегченной диффузии и взаимодействует со своими рецепторами, расположенными в различных областях гипоталамуса. Особенно много рецепторов лептина на AGRP/NPY-нейронах паравентрикулярных ядер и POMC-нейронах аркуатных ядер.

Стимуляция рецепторов лептина в ядрах гипоталамуса инициирует ответы, которые снижают запасы жира, включая: (1) *снижение продукции* гипоталамусом стимуляторов аппетита, таких как NPY и AGRP; (2) *активацию POMC-нейронов*, высвобождающих α -MSH, и *меланокортиновых рецепторов*; (3) *продукцию* гипоталамусом некоторых веществ, таких как *кортикотропин-рилизинг-гормон*, который уменьшает потребление пищи; (4) *увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы* (благодаря нервным связям гипоталамуса с сосудодвигательным центром), что повышает интенсивность метаболизма и расход энергии; (5) *снижение секреции инсулина* β -клетками поджелудочной железы, ведущее к снижению энергетических запасов.

Таким образом, лептин может иметь важное значение как способ передачи сигнала от жировой ткани мозгу о том, что запасено достаточное количество энергии и дальнейшее потребление пищи не является необходимым.

Генетические мутации, за которые жировые клетки расплачиваются неспособностью продуцировать лептин, и мутации, являющиеся причиной дефекта рецепторов лептина, ассоциируются с гиперфагией и патологическим ожирением. У большинства людей с патологическим ожирением нет дефицита лептина. Содержание лептина в плазме крови у них растет пропорционально степени ожирения. В связи с этим некоторые физиологи предполагают, что ожирение обусловлено *резистентностью к лептину*. Это означает, что у людей с ожирением, которые постоянно едят, несмотря на то что уровень лептина в их крови очень высок, рецепторы лептина или пострецепторные сигнальные пути, в норме активируемые лептином, резистентны к активации лептином.

Другим объяснением неспособности лептина предупреждать рост жировой ткани при ожирении может быть наличие дублирующих систем, контролирующих пищевое поведение, направленное на предотвращение голодания.

Кроме этого, формировать постоянное переживание на фоне высокой концентрации лептина могут социальные и культурные факторы.

Вывод. Информация о различных факторах, осуществляющих обратную связь в долговременной регуляции пищевого поведения, не является исчерпывающей, однако можно утверждать: (1) если энергетические запасы в организме снижаются относительно нормы, то центр голода, расположенный в гипоталамусе и других отделах мозга, становится чрезвычайно активным, и индивидуум ощущает нарастающее чувство голода с высокой мотивацией на поиск пищи; (2) если энергетические запасы (главным образом жира) достаточны, ощущение голода у индивидуума обычно отсутствует и формируется чувство насыщения. Изучение механизмов обратной связи, регулирующих потребление пищи и расход энергии, существенно продвинулось в последние годы, когда появились новые данные об орексигенных и анорексигенных факторах.

Важность систем кратковременной и долговременной регуляции пищевого поведения

Система долговременной регуляции пищевого поведения включает все виды механизмов обратной связи и обеспечивает в организме постоянные запасы питательных веществ, препятствуя колебаниям как в сторону повышения, так и в сторону снижения.

Система кратковременной регуляции выполняет две задачи: (1) ограничивает потребление пищи во время каждого приема. Это позволяет ей проходить по желудочно-кишечному тракту таким образом, чтобы механизмы переваривания и всасывания работали с оптимальной нагрузкой, избавляющей от всплесков чрезмерной активности; (2) препятствует переяданию, ведущему к избыточным запасам питательных веществ, если вся съеденная пища будет абсорбирована в желудочно-кишечном тракте.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирением называют избыточное накопление в организме жира. Составить суждение о содержании жировой ткани в организме можно с помощью индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м}^2\text{)}.$$

ИМТ, равный 25–29,9 кг/м², клиницисты рассматривают как показатель избыточной массы тела, а ИМТ, равный 30 кг/м², указывает на ожирение. ИМТ не относят к прямым методам измерения представленности жировой ткани, поскольку высокий ИМТ может быть обусловлен большой мышечной массой. Лучший метод оценки представленности жировой ткани — подсчет отношения жировой ткани к массе тела. Ожирением у мужчин можно считать состояние, когда на долю жировой ткани приходится более 25% массы тела, у женщин — более 35%. Представленность жировой ткани определяют по толщине жировой складки, падению электрокожного сопротивления или с помощью подводного взвешивания. Эти методы редко используют в клинической практике, чаще рассчитывают ИМТ.

Ожирение является фактором риска развития цирроза печени, болезней сердца, инсульта, заболеваний почек и больше ассоциируется с увеличением висцеральной жировой ткани, чем с увеличением подкожно-жировой клетчатки или запасов жира в нижней части тела, например на бедрах. Многие клиницисты считают индикатором абдоминального ожирения результат измерения окружности талии. В США окружность талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин (или отношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин) часто рассматривают как свидетельство абдоминальной формы ожирения у взрослых.

В США и других развитых странах отмечается быстрый рост ожирения как среди детей, так и среди взрослых. Прирост ожирения в США составил 30% по сравнению с предыдущим десятилетием. Приблизительно 65% взрослого населения США имеет избыточную массу тела, а около 33% взрослых страдают ожирением.

Ожирение — результат превышения поступления энергии над ее расходом

Если энергии, заключенной в пище, поступает в организм больше, чем расходуется, масса тела по-

вышается. Способом запасаения энергии служит накопление жира, поэтому причиной избыточного количества жировой ткани является превышение поступления энергии над ее расходом. Каждые 9,3 ккал избыточного поступления энергии приводят к отложению в организме 1 г жира. Жиры накапливаются главным образом в подкожно-жировой клетчатке и в брюшной полости. Печень и прочие органы также запасают большие количества жира. Метаболические пути, обеспечивающие депонирование жиров, подробно изложены в главе 69.

Раньше предполагали, что количество жировых клеток может увеличиваться только в младенчестве и детстве и что избыточное поступление энергии у детей ведет к *гиперпластической форме ожирения*, связанной с увеличением количества адипоцитов и только небольшим увеличением их размеров. Ожирение у взрослых рассматривалось как результат увеличения размеров жировых клеток, приводящего к *гипертрофической форме ожирения*. Исследования последних лет показали, что новые адипоциты могут дифференцироваться из похожих на фибробласты преадипоцитов в любой период жизни и развитие ожирения у взрослых ассоциируется с увеличением как количества жировых клеток, так и их размера. В случаях чрезмерно выраженного ожирения количество адипоцитов увеличивается более чем в 4 раза, при этом каждая жировая клетка может содержать количество жира, вдвое превосходящее его представленность в адипоцитах худых людей.

Если человек с ожирением имеет стабильную массу, это значит, что поступление энергии в его организм равно ее расходу. Чтобы избавиться от лишней массы тела, следует обеспечить *превышение* расхода энергии над ее поступлением.

Причины ожирения

Существует комплекс причин, приводящих к ожирению. Хотя выявлена генетическая обусловленность интенсивности энергетического обмена и потребления пищи, факторы окружающей среды и образ жизни могут сыграть доминирующую роль в развитии ожирения у людей. Увеличение частоты ожирения в последние 20–30 лет подчеркивает важную роль образа жизни и факторов окружающей среды, поскольку изменения на генетическом уровне в популяции не столь стремительны. В большинстве развитых и развивающихся стран к увеличению количества людей с ожирением ведут малоподвижный образ жизни, факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность.

Малоподвижный образ жизни — главная причина ожирения. Известно, что регулярные физические нагрузки и тренировки увеличивают мышечную массу и снижают представленность жира по отношению к массе тела, в то время как небольшая физическая активность сочетается с уменьшением массы мышц и увеличением жировых отложений. В некоторых исследованиях была выявлена тесная связь между малоподвижным образом жизни и ожирением.

Около 25–30% ежедневно расходуемой энергии приходится на энерготраты в связи с работой мышц. У рабочих этот расход энергии приближается к 60–70%. У людей с ожирением увеличение физической активности приводит к повышению расхода энергии и преобладанию ее расхода над поступлением. В результате возможно существенное снижение массы тела. Даже единственный эпизод значительных физических нагрузок увеличивает базальный расход энергии в течение нескольких часов после прекращения нагрузки. Поскольку работа мышц играет едва ли не основную роль в увеличении расхода энергии, повышение физической активности можно рассматривать как наиболее эффективный метод борьбы с избыточной массой тела.

Нарушения пищевого поведения – важная причина ожирения. Несмотря на наличие в организме физиологических механизмов, регулирующих потребление пищи, многие факторы окружающей среды и психологические установки могут стать причиной нарушения пищевого поведения. Факторы окружающей среды играют важную роль в быстром росте частоты ожирения в большинстве индустриальных стран, где доступность высококалорийной пищи (особенно жирной) сочетается с преобладанием малоподвижного образа жизни.

У некоторых людей развитие ожирения могут обусловить психологические факторы. Нередко резкая прибавка массы тела наблюдается во время либо после стресса, например в случае смерти родителей или тяжелой болезни, а также на фоне психических депрессивных состояний, когда сам процесс еды становится средством снижения эмоционального напряжения.

Перекармливание детей – одна из возможных причин ожирения. Одним из факторов, которые могут вызывать ожирение, является широко распространенное мнение, что основой здорового питания является трехразовое питание, причем каждое кормление должно быть обильным. Многие чрезмерно заботливые родители насильно формируют у своих детей эту привычку, которая остается у них на всю жизнь. Скорость образования новых жировых клеток особенно велика в первые несколько лет жизни, и чем больше эта скорость, тем больше будет в организме жировых клеток. Количество жировых клеток у детей с ожирением часто более чем в 3 раза превышает количество этих клеток у здоровых детей, поэтому необходимо объяснять родителям последствия перекармливания детей.

Нейрогенные нарушения как причина ожирения. Ранее мы указывали, что повреждение вентромедиальных ядер гипоталамуса у животных приводит к переданию и ожирению. У людей опухоли гипофиза, вовлекающие и гипоталамус, часто вызывают прогрессирующее ожирение. Таким образом и у человека ожирение может быть результатом повреждения гипоталамуса.

Несмотря на то что у тучных людей повреждение гипоталамуса практически никогда не обнаруживают, не исключено, что у людей с ожирением функциональная организация гипоталамуса и других нервных центров, ответственных

за пищевое поведение, отличается от таковой у людей с нормальной массой тела. Это могут быть нарушения медиаторных или рецепторных механизмов, нервных путей гипоталамуса, которые регулируют пищевое поведение. В пользу такой точки зрения свидетельствуют клинические наблюдения людей с ожирением, которым удалось вернуться к нормальной массе тела путем строгих диет и у которых при этом чувство голода было более сильным, чем у здоровых. Это значит, что у людей с ожирением регуляторные системы, контролирующие пищевое поведение, «настроены» исходно на более высокий уровень запаса питательных веществ, чем у людей без ожирения.

Эксперименты на животных также свидетельствуют, что если ограничить животных с ожирением в еде, это заметно меняет количество нейромедиаторов в гипоталамусе и приводит к повышению чувства голода, противодействующему потере массы тела. Например, повышается продукция орексигенных медиаторов типа NPY и снижается образование анорексигенных веществ, таких как лептин и α -MSH. Исследования с участием людей показали, что диетические меры, приводящие к потере массы тела, сопровождаются нарастанием количества гормонов, стимулирующих чувство голода (например, грелина), и снижением уровня гормонов, подавляющих это чувство (например, лептина). Такие гормональные изменения присутствуют в течение примерно одного года после снижения массы тела, что отчасти объясняет, почему большинству людей так трудно поддерживать новую массу тела только с помощью диеты.

Генетическая предрасположенность как причина ожирения. Ожирение нередко наблюдается как семейное заболевание. Трудно точно определить вклад генетических факторов в развитие ожирения, т.к. члены семьи имеют сходные пищевые привычки и часто ведут одинаковый образ жизни, включая уровень физической активности. Вероятно, 20–25% случаев ожирения могут быть обусловлены генетическими факторами.

Генетически обусловленное ожирение может быть вызвано нарушениями: (1) одного или нескольких нервных путей, регулирующих функцию центра голода; (2) расхода энергии и депонирования жиров.

Существует три моногенетические причины ожирения: (1) *мутации гена MCR-4* (открытая недавно и наиболее распространенная генетическая форма ожирения); (2) *врожденный дефицит лептина*, ассоциированный с мутацией гена лептина (очень редкий); (3) *мутации генов рецепторов лептина* (редкие). Все генетические формы ожирения имеют очень малую частоту. Похоже, что генетические нарушения должны взаимодействовать с факторами окружающей среды для того, чтобы повлиять на количество и распределение жира в организме.

Лечение ожирения

Лечение ожирения заключается в снижении поступления в организм энергии, чтобы ее поступ-

ление стало ниже ее расхода, и создании и поддержании этого отрицательного баланса до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое снижение массы тела. Другими словами, нужно либо снизить поступление энергии, либо увеличить ее расход.

Служба национального института здоровья США подготовила рекомендации по снижению поступления энергии на 500 ккал/сут в случаях избыточной массы тела и умеренного ожирения (ИМТ > 25, но < 35 кг/м²), чтобы обеспечить снижение массы приблизительно на 0,5 кг еженедельно. Более жесткие калорические ограничения (на 500–1000 ккал/сут) рекомендованы для лиц с ИМТ > 35 кг/м². Обычно такой дефицит энергии, если он может быть создан и поддержан, приводит к потере от 0,5 до 1 кг массы тела в течение недели и приблизительно 10% — через 6 мес. Для многих людей, пытающихся снизить массу тела, увеличение физической активности также является важным компонентом достижения успешного снижения массы на длительный период времени.

Чтобы снизить поступление энергии, следует максимально уменьшить рацион и ввести в него большие количества балластных веществ, которые, как правило, представлены целлюлозой. Балластные вещества растягивают желудок, таким образом немного утоляя голод. В результате этих мер большинство животных просто увеличивают количество съеданной пищи, но у человека потребление пищи регулируется не столько голодом, сколько привычкой. Как будет отмечено далее, в связи с голоданием чрезвычайно важно предупредить дефицит витаминов на протяжении всего периода диетического лечения.

Для лечения ожирения используют различные препараты, снижающие чувство голода. Наиболее распространенным препаратом такого рода является *амфетамин* (или его производные). Он напрямую ингибирует центр голода. Некоторые препараты включают *фентерамин* (симпатомиметик, снижающий потребление пищи и увеличивающий расход энергии) в сочетании с *топираматом* (противосудорожный препарат).

Опасность препаратов с симпатомиметиком заключается в повышении возбудимости симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышении артериального давления. Широко использовавшийся ранее для лечения ожирения *сIBUTРАМИН* запрещен в США с 2010 г. из-за роста риска инфаркта миокарда и инсульта.

В терапии ожирения также используют *лоркасерин*, который активирует рецепторы серотонина в головном мозге и обеспечивает экспрессию 5-HT_{2C}-нейронов, но снижение массы тела не превышает 5–10%.

Другая группа препаратов изменяет метаболизм жиров. Например, *орлистат* (ингибитор липазы) снижает переваривание жиров в кишечнике. Это приводит к потере потребленных жиров с фекалиями и уменьшает поступление энергии в организм. Однако неусвоение жиров может привести к нежелательному эффекту, когда вместе с жирами теряются жирорастворимые витамины.

Значительные потери массы тела в случаях ожирения могут быть достигнуты путем увеличения физической активности. Чем выше физическая активность, тем больше расход энергии и быстрее теряется избыточная масса тела, поэтому интенсивные физические нагрузки должны быть основным компонентом лечения.

Клинические рекомендации по лечению ожирения в качестве первого этапа лечения рассматривают изменение образа жизни, в т.ч. увеличение физической активности наряду с уменьшением поступления калорий.

Для пациентов с патологическим ожирением (ИМТ > 35 кг/м²), сочетающимся с гипертензией или сахарным диабетом II типа, что делает больного предрасположенным к развитию других тяжелых заболеваний, рекомендуются разные хирургические вмешательства, которые уменьшают жировую массу или снижают количество пищи, потребляемой во время каждого ее приема.

1. *Операция гастрощунтирования* заключается в создании из верхней части желудка очень маленького желудка, который соединяют с тощей кишкой, с иссечением тонкой кишки на различном протяжении. Затем сформированный желудок скобками отделяют от остальной части желудка.
2. *Операция по перевязыванию желудка* заключается в размещении растяжимого бандажа вокруг желудка ближе к его антральному концу. В результате создается маленький желудок в виде мешочка, что ограничивает количество пищи, которую можно съесть за один прием.
3. *Рукавная гастропластика (продольная резекция желудка)* заключается в продольном иссечении большей части желудка с ушиванием оставшейся части в виде трубки.

Эти хирургические вмешательства обеспечивают существенное снижение массы тела у пациентов с ожирением, однако операции являются полостными, отсроченное влияние которых на здоровье и смертность еще точно не известно. Кроме того, гастрощунтирование и рукавная гастропластика зачастую приводят к ремиссии сахарного диабета II типа (часто сочетающегося с ожирением), что наблюдается даже раньше, чем происходит желаемое снижение массы тела.

ИСТОЩЕНИЕ, АНОРЕКСИЯ И КАХЕКСИЯ

Истощение — состояние, противоположное ожирению. Истощение характеризуется дефицитом массы тела и может быть вызвано как отсутствием достаточного количества еды, так и патологией, снижающей пищевую мотивацию, например нарушениями функций гипоталамуса, психогенными расстройствами и веществами, высвобождающимися из периферических тканей. Во многих случаях, особенно при тяжелых заболеваниях, например злокачественных опухолях, отсутствие пищевой мотивации может сочетаться с высоким уровнем расхода энергии, что приводит к серьезному дефициту массы тела.

Анорекия (anorexia nervosa) проявляется снижением потребления пищи, вызванным, в пер-

вую очередь, снижением аппетита. Это подчеркивает важную роль центральных механизмов нервной системы в патофизиологии анорексии, не позволяя относиться к такому состоянию, как к простому отказу от еды. Анорексия сопровождается злокачественными заболеваниями, а также вызывает боль и тошноту, в результате потребление пищи снижается. Анорексия — психическое нарушение, когда пациент утрачивает пищевую мотивацию, даже испытывает отвращение к пище, что и приводит к истощению.

Кахексия — это нарушение обмена веществ, когда увеличение расхода энергии ведет к большей потере массы тела, чем при простом уменьшении потребления пищи.

Анорексия и кахексия часто сопровождают многие виды онкологических заболеваний и так называемый *истощающий синдром*, который наблюдается у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, а иногда и с хроническими воспалительными заболеваниями. Более чем в 50% случаев злокачественных опухолей у пациентов развивается синдром анорексии–кахексии. Вероятно, развитию анорексии и кахексии содействуют центральные и периферические регуляторные факторы.

Было выявлено, что анорексию и кахексию могут вызывать различные факторы воспаления, включая *фактор некроза опухоли α*, *интерлейкин 6*, *интерлейкин 1β* и *фактор, индуцирующий протеолиз*. Опосредованная факторами воспаления анорексия реализуется путем активации *меланокортиновой системы гипоталамуса*. Механизмы взаимодействия цитокинов или веществ, продуцируемых опухолями, с меланокортиновой системой и уменьшения потребления пищи неизвестны. У экспериментальных животных блокада меланокортиновых рецепторов в гипоталамусе почти полностью предупреждает анорексические и кахексические влияния этих факторов. Нужны дополнительные исследования для лучшего понимания патофизиологии анорексии и кахексии у пациентов со злокачественной опухолью и модификации терапевтических методов коррекции питания таких пациентов с целью улучшения их нутритивного статуса и увеличения продолжительности жизни.

ГОЛОДАНИЕ

Истощение запасов питательных веществ в тканях организма во время голодания. Ткани для энергетических целей предпочтительно используют углеводы, а не жиры или белки, но количество запасаемых в организме углеводов в норме составляет всего несколько сотен граммов (главным образом в виде гликогена печени и мышц), что достаточно для энергетического обеспечения функций организма в течение приблизительно 12 час. В связи с этим постепенное уменьшение содержания жиров и белков в тканях неизбежно, за исключением нескольких первых часов голодания. Жиры являются первостепенным источником энергии, поскольку энергии, создаваемой запасами жиров, в организме содержится в 100 раз больше,

чем создаваемой запасами углеводов. Скорость расходования жиров в течение продолжительного времени остается неизменной (**рис. 72–3**) до тех пор, пока запасы жиров в организме не иссякнут.

Расход белков происходит в три этапа: сначала белки расходуются быстро, затем расход значительно снижается, а незадолго до смерти вновь наступает период быстрого расходования белка. На первом этапе расходуются легко мобилизуемые белки с целью превращения их в глюкозу для использования ее главным образом головным мозгом. Оставшиеся белки извлечь уже не так легко. В это время скорость глюконеогенеза снижается до 20–30% исходной скорости, но скорость использования белков снижается гораздо сильнее. Снижение количества глюкозы запускает целую серию процессов, которые существенно повышают использование и превращение некоторых продуктов расщепления жиров в кетоновые тела, и развивается *кетоз* (см. главу 69). Кетоновые тела, подобно глюкозе, могут проходить через гематоэнцефалический барьер и использоваться клетками головного мозга для получения энергии. В таких условиях почти 70% энергии головной мозг получает за счет метаболизма кетоновых тел, главным образом β-гидроксибутирата. Такая последовательность событий приводит к частичному сбережению белков.

Когда запасы жиров полностью истощаются, единственным источником энергии становятся белки. Начинается вторая фаза быстрого использования белков. Поскольку белки нужны для поддержания функций клеток, летальный исход неизбежен, когда белки оказываются израсходованы на 50% относительно исходного уровня.

Дефицит витаминов при голодании. Во время голодания запасов некоторых витаминов, особенно водорастворимых витаминов группы В и витамина С, хватает не надолго. В итоге через неделю или несколько позже от начала голодания начинает проявляться умеренный дефицит витаминов, а еще через неделю он становится резко выраженным. Такой дефицит может стать значимым

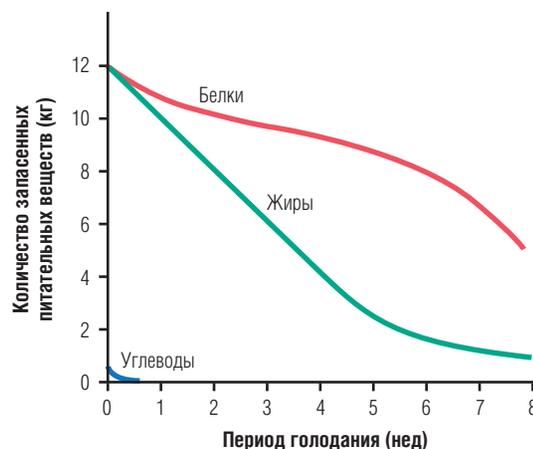


Рис. 72–3

Влияние голодания на запасы питательных веществ в организме

дополнением к тем нарушениям, которые ведут к смерти.

ВИТАМИНЫ

Суточная потребность в витаминах. Витамины представляют собой органические вещества, которые не образуются в организме человека, но которые необходимы для поддержания нормального метаболизма. Отсутствие витаминов в пищевом рационе может стать причиной серьезных нарушений обмена веществ. В табл. 72–3 приведен перечень важнейших витаминов и указана суточная потребность человека в них. Потребность зависит от размеров тела, скорости роста, физических нагрузок и состояния беременности.

Создание запасов витаминов в организме. Витамины в небольшом количестве запасаются всеми клетками. Некоторые витамины депонируются главным образом в печени.

Например, количество витамина А, запасенное в печени, может быть достаточным для обеспечения потребности в этом витамине на протяжении 5–10 мес. Витамин D, запасенного в печени, обычно достаточно для того, чтобы на протяжении 2–4 мес обходиться без дополнительных приемов данного витамина.

Запасы большинства водорастворимых витаминов невелики. Это особенно касается витаминов С и в несколько меньшей степени — витаминов группы В. Отсутствие в рационе витамина С через несколько недель дает о себе знать соответствующими симптомами, а через 20–30 нед приводит к смерти. Если в рационе возникает дефицит витаминов группы В, симптоматика клинических нарушений может стать заметной через несколько дней (исключение составляет витамин В₁₂, который может присутствовать в печени в связанной форме на протяжении года и больше).

Табл. 72–3

Необходимые суточные количества витаминов

Витамин	Количество
А	5000 МЕ
В ₁ (тиамин)	1,5 мг
В ₂ (рибофлавин)	1,8 мг
В ₅ (пантотеновая кислота)	Неизвестно
В ₆ (пиридоксин)	2,0 мг
В ₉ (фолиевая кислота)	0,4 мг
В ₁₂	3 мкг
С (аскорбиновая кислота)	45 мг
D	400 МЕ
E	15 МЕ
K	70 мкг
PP (ниацин)	20 мг

Витамин А

Витамин А присутствует в животных клетках в виде *ретинола*. Этот витамин в овощах отсутствует, но *провитамины*, необходимые для образования витамина А, в изобилии есть во многих овощах. Их красные и желтые *каротиноидные пигменты*, похожие по химической структуре на витамин А, могут превращаться в него в печени.

Дефицит витамина А вызывает гемералопию и нарушение роста эпителиоцитов. Одной из основных функций витамина А является образование пигментов сетчатки глаза (см. главу 51). Витамин А предупреждает развитие *гемералопии*, также называемой *ночной слепотой*, «*куриной слепотой*», т.е. нарушений адаптации зрения к условиям пониженного освещения.

Кроме того, витамин А необходим для нормального роста большинства клеток организма, особенно эпителиальных клеток. При отсутствии витамина А в структурах, построенных из эпителиоцитов, возникает тенденция к их расслоению и ороговению. Дефицит витамина А проявляется: (1) шелушением кожи и иногда *акне*; (2) прекращением роста молодых животных, включая прекращение роста скелета; (3) падением репродуктивной способности, сопряженным главным образом с атрофией герминативного эпителия в яичках и иногда с прерыванием женского полового цикла; (4) кератозом роговицы с последующим ее помутнением и слепотой.

В случаях дефицита витамина А поврежденные эпителиальные структуры нередко инфицируются, например возникает конъюнктивит или воспаляется слизистая мочевых или дыхательных путей. В связи с этим витамин А называют *противоинфекционным витамином*.

Витамин В₁

Витамин В₁ (*тиамин*) действует на уровне метаболических систем организма главным образом в виде *тиаминофосфата*. Он функционирует как *кокарбоксилаза*, объединяясь с декарбоксилазой, участвующей в декарбоксилировании пировиноградной кислоты и других α-кетокислот (см. главу 68). Дефицит тиамин (болезнь *бери-бери*) приводит к снижению использования пировиноградной кислоты и некоторых аминокислот тканями, но повышает использование жиров. Таким образом, тиамин необходим на последних этапах метаболизма углеводов и многих аминокислот. Снижение использования этих питательных веществ ответственно за многие нарушения, сопряженные с дефицитом тиамин.

Дефицит тиамин вызывает повреждение центральной и периферической нервной системы. В норме центральная нервная система полностью зависит от метаболизма углеводов для своего энергообеспечения. При дефиците тиамин использование глюкозы для обеспечения энергией центральной нервной системы может снижаться на 50–60% и восполняется использованием кетоновых тел, продуктов метаболизма жиров. В нейронах центральной нервной системы на фоне дефицита тиамин обнаруживаются явления хроматолиза

и набухания (изменения, которые служат указанием на плохую трофику нервных клеток). Изменения такого рода могут стать причиной нарушения взаимосвязи между различными отделами центральной нервной системы.

Дефицит тиамина может вызвать *дегенерацию миелиновой оболочки* нервных волокон как в центральной, так и в периферической нервной системе. Повреждение периферических нервов приводит к резкому повышению их возбудимости, в результате может развиться полиневрит, который характеризуется болью, широко иррадирующей по ходу многих периферических нервов. Кроме того, возможна дегенерация проводящих путей спинного мозга, в результате в ряде случаев возникают *параличи*; даже при отсутствии параличей возможна атрофия мышц, приводящая к мышечной слабости.

Дефицит тиамина ослабляет сердце и вызывает периферическую вазодилатацию. В случаях тяжелого дефицита тиамина развивается *сердечная недостаточность* вследствие слабости сердечной мышцы. Способствовать этому может и увеличение венозного возврата крови к сердцу, иногда более чем в 2 раза. Это происходит в результате *периферической вазодилатации*, возникающей, возможно, из-за снижения высвобождения энергии в тканях, ведущего к местному расширению сосудов. Влияния дефицита тиамина на сердце обусловлены отчасти высоким венозным возвратом, а отчасти — первичной слабостью сердечной мышцы. *Периферические отеки и асцит* — довольно частые проявления дефицита тиамина, обусловленные главным образом сердечной недостаточностью.

Дефицит тиамина вызывает нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. К гастроинтестинальным симптомам дефицита тиамина можно отнести снижение переваривающей способности, запоры, анорексию, атонию желудка и гипохлоргидрию. Перечисленные эффекты предположительно являются результатом снижения функциональной активности гладких мышц и желез желудочно-кишечного тракта из-за недостаточного энергообеспечения в условиях снижения метаболизма углеводов. В целом проявления дефицита тиамина, включая полиневриты, сердечно-сосудистую симптоматику, расстройства функций желудочно-кишечного тракта, часто описывают как болезнь бери-бери, особенно при доминировании сердечно-сосудистых симптомов.

Витамин В₂

В норме витамин В₂ (*рибофлавин*) связывается в тканях с фосфорной кислотой и образует два коэнзима — *флавінмононуклеотид* и *флавінадениндинуклеотид*. Они действуют как переносчики водорода в важных окислительных системах митохондрий. НАД, будучи связанным со специфическими дегидрогеназами, обычно принимает водород, отдаваемый от субстрата, а затем передает его флавінмононуклеотиду или флавінадениндинуклеотиду. В итоге водород высвобождается в виде иона водорода (H⁺) в матрикс митохондрии и окисляется кислородом (см. главу 68).

Дефицит рибофлавина у экспериментальных животных вызывает тяжелые дерматиты, рвоту, диарею, спастические сокращения мышц, в итоге сменяющиеся мышечной слабостью, а также кому, снижение температуры тела и смерть. Таким образом, тяжелый дефицит рибофлавина по своим проявлениям во многом похож на отсутствие в рационе ниацина. Возможно, что нарушения, возникающие в обоих случаях, являются результатом подавления процессов окисления в клетках.

У человека случаи тяжелого дефицита рибофлавина неизвестны, но легкие варианты широко распространены. Такие состояния сопровождаются нарушениями пищеварения, ощущением жжения кожи и глаз, трещинами в углах рта, головными болями, депрессией, забывчивостью и др. Проявления дефицита рибофлавина выражены умеренно, но недостаточность этого витамина часто сочетается с дефицитом тиамина или ниацина, а иногда всех вместе. Многие заболевания, такие как *пеллагра, бери-бери, спру, квашиоркор*, вероятно, являются следствием комплексного дефицита многих витаминов наряду с другими аспектами недостаточного питания.

Витамин В₅

Витамин В₅ (*пантотеновая кислота*) представлена в организме в виде *коэнзима А*, выполняющего в клетках разнообразные метаболические функции, две из которых мы обсудили в **главах 68 и 69**: (1) превращение декарбоксилированной пировиноградной кислоты в ацетилкоэнзим А перед его вхождением в цикл Кребса; (2) распад молекул жирных кислот на молекулы ацетилкоэнзима А. Таким образом, *отсутствие пантотеновой кислоты может привести к нарушению обмена как углеводов, так и жиров*.

Дефицит пантотеновой кислоты у экспериментальных животных вызывает торможение процессов роста и репродуктивных функций, жировую дистрофию печени, геморрагический некроз коры надпочечников, дерматиты, поседение шерсти. У человека не были обнаружены определенные симптомы дефицита пантотеновой кислоты, возможно, в связи с присутствием этого витамина во всех компонентах пищи, а также с синтезом его в небольших количествах в организме. Это не означает, что пантотеновая кислота не имеет ценности для метаболических систем организма; она так же нужна, как и прочие витамины.

Витамин В₆

Витамин В₆ (*пиридоксин*) в клетках существует в форме *пиридоксальфосфата* и действует как коэнзим во многих химических реакциях, связанных с метаболизмом белков и аминокислот.

Самой важной функцией пиридоксина является участие в процессах трансаминирования при синтезе аминокислот. В итоге витамин В₆ играет ключевую роль в обменных процессах, особенно в метаболизме белка. Кроме того, предполагают его участие в транспорте некоторых аминокислот через клеточные мембраны. Отсутствие пиридоксина в рационе животных сопровождается дерматитами, снижением скорости роста, жиром-

вой дистрофией печени, анемией и психическими нарушениями. У детей дефицит пиридоксина известен как причина эпилептиформных приступов, дерматитов и желудочно-кишечных расстройств, в частности тошноты и рвоты.

Витамин В₉

Витамин В₉ также называют *фолиевой кислотой*. Свойства фолиевой кислоты имеют и различные птероилглутаминовые кислоты. Фолиевая кислота действует в качестве транспортера гидроксиметильных и формильных групп. *Возможно, это используется в организме при синтезе пуринов и тимина, необходимых для образования ДНК*, поэтому фолиевая кислота, как и витамин В₁₂, необходима для репликации генов в клетке. Этим можно объяснить одну из важнейших функций фолиевой кислоты — обеспечение роста. В отсутствие фолиевой кислоты в рационе рост экспериментальных животных резко замедляется. Фолиевая кислота более активно влияет на рост, чем витамин В₁₂, и также важна для созревания эритроцитов (см. главу 33). Однако витамин В₁₂ и фолиевая кислота по-разному влияют на рост и созревание эритроцитов. Одним из значимых последствий дефицита фолиевой кислоты является развитие *макроцитарной анемии*, практически идентичной пернициозной анемии, но макроцитарная анемия может быть излечена фолиевой кислотой.

Витамин В₁₂

Различные соединения, содержащие кобаламин в простегической группе, объединяются под общим названием витамина В₁₂. Эта простегическая группа содержит кобальт, обладающий связями, подобными связям железа в молекуле гемоглобина. Данное сходство приводит к тому, что кобальт, как и железо, способен обратимо связываться с различными веществами.

Дефицит витамина В₁₂ вызывает пернициозную анемию. Витамин В₁₂ участвует в разных метаболических реакциях, будучи коэнзимом, принимающим водород. Наиболее важной функцией витамина В₁₂ является превращение рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды на этапе, необходимом для дупликации генов. Этим и объясняются главные функции витамина В₁₂: (1) обеспечение роста; (2) обеспечение образования и созревания эритроцитов. Его роль в эритропоэзе изложена в главе 33 в связи с пернициозной анемией, вызванной невозможностью созревания эритроцитов на фоне дефицита витамина В₁₂.

Дефицит витамина В₁₂ вызывает демиелинизацию проводящих путей спинного мозга. Демиелинизация нервных волокон у людей с дефицитом витамина В₁₂ наблюдается чаще всего в задних канатиках, хотя иногда отмечается и на уровне боковых канатиков спинного мозга. В результате у пациентов с пернициозной анемией отсутствует периферическая чувствительность, а в тяжелых случаях развиваются параличи.

Как правило, причиной дефицита витамина В₁₂ является не отсутствие его в рационе, а снижение образования *внутреннего фактора Кастла*, ко-

торый в норме продуцируется париетальными клетками желудочных желез и присутствие которого необходимо для всасывания витамина В₁₂ в слизистой подвздошной кишки. Эта взаимосвязь рассматривалась в главах 33 и 67.

Витамин С

Витамин С также называют *аскорбиновой кислотой*.

Дефицит аскорбиновой кислоты повсеместно ослабляет коллагеновые волокна. Аскорбиновая кислота является основным средством активации фермента *пролилгидроксилазы*, который обеспечивает этап гидроксилирования, связанный с преобразованием гидроксипролина — компонента коллагена. Без аскорбиновой кислоты коллагеновые волокна во всех тканях становятся слабыми и дефектными.

Таким образом, аскорбиновая кислота является главным фактором, обеспечивающим прочность и рост волокон тканей подкожного слоя, костей, хрящей и зубов.

Дефицит аскорбиновой кислоты вызывает цингу. Дефицит аскорбиновой кислоты в течение 20–30 нед, который в прошлом часто наблюдался во время морских экспедиций, вызывал *цингу*. Одним из наиболее важных признаков цинги является *снижение способности к заживлению ран*. Это состояние обусловлено ухудшением размещения коллагеновых волокон и цементирующих веществ в клетках. В результате для заживления ран могут понадобиться месяцы вместо нескольких дней, как обычно.

Отсутствие аскорбиновой кислоты также сопровождается *прекращением роста костей*. Клетки в эпифизарной зоне роста продолжают пролиферировать, однако отсутствие вновь образующихся волокон коллагена, обычно залегающих в межклеточном пространстве, приводит к тому, что кости в зоне роста легко повреждаются в результате снижения способности к оссификации. Кроме того, если повреждается уже оссифицированная кость у человека с дефицитом аскорбиновой кислоты, остеобласты не могут формировать новый матрикс кости. В итоге переломы костей не заживают.

При цинге *стенки кровеносных сосудов становятся чрезвычайно ломкими* вследствие невозможности: (1) плотного сцепления эндотелиальных клеток между собой; (2) образования коллагеновых волокон в стенке сосуда. Особенно легко повреждаются капилляры, что приводит к появлению *петехий* — подкожных кровоизлияний, которые становятся причиной гематом, иногда появляющихся по всему телу. В случае тяжелой цинги мышечные клетки фрагментируются, инфицируется полость рта и происходит повреждение десен, приводящее к выпадению зубов. Также наблюдаются кровавая рвота, кровавый стул и кровоизлияния в головной мозг. Нередко перед смертью развивается лихорадка.

Витамин D

Витамин D способствует всасыванию кальция в желудочно-кишечном тракте и регулирует разме-

щение кальция в костях. Механизм, с помощью которого витамин D повышает всасывание кальция, опосредован влиянием на активный транспорт кальция в эпителиальные клетки подвздошной кишки. В частности, витамин D увеличивает образование кальцийсвязывающего белка в эпителиоцитах кишечника, что способствует всасыванию кальция. Специфические функции витамина D в связи с метаболизмом кальция и формированием кости рассмотрены в [главе 80](#).

Витамин E

Существует группа родственных соединений, обладающих свойствами витамина E. У человека дефицит витамина E возникает редко, у экспериментальных животных отсутствие этого витамина может привести к дегенерации герминативного эпителия яичек и стать причиной стерильности. Кроме того, отсутствие витамина E во время беременности вызывает рассасывание плода. В связи с такими влияниями витамин E иногда называют *антистерильным витамином*. Дефицит витамина E препятствует нормальному росту и иногда вызывает дегенерацию клеток почечных канальцев и мышечных клеток.

Витамин E, предположительно, играет защитную роль, препятствуя окислению ненасыщенных жирных кислот. При отсутствии витамина E количество ненасыщенных жирных кислот в клетках уменьшается, приводя к нарушению структуры и функций органелл клеток — митохондрий, лизосом и даже клеточных мембран.

Витамин K

Витамин K — важный кофактор ферментов печени. Он необходим для добавления карбоксильной группы к факторам свертывания: фактору II (протромбину), фактору VII (проконвертину) и факторам IX и X. Эти факторы без карбоксилирования остаются неактивными, поэтому в случае дефицита витамина K нарушается свертывание крови. Функции данного витамина и его взаимодействие с некоторыми антикоагулянтами подробно изложены в [главе 37](#).

Различные соединения, как натуральные, так и синтетические, обладают свойствами витамина K. Поскольку витамин K синтезируется микрофлорой толстой кишки, очень редко обнаруживается склонность к кровотечениям в связи со снижением витамина K в рационе. Однако при подавлении микрофлоры толстой кишки на фоне применения большого количества антибиотиков быстро развивается дефицит витамина K, т.к. в рационе он присутствует лишь в небольших количествах.

Витамин PP

Витамин PP (*ниацин, никотиновая кислота*) в организме функционирует как коэнзим в виде НАД и НАДФ. Эти коэнзимы являются акцепторами водорода. Они взаимодействуют с атомами водорода в момент отщепления последних от молекул питательных веществ с помощью дегидрогеназ. Основные эффекты действия этих коэнзимов изложены в [главе 68](#).

Если дефицит ниацина развивается, невозможно поддержание нормальной скорости процессов дегидрогенации, поэтому замедляется скорость получения энергии путем окисления и, как следствие, замедляется энергообеспечение функциональных систем во всех клетках организма.

На ранних стадиях дефицита ниацина отмечаются такие физиологические изменения, как слабость мышц, снижение скорости секреторных процессов, а при тяжелом дефиците ниацина наблюдается гибель тканей.

Патологические повреждения появляются во многих отделах центральной нервной системы, в результате возникает деменция или психоз. На коже появляются трещины, пигментные пятна в местах, подвергаемых механическому раздражению или солнечной радиации. Оказалось, что в случае дефицита ниацина кожа не способна восстанавливаться после таких раздражающих воздействий.

Дефицит ниацина вызывает сильное раздражение и воспаление слизистой оболочки полости рта, равно как и других отделов желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушениям пищеварения, а в тяжелых случаях — к появлению множественных кровоизлияний в желудочно-кишечном тракте. Скорее всего, такая реакция является результатом генерализованного снижения метаболизма эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта или снижения их репаративных возможностей.

Нозологическую форму, обусловленную отсутствием ниацина, называют *пеллагрой* (у собак состояние того же генеза носит название *черный язык*). Пеллагра часто встречается у людей, питающихся в основном кукурузой, поскольку в ней нет триптофана — аминокислоты, которая в норме в небольшом количестве может превращаться в ниацин.

ОБМЕН МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Функции многих минеральных веществ (солей кальция, натрия, фтора) уже обсуждались в различных разделах этого учебника. В данной главе рассмотрены специфические функции некоторых минеральных веществ, о которых не упоминалось в других разделах. Содержание минеральных веществ в организме приведено в [табл. 72–4](#), а суточная потребность в некоторых из них — в [табл. 72–5](#).

Магний. Представленность магния составляет приблизительно 1/6 количества калия в клетках организма. Магний необходим как катализатор многих внутриклеточных ферментативных реакций, особенно имеющих отношение к обмену углеводов.

Во внеклеточной жидкости концентрация магния низка (1,8–2,5 мэкв/л). Увеличение внеклеточной концентрации магния подавляет активность нервной системы и сократительную функцию скелетных мышц. Эти влияния могут быть блокированы путем введения кальция. Низкая концентрация магния повышает возбудимость нервной системы, вызывает периферическую ва-

Табл. 72–4

Состав тела человека массой 70 кг

Состав	Количество (г)
Белок	12 600
Вода	41 400
Железо	3
Жир	12 600
Йод	0,014
Калий	150
Кальций	1160
Магний	21
Натрий	63
Сера	112
Углеводы	300
Фосфор	670
Хлор	85

Табл. 72–5

Средняя суточная потребность в минеральных веществах взрослого человека

Минеральное вещество	Количество
Железо	18,0 мг
Йод	150,0 мкг
Калий	1,0 г
Кальций	1,2 г
Кобальт	Неизвестно
Магний	0,4 г
Марганец	Неизвестно
Медь	Неизвестно
Натрий	3,0 г
Фосфор	1,2 г
Хлор	3,5 г
Цинк	15,0 мг

зодилатацию и сердечные аритмии, особенно часто после острого инфаркта миокарда.

Кальций. Кальций присутствует в организме главным образом в виде фосфата кальция в костях, что подробно обсуждается в главе 80 наряду с вопросами о содержании кальция во внеклеточной жидкости. Избыточное количество ионов кальция (Ca^{2+}) во внеклеточной жидкости может стать причиной остановки сердца и психической депрессии. В другом случае низкий уровень концентрации кальция может быть причиной спонтанного разряда возбуждения в нервных волокнах, приводящего к тетании (см. главу 80).

Фосфор. Фосфаты составляют большую часть внутриклеточных анионов и обладают способно-

стью обратимо связываться с многочисленными коферментными системами и другими соединенными, необходимыми для управления обменными процессами. Многие важные функции фосфатов были перечислены в других главах этого учебника, главным образом в связи с функциями аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата, фосфокреатинина и др. В главе 80 рассмотрены вопросы, посвященные фосфатам кальция, присутствующим в костях.

Железо. Функции железа в организме в связи с образованием гемоглобина обсуждались в главе 33. Около 70% железа, присутствующего в организме, представлено в форме гемоглобина. Небольшое количество железа может присутствовать в другой форме, особенно в печени и костном мозге.

Транспортеры электронов, содержащие железо (особенно цитохромы), находятся в митохондриях всех клеток организма и нужны для процессов окисления в клетках, поэтому железо абсолютно необходимо как для транспорта кислорода тканей, так и для систем окисления в клетках тканей, при отсутствии которых жизнь прекращается в течение нескольких секунд.

Микроэлементы организма. Некоторые вещества присутствуют в организме в малых количествах, поэтому их называют микроэлементами. Количество этих веществ в пище также чрезвычайно мало, но при их отсутствии развиваются специфические нарушения. К числу наиболее важных микроэлементов относят йод, цинк и фтор.

Йод. Йод является наиболее изученным микроэлементом. Его функции изложены в главе 77 в связи с образованием и ролью гормонов щитовидной железы. Как показано в табл. 72–4, содержание йода в организме в среднем всего 14 мг. Йод нужен для образования тироксина и трийодтиронина — двух важнейших гормонов щитовидной железы, необходимых для поддержания нормальной скорости метаболических процессов в клетках организма.

Цинк. Цинк — общий компонент для многих ферментов, наиболее важным из которых можно считать карбоангидразу, присутствующую в самой высокой концентрации в эритроцитах. Этот фермент ответствен за быстрое связывание двуокиси углерода с водой в эритроцитах капилляров тканей и быстрое высвобождение двуокиси углерода в капиллярах легких. Карбоангидраза также присутствует в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, почечных канальцах и эпителиоцитах многих желез.

Следовательно, цинк в небольшом количестве необходим для осуществления многих реакций, связанных с обменом двуокиси углерода.

Кроме того, цинк является компонентом фермента лактатдегидрогеназы и нужен для превращения пировиноградной кислоты в молочную кислоту. Цинк также входит в состав некоторых пептидаз и, следовательно, необходим для переваривания белка в желудочно-кишечном тракте.

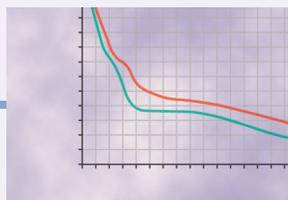
Фтор. Возможно, фтор не является важным элементом для обмена веществ, но присутствие даже небольшого количества фтора в организме во время формирования зубов предупреждает раз-

витие кариеса. Фтор не делает зубы прочнее, но обладает противокариозным эффектом. Предполагается, что фтор размещается в эмали зубов в кристаллах гидроксиапатита и объединяется с ними, блокируя в такой форме действие редких металлов, необходимых для активации ферментов бактерий, вызывающих кариес. В присутствии фтора ферменты остаются неактивными и кариес не развивается.

Избыток фтора вызывает *флюороз*, что в легких случаях проявляется пятнистостью зубов, а при резкой выраженности — разрастанием костей. Предполагают, что при этом заболеванием фтор взаимодействует с редкими металлами в некоторых ферментах, участвующих в обменных процессах, например фосфатазе, что приводит к инактивации различных метаболических систем. Согласно этой гипотезе, пятнистость на зубах, как и разрастание костной ткани, является следствием нарушения ферментных систем одонтобластов и остеобластов. Хотя пятнистость зубов при флюорозе делает их высокоустойчивыми к кариесу, прочность структуры тканей зубов значительно снижается.

Литература

- da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE. The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. *Physiology (Bethesda)* 29:196, 2014.
- Dockray GJ. Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr Opin Pharmacol* 13:954, 2013.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:569, 2008.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763, 1998.
- Gao Q, Horvath TL. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E817, 2008.
- Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA. Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. *Nat Rev Neurosci* 14:24, 2013.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 4:625, 2003.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 285:17271, 2010.
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Hall JE, Jones DW. What can we do about the “epidemic” of obesity. *Am J Hypertens* 15:657, 2002.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1409, 2007.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 129(25 Suppl 2):S102, 2014.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Laviano A, Inui A, Marks DL, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E1000, 2008.
- Lucock M. Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ* 328:211, 2004.
- Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 22:241, 2007.
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 12:453, 2011.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289, 2006.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 15:367, 2014.
- Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev* 91:389, 2011.
- National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998.
- O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 462:307, 2009.
- Powers HJ. Riboflavin (vitamin B2) and health. *Am J Clin Nutr* 77:1352, 2003.
- Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 121:2080, 2011.
- Sellayah D, Sikder D. Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. *Endocrinology* 154:3990, 2013.
- Tallam LS, da Silva AA, Hall JE. Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 48:58, 2006.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93:359, 2013.



Энергетика и интенсивность метаболизма

АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ — «ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ВАЛЮТА» КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Для синтеза большого количества аденозинтрифосфата (АТФ), который является источником энергии практически для всех клеточных функций, клетки используют углеводы, жиры и белки. Таким образом, АТФ можно считать «энергетической валютой» клеточного метаболизма. Действительно, передача содержащейся в питательных веществах энергии функциональным системам клетки возможна только посредством АТФ или схожего с ним вещества — гуанозинтрифосфата (см. главу 2).

Особенностью АТФ, делающей его чрезвычайно важным в процессах энергообеспечения, является выделение большого количества свободной энергии (около 7300 калорий, или 7,3 ккал на 1 моль, в лабораторных условиях либо более 12 000 калорий в условиях организма), приходящейся на каждую из двух макроэргических фосфатных связей. Количество энергии, выделяемой при распаде каждой макроэргической связи АТФ, достаточно для обеспечения каждого этапа любой химической реакции, которая осуществляется в организме. Некоторые химические реакции, для которых нужна энергия АТФ, используют лишь несколько сотен калорий из 12 000, а остальная энергия рассеивается в виде тепла.

АТФ образуется при окислении углеводов, жиров и белков. В предыдущих главах мы говорили о преобразовании энергии, присутствующей в питательных веществах, в энергию АТФ. Если говорить кратко, то для образования АТФ необходимы следующие условия.

1. *Окисление углеводов*, главным образом глюкозы, и окисление других сахаров, но в меньшем количестве, например фруктозы; данные процессы наблюдаются в цитоплазме клеток при анаэробных процессах гликолиза и в митохондриях при аэробном окислении в *цикле Кребса*.
2. *Окисление жирных кислот* в митохондриях клеток при β -окислении.

3. *Окисление белков*, которые предварительно должны гидролизироваться до аминокислот с последующим расщеплением их до промежуточных продуктов цикла Кребса и затем — до ацетилкоэнзима А и двуокиси углерода.

АТФ является источником энергии для синтеза компонентов клетки. К наиболее важным внутриклеточным процессам, для которых нужна энергия АТФ, относится образование пептидных связей между молекулами аминокислот при синтезе белков. В зависимости от вида вступающих в реакцию аминокислот на образование каждой пептидной связи затрачивается 500–5000 кал/моль. Напомним (см. главу 3), что для обеспечения каскада реакций, формирующих каждую пептидную связь, расходуется энергия четырех макроэргических фосфатных связей. Для этого нужно 48 000 калорий, что существенно больше, чем 500–5000 калорий, затрачиваемых в каждой пептидной связи.

Энергия АТФ используется для синтеза глюкозы из молочной кислоты и жирных кислот из ацетилкоэнзима А. Кроме того, энергия расходуется на образование холестерина, фосфолипидов, гормонов и других веществ. Даже мочевины, которая экскретируется почками, требует энергии АТФ для образования из аммиака. Помня о чрезвычайной токсичности аммиака, можно оценить значимость этой реакции, поддерживающей концентрацию аммиака в организме на очень низком уровне.

АТФ обеспечивает энергией мышечное сокращение. Мышечное сокращение невозможно без энергии АТФ. Миозин — один из контрактильных белков мышечного волокна — ведет себя как фермент, вызывающий расщепление АТФ до аденозиндифосфата (АДФ), высвобождая энергию для мышечного сокращения. В отсутствие мышечного сокращения обычно расщепляется очень небольшое количество АТФ. Расход АТФ может увеличиваться в 150 раз (по сравнению с покоем) в течение короткого периода максимальной активности. Механизм, с помощью которого энергия АТФ используется для обеспечения мышечного сокращения, обсуждался в *главе 6*.

АТФ обеспечивает энергией активный транспорт через мембраны. В главах 4, 28 и 66 обсуждался активный транспорт электролитов и различных питательных веществ через клеточные мембраны и в канальцевом эпителии почек, а также из желудочно-кишечного тракта в кровь. Мы обращали внимание, что активный транспорт большинства электролитов и веществ, таких как глюкоза, аминокислоты и ацетоуксусная кислота, может осуществляться против электрохимического градиента, даже если естественная диффузия должна осуществляться по электрохимическому градиенту. Противодействие ему требует затрат энергии, которую обеспечивает АТФ.

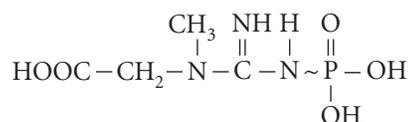
АТФ обеспечивает энергией процессы секреции. По тем же правилам, что и всасывание веществ против градиента концентрации, осуществляется секреция железами, поскольку для концентрирования веществ также необходима энергия.

АТФ обеспечивает энергией проведение возбуждения по нервам. Энергия, используемая для проведения нервного импульса, является производной потенциальной энергии, запасенной в виде разницы концентраций ионов по обе стороны мембраны нейрона. Так, высокая концентрация ионов калия (K^+) внутри нейрона и низкая концентрация снаружи представляют собой разновидность способа запасаения энергии. Высокая концентрация ионов натрия (Na^+) на наружной поверхности мембраны и низкая концентрация внутри представляют другой пример способа запасаения энергии. Энергия, необходимая для проведения каждого потенциала действия по мембране аксона, является производной запасенной энергии, когда небольшое количество калия выходит из клетки, а поток ионов натрия устремляется в нее. Однако системы активного транспорта, обеспечиваемые энергией АТФ, возвращают переместившиеся ионы в исходное положение относительно мембраны.

Фосфокреатин — дополнительное депо энергии и буферная система АТФ

Несмотря на исключительную важность АТФ для переноса энергии, это вещество не является самым главным депо макроэргических фосфатных связей в клетках. *Фосфокреатин*, который также имеет макроэргические фосфатные связи, в клетках в 3–8 раз больше.

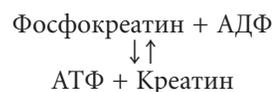
Кроме того, макроэргические фосфатные связи фосфокреатина содержат около 8500 кал/моль в лабораторных условиях и более 13 000 кал/моль в условиях организма (37°C и низкая концентрация действующих веществ). Это немного больше, чем 12 000 кал/моль каждой из двух макроэргических фосфатных связей АТФ. Формула фосфокреатина имеет следующий вид:



В отличие от АТФ фосфокреатин не может действовать как агент, напрямую сопряженный с

переносом энергии питательных веществ функциональным системам клетки. Однако это вещество может обмениваться энергией с АТФ. Если в клетках присутствует чрезвычайно большое количество АТФ, его энергия используется для синтеза фосфокреатина, который становится дополнительным депо энергии. По мере использования АТФ энергия, содержащаяся в фосфокреатине, быстро возвращается АТФ, и ее АТФ может передавать функциональным системам клетки.

Такие отношения между фосфокреатином и АТФ иллюстрирует следующее уравнение:



Особо следует отметить, что макроэргические фосфатные связи фосфокреатина заключают в себе энергии больше (на 1000–1500 кал/моль), чем такие же связи в АТФ, что вызывает реакцию между фосфокреатином и АДФ и является причиной смещения процесса в сторону образования АТФ каждый раз, когда в качестве источника энергии расходуется даже ничтожно малое количество АТФ. Таким образом, малейшее снижение концентрации АТФ является сигналом к повышению отдачи энергии фосфокреатином для синтеза большого количества АТФ. Такой эффект позволяет поддерживать постоянную концентрацию АТФ на высоком уровне до тех пор, пока есть фосфокреатин. По этой причине мы можем называть систему АТФ–фосфокреатин буферной системой АТФ. Легко можно понять важность постоянной концентрации АТФ, поскольку от этого зависит скорость практически всех метаболических реакций организма.

Анаэробный и аэробный пути получения энергии

Анаэробный путь — это способ получения энергии из питательных веществ без одновременного потребления кислорода. *Аэробный путь* — способ получения энергии путем окисления питательных веществ с использованием кислорода. Как уже говорилось в главах 68 и 70, белки, жиры и углеводы могут окисляться, обуславливая синтез АТФ. Однако *углеводы являются единственными питательными веществами, которые могут использоваться для получения энергии при отсутствии кислорода*. Энергия выделяется во время гликолитического расщепления глюкозы или гликогена до пировиноградной кислоты. При этом на каждый 1 моль глюкозы, расщепляющейся до пировиноградной кислоты, образуются 2 моля АТФ. Однако когда гликоген, запасенный в клетках, расщепляется до пировиноградной кислоты, каждый моль глюкозы, содержащейся в гликогене, служит источником 3 молей АТФ, т.к. свободная глюкоза, поступающая в клетки, должна быть фосфорилирована с использованием 1 моля АТФ перед тем, как глюкоза начнет расщепляться. Глюкоза, отщепляющаяся от гликогена, поступает уже в фосфорилированном состоянии и не требует дополнительного расхода энергии АТФ.

Таким образом, наилучшим источником энергии в анаэробных условиях является запасенный в клетках гликоген.

Анаэробный путь получения энергии при гипоксии.

Одним из важных примеров использования анаэробного пути для получения энергии является состояние острой гипоксии. В случае прекращения дыхания содержание кислорода в легких становится очень низким, и источником кислорода становится его форма, связанная с гемоглобином. Такого кислорода оказывается достаточно для поддержания метаболических процессов в течение приблизительно 2 мин. Для поддержания жизни после этого времени нужен дополнительный источник энергии. Таким источником в течение около 1 мин может стать гликолиз. Гликоген, запасенный в клетках, распадается до пировиноградной кислоты, которая затем становится молочной кислотой, диффундирующей из клеток (см. главу 68).

Получение энергии путем анаэробных процессов во время чрезвычайно высокой активности возможно благодаря гликолизу. Скелетные мышцы могут продемонстрировать чрезвычайно высокий уровень работоспособности в течение нескольких секунд, однако дольше его поддерживать эти мышцы не в состоянии. Большое количество энергии, необходимой для такой взрывной активности, невозможно получить путем окислительного метаболизма, т.к. данный процесс происходит слишком медленно. В таких случаях источником энергии становятся процессы, не требующие обеспечения кислородом: (1) АТФ, присутствующий в мышечных клетках; (2) фосфокреатин; (3) энергия, высвобождающаяся при анаэробном расщеплении глюкозы до молочной кислоты.

Максимальное количество АТФ в мышцах составляет всего 5 ммоль на 1 л внутриклеточной жидкости. Это количество может поддерживать максимальное мышечное сокращение около 1 сек. Количество фосфокреатина в клетках в 3–8 раз больше, но даже при использовании всего фосфокреатина максимальное мышечное сокращение может продолжаться 5–10 сек.

Высвобождение энергии путем гликолиза осуществляется гораздо быстрее, чем в результате окислительных процессов. Следовательно, большую часть избыточной энергии, которая нужна при максимальной мышечной активности, длящейся более 10 сек, но менее 1 мин, организм извлекает благодаря процессам гликолиза. В результате во время интенсивной мышечной работы количество гликогена в мышцах уменьшается, в то время как концентрация молочной кислоты в крови возрастает.

После прекращения мышечной работы включаются метаболические окислительные механизмы, превращающие 80% образовавшейся молочной кислоты в глюкозу. Оставшаяся часть становится пировиноградной кислотой и окисляется в мышцах в цикле Кребса.

Превращение молочной кислоты в глюкозу происходит в основном в печени, затем глюкоза транспортируется кровью к мышцам, где вновь запасается в виде гликогена.

Кислородный долг проявляется резким увеличением расходования кислорода после тяжелой мышечной работы. После тяжелой мышечной работы по меньшей мере в течение нескольких минут (а иногда и в пределах часа) наблюдается одышка, позволяющая увеличить потребление кислорода.

Дополнительное количество кислорода используется для: (1) обратного превращения в глюкозу молочной кислоты, накопившейся за время физической нагрузки; (2) обратного превращения аденозинмонофосфата и АДФ в АТФ; (3) обратного превращения креатина и фосфата в фосфокреатин; (4) восстановления нормальной концентрации кислорода, связанного с гемоглобином и миоглобином; (5) повышения концентрации кислорода в легких до нормы.

Резкое увеличение потребления кислорода после тяжелой мышечной работы называют *ликвидацией кислородного долга*.

Основные проявления кислородного долга будут обсуждены в главе 85, посвященной спортивной физиологии, поскольку способность организма к формированию кислородного долга особенно важна в различных видах спорта.

Кратко об использовании энергии клетками

На основании материала, изложенного в этой главе, можно составить целостную картину использования энергии клетками, приведенную в виде схемы на рис. 73–1. Схема демонстрирует анаэробное использование гликогена и глюкозы для образования АТФ и пути аэробного использования соединений, производных углеводов, жиров и белков и других веществ, для образования дополнительного количества АТФ. В свою очередь, АТФ в клетках находится в состоянии подвижного равновесия с фосфокреатином. Поскольку фосфокреатина в клетках больше, чем АТФ, многие клетки запасают энергию именно в такой форме.

Энергия АТФ используется функциональными системами клетки для осуществления процессов синтеза и роста, мышечных сокращений, секреторных процессов в железах, проведения возбуждения, всасывания и других форм клеточной активности.

Если потребность в энергии в связи с возросшей степенью активности клеток увеличивается и начинает превышать возможности, опосредованные окислительными механизмами, в первую очередь начинают использоваться запасы энергии из макроэргических связей фосфокреатина, быстро сменяясь анаэробными процессами гликолиза, субстратом которых служит запасенный гликоген.

Таким образом, в экстремальной ситуации метаболические окислительные механизмы не могут обеспечить клетки чрезвычайно большим количеством энергии с такой же скоростью, как это делают анаэробные механизмы. Однако на фоне меньшей скорости энергообеспечения окислительные механизмы могут поставлять энергию продолжительное время, пока не иссякнут запасы субстрата (главным образом жиров).

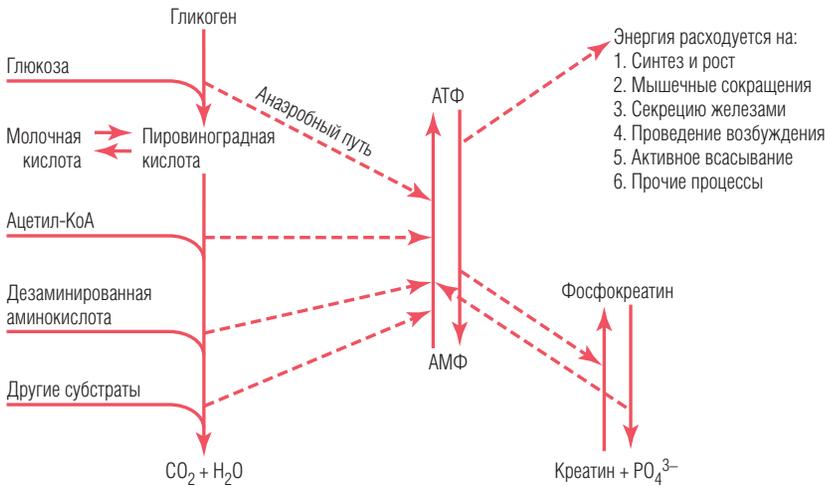


Рис. 73–1

Схема передачи энергии питательных веществ системе адениловой кислоты, а затем — функциональным элементам клеток. АМФ — аденозинмонофосфат; АТФ — аденозинтрифосфат [Soskin S, Levine R. Carbohydrate Metabolism. Chicago: University of Chicago Press, 1952]

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЭНЕРГИИ В КЛЕТКЕ

Управление скоростью катализируемых ферментом реакций. Перед обсуждением проблем регуляции выделения энергии в клетке необходимо рассмотреть основные принципы *управления скоростью* катализируемых ферментом реакций, которые являются типичными химическими реакциями, происходящими в организме повсеместно.

Механизм, с помощью которого фермент катализирует химическую реакцию, заключается в первоначальной непрочной связи фермента с одним из субстратов реакции. Такое взаимодействие значительно меняет силу связей в субстрате, обуславливая возможность его взаимодействия с другими веществами, поэтому в целом скорость химической реакции определяется как концентрацией фермента, так и концентрацией субстрата, а также его связями с ферментом. Уравнение, отражающее взаимодействие указанных факторов, называют *уравнением Михаэлиса–Ментена*:

$$\text{Скорость реакции} = \frac{K_1 \times [\text{Фермент}] \times [\text{Субстрат}]}{K_2 + [\text{Субстрат}]}$$

где K_1 — константа скорости первого порядка для превращения комплекса фермент–субстрат в комплекс фермент–продукт; K_2 — константа Михаэлиса. На рис. 73–2 показано практическое применение этого уравнения.

Значение концентрации фермента в регуляции метаболических реакций. На рис. 73–2 видно, что, когда субстрат присутствует в высокой концентрации, скорость химической реакции почти полностью определяется концентрацией фермента. В частности, если концентрация фермента увеличивается в произвольных единицах от 1 до 2, 4 или 8, то скорость реакции возрастает пропорционально, что видно по изменению кривых. Например, поступление большого количества глюкозы в почечные каналцы у пациента с сахарным диабетом означает, что субстрат (глюкоза) присутствует в каналцах в избыточном количестве. Дальнейшее увеличение концентрации глюкозы в каналцах оказывает незначительное влияние



Рис. 73–2

Влияние концентрации субстратов и ферментов на скорость катализируемых ферментом реакций

на канальцевую реабсорбцию, т.к. транспортные ферменты уже насыщены. В таких условиях скорость реабсорбции глюкозы лимитирована концентрацией транспортных ферментов в клетках проксимальных канальцев, а не концентрацией самой глюкозы.

Значение концентрации субстрата в регуляции метаболических реакций. Обратите внимание, что, когда концентрация субстрата достаточно низкая и для реакции нужно небольшое количество фермента, скорость реакции становится прямо пропорциональной концентрациям субстрата и фермента (см. рис. 73–2). Таковы взаимосвязи при абсорбции веществ из желудочно-кишечного тракта и почечных канальцев в случае слишком низкой концентрации веществ.

Лимитирование скорости в серии реакций. Почти все химические реакции в организме осуществляются как серия, т.е. продукт одной реакции представляет собой субстрат для следующей реакции. В связи с этим скорость последовательных реакций детерминирована скоростью реакции, являющейся самым медленным этапом серии. Этот этап называют *лимитирующим скоростью этапом*.

Концентрация АДФ в качестве фактора, лимитирующего скорость высвобождения энергии. В покое концентрация АДФ в клетках чрезвычайно низка, поэтому химические реакции, которые зависят от АДФ как одного из субстратов, осуществляются чрезвычайно медленно. Они включают все окислительные метаболические пути, высвобождающие энергию из питательных веществ, наряду с прочими основными путями высвобождения энергии в организме. Таким образом, *концентрация АДФ является главным фактором, лимитирующим скорость* практически всех путей обмена энергии в организме. Когда клетки активируются независимо от вида своей активности, АТФ превращается в АДФ, увеличивая его концентрацию пропорционально степени активности клетки. Повышение концентрации АДФ автоматически увеличивает скорость всех метаболических реакций, направленных на высвобождение энергии из питательных веществ. Таким простым способом контролируется высвобождение энергии соответственно активности клетки. Снижение активности клетки приостанавливает высвобождение энергии из-за очень быстрого превращения АДФ в АТФ.

ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА

Под *метаболизмом* понимают совокупность химических реакций, которые осуществляются во всех клетках организма. Оценка *интенсивности метаболизма* возможна по скорости высвобождения тепла в ходе химических реакций.

Почти все виды энергии, высвобождающейся в организме, преобразуются в тепло. При обсуждении многих метаболических реакций в предшествующих главах мы обращали внимание, что не вся энергия, заключенная в питательных веществах, запасается в виде АТФ. Большое количество энергии преобразуется в тепло. В среднем около 35% энергии, которая содержится в питательных веществах, преобразуется в тепло в процессе образования АТФ. Дополнительное количество тепла выделяется при передаче энергии от АТФ функциональным системам клетки, поэтому даже при самых оптимальных условиях функциональными системами используется не более 27% энергии, содержащейся в питательных веществах.

Даже если 27% энергии питательных веществ передается функциональным системам клетки, большая часть этой энергии в результате рассеивается в виде тепла. Например, во время синтеза белка большое количество АТФ используется для формирования пептидных связей, в энергию которых преобразуется энергия АТФ. Существует постоянный кругооборот белков в организме. Часть белков распадается, в то время как другие пребывают на стадии синтеза. После расщепления белков энергия, запасенная в пептидных связях, рассеивается в организме в виде тепла.

Еще одним примером использования энергии может быть мышечная работа. Много энергии расходуется на преодоление вязкого сопротивления мышц и других тканей во время движения конечностей. Вязкое сопротивление тканей

порождает трение, которое, в свою очередь, порождает тепло.

Значительное количество энергии расходует сердце при перекачивании крови. Кровь растягивает стенки артерий, и это растяжение представляет запас потенциальной энергии. Кровоток по периферическим сосудам сопровождается трением форменных элементов крови друг о друга и трением о стенку сосуда, преобразующим запасенную потенциальную энергию в тепловую. В итоге вся расходуемая организмом энергия преобразуется в тепло. Единственным исключением является энергия, используемая мышцами для выполнения внешней работы. Примерами могут быть подъем груза на высоту или перемещение тела во время ходьбы, когда создается потенциальная энергия для перемещения массы против сил гравитации. При отсутствии такой внешней работы вся энергия, выделяемая во время метаболических реакций, преобразуется в тепло.

Калория. Говоря о способах оценки интенсивности метаболизма, необходимо использовать какие-либо единицы измерения для выражения количества энергии, высвобождающейся из питательных веществ или расходуемой при обменных процессах. Чаще всего используют такую единицу измерения, как *калория*. Следует напомнить, что *калория (грамм-калория)* представляет собой количество тепла, необходимое для нагревания 1 г воды на 1°C. Поскольку калория слишком мелкая единица измерения энергетических процессов в организме, была введена единица измерения, называемая *килокалорией*: 1 килокалория (ккал) = 1000 калорий. Именно эту единицу измерения используют для количественной оценки обмена энергии.

Оценка интенсивности метаболизма

Метод прямой калориметрии. При определении интенсивности метаболизма методом прямой калориметрии с помощью специального устройства, называемого *калориметром*, измеряют количество тепла, выделенного организмом за определенное время, у человека в покое. Для этого его помещают в вентилируемую камеру с хорошей теплоизоляцией. Тепло, выделяемое организмом, нагревает воздух камеры, но температура воздуха в камере поддерживается на постоянном уровне благодаря перекачиванию воздуха из камеры в резервуар с холодной водой, температуру которой измеряют термометром. Скорость передачи тепла воде равна скорости, с которой тепло выделяется организмом. Поскольку прямая калориметрия сопряжена с техническими трудностями, ее используют только в научных исследованиях.

Метод непрямой калориметрии. В связи с тем что более 95% энергии, расходуемой организмом, производится в ходе реакций окисления питательных веществ с помощью кислорода, интенсивность метаболизма можно рассчитать с высокой степенью точности путем определения скорости потребления кислорода. Когда 1 л кислорода взаимодействует с глюкозой, выделяется 5,01 ккал, при окислении жиров — 4,7 ккал, при окислении белков — 4,6 ккал.

Используя эти данные, можно приблизительно рассчитать, какое количество энергии выделяется при использовании 1 л кислорода, независимо от вида окисляемых веществ. При обычном рационе питания количество энергии, выделяемой при использовании 1 л кислорода, в среднем составляет 4,825 ккал. Этот показатель называют калорическим эквивалентом кислорода. По данному показателю можно рассчитать скорость выделения энергии организмом, зная, какое количество кислорода было использовано за данный период времени. Если при определении интенсивности метаболизма в организме окислялись только углеводы, количество выделенной энергии, подсчитанное с учетом усредненного калорического эквивалента кислорода (4,825 ккал/л), может оказаться на 4% ниже, чем реальное. Если же человек получает энергию главным образом за счет жиров, расчетное значение может быть на 4% больше реального.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАСХОД ЭНЕРГИИ

Как уже обсуждалось в главе 72, у здорового взрослого человека, поддерживающего стабильную массу тела, поступление энергии находится в состоянии равновесия с ее расходом. Ежедневно около 45% энергии поступает в организм в виде углеводов, 40% приходится на долю жиров и только 15% дают поступающие в организм белки (цифры соответствуют американскому стандарту пищевого рациона). Энергия расходуется на: (1) основные метаболические функции организма (основной, или базальный, обмен); (2) различные виды физической активности, включая целенаправленные физические упражнения и не связанные с ними формы мышечной активности, например тремор; (3) переваривание, всасывание и продвижение пищи по желудочно-кишечному тракту; (4) поддержание температуры тела.

Энергетические потребности в состоянии активного бодрствования

Человек массой 70 кг, проводящий целый день в постели, расходует около 1650 ккал. Процесс еды и пищеварение увеличивают количество ежедневно расходуемой энергии на 200 ккал и более, поэтому тот же лежащий в постели человек, но уже принимающий в разумных количествах пищу, увеличивает свой расход энергии, доводя его до 1850 ккал ежедневно. Если он проводит жизнь в кресле, то его энергетические потребности достигают 2000–2250 ккал. Следовательно, ежедневные энергетические потребности человека, ведущего малоподвижный образ жизни, обеспечивающие только основные жизненные функции, составляют в среднем около 2000 ккал.

Количество энергии, необходимой для выполнения физических нагрузок, в норме составляет около 25% общего расхода энергии, однако может различаться в зависимости от вида физической активности. Например, подъем по лестнице требует почти в 17 раз больше энергии, чем сон.

В целом у человека при тяжелой физической нагрузке максимальный расход энергии может

превысить 6000–7000 ккал в сутки, что в 3,5 раза больше, чем при отсутствии физической активности.

Основной обмен — это минимальный расход энергии, обеспечивающий существование организма

Даже если человек находится в состоянии полного покоя, нужно значительное количество энергии для химических реакций, постоянно протекающих в клетках. Минимальный расход энергии, обеспечивающий существование организма, называют основным обменом.

Основной обмен составляет 50–70% суточного расхода энергии человека, ведущего малоподвижный образ жизни (рис. 73–3).

Поскольку уровень физической активности у разных людей широко варьирует, для сравнения интенсивности метаболизма можно использовать величину основного обмена. Обычно для этого применяют метод регистрации скорости поглощения кислорода за определенный период времени при соблюдении следующих условий.

1. Обследование проводят натощак, через 12 час после последнего приема пищи.
2. Основной обмен исследуют утром, после того как человек хорошо выспался.
3. По меньшей мере за час до обследования необходимо исключить все виды деятельности, требующей энергичных усилий.
4. Исключаются все возбуждающие (как физические, так и психогенные) факторы.
5. Температура в помещении, где проводят обследование, должна быть комфортной (от 18 до 20°C).
6. Исключается физическая активность во время обследования.

В норме среднее значение основного обмена составляет около 65–70 ккал/час у мужчины массой 70 кг. Значительную часть основного обмена составляет расход энергии, связанной с активностью центральной нервной системы, деятельностью сердца, почек и других органов, а *варибель-*

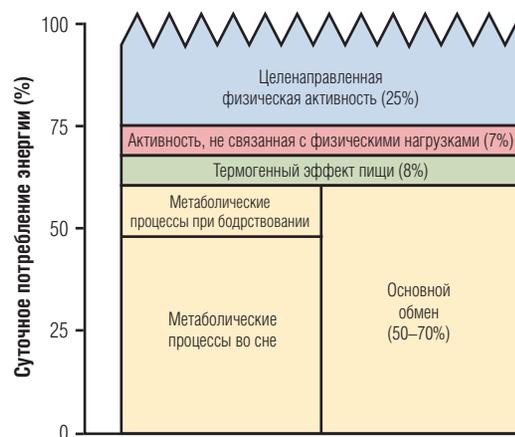


Рис. 73–3

Составляющие расхода энергии

ная часть основного обмена зависит главным образом от размеров тела и мышечной массы.

На долю скелетных мышц даже в условиях покоя приходится 20–30% величины основного обмена. По этой причине величину основного обмена обычно соотносят с размерами тела, выражая ее в ккал/час и разделив на площадь поверхности тела, которую рассчитывают, исходя из роста и массы тела (рис. 73–4).

Причинами отклонения показателя основного обмена в связи с возрастом могут быть относительное уменьшение мышечной массы и замещение мышечной ткани жировой, обладающей более низкой интенсивностью метаболических реакций. Несколько меньшая величина основного обмена у женщин также может быть обусловлена меньшим количеством мышечной ткани и большим количеством жировой ткани.

Существуют и другие факторы, влияющие на показатель основного обмена.

Гормоны щитовидной железы увеличивают интенсивность метаболических процессов. Когда щитовидная железа секретирует максимальное количество тироксина, интенсивность метаболизма увеличивается на 50–100% относительно нормы. Напротив, полное отсутствие секреции тиреоидных гормонов снижает интенсивность метаболизма до 40–60% относительно нормальных показателей. Как говорится в главе 77, тироксин повышает скорость химических реакций во многих клетках и, соответственно, увеличивается интенсивность метаболизма. Адаптация щитовидной железы к холодному климату (увеличение секреции) и жаркому климату (снижение секреции) обуславливает разную интенсивность основного обмена у людей, живущих в различных географических зонах. Например, в условиях Арктики основной обмен на 10–20% выше, чем в тропиках.

Мужские половые гормоны увеличивают интенсивность метаболизма. Мужской половой гормон тестостерон может увеличивать интенсивность мета-

болизма на 10–15%, но женские половые гормоны обычно незначительно влияют на величину основного обмена. Существенное влияние мужских половых гормонов обусловлено их анаболическим эффектом, приводящим к увеличению мышечной массы.

Гормон роста повышает интенсивность метаболизма. Гормон роста может повышать интенсивность метаболизма путем стимуляции обменных процессов в клетках и увеличения массы скелетных мышц. У взрослых людей с дефицитом гормона роста заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста увеличивает основной обмен приблизительно на 20%.

Высокая температура тела повышает интенсивность метаболизма. Лихорадка, независимо от ее причины, повышает скорость химических реакций в клетках в среднем на 120% на каждые 10°C увеличения температуры тела (см. главу 74).

Сон снижает интенсивность метаболизма на 10–15%. Это связано с двумя факторами: (1) снижением тонуса скелетных мышц; (2) снижением активности центральной нервной системы.

Недостаточное питание снижает интенсивность обменных процессов. Недостаточное поступление питательных веществ в клетки в течение длительного времени может снизить интенсивность метаболизма на 20–30%. Снижение интенсивности обменных процессов также наблюдается в терминальной стадии заболеваний, при этом незадолго до смерти температура тела может снижаться на несколько градусов.

Энергия, используемая для физической активности

Фактором, повышающим интенсивность метаболизма, является высокая физическая активность. Короткие периоды (несколько секунд) максимальных мышечных сокращений, причем даже одной мышцы, могут сопровождаться высвобождением в 100 раз большего количества тепла по сравнению с количеством тепла, высвобождающимся в покое. В целом на фоне максимальных мышечных сокращений в течение нескольких секунд продукция тепла может возрасти относительно исходных значений в 50 раз либо почти в 20 раз при более продолжительной нагрузке у высоко тренированных людей.

В табл. 73–1 приведен расход энергии при различных видах физической активности у мужчины массой 70 кг. В связи с большими индивидуальными различиями уровень физической активности является одним из важных факторов при определении количества энергии, необходимого для поддержания энергетического баланса.

Обратите внимание, что даже на фоне малоподвижного образа жизни значительное количество энергии тратится на поддержание мышечного тонуса и позы, а также на другие виды мышечной активности, например мышечную дрожь. Не связанные с физическими упражнениями виды мышечной активности суммарно составляют до 7% суточного расхода энергии.

Однако в индустриально развитых странах на фоне пищевого изобилия поступление энергии

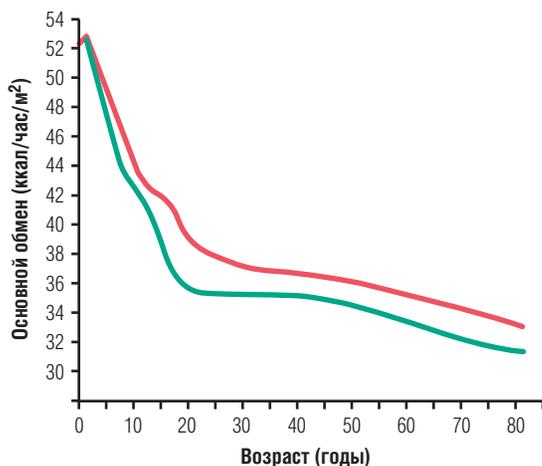


Рис. 73–4

Нормальный уровень основного обмена в разные возрастные периоды для мужчин (красная кривая) и женщин (зеленая кривая)

Табл. 73–1

Расход энергии при различных видах физической активности у мужчины массой 70 кг*

Форма активности	Ккал/час
Сон	65
Пребывание в постели после пробуждения	77
В положении сидя (спокойном)	100
В положении стоя (спокойном)	105
Одевание и раздевание	118
Быстрое печатание текста на клавиатуре	140
Медленная ходьба (4 км/час)	200
Плотницкие работы, труд металлиста, маляра	240
Пилка дров	480
Плавание	500
Бег (8,5 км/час)	570
Быстрый подъем по лестнице	1100

* По данным M.S. Rose.

временами превышает ее расход, и в организме создается энергетический запас главным образом в виде жира. Это подчеркивает важность адекватного уровня физической активности для предупреждения избыточных жировых отложений и развития ожирения.

Термогенный эффект пищи

Интенсивность метаболизма увеличивается после приема пищи в результате протекания различных химических процессов, связанных с перевариванием пищи, всасыванием и запасанием питательных веществ. Данный эффект называют *термогенным эффектом пищи* (или *специфически динамическим действием пищи*), т.к. для него нужна энергия и он сопровождается продукцией тепла. Термогенный эффект пищи у многих людей составляет в среднем 8% суточного расхода энергии.

После приема пищи, содержащей большое количество углеводов или жиров, интенсивность метаболизма обычно повышается на 4%. После приема пищи, содержащей большое количество белка, интенсивность метаболизма начинает повышаться в течение часа, достигая максимальных значений, превышающих исходные на 30%. Эффект продолжается в течение 3–12 час. Это влияние пищи, содержащей белок, на интенсивность метаболизма называют *термогенным эффектом белка*.

Энергия, используемая для недрожательного термогенеза

Хотя физическая нагрузка и прием пищи сопровождаются теплопродукцией, они не являются основными механизмами регуляции температуры тела. Мышечные сокращения, обеспечивающие регуляторную функцию в теплопродукции

путем увеличения мышечной активности в ответ на холодный стресс, обсуждаются в [главе 74](#).

Другой механизм, *не связанный с мышечными сокращениями* и называемый *недрожательным термогенезом*, также может запускаться холодным стрессом. Такой тип термогенеза стимулирует активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, сопровождаемая высвобождением адреналина и норадреналина. Они, в свою очередь, повышают интенсивность метаболической активности и продукцию тепла.

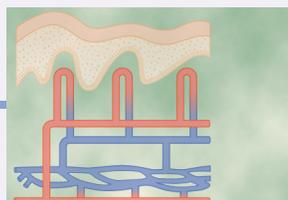
Существует жировая ткань, называемая *бурый жиром*, симпатическая стимуляция которой сопровождается высвобождением большого количества тепла. Этот тип жировой ткани содержит большое количество митохондрий и множество мелких капелек жира вместо одной большой капли. В таких клетках процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, как правило, «разобщены». Это означает, что при симпатической стимуляции в митохондриях образуется большое количество энергии, но она не запасается в виде АТФ и почти вся становится теплом. Новорожденные имеют значительное количество бурого жира, и на фоне максимальной симпатической стимуляции интенсивность метаболизма у них может увеличиваться более чем на 100%. Вклад этого источника энергии в теплопродукцию у взрослых, почти не имеющих бурого жира, составляет менее 15%, хотя может значительно увеличиваться на фоне холодной адаптации.

В ходе недавних исследований выявлено, что активность симпатического отдела вегетативной нервной системы при ожирении увеличивается в случае постоянной избыточной калорийности рациона. Механизмы, ответственные за симпатическую активацию при ожирении, не ясны, но, возможно, они обусловлены влиянием лептина, который активирует проопиомеланокортиновые нейроны гипоталамуса. Симпатическая стимуляция путем повышения теплопродукции помогает предотвращать увеличение массы тела при ожирении.

Литература

- Cannon B, Nedergaard J. Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol* 214:242, 2011.
- Chechi K, Carpentier AC, Richard D. Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 24:408, 2013.
- Clapham JC. Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology* 63:111, 2012.
- Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 154:2992, 2013.
- Harper ME, Green K, Brand MD. The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity. *Annu Rev Nutr* 28:13, 2008.
- Harper ME, Seifert EL. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid* 18:145, 2008.
- Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 18:141, 2008.
- Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab* 19:741, 2014.
- Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol* 93:773, 2008.

- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355, 2014.
- Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature* 510:76, 2014.
- Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 86:435, 2006.
- van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301:R285, 2011.
- Viscarra JA, Ortiz RM. Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism* 62:889, 2013.



Температура тела, терморегуляция, лихорадка

НОРМАЛЬНАЯ ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА

Температура «ядра» тела и температура кожи. Температура в глубине организма — «ядре» тела — поддерживается на постоянном уровне, изменяясь на $\pm 0,6^\circ\text{C}$ на протяжении суток, кроме случаев, связанных с лихорадкой. Так, обнаженный человек может подвергаться воздействию низких (около $+10^\circ\text{C}$) или высоких ($+55^\circ\text{C}$) температур (правда, в условиях *сухого* воздуха). И даже при таких резких колебаниях температуры окружающей среды его организм сохраняет почти неизменной температуру «ядра» тела. Регуляцию температуры «ядра» тела осуществляют хорошо организованные системы контроля. Цель этой главы — обсудить работу данных систем в здоровом организме и при заболеваниях.

Температура кожи в противоположность температуре «ядра» тела повышается и снижается соответственно температуре окружающей среды. Температура кожи важна, когда мы говорим о способности кожного покрова отдавать тепло окружающей среде.

Нормальная температура «ядра» тела. Единого мнения о том, какую температуру «ядра» тела считать нормальной, нет, поскольку у многих здоровых людей температура *во рту* варьирует от значений менее 36°C до превышающих $37,5^\circ\text{C}$ (рис. 74–1). Полагают, что нормальная температура «ядра» тела находится в диапазоне значений от $36,6$ до $37,5^\circ\text{C}$ при измерении ее во рту и приблизительно на $0,6^\circ\text{C}$ выше — при ректальном измерении. Температура «ядра» тела при физических нагрузках повышается и изменяется при экстремальной температуре окружающей среды, т.к. регуляторные механизмы не абсолютно совершенны. Так, на фоне интенсивных физических нагрузок, когда вырабатывается избыток тепла, температура «ядра» тела временно может

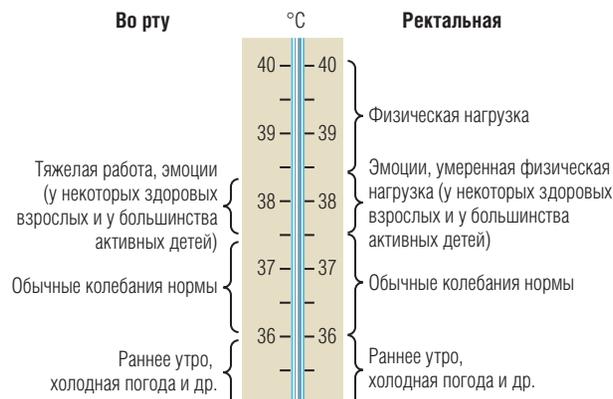


Рис. 74–1

Колебания значений температуры «ядра» тела у здоровых людей [DuBois EF. Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948]

повышаться до $38,5\text{--}40,5^\circ\text{C}$. И напротив, при воздействии сильного холода, температура может уменьшаться до 36°C и ниже.

РЕГУЛЯЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПУТЕМ БАЛАНСА ТЕПЛОПРОДУКЦИИ И ТЕПЛООТДАЧИ

Если скорость теплопродукции больше скорости теплоотдачи, то тепло начинает накапливаться в организме, и температура тела повышается. Напротив, если тепло теряется быстрее, температура тела снижается. Большая часть этой главы посвящена балансу теплопродукции и теплоотдачи и механизмам, его регулирующим.

ТЕПЛОПРОДУКЦИЯ

Тепло в организме производится в ходе метаболических реакций. В главе 73 мы говорили о факторах, определяющих интенсивность мета-

болизма. Помимо уровня основного обмена, на скорость теплопродукции влияют: (1) мышечная активность, включая мышечную дрожь; (2) повышение содержания тироксина (и других гормонов, например гормона роста и тестостерона, но в меньшей степени); (3) эффекты норадреналина, адреналина и симпатической стимуляции; (4) увеличение скорости химических реакций в клетках, особенно на фоне повышения температуры; (5) переваривание, всасывание и запасание питательных веществ (*термогенный эффект пищи*).

ТЕПЛООТДАЧА

Большая часть тепла, продуцируемого организмом, образуется в глубоко расположенных органах, особенно в печени, мозге, сердце, а также скелетных мышцах при физических нагрузках. Затем это тепло передается коже и далее в окружающую среду.

Скорость теплоотдачи определяется главным образом двумя факторами: (1) скоростью, с которой тепло передается коже от мест его образования в глубоко расположенных органах («ядре» тела); (2) скоростью отдачи тепла кожей окружающей среде. Начнем обсуждение с систем, изолирующих «ядро» тела от поверхности кожи.

Системы, изолирующие «ядро» тела

Кожа и подкожные ткани, главным образом подкожно-жировая, действуют совместно в качестве изолирующего материала организма. При этом особенно важна роль жира, поскольку его теплопроводность составляет 30% теплопроводности других тканей. При отсутствии кровотока к коже от внутренних органов изолирующие свойства кожи и подкожных тканей у здорового мужчины составляют около 75% изолирующей способности одежды. У женщин изолирующие свойства кожи и подкожных тканей выражены еще больше.

Изолирующие свойства кожи и подкожных тканей являются эффективным способом поддержания нормальной температуры «ядра» тела, позволяя температуре кожи отличаться от температуры окружающей среды.

Теплопроводение от «ядра» тела к поверхности кожи

Кровеносные сосуды образуют широко разветвленную сеть в подкожном слое. Особенно важны протяженные венозные сплетения, которые получают кровь от капилляров кожи (рис. 74–2). Они наиболее выражены в таких областях тела, как кисти рук, стопы и уши, где кровь поступает в венозные сплетения напрямую из мелких артерий по *артериовенозным анастомозам*, в которых хорошо выражен мышечный слой.

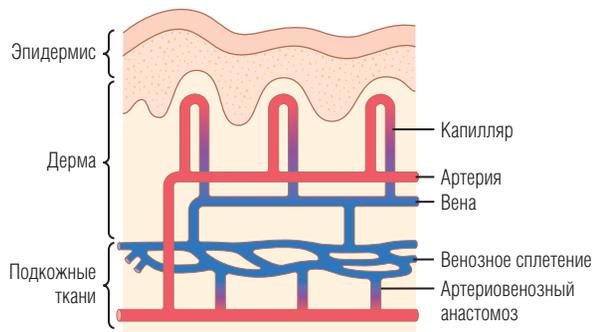


Рис. 74–2

Кровообращение в коже

Интенсивность кровотока в венозных сплетениях кожи может очень быстро изменяться от почти нулевого уровня до уровня, превышающего 30% сердечного выброса. Высокая объемная скорость кровотока через кожу создает возможность эффективного проведения тепла от глубинных отделов тела к коже. Напротив, снижение интенсивности кровотока через кожу может значительно снизить теплопроводение от «ядра» тела.

На рис. 74–3 показано количественное влияние температуры окружающей среды на проведение тепла от глубинных отделов тела к коже и затем — передача тепла воздуху. Проведение тепла при максимальном расширении сосудов увеличивается почти в 8 раз в противоположном состоянии, когда кровеносные сосуды максимально спазмированы. Следовательно, кожа

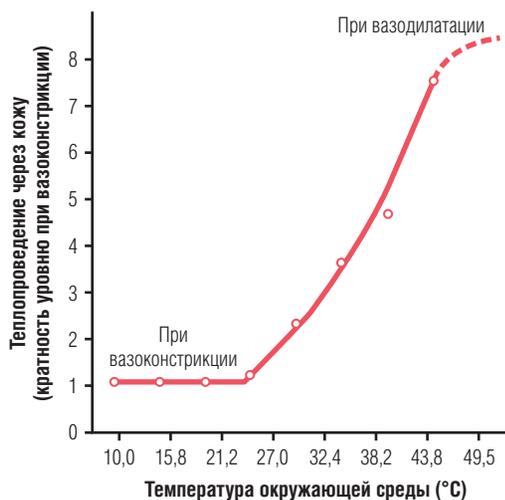


Рис. 74–3

Влияние температуры окружающей среды на теплопроводение от «ядра» тела к поверхности кожи [Benzinger TH. Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980]

является действенным регулятором («теплоизлучателем»), а кровоток в коже — одним из механизмов передачи тепла от «ядра» тела к коже.

Регуляция теплопроводения к поверхности кожи симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Теплопроводение к поверхности кожи, осуществляемое кровотоком, регулируется сужением артериовенозных анастомозов и артериол, несущих кровь к венозным синусам кожи. Сужение сосудов кожи регулируется почти полностью симпатическим отделом вегетативной нервной системы в ответ на изменение температуры «ядра» тела и окружающей среды. Это будет обсуждаться далее в связи с регуляцией температуры тела гипоталамусом.

Основные физические способы теплоотдачи с поверхности кожи

Различные способы теплоотдачи с поверхности кожи окружающей среде представлены на рис. 74–4. Они включают теплоизлучение (или радиацию), теплопроводение и испарение.

Теплоизлучение — это теплоотдача посредством инфракрасного излучения. Как показано на рис. 74–4, обнаженный человек, сидящий при нормальной комнатной температуре, 60% тепла отдает с помощью теплоизлучения. Большая часть инфракрасного излучения, испускаемого телом человека, имеет длину волны от 5 до 20 мкм, т.е. в 10–30 раз больше, чем длина волны луча света. Температура предметов окружающей среды не равна абсолютному нулю, поэтому они тоже испускают такое излучение. Стены комнаты и находящиеся в ней предметы испускают тепловые лучи по направлению к человеку. Тело человека посредством инфракрасного излучения отдает тепло во всех направлениях. Если температура тела человека выше температуры окружающих его предметов, тело отдает тепла больше, чем получает.

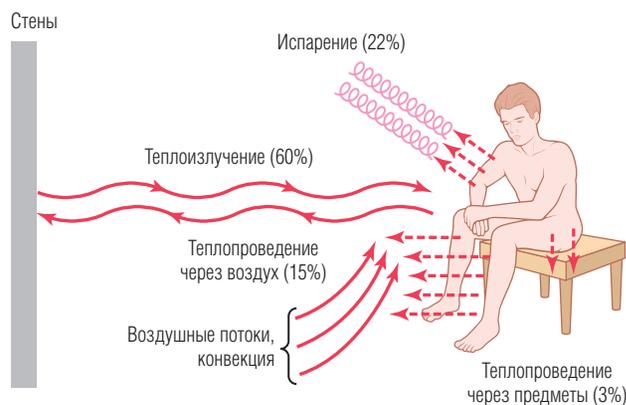


Рис. 74–4

Механизмы теплоотдачи

Теплопроводение — это теплоотдача путем прямого контакта тела с предметами. Как показано на рис. 74–4, только небольшое количество тепла (3%) отдается телом путем теплопроводения непосредственно от поверхности кожи к твердым предметам, таким как стул или кровать. Однако теплопроводение через воздух вполне количественно сопоставимо с общими потерями тепла телом (15%) в обычных условиях.

Напомним, что тепло представляет собой кинетическую энергию молекулярного движения и молекулы кожи постоянно совершают колебательные движения. Если температура воздуха ниже температуры кожи, большая часть тепла может передаваться воздуху посредством увеличения скорости движения молекул воздуха. Если температура воздуха и температура кожи одинаковы, дальнейшая теплоотдача путем теплопроводения становится невозможной, поскольку количество тепла, отдаваемое телом воздуху, становится равным количеству тепла, отдаваемого воздухом коже.

Таким образом, теплопроводение через воздух прекращается, когда нагретый воздух перестает уноситься с воздушным потоком от кожи, а холодный воздух — поступать к ней.

Конвекция — это теплоотдача за счет движения воздуха.

Тепло от кожи сначала передается воздуху и лишь потом уносится воздушным потоком. Незначительная конвекция вблизи тела существует всегда, поскольку нагретый вокруг тела воздух поднимается вверх. Обнаженный человек, сидящий в комнате без движения воздуха, 15% тепла отдает воздуху путем конвекции.

Охлаждающий эффект ветра. Когда дует ветер, то слой воздуха в непосредственной близости от поверхности кожи быстро замещается новыми потоками воздуха, и теплоотдача путем конвекции происходит быстрее. Охлаждающий эффект ветра при его низкой скорости почти пропорционален квадратному корню скорости ветра. Например, охлаждающий эффект ветра со скоростью 6,5 км/час почти в 2 раза превышает эффект ветра, скорость которого равна 1,6 км/час.

Теплопроводение и конвекция при пребывании человека в воде. Теплоемкость воды в несколько тысяч раз превосходит теплоемкость воздуха, поэтому каждая единица объема воды по соседству с кожей может абсорбировать гораздо больше тепла, чем такая же единица объема воздуха. Кроме того, теплопроводность воды по сравнению с теплопроводностью воздуха очень высока, следовательно, невозможно нагреть тонкий слой воды по соседству с телом и сформировать «изолирующую зону», как это бывает в воздухе. В связи с этим, если температура воды ниже температуры тела, скорость теплоотдачи в воде во много раз выше, чем в воздухе.

Одежда снижает теплоотдачу посредством теплопроводения и конвекции. Помимо снижения конвекции, одежда создает дополнительную прослойку воздуха между внутренней поверхностью одежды и

кожей. Соответственно, интенсивность теплоотдачи путем теплопроводения и конвекции резко снижается.

Обычная одежда снижает теплоотдачу на 50% по сравнению с теплоотдачей обнаженного тела, однако специальная одежда, используемая в арктических широтах, может свести потери тепла до уровня менее 15%.

Почти 50% тепла отдается специальной одежде с поверхности кожи путем теплоизлучения, а не путем теплопроводения через прослойку воздуха между внутренней поверхностью одежды и кожей. Покрытие такой одежды изнутри тонким слоем золота, возвращающего излучаемое тепло обратно телу, повышает изолирующие свойства одежды.

Одежда почти полностью перестает поддерживать температуру тела, когда промокает. Из-за высокой теплопроводности воды скорость теплоотдачи через одежду увеличивается в 20 раз и более, поэтому одним из наиболее важных факторов защиты тела от холода в арктических широтах является защита одежды от промокания. Следует также предупреждать перегревание, пусть и недолгое, т.к. выделяемый пот ухудшает изолирующие свойства одежды.

Испарение – необходимый механизм теплоотдачи при очень высокой температуре воздуха. При испарении воды с поверхности кожи расходуется 0,58 ккал тепла на каждый 1 г испаряющейся воды. Даже если человек не потеет, вода продолжает *неосуществимо* испаряться с поверхностей кожи и легких со скоростью 600–700 мл/сут и обеспечивает теплоотдачу со скоростью 16–19 ккал/час.

Такое незаметное испарение с поверхностей кожи и легких не может выполнять функцию терморегуляции, поскольку является результатом постоянной диффузии молекул воды через кожу и поверхность легких. Теплоотдача путем испарения при потоотделении контролируется посредством регуляции скорости секреции пота (см. далее).

Когда температура кожи выше температуры окружающей среды, теплоотдача осуществляется путем теплоизлучения и теплопроводения. Однако как только температура окружающей среды становится выше температуры кожи, организм начинает получать тепло посредством тех же механизмов. В таких условиях *единственным способом освобождения организма от избытка тепла становится испарение*, и все, что препятствует адекватному испарению, может привести к повышению температуры «ядра» тела.

То же самое происходит в случае врожденного отсутствия потовых желез. Такие индивидуумы выдерживают низкие температуры, но могут умереть от теплового удара при температуре окружающего воздуха выше температуры тела, поскольку их организм без механизма испарения не способен предотвратить повышение температуры «ядра» тела.

Потоотделение и его регуляция вегетативной нервной системой

Раздражение преоптической области переднего гипоталамуса электростимуляцией или нагреванием приводит к потоотделению. Нервные импульсы от этой области, вызывающие потоотделение, передаются по проводящим путям вегетативной нервной системы в спинной мозг, а затем по симпатическим выходам — к коже во всех областях тела.

Нужно напомнить (см. главу 61), что потовые железы иннервируются *холинергическими нервными волокнами* (их окончания выделяют ацетилхолин), которые проходят в составе симпатических нервов вместе с адренергическими нервными волокнами. В некоторых случаях потовые железы стимулируются циркулирующими в крови адреналином и норадреналином, несмотря на то что сами железы лишены адренергической иннервации. Этот механизм играет важную роль во время физической нагрузки, когда оба гормона секретируются мозговым веществом надпочечников, а организму нужно освободиться от избыточного количества тепла, продуцируемого активно работающими мышцами.

Механизм секреции пота. Как показано на рис. 74–5, потовая железа представляет собой трубочку, состоящую из двух частей: (1) глубокой *субдермальной спиралевидной части*; (2) *протока*, который выходит наружу через дерму и эпидермис кожи. Секретирующая часть потовой железы, как и многих других желез, продуцирует жидкость, называемую *первичным секретом*. Концентрация компонентов этого секрета может меняться во время его прохождения по протоку.

Первичный секрет представляет собой продукт активной секреции эпителиальных клеток, расположенных в спиралевидной части потовой железы. Секрецию инициируют холинергические симпатические нервные волокна, заканчивающиеся на glandularных клетках или около них. Состав первичного секрета подобен составу плазмы, только в нем нет белков, а концентрация ионов натрия (Na^+) составляет около 142 мэкв/л, ионов хлора (Cl^-) — около 104 мэкв/л. Во время прохождения по протоку состав первичного секрета меняется за счет реабсорбции большого количества ионов натрия и хлора. Количественно реабсорбция этих ионов зависит от интенсивности потоотделения.

При легкой стимуляции потовых желез первичный секрет проходит по протоку медленно. Благодаря этому практически все ионы натрия и хлора успевают реабсорбироваться, в результате концентрация каждого из них снижается до 5 мэкв/л. Снижение осмотического давления в первичном секрете приводит к реабсорбции воды и концентрированию прочих компонентов,

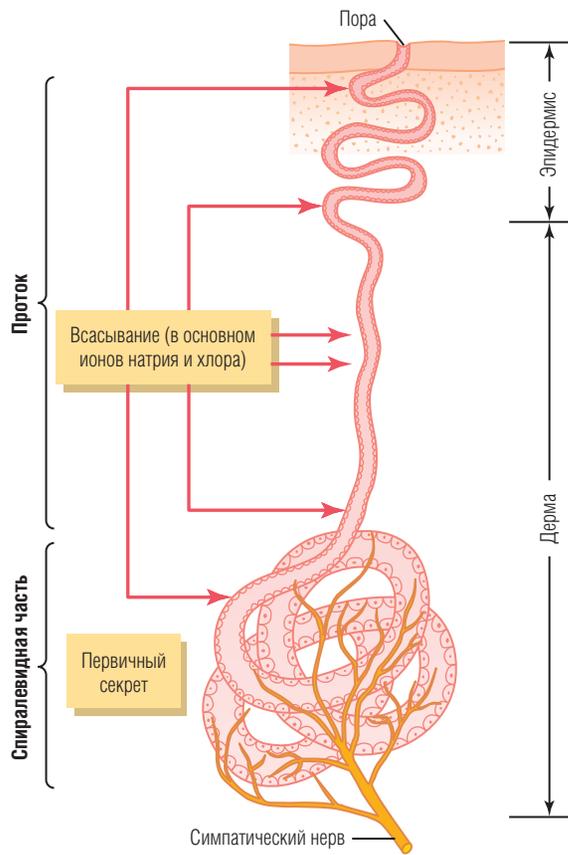


Рис. 74–5

Потовая железа, иннервируемая холинергическими нервными волокнами, проходящими в составе симпатических нервов. Первичный секрет, не содержащий белка, образуется в спиралевидной части железы, большая часть электролитов реабсорбируется в протоке, и секрет разбавляется, становясь водянистой жидкостью

поэтому при низкой интенсивности потоотделения такие компоненты, как мочевины, молочная кислота и ионы калия (K^+), находятся в секрете в очень высокой концентрации.

Напротив, при сильной симпатической стимуляции потовых желез образуется большое количество первичного секрета, и проток может реабсорбировать только чуть более 50% хлорида натрия. В этом случае у неакклиматизированных людей концентрация ионов натрия и хлора становится максимальной — 50–60 мэкв/л, что составляет почти 50% их концентрации в плазме. Более того, пот проходит по протоку так быстро, что вода не успевает реабсорбироваться, поэтому концентрация других веществ, присутствующих в поте, возрастает по сравнению с плазмой умеренно: мочевины — в 2 раза, молочной кислоты — в 4, ионов калия — в 1,2 раза.

У неакклиматизированных к жаре людей отмечаются значительные потери хлорида натрия с потом. Однако потери электролитов уменьша-

ются, несмотря на возросший объем потоотделения, когда организм человека сможет акклиматизироваться.

Механизм образования пота во время акклиматизации к жаре и роль альдостерона. Организм здорового неакклиматизированного человека редко продуцирует пота более 1 л/час, но, когда человек подвергается действию жары в течение 1–6 нед, он начинает резко потеть, часто увеличивая потоотделение до 2–3 л/час. Испарение такого количества пота увеличивает теплоотдачу более чем в 10 раз по сравнению с базальным уровнем теплоотдачи. Рост эффективности механизма потоотделения объясняется внутренними изменениями деятельности потовых желез, приводящими к увеличению потоотделения.

С акклиматизацией связано дальнейшее снижение концентрации хлорида натрия в поте, что позволяет улучшать сохранность солей в организме. Большая часть эффектов акклиматизации связана с увеличением продукции альдостерона корой надпочечников и является результатом снижения концентрации хлорида натрия в межклеточной жидкости и плазме.

Неакклиматизированный человек при обильном потоотделении часто теряет от 15 до 30 г солей ежедневно в течение первых нескольких дней. После 4–6 нед акклиматизации эти потери сводятся к 3–5 г/сут.

Теплоотдача посредством гипервентиляции. Многие животные не обладают способностью к теплоотдаче с поверхности кожи по двум причинам: (1) кожа покрыта шерстью; (2) отсутствуют потовые железы, что исключает теплоотдачу путем испарения с поверхности кожи. Заменой этого механизма является гипервентиляция, или механизм форсированного дыхания (быстрое чередование вдоха и выдоха), используемый большинством животных с целью теплоотдачи.

Гипервентиляция запускается центром терморегуляции гипоталамуса. Когда кровь слишком нагрета, гипоталамус инициирует нервный сигнал с целью снижения температуры. Один из таких сигналов сопряжен с гипервентиляцией, которая регулируется центром гипервентиляции, связанным с пневмотаксическим центром, локализованным в мосте.

Во время гипервентиляции большое количество новых порций воздуха контактирует с поверхностью дыхательных путей, охлаждая кровь. В слизистой оболочке дыхательных путей кровь также охлаждается в результате испарения воды с поверхности слизистой и, что особенно существенно, испарения слюны с поверхности языка. Гипервентиляция не увеличивает альвеолярную вентиляцию более чем необходимо для адекватной регуляции газового состава крови благодаря тому, что дыхание становится поверхностным, поэтому большая часть воздуха, поступающего в альвеолы, является скорее воздухом мертвого пространства, чем атмосферным воздухом.

РОЛЬ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

На рис. 74–6 показано, что происходит с температурой «ядра» тела обнаженного человека после нескольких часов пребывания в сухом воздухе при изменении температуры воздуха от -1 до $66,4^{\circ}\text{C}$. Точные значения температуры, представленные в виде кривой, зависят от движения, влажности воздуха и даже физической природы окружающей среды. В целом обнаженный человек в сухом воздухе, температура которого меняется от 13 до 55°C , способен поддерживать температуру «ядра» тела на уровне между $32,5$ и $38,2^{\circ}\text{C}$.

Температура тела регулируется механизмом обратной связи, опосредованным нервной системой и управляемым центром терморегуляции гипоталамуса. Для обеспечения механизма обратной связи должна быть возможность обнаружить отклонения температуры от нормы.

РОЛЬ ПРЕОПТИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ ПЕРЕДНЕГО ГИПОТАЛАМУСА В ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Преоптическая область переднего гипоталамуса содержит большое количество чувствительных к теплу и холоду нейронов (более 30% всех термочувствительных нейронов). Данные нейроны предположительно выполняют функцию термосенсоров, контролирующей температуру тела. Нейроны, чувствительные к теплу, при повышении температуры тела на 10°C увеличивают частоту разрядов в 2–10 раз. Нейроны, чувствительные к холоду, напротив, увеличивают частоту разрядов при снижении температуры тела.

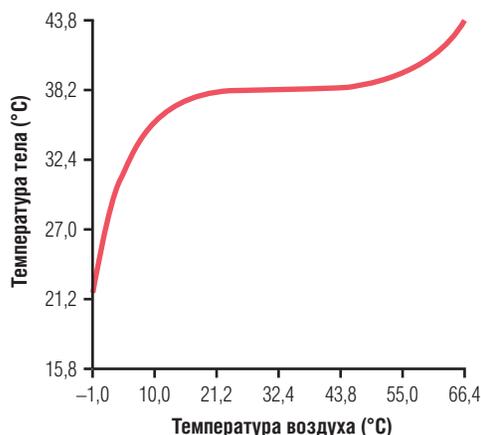


Рис. 74–6

Влияние высокой и низкой температуры воздуха на регистрируемую в течение нескольких часов температуру «ядра» тела. Она остается почти постоянной, несмотря на значительные изменения температуры воздуха

При нагревании преоптической области вся поверхность кожи начинает покрываться потом на фоне повсеместно и резко выраженной дилатации сосудов кожи. Эта немедленная реакция обеспечивает теплоотдачу и позволяет вернуть температуру тела к нормальным значениям. Кроме того, блокируется избыточная теплопродукция.

Таким образом, преоптическая область гипоталамуса выполняет функции центра, контролирующего постоянство температуры тела.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕРМОРЕЦЕПТОРАМИ КОЖИ И НЕКОТОРЫХ ГЛУБОКИХ ТКАНЕЙ

Сигналы, которые генерируют *терморецепторы* (или *температурные рецепторы*) гипоталамуса, мощно влияют на регуляцию температуры тела. Однако терморецепторы и других областей тела, особенно терморецепторы кожи и некоторых глубоких тканей, вносят свой вклад в процесс терморегуляции.

Напомним (см. главу 49), что кожа снабжена терморецепторами обоих типов: *холодовыми* и *тепловыми*. В некоторых областях тела холодовых терморецепторов почти в 10 раз больше, чем тепловых. Отслеживание изменений температуры периферическими терморецепторами сопряжено в основном с выявлением холодного и прохладного, а не с выявлением теплого.

Молекулярные механизмы восприятия изменений температуры изучены плохо, однако экспериментальные исследования позволяют предположить, что *катионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом*, обнаруженные в соматосенсорных нейронах и клетках эпидермиса, могут опосредовать температурные ощущения в широком диапазоне изменений температуры кожи.

Если кожа на всей поверхности тела начинает охлаждаться, немедленно включаются рефлекторные механизмы, направленные на согревание путем: (1) мощной стимуляции мышечной дрожи с результирующим увеличением теплопродукции; (2) торможения потоотделения (если оно осуществляется); (3) обеспечения сужения сосудов кожи, уменьшающего теплоотдачу с поверхности кожи.

Терморецепторы глубоких тканей локализуются главным образом в *спинном мозге, органах брюшной полости* и вокруг *крупных вен* верхнего отдела брюшной полости и грудной клетки. Функции терморецепторов глубоких тканей отличаются от функций терморецепторов кожи, поскольку подвержены воздействию температуры «ядра» тела, хотя подобно терморецепторам кожи они реагируют в большей мере на снижение, чем на повышение, температуры. Возможно,

деятельность как терморцепторов кожи, так и терморцепторов глубоких тканей направлена на предупреждение *гипотермии* (снижения температуры тела).

ИНТЕГРИРОВАНИЕ ЗАДНИМ ГИПОТАЛАМУСОМ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТЕРМОСИГНАЛОВ

Сигналы, поступающие от периферических терморцепторов, участвуют в контроле температуры тела благодаря гипоталамусу. Область гипоталамуса, которой адресованы сигналы от периферических терморцепторов, локализуется в задних отделах билатерально, приблизительно на уровне сосцевидных тел. Термосигналы, поступающие в преоптическую область переднего гипоталамуса, передаются в задний гипоталамус. Здесь сходятся сигналы из преоптической области и от терморцепторов всех областей тела. Потом сигналы суммируются и интегрируются, чтобы управлять теплопродукцией и теплоотдачей организма.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ И СНИЖЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

Если центр терморегуляции гипоталамуса обнаруживает, что температура тела слишком высокая или слишком низкая, он организует реакции, направленные на снижение или повышение температуры тела соответственно. Читателю знакомы эти реакции из собственного опыта.

Механизмы снижения температуры, когда телу слишком жарко

В системе термоконтроля участвуют три механизма, направленных на снижение температуры тела, когда она становится слишком высокой.

1. *Расширение сосудов кожи.* Почти во всех областях тела сосуды кожи интенсивно расширяются. Вазодилатация обусловлена торможением симпатических центров заднего гипоталамуса, вызывающих сужение сосудов. Полная вазодилатация может увеличить скорость теплоотдачи с поверхности кожи более чем в 8 раз.
2. *Потоотделение.* Повышение температуры тела вызывает потоотделение, что иллюстрирует синяя кривая на **рис. 74–7**, отражающая резкое увеличение теплоотдачи, когда температура «ядра» тела повышается относительно критического значения 37°C. Повышение температуры тела на 1°C вызывает потоотделение, достаточное для снижения базальной теплопродукции в 10 раз.

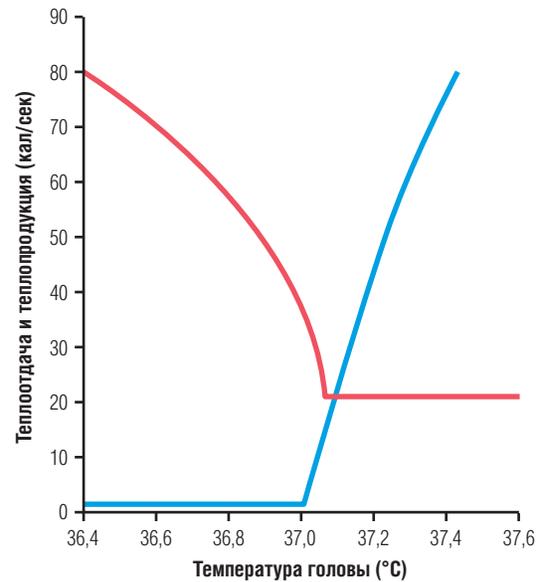


Рис. 74–7

Влияние температуры гипоталамуса на теплоотдачу (синяя кривая) путем испарения и на теплопродукцию (красная кривая), обусловленную физической активностью и мышечной дрожью. На рисунке показано значение критической температуры, при достижении которой начинается увеличение теплоотдачи, а теплопродукция достигает минимальных стабильных значений

3. *Снижение теплопродукции.* Отмечается резкое торможение таких механизмов теплопродукции, как мышечная дрожь и химический термогенез.

Механизмы повышения температуры, когда телу слишком холодно

Когда телу становится слишком холодно, система, контролирующая температуру тела, организует прямо противоположные реакции.

1. *Повсеместное сужение сосудов кожи.* Эта реакция вызывается стимуляцией симпатических центров заднего гипоталамуса.
2. *Пилоэрекция.* Это реакция мышц, поднимающих волос. Реакция обусловлена симпатической стимуляцией мышц, прикрепленных к волосным фолликулам. Когда эти мышцы сокращаются, волосы действительно поднимаются. Для человека это несущественно, но у животных такое приподнятое положение волос позволяет увеличить толщину изолирующего слоя воздуха около кожи, что существенно уменьшает теплоотдачу с поверхности кожи в окружающую среду.
3. *Увеличение теплопродукции (термогенез).* Выработка тепла метаболическими системами повышается при мышечной дрожи, возбуждении симпатического отдела вегетативной нервной системы, влияющего на теплопродукцию, и увеличении секреции тироксина. Эти способы стимуляции теплопродукции нуждаются в дополнительном разъяснении.

Стимуляция мышечной дрожи гипоталамусом. Область в дорсомедиальных отделах заднего гипоталамуса, около стенки третьего желудочка, называют *первичным моторным центром мышечной дрожи*. Эта область в норме тормозится сигналами центра терморегуляции, расположенного в преоптической области переднего гипоталамуса, но возбуждается под влиянием сигналов от холодовых рецепторов кожи и спинного мозга.

Как видно по внезапному увеличению теплопродукции (см. **рис. 74–7**), первичный моторный центр мышечной дрожи активируется, когда температура тела снижается всего на долю градуса ниже критического значения. Затем идет передача сигналов, вызывающих мышечную дрожь. Сигналы проводятся по двухсторонним нисходящим проводящим путям от ствола мозга в боковые канатики спинного мозга и достигают мотонейронов передних рогов спинного мозга. Эти неритмические сигналы не могут вызвать мышечную дрожь, но повышают тонус скелетных мышц во всем теле и активность мотонейронов переднего рога спинного мозга. Когда тонус достигает критического значения, начинается мышечная дрожь. Возможно, она является результатом повышения осцилляций интрафузальных волокон мышечных веретен, ответственных за рефлекс растяжения, о чем говорилось в **главе 55**. Во время максимальной мышечной дрожи теплопродукция увеличивается в 4–5 раз.

Увеличение химического термогенеза, вызванное возбуждением симпатического отдела вегетативной нервной системы. Как указывалось в **главе 73**, рост симпатической стимуляции и циркуляция норадреналина и адреналина в крови могут быстро увеличивать интенсивность клеточного метаболизма. Данный эффект называют *химическим*, или *недрожательным, термогенезом*. Он является следствием способности норадреналина и адреналина *разобщать* реакции окислительного фосфорилирования. Это означает, что при окислении большого количества питательных веществ высвобождающаяся энергия не запасается в форме аденозинтрифосфата, а выделяется в виде тепла.

Как показано в экспериментах на животных, интенсивность химического термогенеза прямо пропорциональна количеству *бурого жира* в тканях. Этот тип жировой ткани содержит большое количество особых митохондрий, в которых разобщаются реакции окислительного фосфорилирования (см. **главу 73**). Бурый жир иннервируется симпатическими нервами, которые выделяют норадреналин, стимулирующий жировую ткань к высвобождению митохондриального разобщающего белка *термогенина*, что повышает химический термогенез.

Акклиматизация существенно влияет на интенсивность химического термогенеза. У некото-

рых животных, например крыс, которых подвергали холодовой экспозиции в течение нескольких недель, теплопродукция увеличивалась на 100–500%. В то же время у неакклиматизированных животных теплопродукция на фоне холодовой экспозиции увеличивалась всего на 30%. Повышение теплопродукции ведет к соответствующему увеличению потребления пищи.

У взрослых людей, практически не имеющих бурого жира, интенсивность теплопродукции за счет химического термогенеза редко увеличивается более чем на 10–15%. Однако у младенцев, имеющих небольшое количество бурого жира в межлопаточной области, теплопродукция за счет химического термогенеза может увеличиваться на 100%, что, возможно, является важным механизмом поддержания температуры тела у новорожденных.

Увеличение выброса тироксина как причина долговременного повышения теплопродукции. Охлаждение преоптической области приводит к увеличению продукции нейросекреторного *тиреотропин-рилизинг-гормона*. Воротные вены гипоталамуса переносят этот гормон к передней доле гипофиза, где гормон стимулирует продукцию *тиреотропного гормона*.

Тиреотропный гормон, в свою очередь, стимулирует увеличение выброса *тироксина* щитовидной железой (см. **главу 77**). Повышение концентрации тироксина, активирующего термогенин, приводит к росту клеточного метаболизма, что является еще одним механизмом химического термогенеза. Увеличение интенсивности метаболизма не происходит сразу, нужно несколько недель холодовой экспозиции для гипертрофии щитовидной железы и достижения нового уровня секреции тироксина.

Помещение животных на срок до нескольких недель в условия действия очень низких температур может вызвать увеличение размеров щитовидной железы на 20–40%. Люди редко подвергают себя действию таких температур, поэтому до сих пор мы не имеем количественной оценки вклада тиреоидного механизма в адаптацию человека к действию очень низких температур.

В отдельных исследованиях было показано, что у военных, находящихся несколько месяцев в арктических регионах, интенсивность метаболизма возрастает. У представителей индейских племен и эскимосов, живущих в арктических регионах Аляски, Канады и Гренландии, отмечается аномально высокий уровень основного обмена. Возможно, стимулирующим эффектом холода можно объяснить более высокую частоту гипертиреоза у людей, живущих в холодном климате, по сравнению с людьми, живущими в теплом климате.

УСТАНОВОЧНАЯ ТОЧКА ЦЕНТРА ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

На примере **рис. 74–7** понятно, что при критической температуре «ядра» тела, близкой к $37,1^{\circ}\text{C}$, происходят существенные изменения интенсивности как теплопродукции, так и теплоотдачи. При температуре выше указанной скорость теплоотдачи становится больше скорости теплопродукции, в итоге температура тела снижается и приближается к $37,1^{\circ}\text{C}$. При температуре ниже этого уровня скорость теплопродукции становится выше скорости теплоотдачи, в результате температура тела повышается и приближается к $37,1^{\circ}\text{C}$. Данную критическую температуру называют *установочной точкой* центра терморегуляции гипоталамуса. Таким образом, все механизмы терморегуляции постоянно стремятся вернуть температуру тела к этой величине.

Коэффициент надежности системы терморегуляции. Еще раз обсудим вопрос, связанный с *коэффициентом надежности*, применительно к регуляторной системе (см. главу 1).

Коэффициент надежности является способом оценки эффективности функционирования контролирующей системы. В случае терморегуляции это чрезвычайно важно для ограничения изменений температуры «ядра» тела при значительных колебаниях температуры окружающей среды. Коэффициент надежности системы терморегуляции равен отношению изменения температуры окружающей среды к изменению температуры «ядра» тела минус 1.

В экспериментах показано, что температура тела человека изменяется приблизительно на 1° на каждые $25\text{--}30^{\circ}$ изменений температуры окружающей среды.

Таким образом, коэффициент надежности системы терморегуляции составляет в среднем $27 (28/1,0 - 1,0 = 27)$. Это чрезвычайно высокий показатель для биологической регуляторной системы. Для сравнения: барорецепторная система регуляции артериального давления имеет коэффициент надежности менее 2.

Влияние температуры кожи на установочную точку

Установочная точка, выше которой начинается потоотделение, а ниже — мышечная дрожь, определяется главным образом степенью активности тепловых термосенсоров преоптической области переднего гипоталамуса. Однако термосигналы от кожи и глубоких тканей тела (спинного мозга и органов брюшной полости) содействуют функционированию системы терморегуляции. Как они это делают? По-видимому, могут изменять установочную точку (**рис. 74–8, 74–9**).

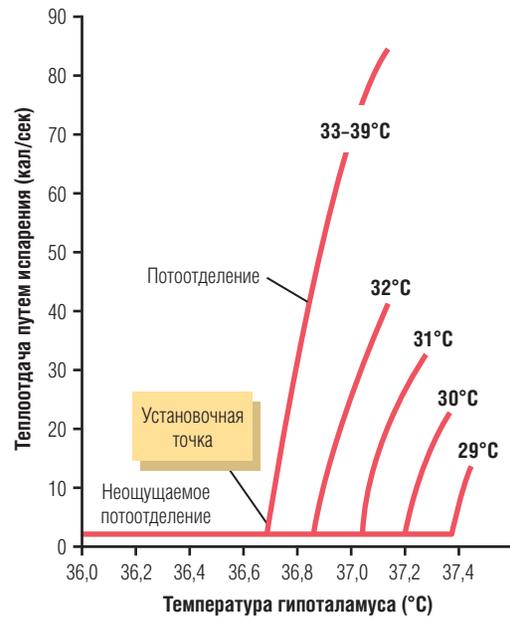


Рис. 74–8

Влияние температуры гипоталамуса на интенсивность теплоотдачи путем испарения. Температура кожи (значения выделены жирным шрифтом) предопределяет значение установочной точки, при котором начинается потоотделение (предоставлено Т.Н. Benzinger)

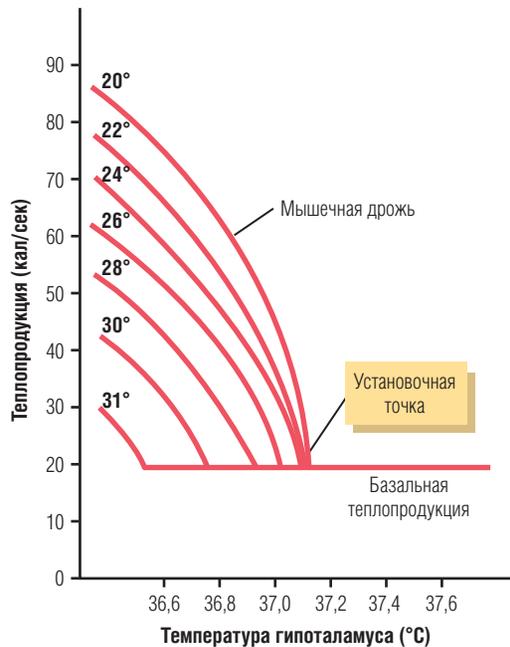


Рис. 74–9

Влияние температуры гипоталамуса на интенсивность теплопродукции. Температура кожи (значения выделены жирным шрифтом) предопределяет значение установочной точки, при котором начинается мышечная дрожь (предоставлено Т.Н. Benzinger)

На **рис. 74–8** показано влияние разных температур кожи на установочную точку применительно к потоотделению. Видно, что значения уста-

новочной точки повышаются, когда температура кожи снижается. На этом рисунке значения установочной точки у человека повышаются от 36,7°C, если температура кожи превышает 33°C, до уровня 37,4°C при снижении температуры кожи до 29°C. Следовательно, если температура кожи высокая, потоотделение начинается при более низкой температуре гипоталамуса, чем в ситуации, когда температура кожи низкая. Это взаимовлияние понятно, т.к. при низкой температуре кожи потоотделение подавляется, в противном случае объединенные влияния низкой температуры кожи и потоотделения могли бы стать причиной потери организмом слишком большого количества тепла.

Сходные эффекты наблюдаются при мышечной дрожи (см. **рис. 74–9**). Если кожа становится холодной, установочная точка смещается в сторону порога мышечной дрожи, даже если температура гипоталамуса остается нормальной. При этом низкая температура кожи может вызвать снижение температуры «ядра» тела только при условии, что теплопродукция не увеличится. Таким образом, низкая температура кожи «предчувствует» падение температуры «ядра» тела и препятствует этому.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Помимо подсознательных механизмов терморегуляции организм имеет другой, более мощный механизм — *поведенческий контроль терморегуляции*. Его можно объяснить следующим образом: когда температура «ядра» тела становится слишком высокой, сигналы от терморегуляторных систем головного мозга формируют у человека ощущение, что он перегревается. И напротив, если становится холодно, сигналы от некоторых расположенных глубоко терморепцепторов формируют ощущение холода. И человек предпринимает какие-либо действия, изменяющие внешние условия и направленные на восстановление комфорта, например идет в натопленную комнату, одевает теплую одежду. Поведенческий контроль терморегуляции является более мощным, чем считали ранее большинство физиологов. Этот механизм эффективно предупреждает несостоятельность системы терморегуляции в условиях сильных холодов.

Местные кожные температурные рефлексы

Если конечность поместить под включенную настольную лампу и подержать там некоторое время, можно наблюдать *местное расширение сосудов* и легкое *потоотделение*. Погружение конечности в холодную воду, напротив, вызывает местное *сужение сосудов кожи* и локальное *прекращение потоотделения*. Такие реакции обусловлены ло-

кальным влиянием температуры непосредственно на кровеносные сосуды и местным кожным температурным рефлексом. Возбуждение, пройдя путь от места возникновения в области терморепцепторов кожи, проводится через спинной мозг и возвращается в ту же область кожи к потовым железам. *Интенсивность* этих локальных рефлексов контролируется центром терморегуляции гипоталамуса. В целом эффект пропорционален *гипоталамическим регуляторным сигналам*, умноженным на локальные сигналы. Такие рефлексы помогают предупредить избыточный расход тепла при локальном охлаждении или нагревании частей тела.

Регуляция температуры «ядра» тела ухудшается при перерезке спинного мозга. После перерезки спинного мозга в области шеи, выше выходов симпатического отдела вегетативной нервной системы из спинного мозга, регуляция температуры тела значительно ослабляется, поскольку гипоталамус не может больше контролировать ни температуру кожи, ни кровоток, ни степень потоотделения в каком-либо месте тела, несмотря на сохранность локальных температурных рефлексов, опосредованных кожей, спинным мозгом и рецепторами брюшной полости. Эти рефлексы слишком слабы по сравнению с регуляцией температуры тела гипоталамусом. В таких условиях у людей температура тела может регулироваться ощущениями холода или тепла в области головы и дополняться поведенческим контролем терморегуляции.

НАРУШЕНИЯ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

ЛИХОРАДКА

Под лихорадкой понимают увеличение температуры тела выше нормы. Лихорадка может быть вызвана нарушениями в самом головном мозге или воздействием токсических веществ на центр терморегуляции. Причинами лихорадки могут быть бактериальные и вирусные инфекции, опухоли головного мозга, а также условия окружающей среды, которые могут заканчиваться тепловым ударом. Некоторые причины лихорадки (а также субнормальной температуры тела) перечислены на **рис. 74–10**.

Перенастройка центра терморегуляции гипоталамуса при лихорадке

Причинами повышения установочной точки могут быть многие белки, продукты их распада и различные другие вещества, особенно липополисахарид, высвобождающийся из клеточной стенки бактерий. Вещества, оказывающие такой эффект, называют *пирогенами*. Пирогены, выделяемые токсичными бактериями или высвобождаемые дегенерирующими тканями организма, вызывают лихорадку. Если установочная точка выше нормы, задействуются все механизмы повышения температуры, включая консервацию

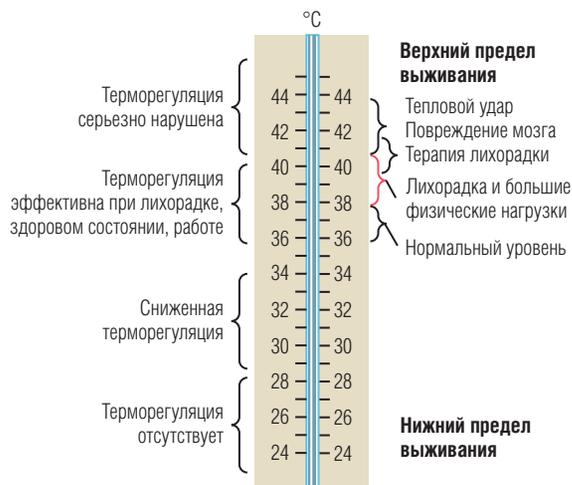


Рис. 74–10

Температура тела при различных условиях [DuBois EF. Fever. Springfield, I.L. Charles C. Thomas, 1948]

тепла и увеличение теплопродукции. В течение нескольких часов после повышения установочной точки температура тела стремится достичь этого же уровня (рис. 74–11).

Механизм действия пирогенов и роль цитокинов. Эксперименты на животных показали, что некоторые пирогены, которые вводили животным в гипоталамус, могут непосредственно влиять на центр терморегуляции гипоталамуса и повышать установочную точку. Другие пирогены оказывают опосредованное влияние, и может потребоваться несколько часов латентного периода, прежде чем их влияние проявится. Это касается многих бактериальных пирогенов, особенно *эндоксинов* грамотрицательных бактерий.

Если в тканях или крови присутствуют бактерии и продукты их распада, они *фагоцитиру-*

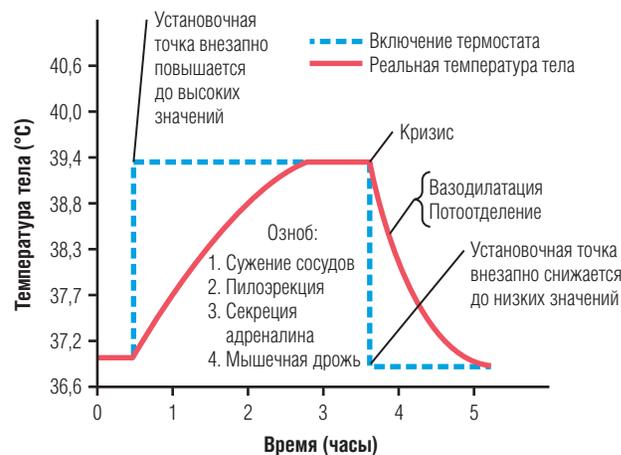


Рис. 74–11

Изменения установочной точки центра терморегуляции гипоталамуса

ются лейкоцитами крови, тканевыми макрофагами и цитотоксическими Т-клетками (киллерными Т-клетками). Все эти клетки переваривают бактериальные продукты и выделяют *цитокины* (группа пептид-сигнальных молекул, участвующая во врожденном и приобретенном иммунных ответах).

Наиболее важным из цитокинов, вызывающих лихорадку, является *интерлейкин 1*, также называемый *лейкоцитарным*, или *эндогенным пирогеном*. Интерлейкин 1 выделяется макрофагами в жидкие среды организма и, достигнув гипоталамуса, немедленно активизирует реакции, приводящие к лихорадке, иногда заметно повышая температуру уже через 8–10 мин.

Лихорадку может вызвать *ничтожно малое количество* (1×10^{-7} г) *липолисахарида* (эндотоксина бактерий), действуя совместно с лейкоцитами крови, тканевыми макрофагами и цитотоксическими Т-клетками. Образующийся в ответ на липополисахарид интерлейкин 1 в количестве всего несколько наногرامмов также может вызвать лихорадку.

Некоторые исследователи предполагают, что интерлейкин 1 вызывает лихорадку, индуцируя образование прежде всего *простагландина E₂* и подобных ему веществ, которые действуют на гипоталамус аналогичным образом. Когда синтез простагландина блокируется лекарственным препаратом, лихорадка или не развивается, или снижается. Так действует ацетилсалициловая кислота, препятствуя образованию простагландинов из арахидоновой кислоты. Препараты, снижающие лихорадку, называют *антипиретиками*.

Лихорадка, вызываемая повреждением головного мозга. После хирургического вмешательства в области гипоталамуса почти всегда развивается лихорадка. Изредка наблюдают противоположный эффект — гипотермию, что демонстрирует две потенциальные возможности центра терморегуляции гипоталамуса и легкость, с которой поражение гипоталамуса может изменять установочную точку. Другой причиной, приводящей к продолжительному повышению температуры, является компрессия гипоталамуса опухолью.

Признаки лихорадки

Озноб. Если значение установочной точки внезапно смещается от нормального уровня к более высокому (в результате деструкции тканей, появления пирогенных веществ или дегидратации), температура тела обычно в течение нескольких часов также достигает этого нового значения.

На рис. 74–11 показан эффект внезапного повышения установочной точки до 40°C. Температура крови теперь ниже установочной точки, поэтому обычно повышается температура тела. Этот период сопровождается ознобом и ощущением резкого холода, даже если температура тела выше нормы. Кроме того, кожа становится хо-

лодной вследствие сужения сосудов, и возникает мышечная дрожь. Озноб может продолжаться до тех пор, пока температура тела не достигнет установочной точки. С этого момента озноб проходит, как и ощущение избыточного жара или холода. Все то время, пока фактор, вызвавший повышение установочной точки, присутствует в организме, терморегуляция осуществляется обычным образом, но от более высокого значения установочной точки.

Кризис, или приступ лихорадки. Если фактор, вызвавший высокую температуру, устранен, установочная точка возвращается к более низкому значению, возможно, даже к нормальному (см. рис. 74–11). Температура тела еще остается равной 40°C, однако гипоталамус предпринимает попытки опустить ее до 37,5°C. Эта ситуация аналогична чрезмерному нагреванию преоптической области переднего гипоталамуса, которое вызывает интенсивное потоотделение и внезапное повышение температуры кожи. Такие изменения называют *кризисом*. Во времена, предшествовавшие появлению антибиотиков, кризиса всегда с волнением ожидали, поскольку его наступление давало основание врачу говорить, что температура скоро начнет снижаться.

Тепловой удар

Верхний предел температуры воздуха, который выдерживает человек, в большой степени зависит от насыщенности воздуха парами воды, т.е. от того, влажный воздух или сухой. Если воздух сухой и возможно смещение его потоков (конвекция), что способствует быстрому испарению, человек может находиться в течение нескольких часов при температуре воздуха, близкой к 55°C. Напротив, если воздух на 100% насыщен парами воды или если тело находится в воде, температура тела начинает повышаться при условии, что температура окружающей среды выше 34,8°C. При тяжелой физической нагрузке *критической температурой*, превышение которой приведет к тепловому удару, может быть температура окружающей среды, близкая к 30–32°C.

Если температура тела повышается до критических значений (41–42,6°C), у человека развивается *тепловой удар*. Симптомами этого состояния являются головокружение, нарушение функции органов брюшной полости, иногда сочетающееся со рвотой, бред, потеря сознания (когда температуру тела не удается быстро понизить). Эти симптомы часто утяжеляет *циркуляторный шок*, вызываемый чрезвычайными потерями воды и электролитов при потоотделении.

Высокая температура чрезвычайно опасна для всех тканей, но особенно для головного мозга, чем объясняются многие из названных симптомов. Очень высокая температура даже в течение нескольких минут может привести к смерти. В связи с этим многие врачи при тепловом ударе рекомендуют немедленно начинать лечение, например поместить пациента в бассейн с холодной водой. Однако такой способ может вызвать мышечную дрожь, которая сопровождается значительной теплопродукцией, поэтому существу-

ют и другие методы: протирание и сбрызгивание кожи холодной водой, что может более эффективно и быстро снизить температуру «ядра» тела.

Повреждающие влияния высокой температуры. У людей, умерших вследствие *гиперпирексии*, обнаружены локальные кровоизлияния и дегенерация паренхиматозных клеток всего организма, особенно выраженная в головном мозге. Повреждения печени, почек и других органов могут быть достаточно серьезными и стать причиной функциональной недостаточности одного или нескольких органов, иногда приводящей к смерти через несколько дней после теплового удара.

Аклиматизация к жаре. Аклиматизация людей к жаре чрезвычайно важна, например для солдат, размещенных в тропических регионах, или горняков, работающих на золотых рудниках Южной Африки на глубине 3,2 км, где температура окружающей среды равна температуре тела и насыщенность воздуха парами воды приближается к 100%. Человек, подвергаемый воздействию жары ежедневно в течение нескольких часов и выполняющий тяжелую физическую нагрузку, должен приобрести устойчивость к жаре и влажности в течение 1–3 нед.

К наиболее важным физиологическим изменениям, происходящим в связи с акклиматизацией, относятся почти вдвое увеличивающаяся скорость максимального потоотделения, увеличение объема плазмы, уменьшение потерь солей с потом и мочой до почти полного их отсутствия в выделениях. Последние два эффекта являются результатом увеличения секреции альдостерона надпочечниками.

Действие на организм чрезвычайно низких температур

Люди, попавшие в ледяную воду и пробывшие там 20–30 мин, обычно погибают от остановки или фибрилляции сердца, если незамедлительно не оказать медицинскую помощь. К этому времени температура «ядра» тела падает ниже 25,5°C. Если человека быстро согреть, можно спасти ему жизнь.

Отсутствие терморегуляции при низких температурах. Как показано на рис. 74–10, если температура тела опускается ниже 29,8°C, гипоталамус утрачивает способность ее регулировать. Если температура тела опускается до 34,8°C, способность гипоталамуса ее регулировать существенно уменьшается. Отчасти это можно объяснить снижением скорости химического термогенеза в клетках (снижение скорости почти в 2 раза на каждые 12,22°C снижения температуры тела). Развивается сонливость, позднее переходящая в кому, которая подавляет активность терморегуляторных механизмов и препятствует развитию мышечной дрожи.

Отморожения. Когда тело подвергается воздействию чрезвычайно низких температур, развиваются *отморожения*. Особенно часто это происходит с ушными раковинами, а также пальцами рук и ног. Если мороз достаточно сильный, то в клетках образуются кристаллы льда, в результате возможны необратимые повреждения тканей. Нередко после согревания отмороженной области

развивается гангрена, тогда пораженную область приходится удалять хирургическим путем.

Вызванная холодом вазодилатация как последняя защитная мера от отморожения при действии температур, близких к температурам замерзания. Если температура ткани снижается почти до температуры замерзания, гладкие мышцы стенки сосудов парализуются, что приводит к внезапной вазодилатации, проявляющейся покраснением кожи. Этот механизм помогает предупредить отморожения путем доставки тепла кровотоком к коже. У людей данный эффект наблюдается гораздо реже, чем у животных, которые постоянно живут в холодных условиях.

Искусственная гипотермия. Температуру тела легко снизить, если сначала ввести седативные препараты, подавляющие ответные реакции центра терморегуляции гипоталамуса, а затем охладить тело пациента с помощью льда или охлаждающего одеяла. Температуру тела ниже 32,4°C можно поддерживать от нескольких дней до нескольких недель, постоянно сбрызгивая тело холодной водой или спиртом. Искусственную гипотермию иногда используют во время хирургических операций на сердце (при этом сердце останавливают на несколько минут). В подобных ситуациях охлаждение не приводит к повреждению тканей, но замедляет работу сердца и значительно снижает интенсивность метаболизма, поэтому клетки в отсутствие кровотока во время операции остаются жизнеспособными.

Литература

Chechi K, Carpentier AC, Richard D. Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 24:408, 2013.

- Clapham JC. Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology* 63:111, 2012.
- Crandall CG, González-Alonso J. Cardiovascular function in the heat-stressed human. *Acta Physiol (Oxf)* 199:407, 2010.
- González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J Physiol* 586:45, 2008.
- Horowitz M. Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. *News Physiol Sci* 18:215, 2003.
- Katschinski DM. On heat and cells and proteins. *News Physiol Sci* 19:11, 2004.
- Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. *J Appl Physiol* 109:1980, 2010.
- Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab* 19:741, 2014.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355, 2014.
- Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301:R1207, 2011.
- Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci* 4:529, 2003.
- Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R37, 2007.
- Schlader ZJ, Stannard SR, Mündel T. Human thermoregulatory behavior during rest and exercise — a prospective review. *Physiol Behav* 99:269, 2010.
- Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 86:435, 2006.
- Sladek CD, Johnson AK. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305:R669, 2013.
- Tupone D, Madden CJ, Morrison SF. Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. *Front Neurosci* 8:14, 2014.



XIV

ЧАСТЬ

Эндокринология и репродукция

75	Введение в эндокринологию
76	Гормоны гипофиза и их регуляция гипоталамусом
77	Гормоны щитовидной железы и их метаболические функции
78	Гормоны коры надпочечников
79	Инсулин, глюкагон и сахарный диабет
80	Гормональная регуляция фосфорно-кальциевого обмена
81	Репродуктивная и гормональная функции мужского организма и функции шишковидной железы
82	Физиология женского организма вне беременности и женские половые гормоны
83	Беременность, роды и лактация
84	Физиология плода и новорожденного ребенка



Введение в эндокринологию

КООРДИНАЦИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА С ПОМОЩЬЮ ХИМИЧЕСКИХ ПОСРЕДНИКОВ

Многие формы активности клеток, органов и тканей координируются взаимодействием различных систем химических посредников.

1. *Медиаторы* высвобождаются аксонами нейронов и оказывают местное воздействие, контролируя функции нервных клеток.
2. *Гормоны эндокринной системы* высвобождаются эндокринными железами или специализированными клетками в кровь и влияют на функции клеток-мишеней отдаленных частей тела.
3. *Нейрогормоны* секретируются нейронами в кровотоки и воздействуют на клетки-мишени иной локализации.
4. *Паракринные факторы* секретируются клетками во внеклеточное пространство и воздействуют на соседние клетки-мишени различных типов.
5. *Аутокринные факторы* секретируются клетками во внеклеточное пространство и действуют на функции тех же клеток, в которых продуцируются.
6. *Цитокины* представляют собой пептиды, секретируемые клетками во внеклеточное пространство. Цитокины могут функционировать как аутокринные, паракринные факторы или гормоны эндокринной системы. Цитокинами являются *интерлейкины* и другие *лимфокины*, секретируемые хелперными Т-клетками и действующие на другие клетки иммунной системы (см. главу 35). Адипоциты продуцируют цитокины-гормоны (например, *лептины*), которые иногда называют *адипокинами*. В следующих главах обсудим главным образом эндокринные и нейроэндокринные систе-

мы, понимая, что многие системы химических посредников организма взаимодействуют друг с другом при поддержании гомеостаза. Например, мозговое вещество надпочечников и гипофиз секретируют гормоны в ответ на нервные стимулы. Аксоны нейроэндокринных клеток, локализованных в гипоталамусе, оканчиваются в задней доле гипофиза и срединного возвышения и выделяют разные гормоны, включая *антидиуретический гормон*, *окситоцин* и *тропные гормоны*, которые контролируют секрецию гормонов передней доли гипофиза.

Гормоны эндокринной системы доставляются кровеносной системой ко всем клеткам организма, включая нервную систему, где взаимодействуют с рецепторами и запускают разнообразные реакции клеток. Некоторые гормоны эндокринной системы активируют клетки. Например, *гормон роста* (гормон передней доли гипофиза) стимулирует процессы роста в большинстве областей тела, а *тироксин* (гормон щитовидной железы) увеличивает скорость химических реакций практически во всех клетках организма.

Другие гормоны воздействуют главным образом на специфические *ткани-мишени*, т.к. в них есть рецепторы для данных гормонов. Например, *адренокортикотропный гормон* передней доли гипофиза специфически действует на кору надпочечников, являясь стимулом для продукции глюкокортикоидов; *гормоны яичников* оказывают специфическое действие на женские половые органы, а также на развитие вторичных половых признаков женского организма.

На **рис. 75–1** показано анатомическое расположение большинства эндокринных желез и эндокринных тканей тела, кроме плаценты, являющейся дополнительным источником половых гормонов. В **табл. 75–1** даны обзорные сведения о различных гормональных системах и их

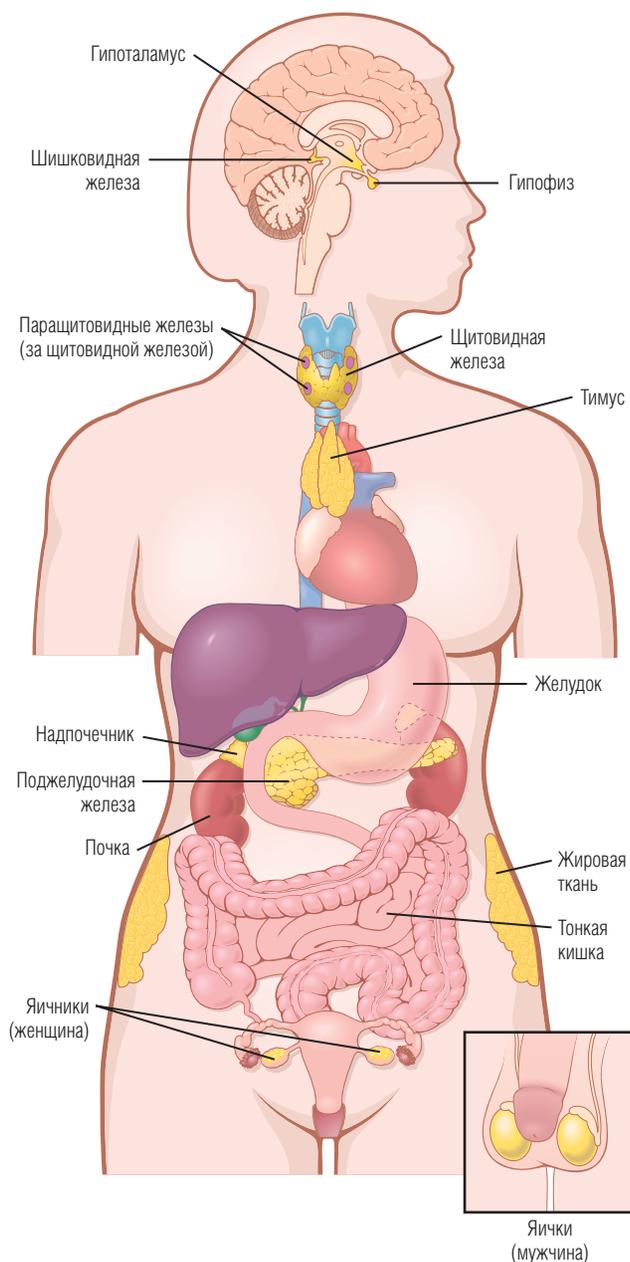


Рис. 75–1

Анатомическое расположение основных эндокринных желез и тканей в организме

наиболее важных функциях. Гормональные системы играют ключевую роль в регуляции почти всех функций организма. Например, в отсутствие гормона роста человек будет карликом. Без тироксина и трийодтиронина (гормонов щитовидной железы) почти все химические реакции в организме будут замедлены, равно как и поведенческие ответы. Без инсулина (гормона поджелудочной железы) клетки организма практически не могут использовать углеводы в качестве источника энергии. Без половых гормонов половое развитие и сексуальные функции будут отсутствовать.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И СИНТЕЗ ГОРМОНОВ

Существует три основных класса гормонов.

1. *Белки и полипептиды*, секретируемые передней и задней долями гипофиза, поджелудочной железой (инсулин, глюкагон), паращитовидными железами (паратиреоидный гормон), и многие другие гормоны (см. **табл. 75–1**).
2. *Стероиды*, секретируемые корой надпочечников (кортизол и альдостерон), яичками (тестостерон), яичниками (эстрогены, прогестерон), плацентой (эстрогены, прогестерон).
3. *Производные аминокислоты тирозина*, секретируемые щитовидной железой (тироксин, трийодтиронин) и мозговым веществом надпочечников (адреналин и норадреналин).

Гормоны-полисахариды или гормоны-нуклеиновые кислоты неизвестны.

Гормоны полипептидной и белковой природы хранятся в секреторных пузырьках, пока не будут востребованы.

Гормоны, содержащие 100 и более аминокислот, обычно называют *белками*, а содержащие менее 100 аминокислот — *полипептидами*. Эти гормоны бывают различных размеров: от маленьких полипептидов, содержащих не менее трех аминокислот (например, тиреотропин-релизинг-гормон), до больших белков, содержащих около 200 аминокислот (например, гормон роста и пролактин).

Гормоны белковой и полипептидной природы синтезируются в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме различных эндокринных клеток (**рис. 75–2**). Сначала гормоны синтезируются в виде крупных белков, не обладающих биологической активностью. Эти белки называют *препрогормонами*. Затем они расщепляются в эндоплазматическом ретикулуме до более мелких белков, называемых *прогормонами*. Отсюда прогормоны транспортируются в аппарат Гольджи, где упаковываются в секреторные пузырьки.

В ходе этого процесса ферменты пузырьков расщепляют прогормоны, образуя биологически активные гормоны и неактивные фрагменты. Пузырьки хранятся в цитоплазме, многие из них связаны с мембраной клеток до тех пор, пока не возникнет потребность в гормоне.

Секреция гормонов (и неактивных фрагментов) осуществляется в том случае, когда секреторные пузырьки сливаются с клеточной мембраной и содержащиеся в них гранулы выталкиваются в интерстициальное пространство или напрямую в кровотоки путем *экзоцитоза*.

Во многих случаях стимулом для экзоцитоза является увеличение концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) в цитозоле клетки, вызываемое деполаризацией цитоплазматической мембраны. В других случаях стимуляция поверхностных ре-

Табл. 75–1

Эндокринные железы, гормоны, их функции и структура

Железа/ткань	Гормон	Основные функции	Химическая структура
Гипоталамус (глава 76)	Тиреотропин-рилизинг-гормон	Стимулирует секрецию тиреотропного гормона и пролактина	Пептид
	Кортикотропин-рилизинг-гормон	Вызывает высвобождение адренокортикотропного гормона	Пептид
	Гормон роста-рилизинг-гормон	Стимулирует высвобождение гормона роста	Пептид
	Гормон роста-ингибирующий гормон	Тормозит высвобождение гормона роста	Пептид
	Гонадотропин-рилизинг-гормон	Стимулирует высвобождение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона	Пептид
	Дофамин, или пролактин-ингибирующий фактор	Тормозит высвобождение пролактина	Амин
Передняя доля гипофиза (глава 76)	Гормон роста	Стимулирует синтез белка и повсеместный рост большинства клеток и тканей	Пептид
	Тиреотропный гормон	Стимулирует синтез и секрецию гормонов щитовидной железой (тироксина и трийодтиронина)	Пептид
	Адренокортикотропный гормон	Стимулирует синтез и секрецию гормонов коры надпочечников (кортизола, андрогенов, альдостерона)	Пептид
	Пролактин	Обеспечивает развитие молочных желез у женщин и синтез молока	Пептид
	Фолликулостимулирующий гормон	Вызывает рост фолликулов в яичниках и сперматогенез в клетках Сертоли яичек	Пептид
	Лютеинизирующий гормон	Стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига яичек; стимулирует овуляцию, формирование желтого тела и синтез эстрогенов и прогестерона в яичниках	Пептид
Задняя доля гипофиза (глава 76)	Антидиуретический гормон (вазопрессин)	Увеличивает реабсорбцию воды в почках, вызывает спазм сосудов, повышает кровяное давление	Пептид
	Окситоцин	Стимулирует лактацию и сокращение матки	Пептид
Щитовидная железа (глава 77)	Тироксин (Т ₄), трийодтиронин (Т ₃)	Увеличивают скорость химических реакций в большинстве клеток, таким образом повышая интенсивность метаболизма	Амин
	Кальцитонин	Обеспечивает задержку кальция в костях и снижает содержание ионизированного кальция во внеклеточной жидкости	Пептид
Кора надпочечников (глава 78)	Кортизол	Регулирует обмен углеводов, жиров и белков, обладает противовоспалительным действием	Стероид
	Альдостерон	Увеличивает реабсорбцию натрия и секрецию калия и ионов водорода в почечных канальцах	Стероид
Мозговое вещество надпочечников (глава 61)	Адреналин, норадреналин	Эффект аналогичен стимуляции симпатического отдела вегетативной нервной системы	Амин
Поджелудочная железа (глава 79)	Инсулин (β-клетки)	Обеспечивает поступление глюкозы во многие клетки, таким образом контролируя углеводный обмен	Пептид
	Глюкагон (α-клетки)	Увеличивает синтез и высвобождение глюкозы из печени в жидкие среды организма	Пептид
Паращитовидные железы (глава 80)	Паратиреоидный гормон	Контролирует содержание кальция в плазме крови, увеличивая реабсорбцию его в желудочно-кишечном тракте и почках и высвобождение кальция из костей	Пептид
Яички (глава 81)	Тестостерон	Обеспечивает развитие репродуктивной системы мужчины и вторичных половых признаков	Стероид
Яичники (глава 82)	Эстрогены	Обеспечивают рост и развитие женской репродуктивной системы и вторичных половых признаков	Стероид
	Прогестерон	Стимулирует секрецию железамы эндометрия и развитие секреторного аппарата молочных желез	Стероид
Плацента (глава 83)	Хорионический гонадотропин человека	Обеспечивает рост желтого тела и секрецию в нем эстрогенов и прогестерона	Пептид
	Соматомаммотропин человека	Возможно, помогает обеспечивать развитие некоторых тканей плода и молочных желез у матери	Пептид
	Эстрогены	См. Яичники, эстрогены	Стероид
	Прогестерон	См. Яичники, прогестерон	Стероид

Железа/ткань	Гормон	Основные функции	Химическая структура
Почки (глава 26)	Ренин	Катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I (действует как фермент)	Пептид
	1,25-дигидроксихолекальциферол	Увеличивает всасывание кальция в кишечнике и минерализацию костей	Стероид
	Эритропоэтин	Стимулирует продукцию эритроцитов	Пептид
Сердце (глава 22)	Предсердный натрийуретический пептид	Стимулирует экскрецию натрия почками, снижает артериальное давление	Пептид
Желудок (глава 65)	Гастрин	Стимулирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками	Пептид
Тонкая кишка (глава 65)	Секретин	Стимулирует высвобождение ионов гидрокарбоната и воды из клеток ацинусов поджелудочной железы	Пептид
	Холецистокинин	Стимулирует сокращения желчного пузыря и высвобождение ферментов поджелудочной железы	Пептид
Адипоциты (глава 72)	Лептин	Снижает аппетит, повышает теплопродукцию	Пептид

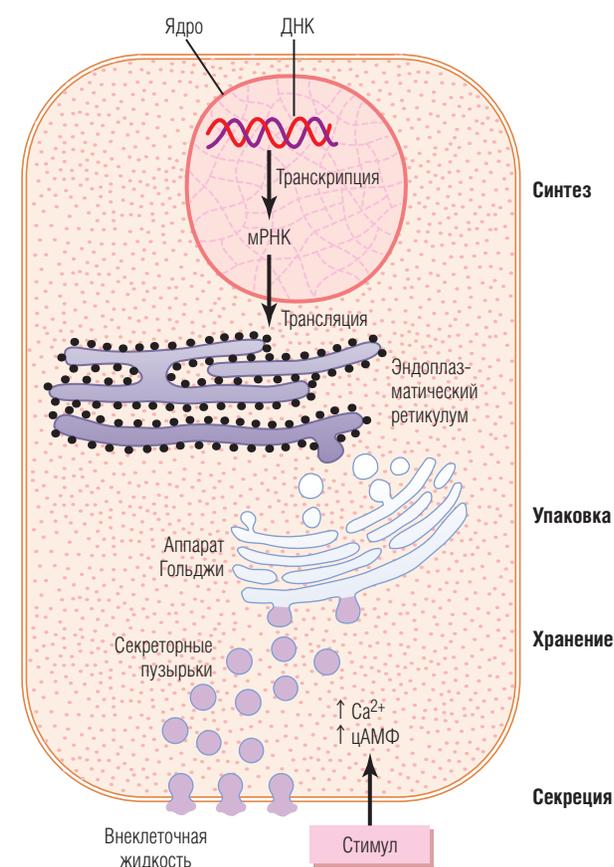


Рис. 75–2

Синтез и секреция полипептидных и белковых гормонов. Стимул, вызывающий продукцию гормона, часто организует ответную реакцию путем изменения концентрации внутриклеточного кальция или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

цепторов эндокринной клетки приводит к повышению количества циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и последующей активации протеинкиназ, которые стимулируют секрецию

гормона. Пептидные гормоны водорастворимы, что позволяет им легко проникать в кровеносную систему, доставляющую их к тканям-мишеням.

Стероидные гормоны обычно синтезируются из холестерина и не депонируются. Химическая структура стероидных гормонов подобна холестеролу, в большинстве случаев они из него и синтезируются. Стероидные гормоны жирорастворимы и состоят из трех циклогексановых и одного циклопентанового колец, объединенных в единую структуру (рис. 75–3).

Обычно очень небольшое количество гормонов хранится в стероидпродуцирующих эндокринных клетках, имеющих существенные запасы эфиров холестерина в везикулах цитоплазмы. Эфиры холестерина могут быть быстро мобилизованы для синтеза стероидов после стимуля-

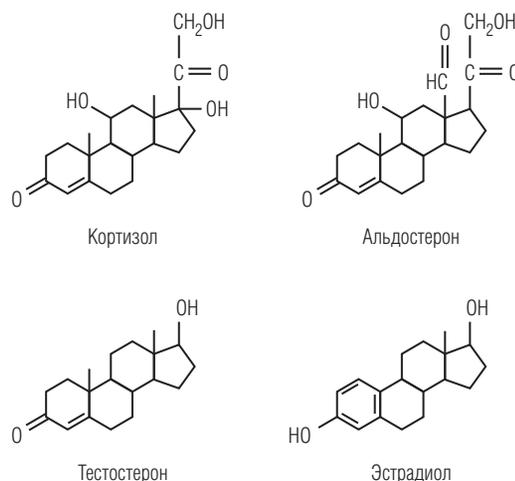


Рис. 75–3

Химическая структура различных стероидных гормонов

ции. Большое количество холестерина поступает в стероидпродуцирующие клетки из плазмы крови, хотя в этих клетках возможен ресинтез холестерина. Стероиды обладают высокой растворимостью в липидах, поэтому легко диффундируют через мембраны клеток и попадают в интерстициальное пространство, а затем в кровь.

Гормоны-амины являются производными тирозина. Есть две группы гормонов, которые являются производными тирозина: гормоны щитовидной железы и гормоны мозгового вещества надпочечников. Эти гормоны образуются под действием ферментов, находящихся в цитоплазме железистых клеток. Тиреоидные гормоны синтезируются и хранятся в щитовидной железе, включаясь в макромолекулы белка *тиреоглобулина*, который локализуется в больших фолликулах щитовидной железы. Секреция гормона осуществляется при условии отщепления аминов от тиреоглобулина, свободные гормоны выделяются в кровоток. После попадания в кровь большинство гормонов щитовидной железы объединяются с белками плазмы, в основном с *тироксинсвязывающим глобулином*, который медленно отдает гормон тканям-мишеням.

Адреналин и норадреналин синтезируются в мозговом веществе надпочечников, которые в норме синтезируют адреналина почти в 4 раза больше, чем норадреналина. Катехоламины заключены в пузырьки, где хранятся до секреции. Подобно белковым гормонам, находящимся в секреторных пузырьках, катехоламины высвобождаются из мозгового вещества путем экзоцитоза. Попадая в кровоток, катехоламины могут присутствовать в плазме в свободном виде либо объединившись с другими веществами.

СЕКРЕЦИЯ, ТРАНСПОРТ И РАЗРУШЕНИЕ ГОРМОНОВ

Секреция гормона в ответ на стимуляцию и продолжительность действия различных гормонов. Некоторые гормоны, такие как адреналин и норадреналин, секретируются в течение нескольких секунд после стимуляции желез и могут продемонстрировать полную активность в течение нескольких секунд или минут. Для полного проявления активности других гормонов, таких как тироксин или гормон роста, могут понадобиться месяцы. Следовательно, каждый гормон имеет собственные характеристики начала и продолжительности активности и приспособлен для обеспечения своей специфической регуляторной функции.

Концентрация гормонов в циркулирующей крови и скорость секреции гормонов. Концентрации гормонов в крови, необходимые для большинства обмен-

ных процессов и эндокринной функции, чрезвычайно малы. Концентрации гормонов варьируют от 1 пикограмма (10^{-12} г) до нескольких микрограммов (10^{-3} г) в 1 мл крови. Скорость секреции чрезвычайно мала, обычно несколько микрограммов в сутки. Как мы увидим в следующих главах, в тканях-мишенях представлены высокоспециализированные механизмы, позволяющие даже такому ничтожному количеству гормона осуществлять мощный контроль физиологических функций.

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ — СПОСОБ РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ

Отрицательная обратная связь предотвращает чрезмерную активность гормональных систем. Концентрации многих гормонов в плазме варьируют в течение суток, но продукция всех изученных к настоящему моменту гормонов тщательно контролируется. В большинстве случаев эта регуляция обеспечивается благодаря механизму *отрицательной обратной связи* (см. главу 1), что гарантирует должный уровень гормональной активности в тканях-мишенях. После того как стимул вызвал высвобождение гормона, ответная реакция или продукты реакции, возникшей в результате действия гормона, создают тенденцию к подавлению дальнейшего высвобождения гормона. Иными словами, гормон или один из продуктов его активности оказывает ингибирующее влияние по механизму отрицательной обратной связи, предотвращая гиперсекрецию или гиперактивность тканей-мишеней.

Иногда контролируемым параметром является не скорость секреции гормона, а степень активности ткани-мишени. Как только ее активность достигает соответствующего уровня, появляется ответный сигнал, идущий к эндокринной железе и становящийся достаточно мощным для снижения дальнейшей секреции гормона. Регуляция продукции гормона по механизму отрицательной обратной связи может осуществляться на любом уровне, включая трансляцию и транскрипцию генов, а также на этапах транспортировки и высвобождения гормона из хранилищ.

Всплеск продукции гормонов может обеспечиваться положительной обратной связью. В некоторых случаях биологическое действие гормона приводит к его дополнительной секреции по механизму *положительной обратной связи*. Примером является всплеск продукции *лютеинизирующего гормона* в результате стимулирующего влияния эстрогенов на переднюю долю гипофиза перед овуляцией. Лютеинизирующий гормон действует на яичники, стимулируя дополнительную продукцию эстрогенов, которые, в свою очередь, вызы-

вают увеличение секреции лютеинизирующего гормона. Со временем, когда концентрация данного гормона достигнет соответствующего уровня, установится обычный контроль по механизму отрицательной обратной связи.

Циклические колебания концентрации гормонов. Регуляция по механизму положительной и отрицательной обратной связи приводит к колебаниям уровней гормонов. Сезонные и возрастные изменения, стадии развития организма, суточные циклы и сон приводят к преобладанию положительной или отрицательной обратной связи. Например, продукция гормона роста заметно увеличивается во время ранних периодов сна и снижается на поздних стадиях. Во многих случаях циклические колебания гормональной секреции являются следствием изменения активности нейрональных систем, контролирующих высвобождение определенного гормона.

ТРАНСПОРТ ГОРМОНОВ С КРОВЬЮ

Водорастворимые гормоны (пептиды и катехоламины) растворимы в плазме и транспортируются от мест их синтеза к тканям-мишеням, где гормоны диффундируют через стенки капилляров в интерстициальную жидкость и направляются к клеткам-мишеням.

Стероидные и тиреоидные гормоны, напротив, циркулируют в крови, будучи связанными с белками плазмы (например, более 99% тироксина). Обычно в плазме крови в свободном виде присутствуют не более 10% стероидных и тиреоидных гормонов. Конъюгированные с белками гормоны не могут диффундировать через стенки капилляров и не образуют активной формы до тех пор, пока не произойдет их разобщение, что предупреждает гиперстимуляцию клеток-мишеней.

Относительно большое количество гормонов в связанной форме являются резервом, из которого восстанавливается концентрация свободных гормонов, когда они связываются с рецепторами или покидают сосудистое русло.

Метаболическое очищение крови от гормонов. Повышать или снижать концентрацию гормона в плазме крови могут два фактора: (1) скорость секреции гормона; (2) скорость метаболического очищения.

Скорость метаболического очищения обычно равна количеству миллилитров плазмы крови, которая освобождается от гормона за 1 мин. Для определения этого показателя необходимо знать: (1) скорость элиминации гормона из плазмы за 1 мин (например, в нг/мин); (2) концентрацию гормона в миллилитре плазмы крови (например, в нг/мл). Скорость метаболического очищения определяют по следующей формуле:

$$\text{Скорость метаболического очищения} = \frac{\text{Скорость элиминации гормона из плазмы}}{\text{Концентрация гормона}}$$

Обычно скорость метаболического очищения определяют следующим образом. Гормон снабжают радиоактивной меткой и вводят с постоянной скоростью в кровоток до тех пор, пока концентрация гормона не станет постоянной. В этот момент наступает баланс между скоростью введения гормона и скоростью его элиминации. Концентрацию гормона определяют с помощью стандартных методов измерения концентрации радиоактивных веществ. Затем, используя приведенную формулу, можно рассчитать скорость метаболического очищения плазмы.

Плазма очищается от гормона разными способами, включая: (1) метаболическое разрушение гормона в тканях; (2) связывание гормона в тканях; (3) экскрецию гормона печенью с желчью; (4) экскрецию гормона почками с мочой.

Снижение скорости метаболического очищения может стать причиной чрезмерного повышения концентрации гормона в жидких средах организма. Например, заболевания печени могут стать причиной подобных состояний применительно к стероидным гормонам, поскольку они экскретируются с желчью именно печенью.

Иногда гормоны разрушаются клетками-мишенями. Гормоны поглощаются клетками путем эндоцитоза в виде гормон-рецепторного комплекса, затем гормон метаболизируется клеткой, а рецепторы обычно встраиваются обратно в ее мембрану.

Большинство пептидных гормонов и катехоламинов водорастворимы и свободно циркулируют в крови. Однако обычно они присутствуют в крови в течение короткого промежутка времени, т.к. разрушаются ферментами крови и тканей и быстро экскретируются почками и печенью. Например, период полужизни ангиотензина II, циркулирующего в крови, составляет менее 1 мин.

Гормоны, связанные с белками плазмы, покидают кровоток существенно медленнее и могут находиться в нем на протяжении нескольких часов и даже дней. Так, период полужизни кортикостероидов составляет от 20 до 100 мин, в то время как связанные с белками крови гормоны щитовидной железы имеют период полужизни от 1 до 6 сут.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

РЕЦЕПТОРЫ ДЛЯ ГОРМОНОВ И ИХ АКТИВАЦИЯ

Первым этапом действия гормона является его взаимодействие со специфическим рецептором

клетки-мишени. Клетки, утратившие рецепторы, не способны к ответу. Рецепторы для некоторых гормонов локализуются на поверхности клеточных мембран, для других — присутствуют в цитоплазме и ядре.

Взаимодействие гормона с рецептором инициирует начало каскада ферментативных реакций, каждая стадия которого становится все более мощной, поэтому даже малая концентрация гормона способна давать существенный эффект.

Рецепторы для гормонов являются крупными белками. Каждая клетка-мишень может иметь от 2000 до 100 000 таких рецепторов. Рецепторы высокоспецифичны для конкретных гормонов, поэтому гормон активирует только ткани, имеющие соответствующие рецепторы.

Рецепторы для гормонов обычно имеют следующую локализацию.

1. *Внутри клеточной мембраны или на ее поверхности* (например, для гормонов белковой и полипептидной природы или катехоламинов).
2. *В цитоплазме клетки* (например, для различных стероидных гормонов).
3. *В ядре клетки* (например, для гормонов щитовидной железы; рецепторы предположительно связаны с одной или несколькими хромосомами).

Регуляция количества и чувствительности рецепторов для гормонов. Количество рецепторов у клеток-мишеней обычно изменяется каждый день и даже в течение нескольких минут. Рецепторы в процессе функционирования нередко инактивируются и разрушаются, а затем реактивируются и воссоздаются. Например, спровоцировать уменьшение количества активных рецепторов может повышение концентрации гормона и связывание его с рецепторами.

Регулируемое снижение количества активных рецепторов может быть результатом: (1) инактивации части молекул рецептора; (2) инактивации части внутриклеточных сигнальных белков; (3) временной секвестрации рецептора внутри клетки, вне области взаимодействия с гормоном на мембране клетки; (4) разрушения рецепторов лизосомами после их попадания в клетку; (5) снижения образования рецепторов.

В каждом случае низкая рецепторная плотность приводит к снижению способности клетки реагировать на присутствие гормона в межклеточном веществе.

Некоторые гормоны способны *повышать количество* рецепторов и внутриклеточных сигнальных белков в клетках-мишенях. Гормон либо индуцирует большее, чем обычно, образование рецепторов и внутриклеточных сигнальных белков, либо повышает способность рецептора к взаимодействию с гормоном. При этом ткани-

мишени становятся более чувствительными к стимулирующему действию гормона.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ПОСЛЕ СВЯЗЫВАНИЯ ГОРМОНА С РЕЦЕПТОРОМ

Практически всегда ответ тканей-мишеней формируется при условии образования гормон-рецепторного комплекса, что изменяет функцию самого рецептора, и активированный рецептор инициирует ответную реакцию клетки. Чтобы пояснить механизм, приведем несколько примеров такого взаимодействия.

Рецепторы, связанные с ионными каналами. Практически все нейромедиаторы, такие как ацетилхолин и норадреналин, взаимодействуют с рецепторами на постсинаптической мембране, что всегда служит причиной изменения структуры рецептора, приводя к открытию либо закрытию каналов для одного или нескольких ионов. Одни *рецепторы, связанные с ионными каналами*, открывают либо закрывают натриевые или калиевые каналы, другие — кальциевые и т.д. Ионный ток через канал обуславливает последующий эффект в постсинаптических нейронах. Некоторые гормоны реализуют свое прямое влияние, активируя ионные каналы, но большинство гормонов, открывающих и закрывающих каналы, делают это опосредованно, взаимодействуя с G-белок-связанными либо фермент-сопряженными рецепторами.

G-белок-связанные рецепторы. Многие гормоны активируют рецепторы, которые регулируют активность белков-мишеней (ферментов или белков-каналов), объединяясь с группами белков клеточных мембран, называемыми *G-белками* (или *гетеротримерными ГТФ-связанными белками*) (рис. 75–4).

Известно более 1000 G-белок-связанных рецепторов. Все рецепторы имеют 7 трансмембранных фрагментов, образующие петли внутри и снаружи клеточной мембраны. Некоторые части рецепторов, выступающие в цитоплазму (главным образом хвост рецептора), объединяются с G-белками, включающими три компонента (отсюда — гетеротримерные): α -субъединицу, β -субъединицу, γ -субъединицу. Когда лиганд (гормон) взаимодействует с внеклеточной частью рецептора, в нем происходят конформационные изменения, активирующие G-белок и индуцирующие внутриклеточные сигналы, которые или (1) открывают либо закрывают каналы, или (2) изменяют активность ферментов в цитоплазме клетки, или (3) активируют транскрипцию гена.

G-белки получили такое название благодаря своей способности связываться с *гуанозиновыми*

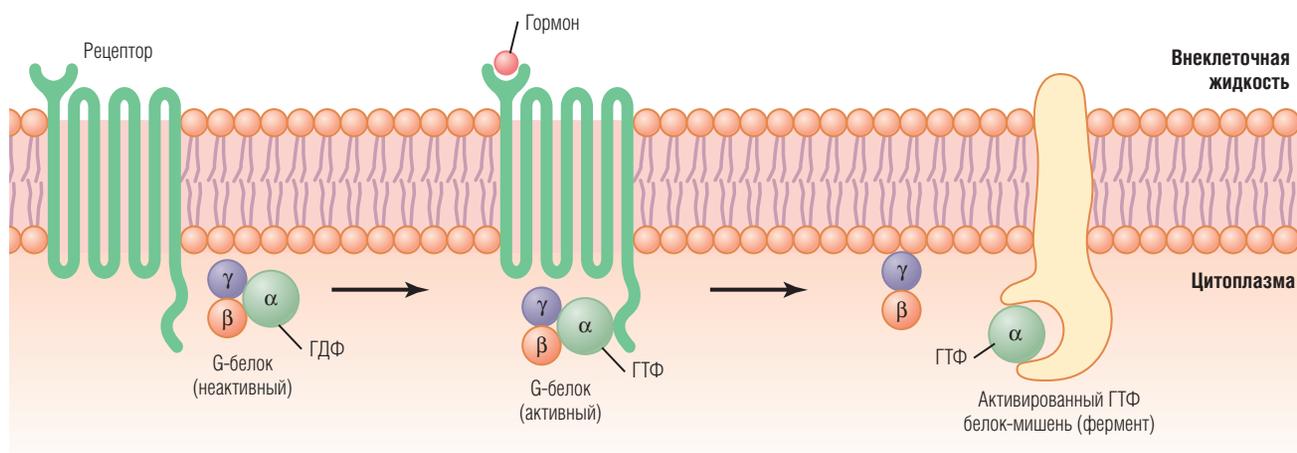


Рис. 75–4

Механизм активации G-белок-связанного рецептора. Когда гормон активирует рецептор, неактивные α -, β - и γ -субъединицы G-белка присоединяются к рецептору и активируются с заменой гуанозиндифосфата (ГДФ) на гуанозинтрифосфат (ГТФ). Это заставляет α -субъединицу (соединенную с ГТФ) отделиться от β - и γ -субъединиц G-белка и взаимодействовать со связанной с мембраной белком-мишенью (фермент), что активирует внутриклеточные реакции

нуклеотидами. В неактивном состоянии α -, β -, γ -субъединицы G-белка образуют комплекс, связанный посредством α -субъединицы с гуанозиндифосфатом (ГДФ). После активации рецептора конформационные изменения приводят к замене ГДФ на гуанозинтрифосфат (ГТФ) и взаимодействию цитоплазматической части рецептора с G-белком. Замещение ГДФ на ГТФ заставляет α -субъединицу отделиться от трехкомпонентного комплекса и взаимодействовать с другими внутриклеточными сигнальными белками. Эти белки, в свою очередь, меняют активность ионных каналов или ферментов аденилатциклазы и фосфолипазы C, изменяющих функции клетки.

Признаки активации рецептора исчезают после удаления гормона. α -Субъединица инактивируется путем замены связанного с ней ГТФ на ГДФ. Затем α -субъединица вновь объединяется с β -субъединицей и γ -субъединицей и образует неактивный G-белок, связанный с мембраной. Подробно о G-белках и их сигнальных функциях изложено в главе 46.

Некоторые гормоны взаимодействуют с ингибиторным G-белком (G_i -белком), в то время как другие — со стимулирующим G-белком (G_s -белком). Таким образом, в зависимости от взаимодействия рецептора для гормона с ингибиторным или стимулирующим G-белком гормон может либо увеличивать, либо снижать активность ферментов в клетке. Эта комплексная система мембран клеток и G-белков обеспечивает многообразие ответов различных тканей-мишеней на действие разных гормонов.

Фермент-сопряженные рецепторы. Некоторые рецепторы, активируясь, функционируют в качестве ферментов либо тесно связаны с ферментами,

которые активируют. Эти фермент-сопряженные рецепторы являются белками с 1 трансмембранным фрагментом в отличие от G-белок-связанных рецепторов, имеющих 7 таких фрагментов. У фермент-сопряженных рецепторов есть гормонсвязывающая часть на наружной поверхности мембраны и катализирующая или связанная с ферментом часть на внутренней поверхности мембраны. Когда гормон связывается с внешней частью рецептора, фермент немедленно активируется или инактивируется.

Многие фермент-сопряженные рецепторы обладают собственной ферментативной активностью, однако рецепторы другого типа воздействуют на ферменты, тесно связанные с рецептором, что также сопровождается изменениями функций клетки. В табл. 75–2 приведены некоторые полипептиды, использующие для внутриклеточной передачи сигнала фермент-сопряженные рецепторы тирозинкиназы.

Примером фермент-сопряженного рецептора является рецептор лептина (рис. 75–5). Лептин — гормон, секретируемый жировыми клет-

Табл. 75–2

Гормоны, использующие для сигнальной функции рецепторы тирозинкиназы

- Фактор роста фибробластов
- Гормон роста
- Фактор роста гепатоцитов
- Инсулин
- Инсулиноподобный фактор роста 1
- Лептин
- Пролактин
- Сосудистый эндотелиальный фактор роста

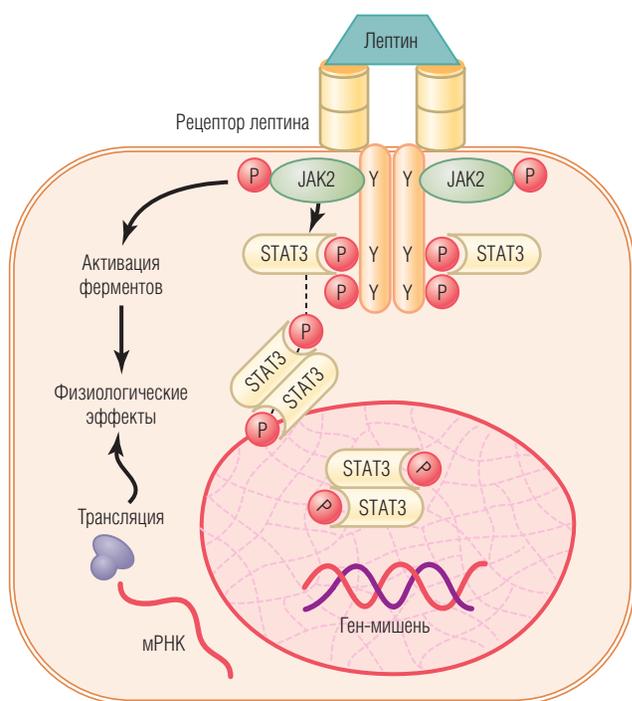


Рис. 75–5

Рецептор лептина является гомодимером (имеет две идентичные части). Лептин связывается с внеклеточной частью рецептора, обеспечивая фосфорилирование и активацию янус-киназы 2 (JAK2). Это служит причиной фосфорилирования сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3 (STAT3), который затем активирует транскрипцию генов-мишеней и синтез белков. Фосфорилирование янус-киназы 2 также активирует различные системы ферментов, которые опосредуют наиболее быстрые эффекты лептина. P — фосфат; Y — специфические участки фосфорилирования тирозина; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

ками. Лептин вызывает разнообразные физиологические эффекты. К особенно важным его эффектам относят влияние на аппетит и энергетический баланс (см. главу 72). Рецептор лептина является представителем большого семейства *цитокиновых рецепторов*, которые сами не обладают ферментативной активностью, но передают сигнал через ферменты, тесно связанные с рецепторами. В случае рецептора лептина один из путей реализации влияния опосредован *тирозинкиназой* из семейства *янус-киназ*.

Рецептор лептина является гомодимером, т.е. имеет две идентичные части. Связывание лептина с внеклеточной частью рецептора приводит к конформационным изменениям, делающим возможным фосфорилирование и активацию молекул янус-киназы 2. Активация этих молекул способствует фосфорилированию других остатков тирозина внутри комплекса рецептора лептина — янус-киназа 2, опосредуя внутриклеточный сигнал.

Внутриклеточные сигналы включают фосфорилирование *сигнального преобразователя* и

активатора транскрипции — белка, активирующего транскрипцию в генах-мишенях лептина, инициируя синтез белков. Фосфорилирование янус-киназы 2 приводит также к активации других внутриклеточных ферментов, таких как *митоген-активируемая протеинкиназа* и *фосфатидилинозитол-3-киназа*.

Некоторые влияния лептина осуществляются быстро в результате активации внутриклеточных ферментов, в то время как другие — медленно в связи с необходимостью синтеза новых белков.

Примером другого механизма, который широко используется в гормональном контроле клеточных функций, является активация фермента *аденилатциклазы* на конце трансмембранного рецептора, обращенного внутрь клетки, после взаимодействия наружного конца этого рецептора с гормоном. Аденилатциклаза катализирует образование цАМФ, вызывающего множество эффектов в клетке, контролируемых ее активностью. цАМФ называют *вторичным посредником*, т.к. он, не являясь гормоном, опосредует действие гормонов клетки.

Для небольшого количества пептидных гормонов, например предсердного натрийуретического пептида, вторичным посредником служит *циклический гуанозинмонофосфат*, который действует подобно цАМФ.

Внутриклеточные рецепторы гормонов и активация генов.

Некоторые гормоны, в т.ч. стероиды коры надпочечников и гонад, гормоны щитовидной железы, ретиноидные гормоны и витамин D, связываются с белковыми рецепторами в основном внутри клетки, а не на ее поверхности. Эти гормоны жирорастворимы, поэтому легко проникают через мембрану клетки и взаимодействуют с рецепторами в цитоплазме или ядре.

Активированный гормон-рецепторный комплекс взаимодействует со специфическим промотором последовательности ДНК, называемым *гормон-реактивным элементом*. Он активирует или репрессирует транскрипцию конкретных генов и образование матричной РНК (рис. 75–6). В результате через несколько минут, часов или дней после поступления гормона в клетку в ней появляются вновь сформированные белки и становятся регуляторами новых или измененных функций клетки.

Многие ткани имеют идентичные внутриклеточные гормональные рецепторы, однако гены, регулируемые данными рецепторами, различны. Внутриклеточные рецепторы могут активировать ген только в случае присутствия в клетке соответствующих комбинаций регулирующих белков. Многие из этих белков в разных тканях имеют свои особенности, поэтому ответ тканей предопределяется не только специфичностью ре-

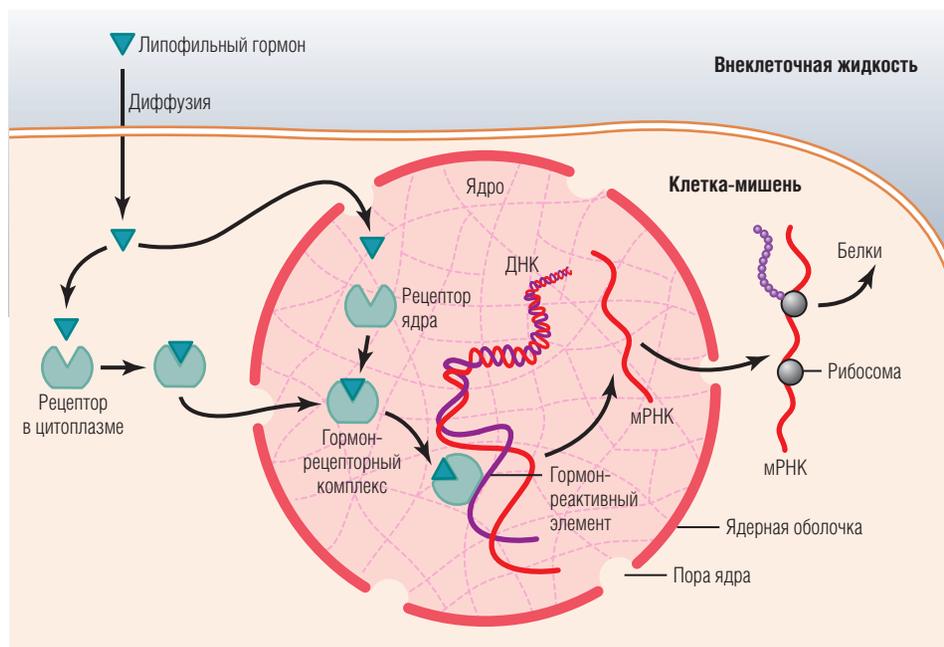


Рис. 75–6

Механизмы взаимодействия липотропных гормонов, таких как стероиды, с внутриклеточным рецептором клеток-мишеней. После взаимодействия гормона с рецептором в цитоплазме или ядре гормон-рецепторный комплекс присоединяется к гормон-реактивному элементу в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), что активирует или тормозит транскрипцию гена, образование матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и синтез белка

цепторов, но также генами, которые регулируются через эти рецепторы.

ВТОРИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ ГОРМОНАЛЬНЫХ ВЛИЯНИЙ ВНУТРИ КЛЕТКИ

Ранее мы отметили один из способов, с помощью которого гормоны вызывают ответы клеток и стимуляцию образования вторичного посредника цАМФ внутри клетки. Затем цАМФ становится причиной запуска последовательных внутриклеточных ответов на действие гормона.

Итак, непосредственное действие гормона на клетку заключается в активации индуцирующего рецептора на мембране, а вторичные посредники обеспечивают остальные реакции.

цАМФ — не единственный вторичный посредник, используемый гормонами. Существуют два других важных посредника: (1) ионы кальция, сопряженные с кальмодулином; (2) фосфолипидные фрагменты мембран.

Система аденилатциклаза–цАМФ как вторичный посредник

В табл. 75–3 перечислены некоторые гормоны, использующие систему аденилатциклаза–цАМФ как механизм стимуляции тканей-мишеней. На рис. 75–7 показана эта система, функциониру-

Табл. 75–3

Некоторые гормоны, использующие в качестве вторичного посредника систему аденилатциклаза–цАМФ

- Адренокортикотропный гормон
- Ангиотензин II (эпителиальные клетки)
- Кальцитонин
- Катехоламины (β -рецепторы)
- Кортикотропин-рилизинг-гормон
- Фолликулостимулирующий гормон
- Глюкагон
- Гормон роста-рилизинг-гормон
- Хорионический гонадотропин человека
- Лютеинизирующий гормон
- Паратиреоидный гормон
- Секретин
- Соматостатин
- Тиреотропный гормон
- Вазопрессин (V_2 -рецепторы эпителиальных клеток)

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

ющая как вторичный посредник. Присоединение гормона к рецептору позволяет последнему взаимодействовать с G-белком. Если G-белок активирует систему аденилатциклаза–цАМФ, его называют G_s -белком, указывая на стимулирующую роль G-белка.

Стимуляция аденилатциклазы, связанной с ферментом клеточной мембраны посредством G_s -белка, катализирует превращение аденозинтрифосфата, присутствующего в цитоплазме в небольшом количестве, в цАМФ.

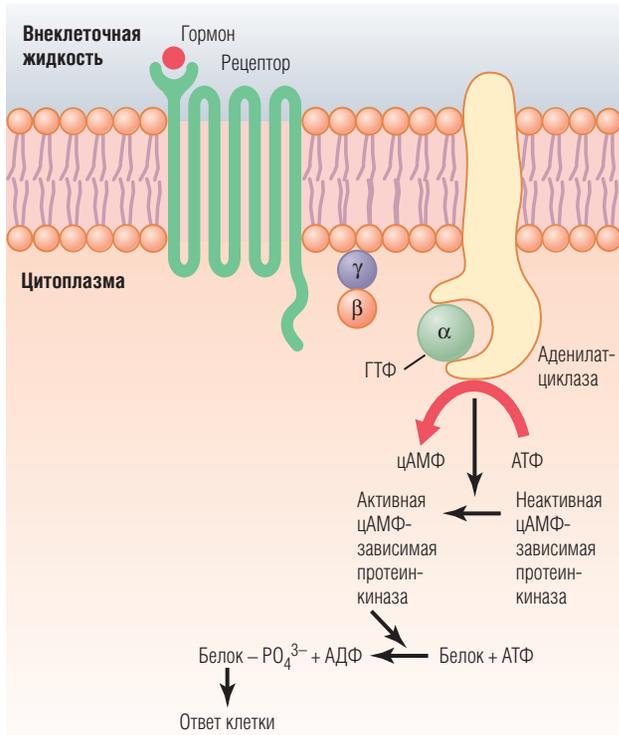


Рис. 75–7

Механизм гормональной регуляции функций клетки, использующий циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат

Следующий этап опосредован активацией *цАМФ-зависимой протеинкиназы*, которая фосфорилирует специфические белки в клетке, запуская биохимические реакции, что гарантированно обеспечивает ответ клетки на действие гормона.

Как только цАМФ образуется, это обеспечивает последовательную активацию ферментов, т.е. *каскад реакций*: первый активированный фермент активирует второй, который активирует третий. Задача такого механизма заключается в том, что небольшое количество молекул, активированных аденилатциклазой, может активировать значительно большее количество молекул на следующем этапе каскадной реакции, что является способом усиления ответа. Благодаря этому механизму ничтожно малое количество гормона, действующее на поверхность клеточной мембраны, запускает мощный каскад активирующих реакций.

Если гормон взаимодействует с рецептором, сопряженным с ингибирующим G-белком (G_i -белком), это снижает образование цАМФ и активность клетки. Следовательно, в зависимости от взаимодействия гормона с рецептором, сопряженным со стимулирующим или ингибирующим G-белком, гормон может как увеличи-

вать, так и уменьшать концентрацию цАМФ и фосфорилирование ключевых белков клетки.

Специфичность эффекта, наблюдаемого в ответ на увеличение или уменьшение количества цАМФ в различных клетках, зависит от природы внутриклеточных механизмов: некоторые клетки имеют один набор ферментов, некоторые — иной. Благодаря этому реакции в клетках-мишенях различны. Например, инициация синтеза специфических химических соединений вызывает сокращение или расслабление мышц либо секрецию в клетках или изменение проницаемости мембран.

Клетки щитовидной железы, активированные цАМФ, синтезируют метаболические гормоны тироксин или трийодтиронин, в то время как в клетках надпочечников цАМФ приводит к синтезу стероидных гормонов коры надпочечников. цАМФ в некоторых эпителиоцитах дистальных канальцев и собирательных трубочек повышает их проницаемость для воды.

Фосфолипиды клеточных мембран как вторичный посредник

Некоторые гормоны взаимодействуют с трансмембранными рецепторами, которые активируют фермент *фосфолипазу С*, прикрепленную к внутренней поверхности рецепторов (табл. 75–4). Этот фермент катализирует распад некоторых фосфолипидов, особенно *фосфатидилинозитолдифосфата*, на два вторичных посредника: *инозитолтрифосфат* и *диацилглицерол*.

Инозитолтрифосфат мобилизует из митохондрий и эндоплазматического ретикулума ионы кальция. Эти ионы играют роль вторичных посредников, вызывая сокращения гладких мышц и секрецию в клетке. Диацилглицерол активирует фермент *протеинкиназу С*, которая фосфорилирует большое количество белка, что лежит в основе ответа клетки (рис. 75–8).

Дополняет данный эффект липидная часть диацилглицерола — *арахидоновая кислота*, которая является предшественником *простагландинов* и других местных гормонов, обуславливающих многочисленные реакции тканей.

Табл. 75–4

Гормоны, использующие фосфолипазу С в качестве вторичного посредника

Ангиотензин II (гладкие мышцы сосудов)
Катехоламины (α -рецепторы)
Гонадотропин-рилизинг-гормон
Гормон роста-рилизинг-гормон
Паратиреоидный гормон
Окситоцин
Тиреотропин-рилизинг-гормон
Вазопрессин (V_1 -рецепторы, гладкие мышцы сосудов)

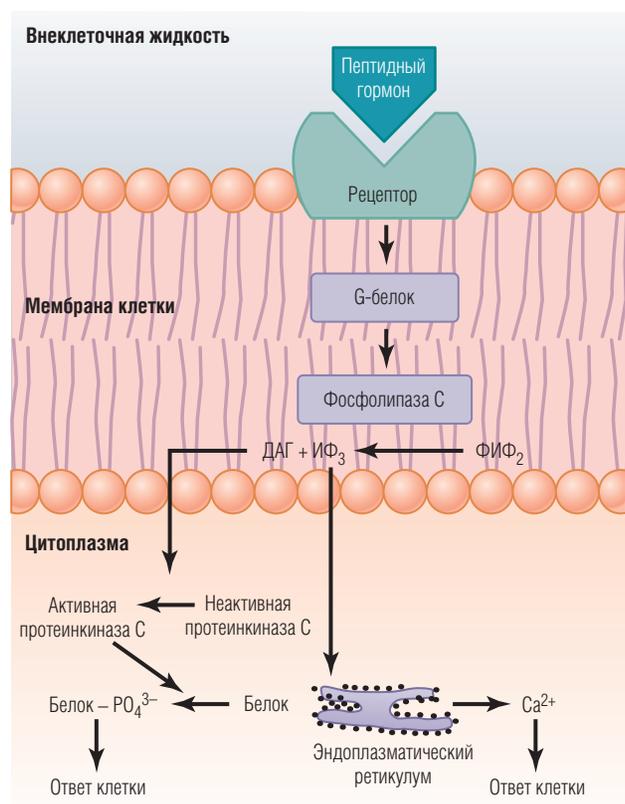


Рис. 75–8

Фосфолипиды мембран как вторичные посредники, обуславливающие реализацию гормонального управления функциями клетки. DAG – диацилглицерол; ИФ₃ – инозитолтрифосфат; ФИФ₂ – фосфатидилинозитолдифосфат

Система кальций–кальмодулин как вторичный посредник

Другая система вторичных посредников запускается вхождением ионов кальция в клетку, что может быть обусловлено: (1) изменением мембранного потенциала, открывающим кальциевые каналы; (2) взаимодействием гормона с рецептором, открывающим кальциевые каналы.

Попав в клетку, ион кальция связывается с кальмодулином. Этот белок имеет четыре участка взаимодействия с кальцием. Когда три или четыре участка оказываются связанными с кальцием, кальмодулин меняет форму, инициируя активацию либо ингибирование протеинкиназ наряду с другими многочисленными эффектами. Активация кальмодулин-зависимой протеинкиназы посредством фосфорилирования приводит к активации или ингибированию белков, вовлекаемых в ответ клетки на действие гормона. Например, одной из специфических функций кальмодулина является активация киназы легких цепей миозина, которая действует непосредственно на миозин гладких мышц, вызывая мышечные сокращения (см. рис. 8–3).

Нормальная концентрация ионов кальция в большинстве клеток организма составляет 10^{-8} –

10^{-7} моль/л, что недостаточно для активации кальмодулина. Однако, как только внутриклеточная концентрация ионов кальция достигает 10^{-6} – 10^{-5} моль/л, активация кальмодулина становится возможной. Такое изменение концентрации ионов кальция необходимо скелетной мышце для активации тропонина С, обуславливающей сокращение скелетной мышцы (см. главу 7). Интересно, что тропонин С подобен кальмодулину как функционально, так и структурно.

ГОРМОНЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ НА ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ КЛЕТКИ

Стероидные гормоны

Другим способом действия гормонов, особенно стероидных, является синтез белков в клетках-мишенях. Белки функционируют как ферменты, белки-переносчики либо структурные белки, что обеспечивает изменение функций клеток. Последовательность событий следующая (см. рис. 75–6).

1. Стероидный гормон, диффундируя через клеточную мембрану, попадает в цитоплазму, где связывается со специфическим белковым рецептором.
 2. Комплекс гормон — белковый рецептор диффундирует или транспортируется в ядро.
 3. Комплекс присоединяется к специфическим участкам ДНК хромосомы, активируя процессы транскрипции путем образования матричной РНК.
 4. Матричная РНК диффундирует в цитоплазму, где обеспечивает процессы трансляции на рибосомах, формирующих новые белки.
- Например, *альдостерон* (один из гормонов, секретируемых корой надпочечников) попадает в цитоплазму клеток почечных канальцев, содержащих белковый рецептор, называемый *минералокортикоидным рецептором*. Затем в этих клетках происходят события в указанной последовательности.

Приблизительно через 45 мин в клетках почечных канальцев начинают появляться белки, обеспечивающие реабсорбцию натрия и секрецию калия в канальцах. Максимальная активность стероидных гормонов задерживается на период от 45 мин до нескольких часов и даже дней. Это заметно отличается от почти немедленного действия некоторых пептидных гормонов или производных аминокислот, таких как вазопрессин или норадреналин.

Гормоны щитовидной железы

Тиреоидные гормоны *тироксин* и *трийодтиронин* стимулируют транскрипцию специфиче-

ских генов в ядре клетки. Осуществляя эту задачу, гормоны связываются с белковыми рецепторами, локализованными в ядре (см. рис. 77–5). Эти рецепторы — преимущественно факторы транскрипции — расположены на хромосомах и контролируют функцию промоторов генов (см. главу 3).

Существует две важные особенности влияния тиреоидных гормонов на ядро клетки.

1. Гормоны активируют генетические механизмы продуцирования многих типов внутриклеточных белков — вероятно, 100 или более. Многие из внутриклеточных белков являются ферментами, способствующими усилению метаболической активности практически во всех клетках организма.
2. Однократно связавшись с внутриклеточными рецепторами, гормоны щитовидной железы могут обеспечивать контроль экспрессии гена в течение нескольких дней и даже недель.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ В КРОВИ

Большинство гормонов присутствуют в крови в чрезвычайно малых количествах: концентрации некоторых из них составляют одну биллионную миллиграмма (1 пикограмм) в миллилитре крови. В связи с этим определить содержание гормонов обычными химическими методами трудно. Около 50 лет назад был предложен революционный и чрезвычайно чувствительный метод определения концентрации гормонов в крови, а также их предшественников и метаболитов — радиоиммунологическое исследование. В настоящее время появились новые методы, например иммуноферментный анализ, который проводят для точного определения количества гормонов.

Радиоиммунологическое исследование

На первом этапе радиоиммунологического исследования получают высокоспецифические антитела к гормону, количество которого хотят определить.

На втором этапе небольшое количество антител добавляют к раствору, содержащему гормон, количество которого определяют. Одновременно добавляют определенное количество очищенного стандартного гормона, снабженного радиоактивной меткой. Важно соблюдать одно условие: антител должно быть недостаточно для полного связывания с радиоактивным гормоном и свободным гормоном, содержащимся в исследуемом растворе. В этом случае гормоны конкурируют за участки связывания антител. В процессе конкуренции возможность быть присоединенными к участкам связывания пропорциональна концентрации каждого из них в исследуемом растворе.

На третьем этапе (после установления равновесия в процессе связывания с антителами) комплекс антитело–гормон отделяют от раствора, и

количество радиоактивного гормона, связанного с антителом в комплексе, определяют обычными радиологическими методами исследования.

Если связанным с антителами оказалось большее количество радиоактивного гормона, очевидно, что свободного гормона, конкурирующего с радиоактивным за связывание с антителами, было мало и, следовательно, его концентрация в исследуемом растворе была низкой.

Напротив, если связанным оказалось небольшое количество радиоактивного гормона, значит, свободного гормона, конкурировавшего с радиоактивным за связывание с антителами, оказалось больше.

На четвертом этапе для более точного определения концентрации радиоиммунологическое исследование выполняют для стандартных растворов, содержащих нерадиоактивный гормон в разной концентрации. Затем строят стандартную кривую, как на рис. 75–9. Сравнивая количество радиоактивного гормона в «неизвестном» растворе со стандартной кривой, возможно определить концентрацию гормона в «неизвестном» растворе с точностью от 10 до 15%. Этим методом могут быть определены такие ничтожно малые количества гормона, как биллионная или даже триллионная часть грамма.

Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) используют для количественного определения любых белков, включая гормоны. Этот метод сочетает специфичность, свойственную иммунологическому исследованию, с чувствительностью ферментного исследования. На рис. 75–10 показаны основные элементы иммуноферментного анализа, который выполняют на пластиковом планшете с 96 ячейками. Каждая

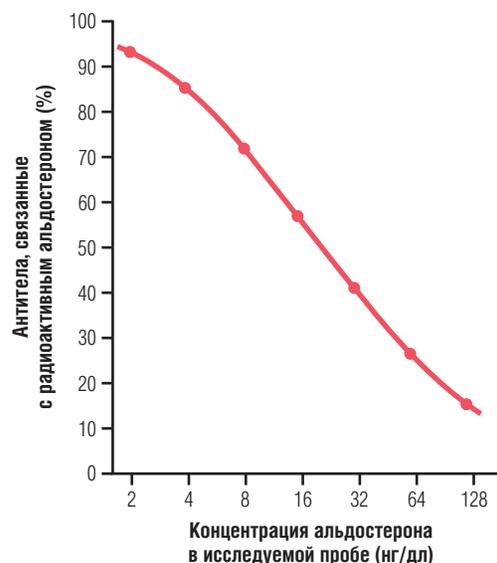


Рис. 75–9

Стандартная кривая радиоиммунологического исследования альдостерона (предоставлено Manis Smith)

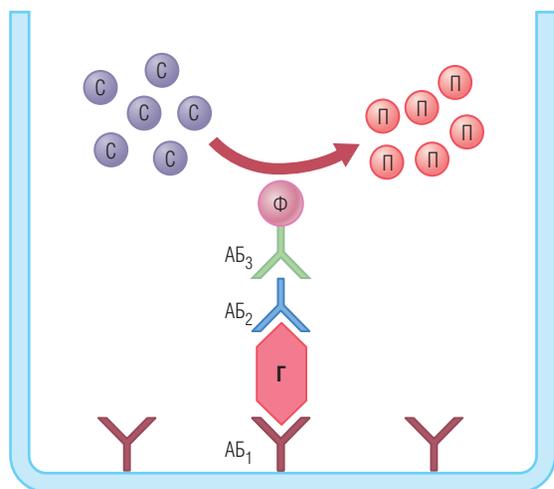


Рис. 75–10

Основные принципы метода иммуноферментного анализа для определения концентрации гормона (Г). АБ₁ и АБ₂ – антитела, «узнающие» гормон. АБ₃ – антитело, «узнающее» АБ₂. Ф – фермент, связанный с АБ₃, катализирующий образование окрашенного и флуоресцирующего продукта (П) из субстрата (С). Количество продукта определяют с помощью оптических методов, оно пропорционально количеству гормона в ячейке при наличии в ней избытка антител

ячейка заполнена раствором с антителами (АБ₁), специфичными для определяемого гормона. В каждую ячейку добавляют пробы или стандартные растворы, затем — другие антитела (АБ₂), которые также специфичны для гормона, однако присоединяются к другому участку связывания. Третье антитело (АБ₃) добавляют, чтобы узнать АБ₂. В то же время третье антитело связывается с ферментом, превращающим соответствующий субстрат в продукт, который легко может быть определен колориметрическим либо флуоресцентным оптическими методами.

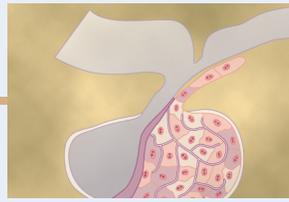
Каждая молекула фермента катализирует образование многих тысяч молекул продукта, поэтому можно обнаружить даже небольшое количество гормона. При иммуноферментном методе используют избыточное количество антител (в отличие от радиоиммунологического исследования), и в комплексы гормон–антитело захватываются все молекулы гормона. В связи с этим

количество гормона, присутствующего в исследуемой пробе или стандартном растворе, пропорционально количеству образующегося продукта.

Иммуноферментный метод нашел широкое применение, поскольку: (1) не требует использования радиоактивных изотопов; (2) позволяет задействовать 96 ячеек планшета для одновременного выполнения большого количества проб; (3) обеспечивает точное определение концентрации гормонов.

Литература

- Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 122:3035, 2012.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev* 93:1139, 2013.
- Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell* 157:255, 2014.
- Funder JW. Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology* 151:5098, 2010.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev* 93:481, 2013.
- Morris AJ, Malbon CC. Physiological regulation of G protein-linked signaling. *Physiol Rev* 79:1373, 1999.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355, 2014.
- Pascual A, Aranda A. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1830:3908, 2013.
- Rieg T, Kohan DE. Regulation of nephron water and electrolyte transport by adenylyl cyclases. *Am J Physiol Renal Physiol* 306:F701, 2014.
- Sarfstein R, Werner H. Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors: a novel paradigm in signal transduction. *Endocrinology* 154:1672, 2013.
- Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Tasken K, Aandahl EM. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev* 84:137, 2004.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Wettschreck N, Offermanns S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev* 85:1159, 2005.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097, 2001.



Гормоны гипофиза и их регуляция гипоталамусом

ГИПОФИЗ И ЕГО СВЯЗИ С ГИПОТАЛАМУСОМ

Гипофиз. *Гипофиз* (рис. 76–1), называемый также *питуитарной железой*, — это небольшая железа около 1 см в диаметре и массой от 0,5 до 1 г, которая лежит в *турецком седле* (костном образовании основания черепа) и связана с гипоталамусом посредством *гипофизарного*, или *питуитарного*, стебля.

Физиологически гипофиз подразделяется на две независимые части: *переднюю долю*, или *аденогипофиз*, и *заднюю долю*, или *нейрогипофиз*. Между ними есть *промежуточная часть*, небольшая и относительно плохо васкуляризованная, практически не выраженная у человека и более заметная как структурно, так и функционально у некоторых животных.

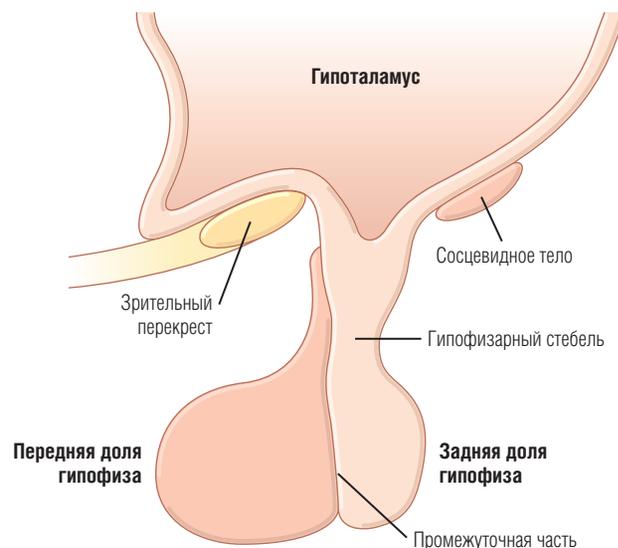


Рис. 76–1

Гипофиз

В эмбриогенезе две доли гипофиза развиваются из разных источников: передняя доля — из кармана *Ratke*, который эмбриологически является инвагинацией фарингеального эпителия, задняя доля — из нервной ткани, являющейся выростом гипоталамуса. Происхождением передней доли гипофиза из фарингеального эпителия объясняется эпителиоидная структура ее клеток, а наличие глиального типа клеток в задней доле гипофиза — его нейрогенной природой.

Передняя доля гипофиза продуцирует 6 важных пептидных гормонов и несколько менее существенных, в *задней доле гипофиза* содержатся 2 пептидных гормона. Гормоны передней доли гипофиза играют важную роль в регуляции метаболических функций организма (рис. 76–2):

- *гормон роста* (*соматотропный гормон*, *соматотропин*) обеспечивает рост организма, увеличение количества клеток и их дифференцировку, стимулируя образование белков;
- *адренокортикотропный гормон* (*кортикотропин*) управляет секрецией некоторых гормонов коры надпочечников, влияющих на метаболизм глюкозы, жиров и белков;
- *тиреотропный гормон* (*тиреотропин*, *тиреостимулирующий гормон*) контролирует секрецию тироксина и трийодтиронина щитовидной железой. В свою очередь, они регулируют в организме скорость основных химических реакций в клетке;
- *гонадотропные гормоны* (*фолликулостимулирующий* и *лютеинизирующий*) контролируют рост яичников и яичек, их гормональную и репродуктивную активность;
- *пролактин* обеспечивает развитие молочных желез и продукцию грудного молока.

Два гормона задней доли гипофиза выполняют иные функции:

- *антидиуретический гормон* (АДГ), или *вазопрессин*, контролирует экскрецию воды с мо-

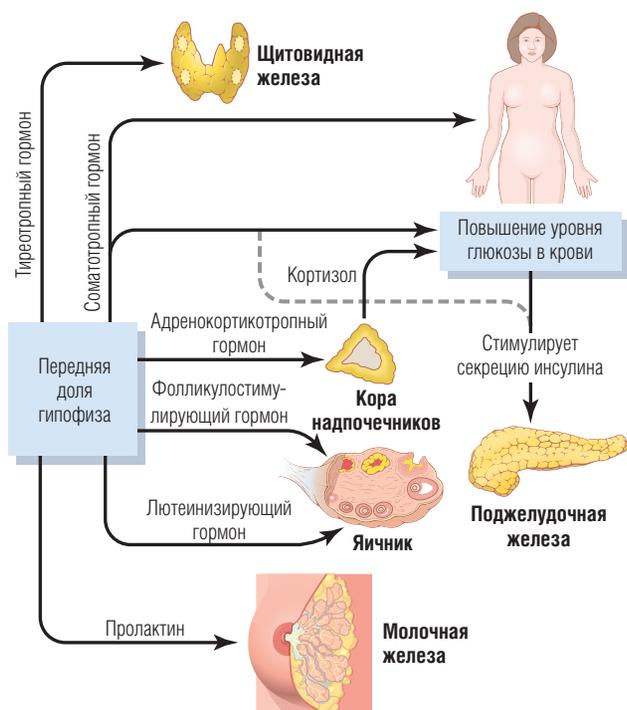


Рис. 76–2

Метаболические функции гормонов передней доли гипофиза

чай, помогая регулировать количество воды в организме;

- окситоцин стимулирует роды и способствует выделению грудного молока из молочных желез во время кормления ребенка.

Передняя доля гипофиза содержит много разных клеток, синтезирующих и секретирующих гормоны. С помощью иммуногистохимических методов выделили 5 типов клеток (рис. 76–3): соматотропы, кортикотропы, тиреотропы, гонадотропы и лакто-тропы (или маммотропы).

Каждый тип клетки синтезирует один или несколько гормонов. В табл. 76–1 приведены продуцируемые клетками гормоны и их физиологическое действие. Около 30–40% клеток передней доли гипофиза представлены соматотропами, вырабатывающими гормон роста, 20% — кортикотропами, секретирующими адренокортикотропный гормон. Каждый из остальных типов клеток составляет от 3 до 5% общего количества, но секретируют чрезвычайно мощные гормоны, контролирующие функции щитовидной железы, половые функции и секрецию грудного молока.

Соматотропы, окрашиваемые только кислыми красителями, называют *ацидофильными*, а опухоли гипофиза, которые секретируют большое количество гормона роста, называют *ацидофильными опухолями*.

Гормоны задней доли гипофиза синтезируются клетками гипоталамуса. Клетки, секретирующие гормоны

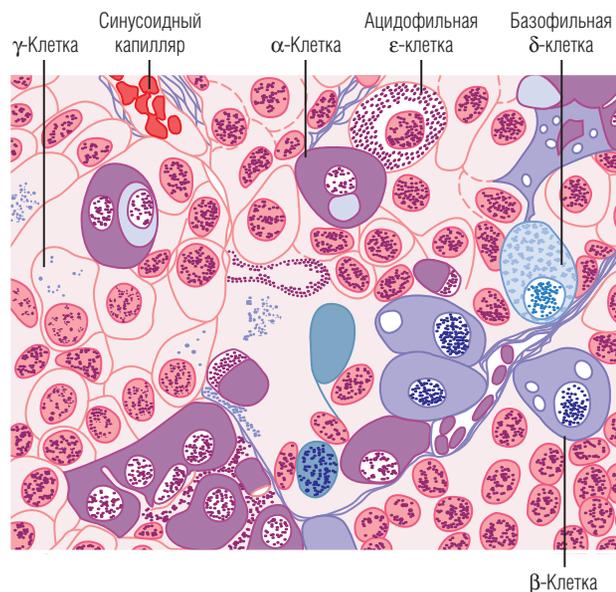


Рис. 76–3

Клеточные структуры передней доли гипофиза [Guyton AC. Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984]

задней доли гипофиза, представляют собой большие нейроны, названные *гигантоклеточными*, и располагаются в *супраоптическом паравентрикулярном ядре гипоталамуса*. Из гипоталамуса гормоны транспортируются в заднюю долю гипофиза аксоплазмой нервных волокон (см. главу 77).

КОНТРОЛЬ ГИПОТАЛАМУСОМ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПОФИЗА

Почти все виды секреторной активности гипофиза контролируются как гормональными, так и нервными сигналами из гипоталамуса. Действительно, если гипофиз удалить с его обычного места (ниже гипоталамуса) и трансплантировать в другие области тела, продукция различных гормонов падает до очень низкого уровня (кроме пролактина).

Секреция задних долей гипофиза регулируется нервными сигналами, запускаемыми в гипоталамусе и завершаемыми в задней доле гипофиза. Напротив, секреция передних долей гипофиза контролируется *гипоталамическими релизинг-гормонами и ингибирующими гормонами (или факторами)*. Данные гормоны секретируются в гипоталамусе и распространяются (рис. 76–4) к передней доле гипофиза по мелким кровеносным сосудам *гипоталамо-гипофизарной портальной системы*, где гипоталамические релизинг-гормоны и ингибирующие гормоны действуют на железистые клетки, изменяя секрецию. Эта система контроля будет обсуждена далее.

Табл. 76–1

Клетки и гормоны передней доли гипофиза, их структура и физиологические функции

Клетки	Гормоны	Химическая структура	Физиологические функции
Соматотропы	Гормон роста (соматотропный гормон, соматотропин)	Цепочка из 191 аминокислоты	Стимулирует рост тела, секрецию соматомедина С и липолиз; тормозит влияние инсулина на углеводный и жировой обмен
Кортикотропы	Адренкортикотропный гормон (кортикотропин)	Цепочка из 39 аминокислот	Стимулирует продукцию глюкокортикоидов и андрогенов в коре надпочечников; поддерживает размеры пучковой и сетчатой зон коры надпочечников
Тиреотропы	Тиреотропный гормон (тиреотропин, тиреостимулирующий гормон)	Гликопротеин из двух субъединиц: α (89 аминокислот) β (112 аминокислот)	Стимулирует продукцию тиреоидных гормонов фолликулярными клетками щитовидной железы; поддерживает размеры фолликулярных клеток
Гонадотропы	Фолликулостимулирующий гормон	Гликопротеин из двух субъединиц: α (89 аминокислот) β (112 аминокислот)	Стимулирует развитие фолликулов в яичниках; регулирует сперматогенез в яичках
	Лютеинизирующий гормон	Гликопротеин из двух субъединиц: α (89 аминокислот) β (115 аминокислот)	Вызывает овуляцию и формирование желтого тела в яичниках; стимулирует продукцию эстрогенов и прогестерона в яичниках; стимулирует продукцию тестостерона в яичках
Лактотропы	Пролактин	Цепочка из 198 аминокислот	Стимулирует продукцию и секрецию грудного молока

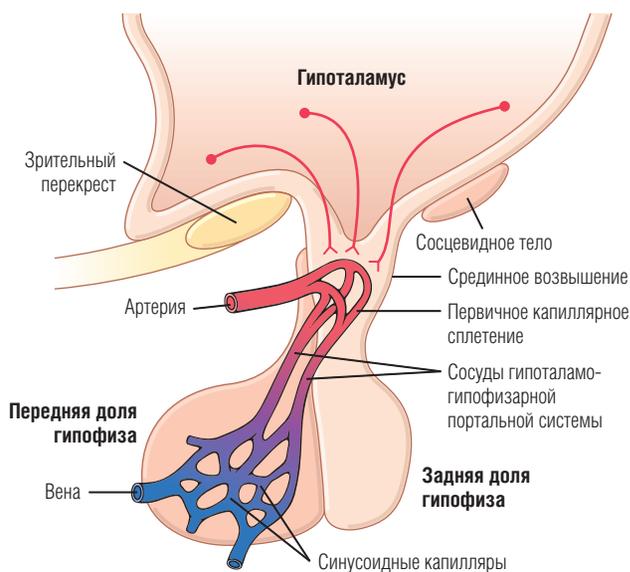


Рис. 76–4

Гипоталамо-гипофизарная портальная система

Гипоталамус получает сигналы из многих отделов нервной системы. Когда человек испытывает боль, часть болевых сигналов передается в гипоталамус. Когда человек пребывает в депрессии или возбуждается, информация об этом также передается гипоталамусу. Мощные обонятельные стимулы, несущие информацию о приятных или неприятных запахах через *амигдалу* (миндалину), также достигают гипоталамуса. Даже информация о концентрации питательных веществ, электролитов, воды и разных гормонов

является поводом для возбуждения или торможения различных гипоталамических структур. Таким образом, гипоталамус является центром, который собирает информацию о состоянии внутренней среды организма и использует в большинстве случаев для регуляции секреции жизненно важных гормонов гипофиза.

СОСУДЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Передняя доля гипофиза — чрезвычайно васкуляризованная железа с высокоразвитой сетью синусоидных капилляров. Почти вся кровь, поступающая в эту капиллярную сеть, первоначально проходит через капилляры нижней части гипоталамуса. Затем кровь поступает по мелким сосудам *гипоталамо-гипофизарной портальной системы* в переднюю долю гипофиза.

На **рис. 76–4** показана самая нижняя часть гипоталамуса, называемая *срединным возвышением*, которое тесно связано с гипофизарным стеблем. Мелкие артерии прободают срединное возвышение, затем возвращаются к его поверхности и, соединяясь, формируют сосуды гипоталамо-гипофизарной портальной системы, которые, следуя вдоль гипофизарного стебля, обеспечивают кровью синусоидные капилляры передней доли гипофиза.

Гипоталамические рилизинг-гормоны и ингибирующие гормоны секретируются в срединное возвышение. Специализированные нейроны гипоталамуса синтезируют и выделяют *рилизинг-гормоны* и *инги-*

бирующие гормоны, которые регулируют секрецию передней долей гипофиза. Данные нейроны сосредоточены в различных частях гипоталамуса и посылают свои отростки в срединное возвышение и *серый бугор* — продолжение ткани гипоталамуса в гипофизарный стебель. Окончания этих волокон отличаются от большинства окончаний в центральной нервной системе тем, что их функцией является не передача возбуждения от клетки к клетке, а главным образом выделение гипоталамических гормонов в тканевую жидкость, откуда они немедленно извлекаются портальной системой сосудов и доставляются в синусоидные капилляры передней доли гипофиза.

Гипоталамические рилизинг-гормоны и ингибирующие гормоны регулируют секрецию передней долей гипофиза. Предназначением гипоталамических рилизинг-гормонов и ингибирующих гормонов является регуляция секреции передней долей гипофиза. Для секреции наиболее важны гипоталамические рилизинг-гормоны, за исключением пролактина, продукция которого опосредована в основном ингибирующим гормоном.

Наиболее важные гормоны, контролирующие секрецию передней долей гипофиза: *тиреотропин-рилизинг-гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон, кортикотропин-рилизинг-гормон, гормон роста-рилизинг-гормон, гормон роста-ингибирующий гормон (соматостатин) и пролактинингибирующий гормон.* Их химическая структура и эффекты приведены в **табл. 76–2**. Есть и другие гипоталамические рилизинг-гормоны и ингибирующие гормоны.

Каждый из наиболее важных гормонов гипоталамуса подробно обсуждается наряду с факторами, регулирующими их продукцию, в данной и следующих главах.

Специализированные зоны гипоталамуса, регулирующие продукцию гипоталамических рилизинг-гормонов и ингибирующих гормонов. Большинство гипоталами-

ческих гормонов, а может быть и все, выделяются нервными окончаниями срединного возвышения, а затем транспортируются в переднюю долю гипофиза. Электростимуляция этой доли приводит к возбуждению нервных окончаний и выделению практически всех гипоталамических гормонов. Однако тела нервных клеток, которые дают начало волокнам срединного возвышения, располагаются в других отделах гипоталамуса либо в ближайших базальных областях мозга. Локализация этих нейронов изучена мало.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНА РОСТА

Важнейшие гормоны передней доли гипофиза, за исключением гормона роста, реализуют свое влияние преимущественно путем стимуляции таких желез-мишеней, как щитовидная железа, кора надпочечников, яички, яичники и молочные железы. Эффект каждого гормона гипофиза тесно связан с функцией соответствующей железы-мишени. Это обсуждается в следующих главах вместе с функцией конкретной железы.

Гормон роста, также называемый *соматотропным гормоном* или *соматотропином*, представляет собой молекулу белка с молекулярной массой 22 005, включающую 191 аминокислотный остаток в единственной цепочке. Гормон роста в противоположность другим гормонам непосредственно влияет на все ткани организма.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РОСТА МНОГИХ ТКАНЕЙ

Гормон роста обеспечивает рост практически всех тканей организма, способных к росту. Он стимулирует как увеличение клетки в размере, так и количество митотических делений клеток с последующей их соответствующей дифференцировкой, например в растущей кости или мышечной ткани.

Табл. 76–2

Гипоталамические рилизинг-гормоны и ингибирующие гормоны, контролирующие секрецию гормонов клетками передней доли гипофиза

Гормон	Химическая структура	Основной эффект, оказываемый на переднюю долю гипофиза
Тиреотропин-рилизинг-гормон	Цепочка из 3 аминокислот	Стимулирует секрецию тиреотропного гормона тиреотропами
Гонадотропин-рилизинг-гормон	Цепочка из 10 аминокислот	Стимулирует секрецию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гонадотропами
Кортикотропин-рилизинг-гормон	Цепочка из 41 аминокислоты	Стимулирует секрецию адренкортикотропного гормона кортикотропами
Гормон роста-рилизинг-гормон	Цепочка из 44 аминокислот	Стимулирует секрецию гормона роста соматотропами
Гормон роста-ингибирующий гормон	Цепочка из 14 аминокислот	Тормозит секрецию гормона роста соматотропами
Пролактинингибирующий гормон	Дофамин (катехоламин)	Тормозит синтез и секрецию пролактина лактотропами

На рис. 76–5 приведены кривые увеличения массы тела двух растущих крыс из одного помета. Одной крысе ежедневно вводили гормон роста. Существенное увеличение массы тела в первые дни жизни (и даже после достижения взрослого состояния) наблюдали у крысы, получившей гормон роста. На ранних этапах развития все органы данной крысы увеличивались в размерах равномерно, но по достижении взрослого состояния мягкие ткани продолжали расти, но кости прекратили рост в длину, что связано с закрытием зон роста трубчатых костей. Многие другие ткани могут продолжать расти в течение всей жизни.

Стимуляция роста костной и хрящевой тканей

Гормон роста увеличивает поступление белка и рост практически всех тканей, но особенно костей скелета. Кости растут благодаря: (1) увеличению поступления белков в клетки хрящевой и костной тканей; (2) увеличению скорости репродукции данных клеток; (3) преобразованию хондроцитов в остеогенные клетки.

Существует два механизма роста костей. Первый механизм касается трубчатых костей, когда под влиянием гормона роста эти кости растут в длину со стороны эпифизарного хряща. Сначала разрастается хрящевая ткань, которая затем замещается костной тканью, что и обеспечивает удлинение тела трубчатой кости. По мере взросления организма хрящевая эпифизарная ткань полностью замещается костной, и рост костей в длину прекращается.

Второй механизм связан с функцией *остеобластов*, обеспечивающих разрастание новой кости со стороны периоста или костных полостей на смену старой. Одновременно *остеокласты* (см. главу 80) «удаляют» старую кость. Если

скорость роста новой кости больше скорости рассасывания старой, толщина кости увеличивается. *Гормон роста существенно больше стимулирует функцию остеобластов*, поэтому кости, особенно губчатые, под влиянием гормона роста способны утолщаться в течение всей жизни. Например, рост костей челюсти может стимулироваться и у взрослых людей, становясь причиной того, что подбородок и нижние зубы начинают выдаваться вперед. Сходным образом утолщение костей черепа приводит к разрастанию надбровных дуг.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Гормон роста вызывает и другие эффекты, включая: (1) ускорение синтеза белка в большинстве клеток организма; (2) повышение мобилизации жирных кислот из жировой ткани, увеличение содержания свободных жирных кислот в крови и их использования для энергетических нужд; (3) повсеместное снижение скорости утилизации глюкозы в организме. Таким образом, гормон роста увеличивает количество белков, способствует использованию запасов жира и сберегает углеводы.

Накопление белка в тканях

Точный механизм, с помощью которого гормон роста увеличивает накопление белка в тканях, неизвестен, изучены только проявления этого эффекта. Гормон роста усиливает все механизмы захвата аминокислот и синтеза белка в клетке, в то же время уменьшая его распад.

Увеличение транспорта аминокислот через мембраны клеток. Гормон роста напрямую увеличивает поступление большинства аминокислот в клетки, что ускоряет синтез белка. Регуляция транспорта аминокислот подобна влиянию инсулина на регуляцию транспорта глюкозы через клеточную мембрану (см. главы 68, 79).

Усиление процессов трансляции РНК, ведущее к ускорению синтеза белка на рибосомах. Даже если концентрация аминокислот в клетках не растет, гормон роста тем не менее усиливает процессы трансляции РНК на рибосомах, ведущие к увеличению количества белка в цитоплазме клетки.

Стимуляция процессов транскрипции ДНК с формированием РНК в ядре. Гормон роста стимулирует процессы транскрипции ДНК в ядре, что ведет к увеличению количества РНК, обеспечивая синтез большого количества белка и рост клетки, если есть запасы энергии, аминокислот, витаминов и других веществ, необходимых для данного процесса. Возможно, это является самой важной функцией гормона роста и занимает больше времени (24–48 час).

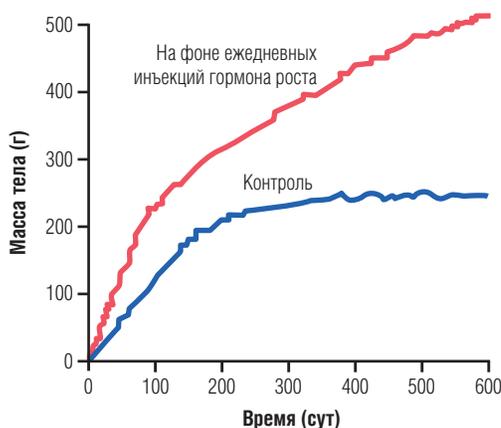


Рис. 76–5

Сравнение массы тела крысы, которой ежедневно вводили гормон роста, с массой тела контрольной крысы (крысы из одного помета)

Уменьшение распада белков и аминокислот. Объяснить это снижение можно тем, что гормон роста мобилизует большое количество свободных жирных кислот из жировой ткани, которые обеспечивают клетки организма энергией, выступая в качестве белоксберегающего фактора.

Повышение использования жиров для энергообеспечения

Гормон роста обладает специфическим эффектом высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, в результате повышается их содержание в жидких средах организма. Кроме того, гормон роста повсеместно повышает превращение жирных кислот в ацетилкоэнзим А с последующим его использованием на энергетические нужды.

Таким образом, под влиянием гормона роста в качестве источника энергии в первую очередь используются жиры, а не углеводы и белки.

Способность гормона роста обеспечивать использование жира для получения энергии наряду с анаболическим эффектом в отношении белков приводит к увеличению массы тела, не связанному с депонированием жира. Для мобилизации жиров нужно несколько часов, в то время как синтез белка под влиянием гормона роста возрастает в течение нескольких минут.

Кетогенный эффект высоких концентраций гормона роста. Под влиянием избыточного количества гормона роста жиры мобилизуются из жировой ткани так интенсивно, что ткани не справляются с большим количеством ацетоуксусной кислоты, которая образуется в печени и поступает в кровь, что обуславливает развитие *кетоза*. Избыточная мобилизация жира из жировой ткани также часто является причиной жировой дистрофии печени.

Снижение использования углеводов для энергообеспечения

Гормон роста оказывает разнообразные влияния на обмен углеводов, например: (1) уменьшает захват глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани; (2) повышает продукцию глюкозы в печени; (3) увеличивает продукцию инсулина.

Каждое из этих изменений является результатом индуцированной гормоном роста резистентности к инсулину, ослабляющей действие инсулина, стимулирующего захват и использование глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани и ингибирующего глюконеогенез (продукцию глюкозы) в печени. Это ведет к увеличению концентрации глюкозы в крови и компенсаторному увеличению продукции инсулина, поэтому эффекты гормона роста называют *диабетогенными*.

Избыточная секреция гормона роста может привести к метаболическим нарушениям, кото-

рые чрезвычайно схожи с изменениями, сопровождающими сахарный диабет II типа (инсулин-независимый) с очень высокой резистентностью к метаболическим эффектам инсулина.

Механизм развития высокой резистентности к инсулину и снижения утилизации глюкозы в клетках на фоне действия гормона роста неизвестен. Вызванное гормоном роста повышенное количество жирных кислот в крови может способствовать нарушению действия инсулина на использование глюкозы тканями. Экспериментальные исследования подтверждают быстрое снижение чувствительности к действию инсулина печени и скелетных мышц на фоне повышенной концентрации жирных кислот в крови.

Необходимость инсулина и углеводов для эффективного действия гормона роста

Гормон роста не в состоянии обеспечить рост животных, если у них нет поджелудочной железы и если из рациона исключены углеводы. Эти наблюдения указывают на необходимость присутствия в организме инсулина и углеводов для эффективного действия гормона роста. Отчасти это объясняется вкладом инсулина и углеводов в энергообеспечение процесса роста, хотя возможны и иные объяснения. Так, чрезвычайно важна способность инсулина повышать транспорт некоторых аминокислот в клетку наряду с увеличением транспорта глюкозы.

ПОСРЕДНИКИ ГОРМОНА РОСТА — СОМАТОМЕДИНЫ

Если гормон роста добавлять непосредственно к хондроцитам, культивируемым вне организма, то обнаружить пролиферацию этих клеток или рост культуры невозможно. Если гормон роста вводить интактным животным, то можно наблюдать пролиферацию и рост клеток.

Под влиянием гормона роста в печени и в других тканях (в меньшей степени) образуются белки, называемые *соматомединами*, которые могут стимулировать все проявления роста костей. Эффекты соматомединов во многом подобны влияниям на процесс роста инсулина, поэтому соматомедины также называют *инсулиноподобными факторами роста*. Выделены 4 соматомедина. Самый важный — *соматомедин С* (или *инсулиноподобный фактор роста 1*). Молекулярная масса соматомедина С составляет около 7500, а концентрация в крови напрямую связана со скоростью секреции гормона роста.

Для организма африканских пигмеев характерна врожденная неспособность к синтезу адекватного количества соматомедина С. Даже если концентрация гормона роста у них в крови в норме или повышена, уровень соматомедина С остается низким, что является причиной низко-

го роста. Другие виды карликовости (например, Леви–Лорана) обусловлены этой же причиной.

Предположительно большинство, если не все, влияний гормона роста на рост опосредованы соматомедином С и прочими соматомединами, а не прямым влиянием гормона роста на кости и другие ткани. Тем не менее в экспериментах было показано, что инъекция гормона роста непосредственно в эпифизарные хрящи костей животных приводила к росту этих структур и необходимому количеству гормона роста было ничтожно мало. Дискуссионны и некоторые другие аспекты соматомединовой концепции. Одно из объяснений специфического влияния гормона роста на рост может быть связано с возможностью локального увеличения продукции соматомедина С под влиянием гормона роста. Возможно также, что гормон роста непосредственно влияет на рост некоторых тканей, а соматомединовый механизм является дополнительным, но не всегда необходимым.

Действие гормона роста непродолжительно, но пролонгируется влиянием соматомедина С. Поскольку гормон роста имеет с белками плазмы слабые связи, он быстро поступает из крови в ткани. Период полужизни гормона роста — менее 20 мин. Напротив, соматомедин С прочно связан с белком-переносчиком, который подобно соматомедину С продуцируется под влиянием гормона роста, поэтому соматомедин С медленно покидает кровь (период полужизни соматомедина С превышает 20 час), что существенно продляет эффекты гормона роста, обеспечивающие рост, как это показано на **рис. 76–6**.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА

На протяжении многих лет считали, что продукция гормона роста прекращается во взрослом

состоянии, но это не соответствует действительности. По мере взросления организма выработка гормона медленно снижается. У очень старых людей уровень гормона роста составляет около 25% уровня у подростков.

Секреция гормона роста волнообразно повышается и понижается. Механизм контроля продукции данного гормона не вполне понятен, но некоторые стимулирующие факторы, которые опосредуют индивидуальнольные колебания, вероятно, следующие: (1) *голодание*, особенно *белковое*; (2) *гипогликемия* или *низкая концентрация жирных кислот в крови*; (3) *физические нагрузки*; (4) *психическое возбуждение*; (5) *травма*; (6) *присутствие грелина* (гормона, продуцируемого желудком натошак).

Как показано на **рис. 76–6**, концентрация гормона роста растет на протяжении первых 2 час *глубокого сна*. В **табл. 76–3** суммированы данные о факторах, влияющих на продукцию гормона роста.

Нормальная концентрация гормона роста в плазме взрослого варьирует от 1,6 до 3 нг/мл, у детей и подростков составляет около 6 нг/мл. Этот уровень может возрастать до 50 нг/мл в результате длительного голодания.

В экстренных ситуациях гипогликемия является более мощным стимулом секреции гормона роста, чем резкое снижение потребления белка. Напротив, в условиях хронического стресса секреция гормона роста, по-видимому, больше связана с дефицитом белка, чем с дефицитом глюкозы. Например, чрезвычайно высокий уровень гормона роста, наблюдаемый во время голодания, четко коррелирует с дефицитом белка.

На **рис. 76–7** показаны зависимость уровня гормона роста от дефицита белка и эффект введения белка в рацион.

Первый ряд отражает очень высокий уровень гормона роста у детей с резким дефицитом бел-



Рис. 76–6

Типичные среднесуточные колебания секреции гормона роста, демонстрирующие мощные влияния больших физических нагрузок, а также высокий уровень секреции, сопровождающий первые несколько часов глубокого сна

Табл. 76–3

Факторы, стимулирующие или ингибирующие секрецию гормона роста

Стимулирующий фактор	Ингибирующий фактор
Уменьшение глюкозы в крови	Увеличение глюкозы в крови
Уменьшение свободных жирных кислот в крови	Увеличение свободных жирных кислот в крови
Увеличение в крови аминокислот (аргинина)	Возраст
Голодание или дефицит белка	Ожирение
Травма, стресс, психическое возбуждение	Гормон роста-ингибирующий гормон (соматостатин)
Физические нагрузки	Гормон роста (экзогенный)
Тестостерон, эстрогены	Соматомедины (инсулиноподобные факторы роста)
Глубокий сон (стадии II и IV)	
Гормон роста-релизинг-гормон	
Грелин	

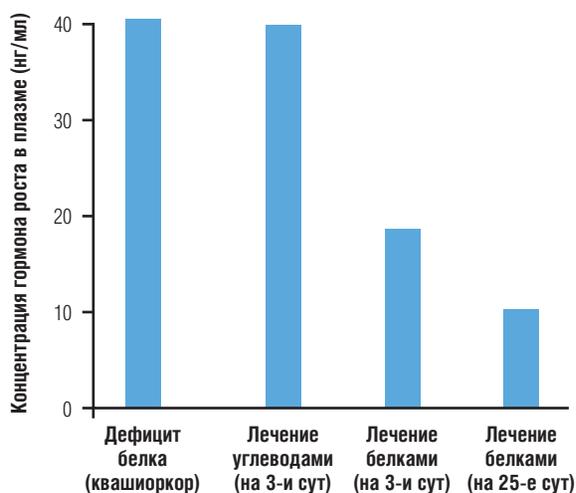


Рис. 76–7

Влияние резкого дефицита белка при квашиоркоре на концентрацию гормона роста в плазме крови. Показаны неэффективность лечения углеводами и снижение концентрации гормона роста при лечении белками [Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, Murray P. Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 21:482, 1968]

ка в связи с недостаточным его поступлением, формирующим состояние, называемое *квashiоркором*. Второй ряд отражает уровень гормона роста у тех же детей на 3-и сут после введения в рацион избыточного количества углеводов; видно, что они не снижают концентрацию гормона роста. Третий и четвертый ряды показывают снижение концентрации гормона роста на 3-и и 25-е сут после введения в рацион белков. Эти результаты доказывают, что в случае тяжелого дефицита белка нормальная калорийность питания не способна прекратить избыточную продукцию гормона роста. Условием нормализации продукции гормона роста является устранение дефицита белка.

Роль гипоталамуса, гормон роста-рилизинг-гормона и гормон роста-ингибирующего гормона в регуляции секреции гормона роста

Среди рассмотренных факторов, влияющих на секрецию гормона роста, один вызвал недоумение у физиологов, пытавшихся разгадать тайну регуляции секреции гормона роста. Известно, что его продукция регулируется двумя гормонами, секретлируемыми гипоталамусом и затем транспортируемыми по сосудам гипоталамо-гипофизарной портальной системы в переднюю долю гипофиза, — *гормон роста-рилизинг-гормоном* и *гормон роста-ингибирующим гормоном*. Оба гормона являются полипептидами. Гормон роста-рилизинг-гормон состоит из 44 аминокислотных остатков, а гормон роста-ингибирующий гормон — из 14.

Ответственными за продукцию гормон роста-рилизинг-гормона являются вентромедиальные ядра гипоталамуса. Это та же область гипоталамуса, которая чувствительна к концентрации глюкозы в крови и которая вызывает чувство насыщения при гипергликемии и чувство голода при гипогликемических состояниях.

Секреция гормон роста-ингибирующего гормона регулируется структурами гипоталамуса, близко расположенными друг к другу, поэтому справедливо предположить, что некоторые из тех же сигналов, которые регулируют пищевое поведение, меняют и скорость секреции гормона роста.

Сходным образом сигналы о стрессе, эмоциях и травме могут запускать гипоталамический контроль секреции гормона роста. Экспериментально показано, что катехоламины, дофамин и серотонин, которые высвобождаются разными нейрональными системами гипоталамуса, увеличивают скорость продукции гормона роста.

Возможно, регуляцию секреции гормона роста в большей степени опосредует гормон роста-рилизинг-гормон, чем гормон роста-ингибирующий гормон. Гормон роста-рилизинг-гормон стимулирует секрецию гормона роста, взаимодействуя со специфическими рецепторами на наружной поверхности мембраны клеток передней доли гипофиза. Эти рецепторы активируют аденилатциклазную систему клетки, повышая внутри нее уровень циклического аденозинмонофосфата. Это сопровождается как кратковременными, так и долговременными эффектами.

Кратковременные эффекты заключаются в увеличении транспорта ионов кальция (Ca^{2+}) в клетку. Через несколько минут происходят слияние секреторных пузырьков, содержащих гормон роста, с клеточной мембраной и поступление гормона в кровь. Долгосрочные эффекты опосредованы активацией транскрипции в ядре и увеличением продукции новых молекул гормона роста.

Когда гормон роста вводят экспериментальным животным непосредственно в кровь в течение нескольких часов, скорость продукции эндогенного гормона роста падает. Это указывает на то, что продукция гормона роста регулируется механизмом отрицательной обратной связи (что справедливо для большинства гормонов). Однако непонятно, обусловлена ли работа механизма отрицательной обратной связи снижением продукции гормон роста-рилизинг-гормона или высвобождением гормон роста-ингибирующего гормона.

Наших знаний о регуляции секреции гормона роста недостаточно, чтобы создать исчерпывающую картину. Однако в связи с чрезвычайно высокой секрецией гормона роста во время голодания и его крайне важными долговременными

ми влияниями на синтез белка и процессы роста можно предположить: наиболее важным механизмом регуляции пролонгированной секреции гормона роста является концентрация в тканях питательных веществ, особенно белков, как характеристика обеспечения питания тканей. Дефицит питательных веществ или рост потребности тканей в белках, например при интенсивных физических нагрузках, является одним из стимулов продукции гормона роста. В свою очередь, гормон роста обеспечивает синтез новых белков на фоне уже происходящих превращений белка в клетках.

Нарушения секреции гормона роста

Пангипопитуитаризм — это снижение продукции всех гормонов передней доли гипофиза. Пангипопитуитаризм может быть как врожденным, так и приобретенным заболеванием. Он возникает внезапно либо развивается медленно на фоне опухоли, разрушающей переднюю долю гипофиза.

Пангипопитуитаризм у взрослых людей чаще всего бывает следствием опухолевого процесса. Например, краниофарингеома и хромофобная опухоль могут сдавливать гипофиз вплоть до полного прекращения функций клеток передней доли гипофиза. Причиной пангипопитуитаризма также может быть тромбоз кровеносных сосудов гипофиза, что иногда происходит у женщин в результате циркуляторного шока после родов.

У взрослых основными признаками пангипопитуитаризма являются: (1) гипотиреоз; (2) снижение продукции глюкокортикоидных гормонов надпочечниками; (3) снижение секреции гонадотропных гормонов. Клиническая картина данного состояния: повышенная сонливость (в связи с отсутствием тиреоидных гормонов), увеличение массы тела (из-за отсутствия мобилизации жира гормоном роста, адrenomокортикотропным, глюкокортикоидными и тиреоидными гормонами), утрата половых функций. Все нарушения, кроме последнего, возможно компенсировать введением глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов.

Гипофизарный нанизм. Гипофизарный нанизм (или карликовость) чаще всего является результатом снижения продукции гормонов передней доли гипофиза в детстве. Как правило, все части тела развиваются соответственно друг другу, т.е. пропорции тела не изменены, но скорость роста чрезвычайно мала. Ребенок, достигший возраста 10 лет, может по физическому развитию соответствовать ребенку 4–5 лет, а взрослый человек в возрасте 20 лет — ребенку 7–10 лет.

Лица с гипофизарным нанизмом не проходят стадию пубертатного развития и у них никогда не секретрируется адекватное количество гонадотропинов, необходимое для выполнения половых функций во взрослом состоянии. Однако в 30% случаев бывает снижена продукция только гормона роста, такие люди способны к половому созреванию и репродукции.

При некоторых видах карликовости (карликовость африканских пигмеев и карликовость Леви–Лорана) уровень продукции гормона роста

в норме или даже высок, но врожденный дефицит соматомедина С делает невозможным влияние гормона роста на клетки-мишени.

Лечение гормоном роста человека. Гормон роста, выделенный у разных видов животных, имеет существенные структурные различия и вызывает рост только особей, принадлежащих к данному виду или к близким видам, поэтому гормон роста, полученный от животных (исключая некоторых приматов), у человека не эффективен. В связи с этим гормон роста, выделенный у человека, был назван *гормоном роста человека*, чтобы подчеркнуть эту особенность.

В прошлом, когда гормон роста получали из гипофиза человека, количества этого гормона было недостаточно для лечения больных с дефицитом гормона роста. В настоящее время, благодаря рекомбинантным ДНК-технологиям, возможен синтез гормона роста бактериями *Escherichia coli* в достаточных для терапии количествах. Гипофизарный нанизм, являющийся следствием только дефицита гормона роста, можно излечить, если терапию начать в раннем возрасте. Терапия гормоном роста человека может быть успешной и при лечении других метаболических нарушений в связи с широким спектром влияния этого гормона на обменные процессы.

Гигантизм. Иногда активность ацидофильных клеток передней доли гипофиза, которые продуцируют гормон роста, резко повышается либо в этих клетках начинаются опухолевые процессы. В результате продуцируется большое количество гормона роста. Все ткани, включая костную, начинают быстро расти. Если это состояние развивается ранее закрытия эпифизарных зон роста, то рост человека может стать гигантским, приближаясь к 2,5 м. Гигантизму обычно сопутствует *гипергликемия* с тенденцией к дегенеративным изменениям β -клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе в связи с их гиперстимуляцией избыточной концентрацией глюкозы. В результате приблизительно в 10% случаев гигантизма развивается сахарный диабет.

Если гигантизм не лечить, в итоге он сменяется пангипопитуитаризмом, т.к. причиной гигантизма является растущая опухоль, разрушающая переднюю долю гипофиза. Дефицит гормонов обычно приводит к ранней смерти, однако, если гигантизм диагностирован, летальный исход можно предотвратить хирургическими методами либо облучением гипофиза.

Акромегалия. Если ацидофильная опухоль развивается в более позднем возрасте (после закрытия зон роста трубчатых костей, когда рост в высоту невозможен), кости растут в ширину и начинают расти мягкие ткани. Такое состояние называют *акромегалией* (рис. 76–8). Наиболее заметен рост костей кистей рук и стоп, а также *губчатых костей*, в т.ч. костей черепа, носа, лобных бугров, надбровных дуг, нижней челюсти, позвонков, в силу того что их рост в юношеском возрасте не прекратился. Вследствие этого нижняя челюсть начинает выдаваться вперед (в некоторых случаях более чем на 1 см), лоб в связи с разрастанием надбровных дуг становится по-



Рис. 76–8

Больной акромегалией

катым, а нос увеличивается в 2 раза относительно нормальных размеров. То же происходит с кистями рук и стопами, которые оказываются едва ли не вдвое больше обычных, поэтому размер обуви становится огромным. Пальцы рук резко утолщаются. В дополнение к этому в связи с ростом позвонков формируется искривление позвоночника (*кифоз*). Многие органы, состоящие из мягких тканей, такие как язык, печень, особенно почки, становятся огромных размеров.

Снижение продукции гормона роста как возможная причина старения

Люди, у которых организм утратил способность вырабатывать гормон роста, быстро стареют. Например, 50-летние люди, организм которых не продуцирует гормон роста в течение многих лет, выглядят на 65 лет. Такие внешние возрастные изменения, возможно, являются следствием замещения мышечной ткани жировой. Физические и физиологические изменения приводят к появлению морщин на коже, снижению скорости реакции некоторых органов и уменьшению мышечной массы и силы мышц.

Изменения концентрации гормона роста в плазме крови с возрастом у здоровых людей приблизительно следующие:

	нг/мл
5–20 лет	6,0
20–40 лет	3,0
40–70 лет	1,6

Таким образом, вполне возможно, что некоторые нормальные возрастные изменения являются результатом снижения продукции гормона

роста. В некоторых исследованиях при использовании гормона роста у пожилых людей были выявлены следующие положительные эффекты: (1) увеличение поступления белков в ткани, особенно в мышцы; (2) сниженное накопление жиров; (3) ощущение притока жизненных сил. Однако в других исследованиях было показано, что лечение пожилых пациентов рекомбинантным гормоном роста человека дает другие эффекты, включая развитие резистентности к инсулину и сахарного диабета, появления туннельного синдрома и артралгии (боли в суставах). В связи с этим рекомбинантный гормон роста человека не рекомендуется для лечения пожилых больных с нормальными эндокринными функциями.

ЗАДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА И ЕЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ГИПОТАЛАМУСОМ

Задняя доля гипофиза состоит главным образом из клеток, похожих на глиальные и названных *питуицитами*. Питуициты не продуцируют гормоны, а служат опорой для многочисленных нервных окончаний и терминалей нервных волокон, которые берут начало в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса (рис. 76–9). Эти пути проходят в заднюю долю гипофиза через *гипофизарный стебель*.

Нервные окончания представляют собой утолщения, содержащие много секреторных пузырьков. Нервные окончания лежат на поверхности капилляров и выделяют два гормона: (1) *антидиуретический гормон*, также называемый *вазопрессином*; (2) *окситоцин*.

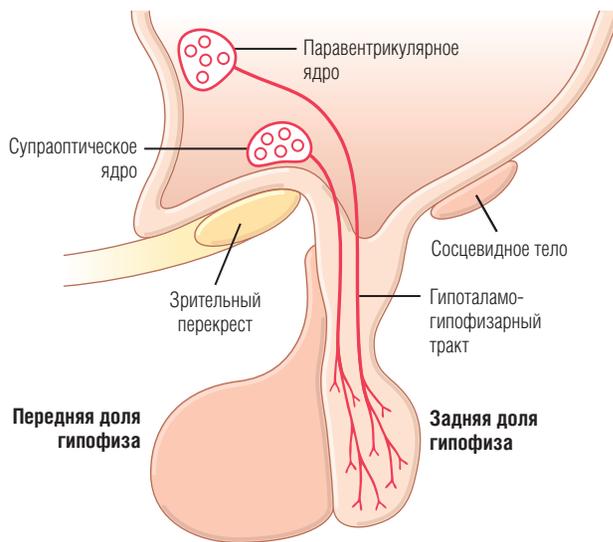


Рис. 76—9

Нервная связь гипоталамуса с задней долей гипофиза

Если гипофизарный стебель над гипофизом перерезать, а гипоталамус оставить интактным, гормоны задней доли гипофиза после кратковременного снижения секреции продолжают нормально продуцироваться в течение нескольких дней. В этом случае они выделяются перерезанными нервными волокнами в гипоталамусе, а не нервными окончаниями в задней доле гипофиза. Объяснить это можно тем, что гормоны синтезируются в телах нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер, а затем транспортируются, соединяясь с белками-переносчиками, называемыми *нейрофизинами*, по направлению к нервным окончаниям в задней доле гипофиза, на что нужно несколько дней.

АДГ образуется главным образом в супраоптическом ядре, а окситоцин — в паравентрикулярном ядре. Каждое из этих ядер может синтезировать второй гормон в количестве, равном 1/6 продукции первого.

Когда импульсы от супраоптического и паравентрикулярного ядер передаются по нервным волокнам, гормоны немедленно высвобождаются из секреторных пузырьков нервных окончаний путем *экзоцитоза* и абсорбируются в прилежащие капилляры. И нейрофизины, и гормоны выделяются вместе, однако, т.к. они связаны непрочными связями, гормон высвобождается практически немедленно. Функция нейрофизин после того, как они покидают нервные окончания, неизвестна.

Химические структуры антидиуретического гормона и окситоцина

АДГ и окситоцин являются полипептидами и содержат 9 аминокислотных остатков в следующей последовательности.

$$\text{Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH}_2$$

Антидиуретический гормон

$$\text{Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH}_2$$

Окситоцин

Заметим, что структурно эти гормоны практически идентичны, за исключением того, что в окситоцине на месте фенилаланина и аргинина стоят изолейцин и лейцин. Схожесть структуры объясняет частичное функциональное подобие этих гормонов.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Введение чрезвычайно малого количества АДГ (меньше 2 нг) может стать причиной снижения экскреции воды почками (*антидиуреза*). Данный эффект подробно обсуждался в [главе 29](#). Если говорить кратко, то при отсутствии АДГ собирательные трубочки и протоки становятся практически непроницаемы для воды, что препятствует ее реабсорбции, приводит к чрезвычайным потерям воды с мочой и сопровождается очень большим разведением мочи. Напротив, в присутствии АДГ проницаемость собирательных трубочек и собирательных протоков для воды резко повышается, что обеспечивает высокую реабсорбцию воды в этих отделах, задержку воды в организме и выделение концентрированной мочи.

Механизм влияния АДГ на собирательные протоки, повышающий их проницаемость, известен лишь частично. В отсутствие АДГ апикальная мембрана эпителиоцита собирательного протока почти непроницаема для воды. Однако в непосредственной близости от внутренней поверхности мембраны эпителиоцитов располагается множество специфических везикул с белковыми порами, которые называют *аквапоринами*.

АДГ взаимодействует с рецепторами мембраны, активируя аденилатциклазу и обеспечивая образование в клетках циклического аденозинмонофосфата. Это приводит к фосфорилированию специфических везикул, которые начинают внедряться в апикальные мембраны эпителиоцитов почечных канальцев, создавая каналы с высокой проницаемостью для воды. Этот механизм временно создает множество новых белковых пор, обеспечивающих свободную диффузию воды через клетки почечного эпителия в интерстициальное пространство почки. Реабсорбцию воды из собирательных трубочек и собирательных протоков обеспечивает осмос, как это изложено в [главе 29](#) в связи с механизмом концентрирования мочи в почках. Процесс занимает от 5 до 10 мин. В отсутствие АДГ противоположно направленный процесс также происходит в течение 5–10 мин.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Возросшая осмолярность внеклеточной жидкости стимулирует секрецию АДГ. Если концентрированный раствор электролитов ввести в артерии гипоталамуса, то его супраоптическое и паравентрикулярное ядра, продуцирующие АДГ, немедленно передают возбуждение в заднюю долю гипофиза и высвобождают в кровяной ток большое количество АДГ (иногда увеличивая секрецию АДГ в 20 раз по сравнению с базальным уровнем).

Введение растворов низкой концентрации в те же артерии, напротив, прекращает импульсацию нейронов и почти блокирует секрецию АДГ. Следовательно, концентрация АДГ в плазме крови может варьировать, на что затрачивается всего несколько минут.

Известно, что в гипоталамусе и в непосредственной близости от него существуют видоизмененные нейроны, названные *осморецепторами*. Когда внеклеточная жидкость становится слишком концентрированной, осмотический градиент заставляет воду покидать осморецепторы, что уменьшает их размеры и инициирует соответствующие реакции нейронов гипоталамуса, повышающие продукцию АДГ.

Напротив, снижение осмотического давления внеклеточной жидкости приводит к перемещению воды в осморецепторы и снижению продукции АДГ. Некоторые исследователи считают, что осморецепторы находятся в гипоталамусе (возможно, даже в супраоптических ядрах), другие связывают локализацию осморецепторов с *organum vasculosum* (высоковаскуляризированной структурой передневентральной стенки третьего желудочка).

Согласно изложенному механизму, концентрирование жидких сред организма приводит к активации супраоптического ядра, а разбавление тормозит его активность. В основе регуляции осмотического давления жидкостей организма лежит механизм обратной связи.

Подробно об участии АДГ в регуляции функции почек и осмолярности жидких сред организма изложено в [главе 29](#).

Уменьшение объема крови и низкое артериальное давление стимулируют секрецию АДГ. Невысокая концентрация АДГ в крови приводит к задержке воды почками, а высокая — к повсеместному сужению сосудов (*вазоконстрикции*) и в результате — к повышению артериального давления. Именно поэтому АДГ также называют *вазопрессин*ом.

Одним из стимулов, приводящих к повышению продукции АДГ, является уменьшение объема крови. Когда объем крови снижается на 15–25%, секреция АДГ возрастает почти в 50 раз относительно нормы. Причины этого эффекта заключаются в следующем. В предсердиях есть

специфические рецепторы, которые реагируют на растяжение предсердий кровью. Возбуждение этих рецепторов передается в мозг и тормозит продукцию АДГ. Если рецепторы не возбуждены из-за недостаточного наполнения предсердий кровью, секреция АДГ резко возрастает.

Продукцию АДГ также стимулирует уменьшение растяжения каротидной, аортальной и легочной рефлексогенных зон. Подробно роль волюморепторов, объема крови и артериального давления в механизме обратной связи при поддержании соотношения объем крови — артериальное давление изложена в [главе 29](#).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ОКСИТОЦИНА

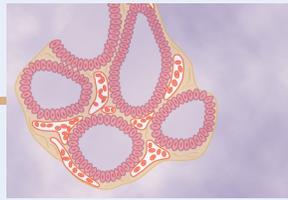
Окситоцин вызывает сокращение матки во время беременности. Гормон *окситоцин* является мощным стимулятором сокращений матки во время беременности, особенно в конце гестации, поэтому многие акушеры полагают, что этот гормон в какой-то мере может рассматриваться в качестве побудительной причины наступления родов. Такая точка зрения подтверждается рядом фактов: (1) у животных после гипофизэктомии продолжительность родов увеличена, что указывает на роль окситоцина в родоразрешении; (2) количество окситоцина в плазме увеличивается во время родов, особенно в конечной стадии; (3) возбуждение, вызванное стимуляцией шейки матки беременных животных, передается гипоталамусу и увеличивает продукцию окситоцина. Этот эффект как возможный механизм, провоцирующий роды, подробно обсуждается в [главе 83](#).

Окситоцин способствует секреции грудного молока молочными железами. Окситоцин играет особенно важную роль в лактации — способствует выделению грудного молока из ацинусов молочных желез в протоки во время кормления грудью. Процесс осуществляется следующим образом: сосание стимулирует сосок молочной железы, являясь сигналом, передаваемым по сенсорным нервам к нейронам паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, которые выделяют в заднюю долю гипофиза окситоцин. Затем окситоцин доставляется кровью к молочным железам, где вызывает сокращение *миоэпителиальных клеток*, которые подобно решетчатому каркасу оплетают ацинусы снаружи. Менее чем через минуту после начала сосания наблюдается выделение грудного молока. Этот процесс называют *лактацией* (см. [главу 83](#)).

Литература

Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood — challenges and choices. N Engl J Med 368:1220, 2013.

- Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev* 93:571, 2013.
- Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A. Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. *Mol Cell Endocrinol* 382:387, 2014.
- Chiamolera MI, Wondisford FE. Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 150:1091, 2009.
- Chikani V, Ho KK. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *J Mol Endocrinol* 52:R107, 2013.
- Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA* 311:1787, 2014.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH — an update. *J Clin Endocrinol Metab* 99:18, 2014.
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Ho JM, Blevins JE. Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance. *Endocrinology* 154:589, 2013.
- Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Norgaard JP. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 306:F931, 2014.
- Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 92:1813, 2012.
- Livingstone C. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clin Sci (Lond)* 125:265, 2013.
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 87:873, 2007.
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 119:3189, 2009.
- Moeller HB, Fenton RA. Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. *Pflugers Arch* 464:133, 2012.
- Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 30:152, 2009.
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, et al. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol Rev* 92:1, 2012.
- Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG. Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev* 87:933, 2007.



Гормоны щитовидной железы и их метаболические функции

Щитовидная железа, расположенная сразу ниже гортани, впереди и по обе стороны от трахеи, является одной из наиболее крупных эндокринных желез. Ее масса у взрослых в норме варьирует от 15 до 20 г.

Щитовидная железа секретирует два важных тиреоидных (т.е. йодсодержащих) гормона: *трийодтиронин* (T_3) и *тироксин* (T_4). Оба гормона резко увеличивают скорость обменных процессов в организме. Полное отсутствие тиреоидных гормонов снижает основной обмен на 40–50% относительно нормы, а чрезвычайно высокий уровень активности щитовидной железы может повышать его на 60–100%.

Секреция тиреоидных гормонов регулируется в основном *тиреотропным гормоном* (ТТГ), продуцируемым передней долей гипофиза.

Щитовидная железа секретирует также *кальцитонин* — гормон, регулирующий обмен кальция (см. главу 80).

Цель данной главы — рассмотреть процессы синтеза и секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой, их метаболические функции и регуляцию функций щитовидной железы.

СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Почти 93% метаболической активности гормонов щитовидной железы, влияющих на обменные процессы, обусловлено тироксином и лишь 7% — трийодтиронином. Однако почти весь тироксин в тканях в итоге превращается в трийодтиронин, поэтому функционально важны оба эти гормона. Эффекты данных гормонов практически одинаковы, но различаются по скорости и интенсивности.

Трийодтиронин почти в 4 раза активнее тирокина, однако присутствует в крови в гораздо

меньшем количестве, и время его пребывания в крови заметно короче, чем тирокина.

АНАТОМИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа, как показано на **рис. 77–1**, состоит из большого количества замкнутых *фолликулов* (от 100 до 300 мкм в диаметре), заполненных продуцируемым веществом, которое называют *коллоидом*, и отграниченных *кубическими эпителиальными клетками*, выделяющими секрет в просвет фолликулов.

Коллоид состоит преимущественно из крупномолекулярного гликопротеина *тиреоглобулина*, включающего гормоны щитовидной железы.

Продукты секреции, содержащиеся в фолликулах, должны абсорбироваться в кровь, пройдя через фолликулярный эпителий.

Кровоснабжение щитовидной железы больше, чем любой другой области тела, за исключением коры надпочечников. Минутный кровоток в щитовидной железе почти в 5 раз превышает ее массу. Щитовидная железа содержит С-клетки, которые секретируют кальцитонин, обеспечивающий регуляцию концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) в крови (см. главу 80).

НЕОБХОДИМОСТЬ ЙОДА ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ ТИРОКСИНА

Для образования нормального количества тирокина необходимо поступление в организм почти 50 мг йода в виде йодидов *в течение года*, или около *1 мг в неделю*. Для предотвращения дефицита йода обычная столовая соль йодируется: к каждому 100 000 частям хлорида натрия добавляют 1 часть йодида натрия.

Метаболизм потребленных с пищей йодидов. Йодиды, поступившие с пищей в желудочно-кишечный

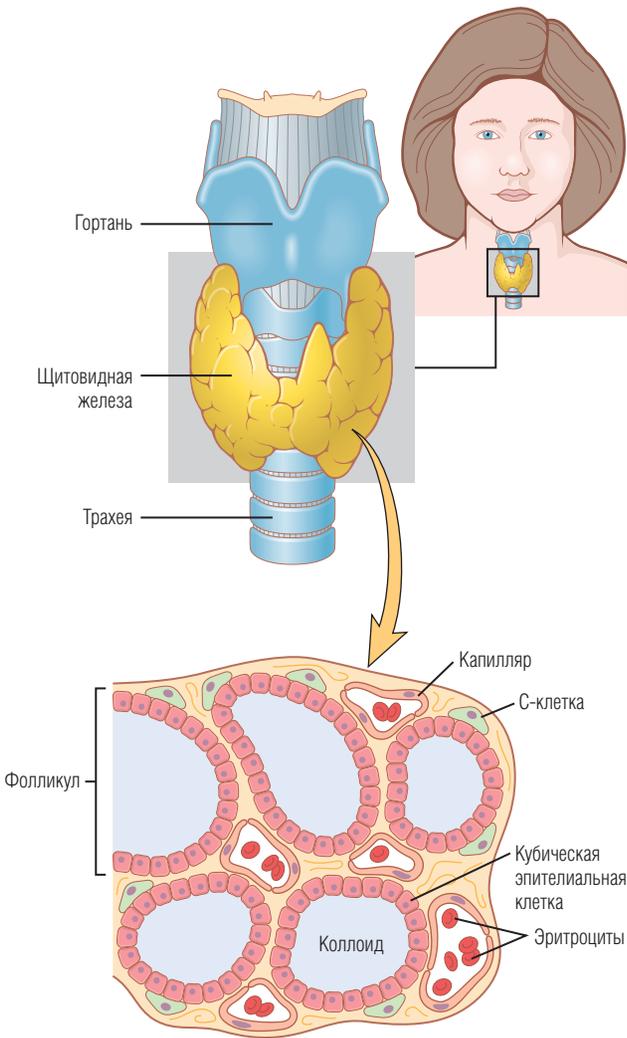


Рис. 77–1

Анатомическое и микроскопическое строение щитовидной железы

тракт, всасываются в кровь точно так же, как хлориды. Большинство йодидов в норме быстро экскретируются почками, и лишь менее 20% избирательно извлекаются из циркулирующей крови клетками щитовидной железы и используются для синтеза тиреоидных гормонов.

ЙОДНЫЙ НАСОС

Первой стадией образования тиреоидных гормонов (рис. 77–2) является транспорт ионов йода из крови в клетки и фолликулы щитовидной железы. Базальная мембрана клеток щитовидной железы способна активно закачивать ионы йода внутрь клеток с помощью йодного насоса, называемого *натрий-йодным симпортером*, который перекачивает через базолатеральную мембрану в клетки 1 ион йода (I^-) вместе с 2 ионами натрия (Na^+). Энергию для транспорта йода против градиента концентрации дает Na^+/K^+ -АТФаза.

Na^+/K^+ -насос, выкачивая ионы натрия из клетки, обеспечивает в ней низкую концентрацию и градиент для облегченной диффузии ионов натрия в клетку. Этот процесс называют *захватом йода (йодной «ловушкой»)*.

В норме концентрация йода в щитовидной железе в 30 раз выше, чем в крови, а при максимальной активности железы концентрация йода увеличивается в 250 раз по сравнению с концентрацией в крови.

Скорость захвата йода щитовидной железой зависит от ряда факторов, наиболее важным из которых является концентрация ТТГ. Этот гормон стимулирует активность йодного насоса, а гипопитуитаризм ее резко снижает. Йод транспортируется из тиреоидных клеток через апикальную мембрану в фолликулы путем контртранспорта с ионами хлора (Cl^-), связываясь с

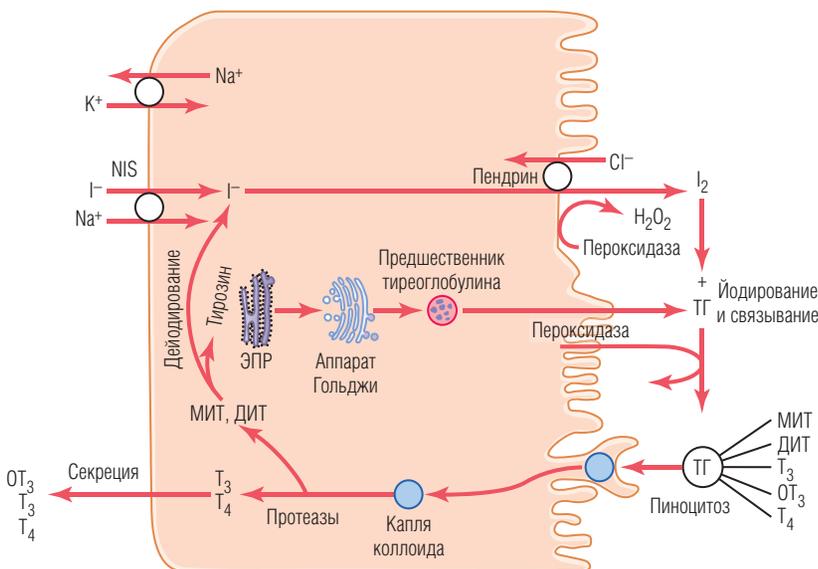


Рис. 77–2

Внутриклеточные механизмы в тиреоидных клетках для транспорта йода, образования тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) и выделения их в кровь. NIS – натрий-йодный симпортер; ДИТ – диодтирозин; МИТ – моноидтирозин; OT_3 – обратный трийодтиронин; ТГ – тиреоглобулин; ЭПР – эндоплазматический ретикулум

молекулой контртранспортера, который называют *пендрином*. Клетки тиреоидного эпителия также секретируют в фолликул тиреоглобулин, содержащий аминокислоту тирозин, с которой будет связываться йод (см. далее).

ТИРЕОГЛОБУЛИН И ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОБРАЗОВАНИЯ ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА

Образование и секреция тиреоглобулина клетками щитовидной железы. Клетки щитовидной железы являются обычными белоксекретирующими glanduloцитами (см. рис. 77–2). Эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи синтезируют и секретируют в фолликулы крупные молекулы гликопротеина, называемого *тиреоглобулином*, с молекулярной массой около 335 000.

Каждая молекула тиреоглобулина содержит около 70 молекул аминокислоты тирозина. Это основной субстрат для взаимодействия с йодом при формировании гормонов щитовидной железы. Таким образом, гормон образуется *внутри* молекулы тиреоглобулина, следовательно, тироксин и трийодтиронин образуются из аминокислоты тирозина, оставаясь частью молекулы тиреоглобулина во время синтеза гормона. При этом тиреоглобулин используется как депо гормонов в фолликуле.

Окисление ионов йода. Первым и ключевым этапом образования тиреоидных гормонов является преобразование ионов йода в *окисленные формы* йода (I^0 и I_3^-), которые способны непосредственно связываться с тирозином. Окисление происходит при участии фермента *пероксидазы* в течение нескольких секунд или минут. Пероксидаза может быть в апикальной мембране либо прикреплена к ней, что обуславливает окисление йода непосредственно у места выхода тиреоглобулина из аппарата Гольджи через клеточную мембрану в депо коллоида. В случаях блокады системы пероксидазы или врожденного ее отсутствия в клетке образование гормонов падает до нуля.

Йодирование тирозина и образование гормонов щитовидной железы. Взаимодействие йода с молекулой тиреоглобулина называют *органификацией* тиреоглобулина. Окисленный йод в виде молекулы может связываться с тирозином непосредственно, но очень медленно. Однако в клетках щитовидной железы окисленный йод присутствует вместе с пероксидазой (см. рис. 77–2), что ускоряет процесс (он осуществляется за несколько секунд или минут). Во время высвобождения тиреоглобулина из аппарата Гольджи или секреции его через апикальную мембрану в фолликул йод успевает связаться с 1/6 частью молекул тирозина в тиреоглобулине.

На рис. 77–3 показана последовательность реакций йодирования тирозина и окончательное образование двух важных гормонов щитовидной железы — тироксина и трийодтиронина. Сначала тирозин йодируется до *монойодтирозина*, затем — до *дийодтирозина*. В течение последующих нескольких минут, часов и дней все больше молекул монойодтирозина и дийодтирозина *объединяются* друг с другом.

Большая часть гормонального продукта этой реакции представлена *тироксином*, который образуется при взаимодействии двух молекул дийодтирозина; при этом тироксин остается частью молекулы тиреоглобулина. После связывания одной молекулы монойодтирозина с одной молекулой дийодтирозина образуется *трийодтиронин*, который составляет 1/15 конечного продукта.

При взаимодействии дийодтирозина с монойодтирозином также образуется небольшое количество обратного трийодтиронина, но у человека он функционально неактивен.

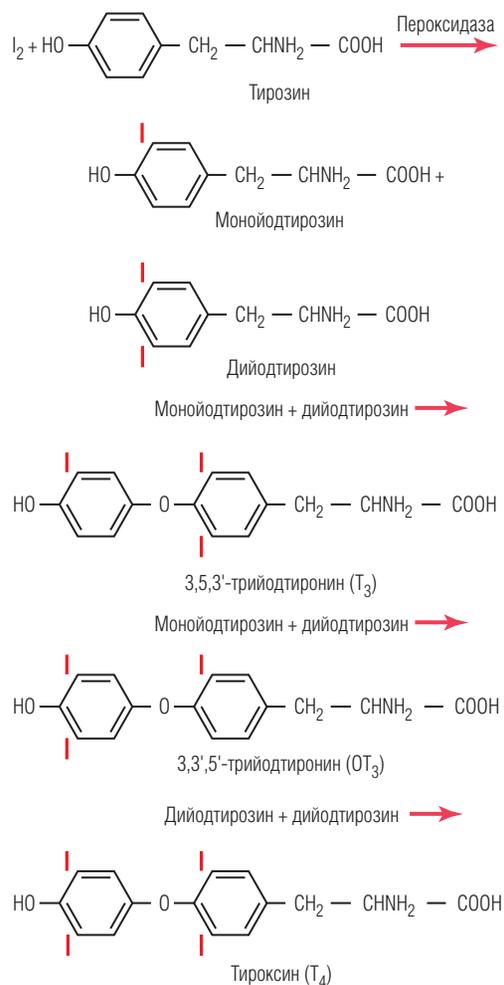


Рис. 77–3

Реакции образования трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). OT_3 — обратный трийодтиронин

Хранение тиреоглобулина. Щитовидная железа отличается от прочих эндокринных желез способностью запасать большие количества гормонов. После синтеза гормонов каждая молекула тиреоглобулина включает до 30 молекул тироксина и несколько молекул трийодтиронина. В такой форме гормоны щитовидной железы хранятся в фолликулах в количествах, достаточных для обеспечения нормальных потребностей организма в гормонах в течение 2–3 мес. Следовательно, если синтез гормонов прекращается, их дефицит не обнаруживается на протяжении нескольких месяцев.

ВЫДЕЛЕНИЕ ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА ИЗ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Большая часть тиреоглобулина не высвобождается в кровоток. Сначала тироксин и трийодтиронин должны отщепиться от тиреоглобулина, только после этого могут высвободиться свободные формы гормонов. Последовательность событий такова. Апикальная поверхность клетки щитовидной железы выпускает *псевдоподии*, к которым тесно прилежат частички коллоида. Затем из них формируются *пиноцитозные везикулы*, поступающие в клетку со стороны апикальной мембраны. Потом *лизосомы* цитоплазмы клетки сливаются с пиноцитозными везикулами и образуют *пищеварительные везикулы*, в которых лизосомальные пищеварительные ферменты смешиваются с коллоидом. Многочисленные протеазы способствуют перевариванию тиреоглобулина и высвобождению тироксина и трийодтиронина, которые затем диффундируют из базальных отделов клеток щитовидной железы в окружающие капилляры, таким образом попадая в кровоток.

Некоторое количество тиреоглобулина из коллоида поступает в тиреоидную клетку путем эндоцитоза после связывания с *мегалином* — белком, локализованным на ламинарной мембране клеток. Комплекс мегалин–тиреоглобулин переносится путем трансцитоза к базолатеральной мембране, где часть мегалина остается связанной с тиреоглобулином и выделяется в кровеносные капилляры.

Около 75% йодированного тирозина в тиреоглобулине никогда не становятся тиреоидными гормонами, сохраняясь в виде моно- и дийодтирозина. В процессе ферментативного расщепления тиреоглобулина от него также отщепляется йодированный тирозин. Однако в кровоток он не попадает, а расщепляется ферментом *дейодиназой*, который фактически весь йод делает пригодным для повторного использования при образовании дополнительного количества гормонов в клетках щитовидной железы. У людей с

врожденным отсутствием этого фермента выявляют дефицит йода в связи с невозможностью повторного его использования в процессах синтеза.

Суточная секреция тироксина и трийодтиронина. Щитовидная железа вырабатывает почти 93% тироксина и только 7% — трийодтиронина. Однако в течение последующих нескольких дней почти 50% тироксина медленно дейодируется, образуя дополнительный трийодтиронин, поэтому гормоном, который используют ткани, становится в основном трийодтиронин (около 35 мкг/сут).

ДОСТАВКА ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА ТКАНЯМ

Тироксин и трийодтиронин связываются с белками плазмы. Попадая в кровь, около 99% тироксина и трийодтиронина немедленно связываются с белками плазмы, синтезируемыми печенью, главным образом с *тироксинсвязывающим глобулином* и в меньшей степени — с *тироксинсвязывающим преальбумином* и *альбумином*.

Тироксин и трийодтиронин поступают в ткани медленно. В связи с высоким сродством к белкам плазмы крови гормоны щитовидной железы, особенно тироксин, поступают в ткани медленно. Для поступления в ткани 50% присутствующего в крови тироксина нужно около 6 сут, трийодтиронину в связи с его меньшим сродством к белкам плазмы — около 1 сут. Поступив в клетки, гормоны связываются с внутриклеточными белками, причем тироксин — опять более прочно, чем трийодтиронин.

Таким образом, гормоны хранятся в клетках-мишенях, где медленно используются в течение нескольких суток или недель.

Тиреоидные гормоны включаются в работу медленно, но обладают большей продолжительностью действия. В течение 2–3 сут после введения человеку больших доз тироксина существенных изменений скорости обменных процессов не наблюдается, что указывает на *длительный латентный период* проявления активности тироксина. Но как только активность обнаруживается, она начинает нарастать, достигая максимума на 10–12-е сут (**рис. 77–4**), затем снижается. Период полужизни тироксина составляет около 15 сут, но некоторые проявления активности этого гормона сохраняются от 6 нед до 2 мес. Трийодтиронин начинает действовать в 4 раза быстрее, чем тироксин, латентный период составляет от 6 до 12 час, а максимальная активность в клетках наблюдается на 2–3-е сут.

Наиболее вероятным объяснением длительного латентного периода и большой продолжительности действия тиреоидных гормонов мо-

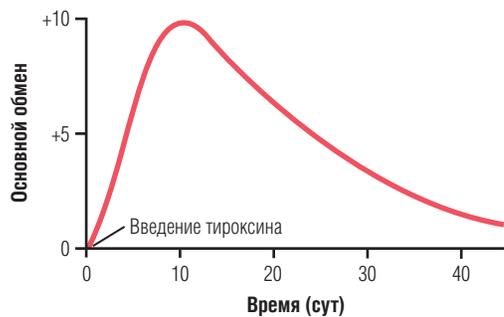


Рис. 77–4

Продолжительность влияния однократного введения большой дозы тироксина на основной обмен

жет быть связывание их с белками плазмы крови и белками внутри клеток и, как следствие, — медленное высвобождение. Однако длительный латентный период можно объяснить и функциональными особенностями гормонов щитовидной железы.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АКТИВАЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ МНОГИХ ГЕНОВ

Главным эффектом гормонов щитовидной железы является активация транскрипции большого количества генов в ядре (рис. 77–5). Под влиянием тиреоидных гормонов практически во всех клетках начинает синтезироваться большое количество ферментов, структурных белков, белков-переносчиков и прочих соединений. В итоге повышается функциональная активность во всем организме.

Большая часть синтезируемого щитовидной железой тироксина преобразуется в трийодтиронин. Прежде чем тироксин окажет на геном влияние, повышающее транскрипцию генов, тироксин претерпевает структурное изменение, заключающееся в отдаче одного иона йода практически всеми молекулами, что превращает тироксин в трийодтиронин. Поскольку внутриклеточные рецепторы имеют большое сродство к трийодтиронину, более 90% гормонов щитовидной железы, связывающихся с рецепторами, являются трийодтиронином.

Гормоны щитовидной железы активируют рецепторы в ядре. Рецепторы гормонов щитовидной железы прикреплены к цепям ДНК либо расположены поблизости от них. Рецептор тиреоидного гормона обычно образует гетеродимер с *ретиноид-Х-рецептором* на специфическом *тиреоид-реактивном элементе* на ДНК.

Связываясь с тиреоидным гормоном, рецепторы гормонов становятся активными и инициируют процесс транскрипции. В результате образуются большие количества различных типов матричной РНК. В следующие несколько минут или часов происходит трансляция РНК на рибосомах, приводящая к образованию сотен новых внутриклеточных белков.

Однако продукция внутриклеточных белков осуществляется не в равных пропорциях — количество некоторых увеличивается незначительно, других — более чем в 6 раз. Вероятно, большинство влияний тиреоидных гормонов является результатом ферментативной активности и других функций именно этих новых белков.

Тиреоидные гормоны оказывают на процессы транскрипции в ядре *негеномные эффекты*, т.е. не зависящие от влияния этих гормонов. Некоторые эффекты тиреоидных гормонов обнаруживаются уже через несколько минут. Эти эффекты нельзя объяснить изменением транскрипции или трансляции генетической информации путем торможения или активации этих процессов, поскольку для этого нужно гораздо больше времени. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов наблюдаются в разных тканях, включая сердце, гипофиз и жировую ткань. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов могут быть направлены на цитоплазматическую мембрану и, возможно, на некоторые органеллы клеток, например митохондрии.

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов включают регуляцию функций ионных каналов, окислительного фосфорилирования и, не исключено, активации внутриклеточных вторичных посредников, например циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и протеинкиназы сигнальных каскадов.

УВЕЛИЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК

Тиреоидные гормоны повышают метаболическую активность практически всех тканей организма. На фоне повышенной секреции гормонов уровень основного обмена может возрасти на 60–100%. Резко увеличивается использование различных веществ в энергетических процессах. В то же время, хотя тиреоидные гормоны синтеза стимулируют синтез белка, скорость его распада также увеличивается. Отмечено существенное повышение скорости роста у молодых людей, а также мозговой активности и активности большинства эндокринных желез.

Тиреоидные гормоны увеличивают количество и активность митохондрий. У животных на фоне введения тиреоидных гормонов в большинстве клеток увеличиваются как количество, так и размеры ми-

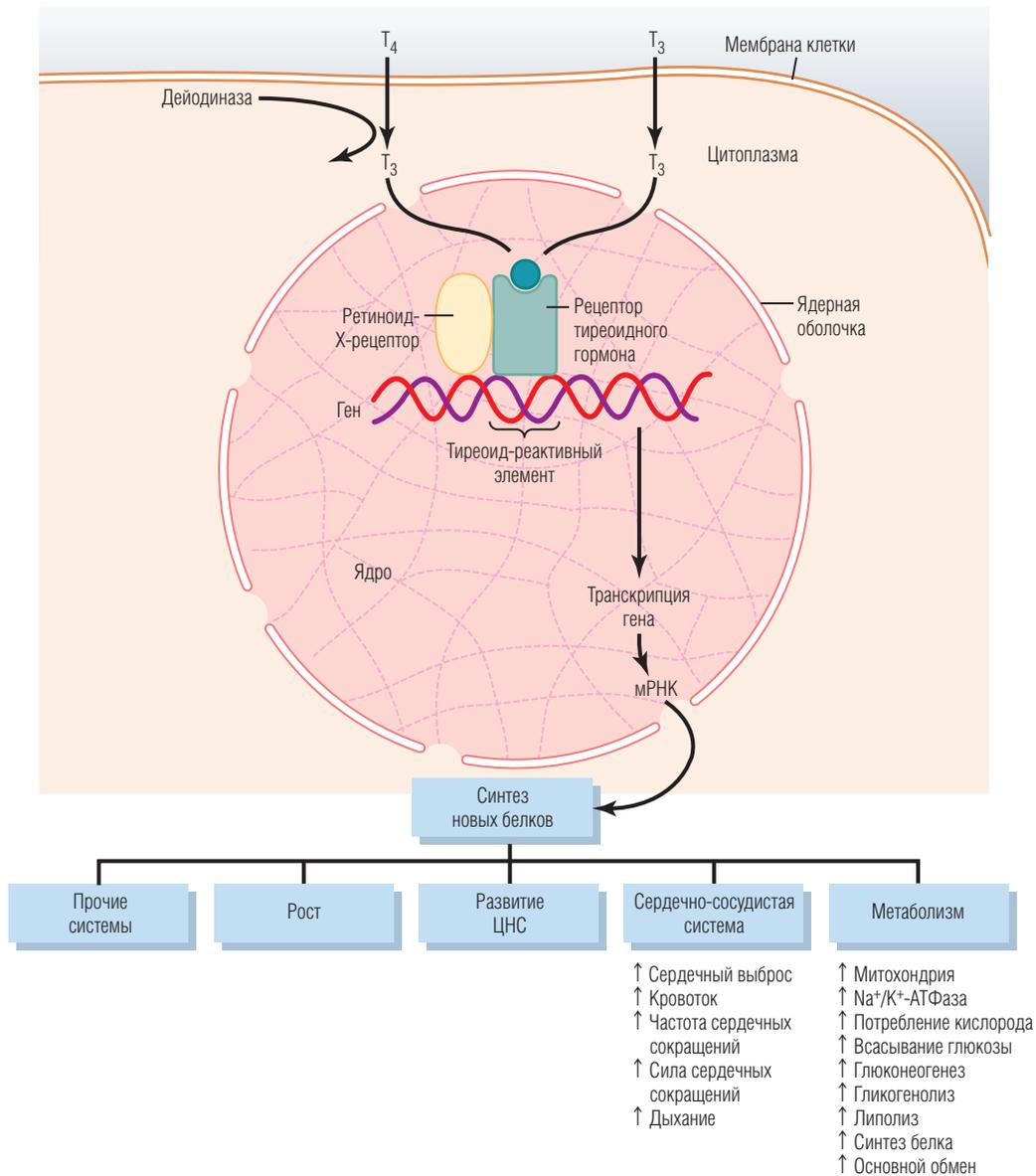


Рис. 77–5

Активация клетки-мишени тиреоидными гормонами. Тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) быстро проходят через клеточную мембрану с помощью транспортера с затратами АТФ. Большая часть тироксина дейодируется, образуя трийодтиронин, который взаимодействует с рецептором тиреоидного гормона, связанного в виде гетеродимера с ретиноид-Х-рецептором на тиреоид-реактивном элементе. Это ведет к усилению либо подавлению процесса транскрипции генов, что обуславливает продукцию белков, осуществляющих ответ клетки на действие тиреоидного гормона. Показано влияние тиреоидного гормона на клетки различных систем. мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; ЦНС – центральная нервная система

тохондрий. Более того, почти прямо пропорционально повышению интенсивности метаболизма возрастает и площадь поверхности мембран митохондрий.

В связи с этим можно утверждать, что одной из основных функций тироксина является увеличение количества и активности митохондрий, приводящее к образованию аденозинтрифосфата — источника энергии клетки. Однако увеличение количества и активности митохондрий, отмечаемое на фоне повышенной концентрации тироксина в плазме, может быть как *следстви-*

ем возросшей активности клетки, так и *причиной* этой активности.

Тиреоидные гормоны увеличивают активный транспорт ионов через клеточные мембраны. Одним из ферментов, который увеличивает свою активность под влиянием тиреоидных гормонов, является $Na^+/K^+-ATPase$. В итоге увеличивается транспорт ионов натрия и ионов калия (K^+) через мембрану. Поскольку данный процесс использует энергию и повышает теплопродукцию, предположили, что обеспечение функционирования этого механизма может быть одной из причин

увеличения скорости обменных процессов. Действительно, гормоны щитовидной железы повышают проницаемость мембран большинства клеток для натрия и активируют натриевый насос, что опосредованно приводит к увеличению продукции тепла.

ВЛИЯНИЕ НА РОСТ

Тиреоидные гормоны оказывают общие и специфические влияния на рост. Давно известно, что им принадлежит главная роль в процессе метаморфоза головастика.

В случае гипотиреоза у детей процессы роста затормаживаются, а в случае гипертиреоза рост скелета становится чрезмерным, и ребенок опережает сверстников в росте. Раннее созревание костей на фоне гиперпродукции метаболических гормонов щитовидной железы приводит к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста костей и прекращению их роста в длину. Поэтому такой человек, став взрослым, может быть маленького роста.

Важным эффектом тиреоидных гормонов является обеспечение роста и созревания головного мозга плода и ребенка в течение первых лет жизни. Если организм плода не продуцирует соответствующего количества тиреоидных гормонов, рост и созревание мозга к моменту родов и после рождения замедляется, и головной мозг имеет меньшие размеры, чем в норме. Без лечения ребенка тиреоидными гормонами в первые недели после рождения интеллект будет снижен на протяжении всей последующей жизни. Эта проблема подробно будет обсуждена далее.

ВЛИЯНИЕ НА СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА

Стимуляция обмена углеводов. Тиреоидные гормоны стимулируют почти все виды обмена углеводов, включая быстрый захват глюкозы клетками, усиление гликолиза и глюконеогенеза, увеличение скорости всасывания из желудочно-кишечного тракта и даже увеличение продукции инсулина и опосредованных им влияний на метаболизм углеводов. Все эти эффекты, скорее всего, связаны с повсеместным увеличением количества и активности ферментов в клетках, причиной которого было влияние гормонов щитовидной железы.

Стимуляция обмена жиров. Практически все виды обмена жиров усиливаются под влиянием тиреоидных гормонов. Особенно ускоряется мобилизация жиров из жировой ткани, при этом количество жиров в ней уменьшается в большей степени, чем других компонентов. Следствием является увеличение концентрации свободных

жирных кислот в плазме крови и резкое ускорение процесса их окисления в клетках.

Влияние на жир в плазме крови и печени. Увеличение тиреоидных гормонов снижает концентрацию холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в плазме крови, а количество свободных жирных кислот может увеличиваться. И напротив, снижение секреции тиреоидных гормонов резко повышает концентрацию в плазме холестерина и фосфолипидов и почти всегда является причиной резкого увеличения отложения жира в печени. Существенное увеличение в кровотоке холестерина на фоне длительного гипотиреоза часто сочетается с резко выраженным атеросклерозом (см. главу 69).

Одним из механизмов, с помощью которого тиреоидные гормоны снижают концентрацию холестерина в плазме крови, является значительное ускорение выведения холестерина с желчью с последующим удалением из организма с фекалиями. Возможно, механизм увеличения выведения холестерина с желчью связан с индуцированным тиреоидными гормонами ростом числа рецепторов липопротеинов низкой плотности в клетках печени, ведущим к быстрому извлечению липопротеинов низкой плотности из плазмы с последующим переводом холестерина в желчь клетками печени.

Увеличение потребности в витаминах. Вследствие увеличения количества ферментов под влиянием тиреоидных гормонов (витамины являются существенным элементом ферментов и коэнзимов) гормоны щитовидной железы увеличивают потребность организма в витаминах, поэтому при гиперфункции щитовидной железы относительный дефицит витаминов будет обнаруживаться до тех пор, пока не будут учтены возросшие потребности в витаминах и их адекватное обеспечение.

Повышение основного обмена. Тиреоидные гормоны повышают обмен веществ практически во всех клетках организма. Основной обмен может увеличиться сверх нормы на 60–100%. Однако если тиреоидные гормоны не продуцируются, уровень основного обмена снижается до 50% нормы. На рис. 77–6 показано влияние суточной секреции тиреоидных гормонов на основной обмен. Чтобы уровень основного обмена стал очень высоким, нужны чрезвычайно большие количества гормонов щитовидной железы.

Снижение массы тела. Высокий уровень тиреоидных гормонов почти всегда снижает массу тела и наоборот. Однако эти эффекты не всегда заметны, поскольку тиреоидные гормоны способны повышать аппетит, что уравнивает изменение интенсивности метаболизма.

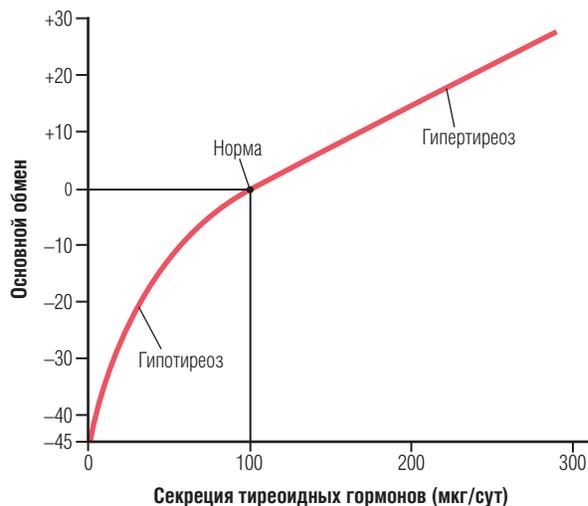


Рис. 77-6

Влияние суточной секреции тиреоидных гормонов на основной обмен (аппроксимированная кривая)

Увеличение кровотока и сердечного выброса. Повышение тканевого метаболизма является причиной более интенсивного потребления кислорода и высвобождения из тканей большего, чем в норме, количества метаболитов. Эти изменения приводят к вазодилатации и увеличению кровотока. Особенно возрастает объемный кровоток по сосудам кожи, что связано с необходимостью увеличения теплоотдачи. Вследствие возросшего кровотока сердечный выброс также увеличивается (иногда на 60% выше нормы) на фоне чрезвычайно высоких концентраций гормонов щитовидной железы и падает до 50% нормы при тяжелой гипофункции щитовидной железы.

Увеличение частоты сердечных сокращений. Частота сердечных сокращений возрастает более существенно, чем можно было предположить исходя из повышения сердечного выброса, поэтому можно прийти к выводу, что гормоны щитовидной железы оказывают прямое влияние на возбудимость сердца, приводя в итоге к повышению частоты сердечных сокращений. Этот эффект имеет особое значение для диагностики, т.е. частота сердечных сокращений достоверно указывает на гипер- или гипофункцию щитовидной железы.

Увеличение силы сердечных сокращений. Повышение ферментативной активности, обусловленное ростом продукции гормонов щитовидной железы, заметно повышает силу сердечных сокращений даже при небольшом избытке этих гормонов. Это аналогично изменению силы сердечных сокращений при легкой лихорадке или физической нагрузке. Однако при заметном увеличении продукции гормонов щитовидной железы сила сердечной мышцы снижается из-за длительно-

го чрезмерно высокого катаболизма белков. Некоторые пациенты с тяжелым тиреотоксикозом умирали от сердечной недостаточности при декомпенсации, обусловленной возросшей нагрузкой на сердце в результате увеличения сердечного выброса.

Нормальное артериальное давление. После введения тиреоидных гормонов *среднее артериальное давление* обычно остается в пределах нормы, но вследствие увеличения кровотока часто возрастает пульсовое давление. При этом систолическое артериальное давление при гипертиреозе повышается на 10–15 мм рт. ст., а диастолическое снижается в тех же пределах.

Стимуляция дыхания. Рост интенсивности метаболизма повышает потребление кислорода и образование двуокси углерода. Данные изменения активируют механизмы, увеличивающие частоту и глубину дыхания.

Повышение моторики желудочно-кишечного тракта. Помимо повышения аппетита гормоны щитовидной железы увеличивают как скорость секреции пищеварительных соков, так и моторику желудочно-кишечного тракта, поэтому гипертиреоз часто приводит к диарее, а дефицит тиреоидных гормонов может стать причиной запоров.

Возбуждение центральной нервной системы. Тиреоидные гормоны увеличивают скорость мозговых процессов, хотя возможно снижение внимания. Дефицит этих гормонов снижает мозговую активность. При гипертиреозе человек может казаться излишне нервным и иметь такие психоневротические проявления, как гневливость и тревожность.

Влияние на функции мышц. Небольшое повышение концентрации тиреоидных гормонов увеличивает силу сокращения мышц, но при чрезмерной продукции гормонов мышцы слабеют из-за избыточного распада белков. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к вялости мышц и медленному их расслаблению после сокращений.

Одним из характерных признаков гипертиреоза является тремор мышц. Это не крупно-размашистый тремор, как при болезни Паркинсона или ознобе, а высокочастотный тремор (10–15 раз в секунду). Его можно наблюдать, положив лист бумаги на пальцы вытянутых рук больного: лист вибрирует. Предположительно причиной тремора является повышенная активность синапсов в спинном мозге, контролирующем мышечный тонус. Тремор имеет важное значение при оценке степени влияния тиреоидных гормонов на нервную систему.

Влияние на сон. В связи с активирующим воздействием тиреоидных гормонов на центральную нервную систему и мышцы больной гипертирео-

зом часто испытывает постоянную усталость, но ему трудно засыпать вследствие возбуждающего действия тиреоидных гормонов на синаптическое проведение. Для гипотиреоза, напротив, характерна чрезвычайная сонливость (сон продолжается 12–14 час в сутки).

Влияние на другие эндокринные железы. Увеличение продукции тиреоидных гормонов стимулирует секрецию некоторыми другими эндокринными железами, при этом повышается и потребность тканей в гормонах. Например, повышение продукции тироксина практически повсеместно увеличивает интенсивность обмена глюкозы и, соответственно, увеличения продукции инсулина поджелудочной железой. Тиреоидные гормоны повышают уровень обменных процессов, связанных с формированием костей, и, как следствие, увеличивают потребность в паратиреоидном гормоне. Тиреоидные гормоны увеличивают скорость инактивации глюкокортикоидов в печени. В соответствии с механизмом отрицательной обратной связи это приводит к увеличению продукции адренокортикотропного гормона передней долей гипофиза с последующим возрастанием продукции глюкокортикоидов корой надпочечников.

Влияние на половые функции. Для сохранения нормальных половых функций необходимо достаточное количество тиреоидных гормонов. Отсутствие этих гормонов у мужчин приводит к снижению либидо, а резкое повышение иногда сопровождается импотенцией. Действие тиреоидных гормонов на гонады не является прямым эффектом. Скорее всего, влияние обусловлено сочетанием: (1) прямого воздействия на метаболические процессы в половых железах; (2) стимулирующего и ингибирующего эффектов механизма отрицательной обратной связи на образование гормонов передней долей гипофиза, контролирующих половые функции.

У женщин с гипотиреозом существенно снижается либидо и часто наблюдается *меноррагия* или *полименорея* — чрезмерно обильные и учащенные менструации соответственно. У некоторых женщин дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению менструального цикла и *аменорее*. Еще более запутывает картину тот факт, что *аменорея*, а также *олигоменорея* (очень скудные менструации) могут быть у женщин с гипертиреозом.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Для обеспечения нормального уровня метаболической активности необходима постоянная продукция тиреоидных гормонов, соответствую-

ющая потребностям организма. Оптимальное соответствие обеспечивает механизм обратной связи, опосредованный гипоталамусом и передней долей гипофиза и контролирующей секрецию, в частности, щитовидной железой.

СТИМУЛЯЦИЯ ТИРЕОТРОПНЫМ ГОРМОНОМ СЕКРЕЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ

ТТГ, известный также как *тиреотропин*, является гликопротеином с молекулярной массой около 28 000. Этот гормон (см. главу 75) увеличивает продукцию тироксина и трийодтиронина щитовидной железой. Специфические влияния ТТГ на щитовидную железу следующие.

1. *Стимуляция протеолиза тиреоглобулина*, хранящегося в фолликулах, приводит к высвобождению в кровотоки тиреоидных гормонов и уменьшению содержимого фолликулов.
2. *Стимуляция активности йодного насоса* повышает скорость захвата ионов йода в glandулярных клетках, что иногда увеличивает отношение внутриклеточной концентрации ионов йода к их внеклеточной концентрации более чем в 8 раз по сравнению с нормой.
3. *Стимуляция йодирования тирозина* и, следовательно, образования тиреоидных гормонов.
4. *Увеличение размеров и стимуляция секреторной активности клеток щитовидной железы.*
5. *Увеличение количества тиреоидных клеток и изменение их формы* с кубической на цилиндрическую, а также увеличение складчатости внутренней поверхности фолликулов.

Итак, ТТГ увеличивает все известные проявления секреторной активности клеток щитовидной железы.

Наиболее ранней реакцией на введение ТТГ можно считать протеолиз тиреоглобулина, в результате которого через 30 мин в кровотоки высвобождаются тироксин и трийодтиронин. Другие реакции требуют нескольких часов, дней и даже недель для их полной реализации.

Стимулирующий эффект тиреотропного гормона опосредован циклическим аденозинмонофосфатом. Большинство влияний ТТГ на тиреоидные клетки связаны с активацией в них системы вторичных посредников, в данном случае цАМФ.

Первым этапом активации системы вторичных посредников является связывание ТТГ со специфическим рецептором на базальной мембране тиреоидной клетки. Это взаимодействие активирует в мембране *аденилатциклазу*, которая увеличивает образование цАМФ в клетке. цАМФ действует как *вторичный посредник*, активируя протеинкиназу, которая инициирует в клетке процессы фосфорилирования. В результате немедленно активируются процессы секреции и рост ткани самой железы.

Итак, способ регуляции активности клеток щитовидной железы такой же, что и во многих других тканях-мишенях, где вторичным посредником выступает цАМФ (см. главу 75).

РЕГУЛЯЦИЯ ТИРЕОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНОМ ГИПОТАЛАМУСА СЕКРЕЦИИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ПЕРЕДНЕЙ ДОЛЕЙ ГИПОФИЗА

Секреция ТТГ передней долей гипофиза регулируется *тиреотропин-релизинг-гормоном* (ТРГ), который высвобождается нервными окончаниями срединного возвышения гипоталамуса. Затем ТРГ из срединного возвышения транспортируется по сосудам гипоталамо-гипофизарной портальной системы (см. главу 75, 76).

ТРГ — это трипептидный амид (*пироглутамилгистидилпролинамид*). ТРГ стимулирует клетки передней доли гипофиза, увеличивая секрецию ТТГ. Если портальная система блокируется, скорость секреции ТТГ передней долей гипофиза резко снижается, но не до нуля.

Молекулярный механизм, с помощью которого ТРГ вызывает продукцию ТТГ, связан со взаимодействием ТРГ с рецепторами на мембране клеток передней доли гипофиза. Это *активирует фосфолипазную систему вторичных посредников* в этих клетках, что приводит к увеличению продукции фосфолипазы С и появлению таких вторичных посредников, как ионы кальция и диацилглицерол. Запускаемый ими каскад реакций в итоге способствует выделению ТТГ.

Действие холода и нейрогенных стимулов на секрецию тиреотропин-релизинг-гормона и тиреотропного гормона. Одним из наиболее изученных факторов, увеличивающих продукцию ТРГ гипоталамусом и, следовательно, секрецию ТТГ передней долей гипофиза, является холодовая экспозиция. Этот эффект, несомненно, является результатом возбуждения центров терморегуляции гипоталамуса.

Помещение крыс на несколько недель в условия чрезвычайно низких температур увеличивает у них выброс тиреоидных гормонов, иногда более чем на 100% выше нормы, что приводит к увеличению основного обмена более чем на 50%. Известно, что у людей в арктических регионах основной обмен превышает нормальные показатели на 15–20%.

Разные эмоциональные реакции также могут увеличить выброс ТТГ и ТРГ и опосредованно привести к увеличению продукции тиреоидных гормонов. Общее возбуждение и тревожность (факторы, стимулирующие симпатический отдел вегетативной нервной системы) могут вызвать гиперпродукцию ТТГ и, возможно, поэтому способны изменить уровень обменных процессов и повысить теплопродукцию, провоцируя

неадекватные реакции центров терморегуляции. Ни эмоциональные факторы, ни низкая температура неэффективны после перерезки гипофизарного стебля, что указывает на опосредованность этих реакций гипоталамусом.

РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И МЕХАНИЗМА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В СНИЖЕНИИ СЕКРЕЦИИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

Увеличение содержания гормонов щитовидной железы в крови снижает продукцию ТТГ передней долей гипофиза. Если уровень тиреоидных гормонов превышает норму в 1,75 раза, продукция ТТГ падает практически до нуля. Почти все регуляторные проявления механизма обратной связи сохраняются, даже если переднюю долю гипофиза отделить от гипоталамуса. Вероятно, ингибирование продукции ТТГ возросшим уровнем тиреоидных гормонов осуществляется путем их непосредственного влияния на переднюю долю гипофиза (рис. 77–7). Это влияние благодаря механизму обратной связи поддерживает в крови концентрацию свободных тиреоидных гормонов почти на постоянном уровне.

Антитиреоидные препараты

Препараты, подавляющие секрецию тиреоидных гормонов, называют *антитиреоидными препаратами*. Наиболее известными являются *тиоцианат, пропилтиоурацил и неорганические йодиды*

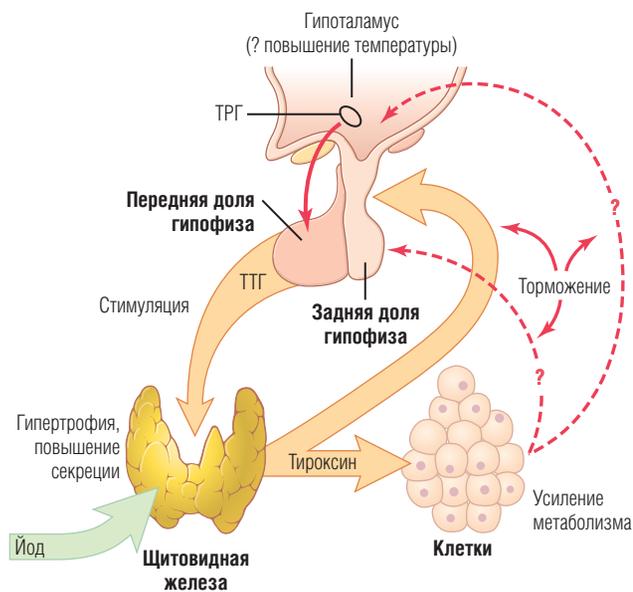


Рис. 77–7

Регуляция секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой. Пунктирные стрелки — обратные связи. ТРГ — тиреотропин-релизинг-гормон; ТТГ — тиреотропный гормон

в высокой концентрации. Механизмы действия каждого из них различны.

Тиоцианат снижает захват ионов йода. Насос, который транспортирует ионы йода в тиреоидные клетки, также может закачивать ионы тиоцианата, перхлората и нитраты, поэтому введение тиоцианата или любого из перечисленных веществ в достаточно высокой концентрации может вызвать конкурентное ингибирование транспорта ионов йода в клетку, т.е. механизма захвата ионов йода.

Снижение ионов йода в клетках щитовидной железы не останавливает образование тиреоглобулина, однако препятствует йодированию образующегося тиреоглобулина и образованию тиреоидных гормонов щитовидной железы. Дефицит тиреоидных гормонов в итоге ведет к увеличению секреции ТТГ передней долей гипофиза, что стимулирует рост железы, которая при этом не продуцирует достаточного количества гормонов. Ион тиоцианата наряду с некоторыми другими ионами блокирует продукцию тиреоидных гормонов, что вызывает резкое увеличение размеров железы, называемое *зобом*.

Пропилтиоурацил снижает образование тиреоидных гормонов. Пропилтиоурацил (и подобные ему соединения метимазол и карбимазол) препятствует образованию тиреоидных гормонов из йода и тирозина. Механизм частично опосредован блокадой пероксидазы, необходимой для йодирования тирозина, и частично вызван блокадой взаимодействия двух молекул йодированного тирозина, необходимого для образования тироксина и трийодтиронина.

Пропилтиоурацил, как и тиоцианат, не препятствует образованию тиреоглобулина. Отсутствие тироксина и трийодтиронина в тиреоглобулине может привести к мощной стимуляции продукции ТТГ передней долей гипофиза, что приводит к росту ткани щитовидной железы и формированию зоба.

Высокая концентрация неорганических йодидов снижает активность и размеры щитовидной железы. Если неорганические йодиды присутствуют в крови в *высокой концентрации* (в 100 раз больше нормы), активность щитовидной железы снижается, но часто — всего на несколько недель. Этот эффект объясняется снижением захвата ионов йода с последующим снижением продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой. Более важно, что высокие концентрации неорганических йодидов ингибируют первый этап высвобождения тиреоидных гормонов щитовидной железы, хранящихся в виде коллоида, т.к. практически останавливается механизм эндоцитоза, обуславливающий поступление гормонов в кровотоки.

Вследствие того что неорганические йодиды в высокой концентрации снижают активность железы на этапах синтеза и высвобождения гормонов, отмечаются небольшое уменьшение размеров железы и падение кровотока через щитовидную железу в противоположность эффектам действия других антитиреоидных веществ. По этой причине неорганические йодиды часто используют в течение 2–3 нед накануне операции

тиреоидэктомии с целью уменьшения объема хирургического вмешательства и кровопотери.

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипертиреоз

Проявления гипертиреоза были перечислены ранее при обсуждении физиологических эффектов гормонов щитовидной железы, однако необходимо упомянуть некоторые специфические особенности в связи с развитием заболевания, его диагностикой и лечением.

Причины гипертиреоза. У большинства больных гипертиреозом щитовидная железа увеличена в 2–3 раза по сравнению с нормой из-за резкой гиперплазии и увеличения складчатости фолликулярного эпителия и существенного увеличения количества клеток. Кроме того, в каждой клетке повышается уровень секреции в несколько раз. Анализ скорости захвата радиоактивного йода указывает, что иногда уровень секреции тиреоидных гормонов гиперплазированной щитовидной железой увеличивается в 5–15 раз относительно нормы.

Болезнь Грейвса — наиболее частая форма гипертиреоза. Это аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела, названные *тиреоидстимулирующими иммуноглобулинами* (ТСИГ). Они взаимодействуют с теми же рецепторами, что и ТТГ, вызывая продолжительную активацию системы цАМФ, что в итоге приводит к гипертиреозу. Стимулирующий эффект ТСИГ продолжается почти 12 час, что отличает его от эффекта ТТГ (менее 1 час). Высокая концентрация тиреоидных гормонов, обусловленная ТСИГ, в итоге подавляет секрецию ТТГ передней долей гипофиза. Вследствие этого концентрация ТТГ становится ниже нормы (нередко снижается до нуля) практически у всех пациентов с болезнью Грейвса. Антитела, вызывающие гипертиреоз, почти всегда являются результатом аутоиммунного процесса, развивающегося по отношению к щитовидной железе. Вероятно, что в предшествующий период жизни больного клетки щитовидной железы высвободили некий антиген, к которому и образовались антитела.

Гипертиреоз иногда может быть результатом развития *аденомы щитовидной железы* (опухоли щитовидной железы, продуцирующей большое количество тиреоидных гормонов). В отличие от обычных форм гипертиреоза данная ситуация не сопровождается проявлениями аутоиммунного процесса. Поскольку аденома щитовидной железы секретирует большое количество тиреоидных гормонов, секреция этих гормонов оставшейся частью щитовидной железы практически прекращается, т.к. происходит ингибирование продукции ТТГ гипофизом.

Симптомы гипертиреоза. Симптомами этого заболевания являются: (1) высокая возбудимость; (2) непереносимость жары; (3) увеличение потоотделения; (4) снижение массы тела (иногда до 45 кг); (5) диарея; (6) мышечная слабость; (7) нервозность и другие психические расстройства.

ства; (8) чрезвычайная утомляемость и в то же время бессонница; (9) тремор рук.

У большинства людей с гипертиреозом глазные яблоки выдаются из орбит в той или иной степени (**рис. 77–8**). Это состояние называют *экзофтальмом*. Высокая степень экзофтальма отмечается приблизительно в 30% случаев, иногда сопровождается растяжением зрительного нерва, что приводит к нарушениям зрения. Гораздо чаще глаза повреждаются вследствие несмыкания век, даже когда человек щурится или спит. Поверхность глаз иссушается, раздражается и часто инфицируется. В результате могут появиться изъязвления роговицы.

Причинами экзофтальма являются отек и набухание ретроорбитальных тканей и дегенеративные изменения глазных мышц. У большинства больных гипертиреозом в крови обнаруживают иммуноглобулины, взаимодействующие с глазными мышцами. Причем концентрация иммуноглобулинов тем выше, чем больше среди них ТСИГ, поэтому есть все основания полагать, что экзофтальм, как и гипертиреоз, является аутоиммунным процессом. Обычно проявления экзофтальма существенно снижаются на фоне лечения гипертиреоза.

Диагностика гипертиреоза. Гипертиреоз выявляют измерением концентрации свободного тироксина (иногда трийодтиронина) в плазме крови с использованием соответствующих радиологических методов. Иногда применяют следующие тесты.



Рис. 77–8

Пациентка с экзофтальмом на фоне гипертиреоза. Выступающие из орбит глазные яблоки и натяжение верхних век. Отклонение основного обмена составило +40 (предоставлено Leonard Posey)

1. *Определение основного обмена*, отклонения которого при тяжелых формах гипертиреоза составляют от +30 до +60%.
2. *Определение концентрации ТТГ радиологическими методами.* При обычных формах тиреотоксикоза продукция ТТГ передней долей гипофиза угнетается высокой концентрацией тироксина и трийодтиронина, и ТТГ в крови практически отсутствует.
3. *Определение концентрации ТСИГ радиологическими методами.* При тиреотоксикозе выявляют высокий уровень ТСИГ, а в случае аденомы — низкий.

Терапия гипертиреоза. Хирургическое удаление части железы относят к прямым методам лечения данного состояния. Желательна предварительная подготовка больного к вмешательству — введение в течение нескольких недель пропилтиоурацила с целью снижения интенсивности основного обмена до нормы. В течение 1–2 нед перед операцией рекомендуют введение неорганических йодидов в высокой концентрации, что приводит к уменьшению размеров щитовидной железы и снижению в ней кровотока. В настоящее время такая предоперационная подготовка снизила показатели смертности с 1 на 25 оперируемых до 1 на 1000 оперируемых.

Лечение гиперплазии щитовидной железы радиоактивным йодом. От 80 до 90% введенной дозы неорганических йодидов адсорбируются гиперплазированной железой в течение суток. Если ввести радиоактивный йод, он разрушит большую часть секреторного аппарата щитовидной железы. Обычно больному вводят 5 милликури радиоактивного йода, распадающегося в течение нескольких недель. Если гиперфункция железы сохраняется, вводят дополнительную дозу препарата до нормализации состояния.

Гипотиреоз

Проявления гипотиреоза обычно прямо противоположны картине при гипертиреозе, но могут иметь свои особенности. Гипотиреоз, как и гипертиреоз, нередко провоцируют аутоиммунные процессы по отношению к щитовидной железе (*болезнь Хашимото*), которые ее скорее разрушают, чем стимулируют. В большинстве случаев заболевание начинается как *аутоиммунный тиреоидит* (воспаление щитовидной железы). Постепенно этот процесс разрушает железу с развитием фиброзных изменений и прекращением секреторной активности. Есть и другие формы гипотиреоза, сопровождаемые увеличением щитовидной железы и формированием зоба.

Эндемический коллоидный зоб, вызванный дефицитом йода в пище. Зоб — это значительное увеличение щитовидной железы. Как указывалось в разделах, посвященных метаболизму йода, организму человека нужно около 50 мг йода в год для образования адекватного количества тиреоидных гормонов.

В некоторых регионах, таких как Швейцарские Альпы, Анды, Великие озера США, регистрируют эндемический дефицит йода. Ранее, когда пищевую соль не йодировали, в этих местах у людей

значительно увеличивалась щитовидная железа (*эндемический зоб*). Причина эндемического зоба — отсутствие в пище достаточного количества йода, снижающее продукцию тироксина и трийодтиронина. Это приводит к гиперпродукции ТТГ, т.к. для торможения синтеза ТТГ тиреоидных гормонов становится недостаточно. Избыточная продукция ТТГ побуждает щитовидную железу продуцировать огромное количество коллоидного тиреоглобулина и стимулирует все больший рост фолликулов. Поскольку синтез тироксина и трийодтиронина в молекулах тиреоглобулина отсутствует, продукция ТТГ не подавляется. Фолликулы становятся очень большими, и размеры щитовидной железы увеличиваются в 10–20 раз.

Идиопатический нетоксический коллоидный зоб. Увеличение размеров щитовидной железы, подобное коллоидному зобу, может наблюдаться и при отсутствии дефицита йода. Железы могут продуцировать нормальные количества тиреоидных гормонов, но чаще всего секреция подавлена, как при эндемическом зобе. Точная причина увеличения размеров щитовидной железы у пациентов с идиопатическим коллоидным зобом неизвестна, но большинство из них указывают на перенесенный в прошлом в легкой форме тиреоидит. Тиреоидит мог вызвать небольшую гипопункцию железы, приведшую к гиперпродукции ТТГ и росту невоспаленных участков щитовидной железы. Этим можно объяснить очаговый характер увеличения железы: одни отделы железы гиперплазированы, другие — уменьшены в результате разрушающего влияния воспаления.

У некоторых пациентов с коллоидным зобом нарушены ферментные системы, необходимые для синтеза тиреоидных гормонов.

1. *Нарушение функционирования механизма захвата ионов йода*, когда в тиреоциты поступает недостаточное количество йода.
2. *Нарушение функции системы пероксидазы*, когда снижается окисление ионов йода до молекулы йода.
3. *Нарушение связывания йодированного тирозина в молекуле тиреоглобулина*, что в итоге делает невозможным образование гормонов.
4. *Дефицит фермента дейодиназы*, что препятствует образованию йода из монойодтирозина и дийодтирозина, которые не объединились для образования молекулы тиреоидного гормона (приблизительно 70% йода). Это ведет к дефициту йода.

Некоторые виды пищи содержат *зобогенные вещества*, обнаруживающие активность, подобную пропилтиоурацилу, что также приводит к гиперпродукции ТТГ, стимулирующей рост щитовидной железы. Зобогенные вещества обнаружены в некоторых сортах репы и капусты.

Кретинизм. Кретинизм является следствием выраженного гипотиреоза в течение пренатального периода, младенчества и раннего детства. Данное состояние характеризуется снижением темпов роста и задержкой умственного развития в результате врожденного отсутствия щитовидной железы (*врожденный кретинизм*), ее неспособ-

ности продуцировать гормоны вследствие генетического дефекта железы или отсутствия йода в пище (*эндемический кретинизм*). Тяжесть врожденного кретинизма широко варьирует в зависимости от количества йода в пище (ранее были целые популяции, у которых отмечалась устойчивая тенденция развития кретинизма).

Внешне новорожденные без щитовидной железы выглядят нормально и имеют нормальные функции в силу того, что их потребности в тиреоидных гормонах во внутриутробном периоде обеспечивал (не всегда достаточно) материнский организм, но через несколько недель после рождения у детей обнаруживают замедленные движения и отставание в физическом и умственном развитии. Лечение новорожденных с кретинизмом правильно подобранными дозами йода или тироксина приводит к нормализации физического развития, но если лечение не начать в первые недели неонатального периода, то задержка умственного развития необратима вследствие задержки роста, ветвления и миелинизации нейронов центральной нервной системы в этот период жизни, критический для нормального развития умственных способностей.

Рост скелета у детей с кретинизмом характеризуется более медленными темпами, чем рост мягких тканей. В результате этого кажется, что мягкие ткани чрезвычайно быстро растут, придавая облику ребенка избыточную тучность при маленьком росте. Иногда язык становится таким большим, что мешает глотанию и дыханию, создавая при дыхании характерные звуки, а временами вызывает у ребенка приступы удушья.

Признаки гипотиреоза. Независимо от того, что вызвало гипопункцию железы (тиреоидит, эндемический или идиопатический коллоидный зоб, влияние радиации, хирургическое вмешательство), физиологические проявления будут одинаковы: повышенная утомляемость и сонливость (продолжительность сна составляет 12–14 час в сутки), мышечная слабость, брадикардия, уменьшение сердечного выброса и объема крови, иногда увеличение массы тела, запоры, замедление мыслительных процессов, снижение трофических функций, проявляющееся замедленным ростом волос и шелушащейся кожей, осиплость голоса и отечный вид всего тела.

Эти симптомы наблюдаются при *микседеме*, которая развивается у больных почти с полным прекращением продукции тиреоидных гормонов. На **рис. 77–9** показана больная с заметными «мешками» под глазами и отечностью лица. При микседеме по непонятным еще причинам резко повышаются уровни гиалуриновой кислоты и связанного с белками хондроитинсульфата, формирующими в интерстициальном пространстве большое количество гелеподобного вещества. В результате увеличивается объем интерстициальной жидкости. Наличие гелеподобной, не перемещающейся в интерстициальном пространстве субстанции производит впечатление плотных отеков.

Как указывалось ранее, снижение уровня гормонов щитовидной железы приводит к увеличе-



Рис. 77–9

Пациентка с микседемой (предоставлено Herbert Langford)

нию количества холестерина в крови вследствие нарушения обмена жиров и снижения выведения холестерина с желчью. Повышение концентрации холестерина в крови обычно сопровождается *атеросклерозом*, поэтому у многих пациентов с гипотиреозом, особенно с микседемой, наблюдается атеросклероз, приводящий к болезням периферических сосудов, глухоте и поражению коронарных сосудов с последующей ранней смертью.

Диагностика гипотиреоза. Тесты для диагностики гипертиреоза дают при гипотиреозе противоположные результаты. Уровень свободного тироксина в крови снижается, основной обмен при микседеме варьирует от -30 до -50% . При введении ТРГ резко возрастает продукция ТТГ передней долей гипофиза (кроме редких случаев гипотиреоза, вызванных снижением ответа передней доли гипофиза на присутствие ТРГ).

Лечение гипотиреоза. На рис. 77–4 показано влияние тироксина на основной обмен, указывающее, что продолжительность действия гормона превышает 1 мес. Следовательно, возможно поддерживать постоянный уровень гормона путем перорального приема таблеток, содержащих тироксин. Более того, результаты лечения пациентов с гипотиреозом, даже с микседемой, говорят о возможности полного излечения. Некоторые больные доживали до 90 лет, получая такую терапию в течение 50 лет.

Литература

- Bianco AC. Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. *Endocrinology* 152:3306, 2011.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 358:2594, 2008.
- Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 122:3035, 2012.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 379:1142, 2012.
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am* 96:257, 2012.
- De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 80:1083, 2000.
- Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 379:1155, 2012.
- Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* 127:691, 2014.
- Kharlip J, Cooper DS. Recent developments in hyperthyroidism. *Lancet* 373:1930, 2009.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 116:1725, 2007.
- Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther* 135:355, 2012.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355, 2014.
- Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 97:326, 2012.
- Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 364:542, 2011.
- Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 25:538, 2014.
- Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev* 82:473, 2002.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097, 2001.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30:376, 2009.

Гормоны коры надпочечников

Надпочечники представляют собой две железы, (каждая массой около 4 г), которые располагаются на верхних полюсах обеих почек. Каждая железа состоит из двух частей: *мозгового вещества* и *коры* (рис. 78–1).

Мозговое вещество составляет 20% железы и функционально относится к симпатическому отделу вегетативной нервной системы. Мозговое вещество надпочечников в ответ на симпатическую стимуляцию секретирует гормоны *адреналин* и *норадреналин* (катехоламины). Эти гормоны вызывают почти те же эффекты, что и прямая стимуляция симпатического отдела вегетативной

нервной системы. Адреналин и норадреналин и их влияния рассмотрены в главе 61.

Кора надпочечников секретирует различные группы гормонов, называемые *кортикостероидами*. Они образуются из холестерина и поэтому имеют сходную структуру. Однако есть небольшие структурные отличия между представителями разных групп этих гормонов, что предопределяет их различные, но чрезвычайно важные функции.

ВИДЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Кора надпочечников синтезирует две основные группы гормонов: *минералокортикоиды* и *глюкокортикоиды*. Кроме этого, продуцируются в небольших количествах половые гормоны, особенно *андрогены*, которые вызывают те же эффекты, что и мужской половой гормон тестостерон. В норме значение андрогенов невелико, но в случае патологии коры надпочечников могут синтезироваться чрезвычайно большие количества андрогенов, что приводит к маскулинизации организма.

Минералокортикоиды получили такое название благодаря своим влияниям на электролитный состав внеклеточной жидкости, особенно на содержание ионов натрия (Na^+) и ионов калия (K^+). *Глюкокортикоиды* названы так потому, что их самым существенным эффектом является повышение концентрации глюкозы в крови. Кроме того, глюкокортикоиды влияют на обмен белков и жиров, что является такой же важной функцией, как и регуляция обмена углеводов с помощью этой группы гормонов.

Из коры надпочечников выделено более 30 стероидов, но функционально наиболее важными оказались два: *альдостерон* (важнейший минералокортикоид) и *кортизол* (важнейший глюкокортикоид).

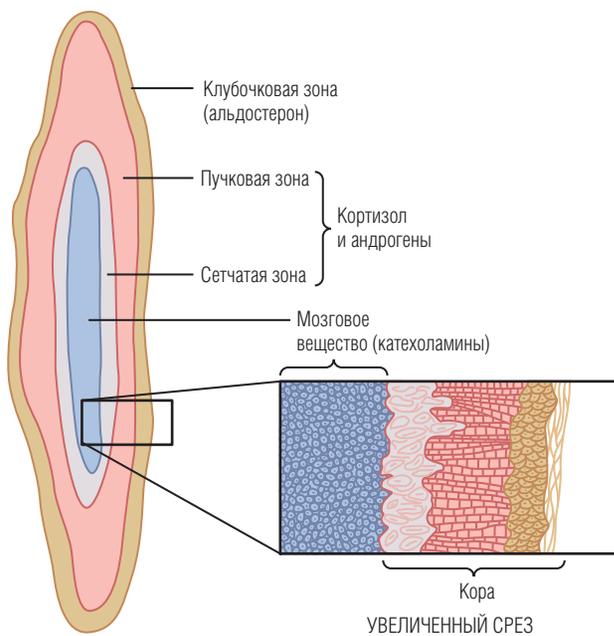


Рис. 78–1

Секреция кортикостероидов различными зонами коры надпочечников и секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников

СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ КОРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

На **рис. 78–1** показано, что в коре надпочечников есть три относительно независимых слоя.

1. Тонкий слой непосредственно под капсулой надпочечников, составляющий 15% коры надпочечников, называют *клубочковой зоной* (*zona glomerulosa*). Клетки только этой зоны способны синтезировать существенное количество *альдостерона* благодаря присутствию фермента *альдостеронсинтазы*, необходимого для образования альдостерона. Секреторные процессы в этой зоне контролируются главным образом концентрацией *ангиотензина II* и *ионов калия* во внеклеточной жидкости, стимулирующих продукцию альдостерона.
2. Средний, наиболее широкий слой, составляющий 75% коры надпочечников, называют *пучковой зоной* (*zona fasciculata*). Клетки этой зоны продуцируют глюкокортикоиды *кортизол* и *кортикостерон* наряду с небольшим количеством *андрогенов* и *эстрогенов*. Секреция данной зоной коры надпочечников регулируется гипоталамо-гипофизарной системой посредством *адренокортикотропного гормона* (АКТГ).
3. Внутренний слой коры надпочечников называют *сетчатой зоной* (*zona reticularis*). Клетки этой зоны продуцируют андрогены *дегидроэпиандростерон* и *андростендион* наряду с небольшими количествами эстрогенов и некоторых глюкокортикоидов. Регулируют активность данных клеток также АКТГ и другие факторы, например *кортикальный андроген-стимулирующий гормон*, выделяемый гипофизом. Механизмы, контролирующие продукцию андрогенов корой надпочечников, не так понятны, как механизмы, ответственные за продукцию глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Продукция альдостерона и продукция кортизола регулируются независимо друг от друга. Так, ангиотензин II, из-за которого происходит гипертрофия клубочковой зоны и который особенно активно стимулирует эту зону, не влияет на другие зоны. Сходным образом АКТГ, повышающий секрецию кортизола и андрогенов надпочечниками и вызывающий гипертрофию пучковой и сетчатой зон, оказывает минимальный эффект на клубочковую зону.

Гормоны коры надпочечников – это стероиды, производные холестерина. Стероидные гормоны человека, включая гормоны коры надпочечников, синтезируются из холестерина. Приблизительно 80% холестерина, используемого для синтеза стероидов, обеспечивается *липопротеинами низкой плотности* (ЛПНП), которые циркулируют в плазме крови, хотя клетки коры надпочечников могут син-

тезировать небольшое количество холестерина из ацетата. ЛПНП, содержащие холестерин в высокой концентрации, диффундируют из плазмы в интерстициальное пространство и прикрепляются к рецепторам, содержащимся в структурах, названных *окаймленными ямками*, на мембранах клеток коры надпочечников.

Затем окаймленные ямки погружаются внутрь путем *эндоцитоза* и образуют везикулы, сливающиеся с лизосомами клеток и высвобождающие холестерин, используемый для синтеза стероидных гормонов.

Транспорт холестерина в клетки коры надпочечников регулируется механизмом обратной связи, который может заметно менять количество доступного холестерина для синтеза гормонов. Например, АКТГ, который стимулирует синтез стероидных гормонов надпочечниками, увеличивает количество рецепторов для ЛПНП на клетках коры надпочечников наряду с активацией ферментов, высвобождающих холестерин из ЛПНП. Как только холестерин попадает в клетку, он доставляется в митохондрии, где расщепляется ферментом *холестеролдесмолазой*, образуя *прегненолон*. Данный этап лимитирует скорость образования стероидов (**рис. 78–2**). Во всех трех зонах коры надпочечников этот начальный этап синтеза стероидов стимулируется разными факторами, регулирующими образование альдостерона и кортизола. Например, как АКТГ, стимулирующий секрецию кортизола, так и ангиотензин II, стимулирующий секрецию альдостерона, ускоряют превращение холестерина в прегненолон.

Пути синтеза стероидных гормонов корой надпочечников. На **рис. 78–2** представлены основные этапы образования важнейших кортикостероидов: альдостерона, кортизола и андрогенов. Главными органеллами клетки, где идут процессы стероидогенеза, являются *митохондрии* и *эндоплазматический ретикулум*. Часть этапов происходит в митохондриях, часть — в эндоплазматическом ретикулуме. Каждый этап катализируется специфической системой ферментов. Изменение даже одного фермента приводит к громадным вариациям количества синтезируемого гормона определенного вида и представленности разных видов гормонов. Так, изменение активности одного фермента ведет к продукции огромного количества половых гормонов и маскулинизации организма наряду с появлением стероидов, в норме отсутствующих в крови.

На **рис. 78–2** сопоставлены химические формулы альдостерона и кортизола — двух важнейших минерало- и глюкокортикоидов. Кортизол имеет кетогруппу у углерода в третьем положении, гидроксильрованный углерод — в одиннадцатом и двадцать первом. У альдостерона восемнадцатый по счету углерод связан с кислородом.

В норме помимо альдостерона и кортизола кора надпочечников синтезирует и другие стероиды с минерало- и глюкокортикоидной активностью, но в небольшом количестве. Созданы синтетические стероиды, которые в норме не продуцируются надпочечниками, но обладают высокой активностью стероидных гормонов и исполь-

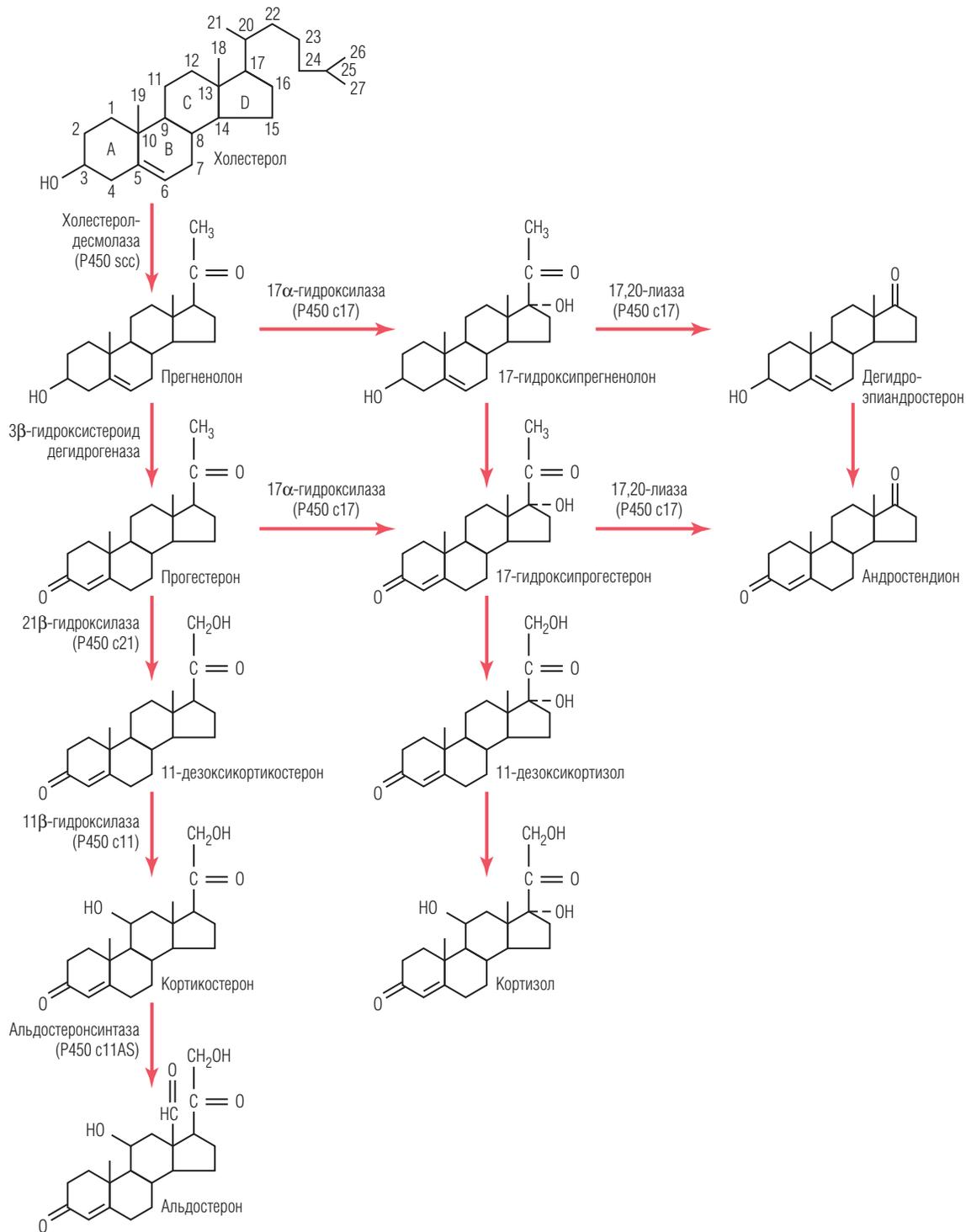


Рис. 78–2

Синтез стероидных гормонов коры надпочечников

зуются в терапии различных состояний. Сведения о наиболее важных кортикостероидах, включая синтетические, приведены в **табл. 78–1**.

Минералокортикоиды

- Альдостерон (очень активен, обеспечивает 90% всей минералокортикоидной активности).

- Дезоксикортикостерон (секретируется в очень малом количестве, активность соответствует 1/30 активности альдостерона).
- Кортикостерон (обладает слабой минералокортикоидной активностью).
- 9 α -флуорокортизол (синтетический, немного более активен, чем альдостерон).

Табл. 78–1

Эндогенные кортикостероиды и синтетические стероидные гормоны, их глюкокортикоидная и минералокортикоидная активность

Стероиды	Средние значения концентрации в плазме (нг/дл)	Средние значения секреции (мг/сут)	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность
Эндогенные кортикостероиды				
Кортизол	12	15	1	1
Кортикостерон	0,40	3	0,3	15,0
Альдостерон	0,006	0,15	0,3	3000
Дезоксикортикостерон	0,006	0,20	0,2	100
Дегидроэпиандростерон	175	20	—	—
Синтетические стероидные гормоны				
Кортизон	—	—	0,7	0,5
Преднизон	—	—	4	0,8
Метилпреднизон	—	—	5	—
Дексаметазон	—	—	30	—
9 α -флюорокортизол	—	—	10	125

Примечание. Глюкокортикоидная и минералокортикоидная активность приведена в сравнении с кортизолом, активность которого считают равной 1,0.

- Кортизол (обладает чрезвычайно слабой минералокортикоидной активностью, но синтезируется в большом количестве).
- Кортизон (слабая минералокортикоидная активность).

Глюкокортикоиды

- Кортизол (очень активен, обеспечивает почти 95% общей глюкокортикоидной активности).
- Кортикостерон (обеспечивает около 4% общей глюкокортикоидной активности, существенно менее активен, чем кортизол).
- Кортизон (почти так же активен, как и кортизол).
- Преднизон (синтетический, в 4 раза активнее кортизола).
- Метилпреднизон (синтетический, в 5 раз активнее преднизона).
- Дексаметазон (синтетический, в 30 раз активнее кортизона).

Видно, что некоторые из перечисленных гормонов и синтетические стероиды обладают как глюкокортикоидной, так и минералокортикоидной активностью. Кортизол, обладающий определенной минералокортикоидной активностью, вследствие повышенной его продукции при некоторых синдромах может вызывать минералокортикоидные эффекты наряду с более выраженными глюкокортикоидными влияниями.

В заключение нужно сказать о дексаметазоне, синтетическом препарате с его нулевой минерало- и чрезвычайно высокой глюкокортикоидной активностью, который имеет очень важное значение для получения специфических глюкокортикоидных ответов.

Кортикостероиды связываются с белками плазмы крови. Приблизительно 90–95% кортизола в плазме связано с белками, особенно с глобулином, который называют *кортизолсвязывающим глобулином*

(или *транскортином*), и в меньшей степени — с альбумином. Высокая способность кортизола связывать белки уменьшает его выведение из плазмы, поэтому он имеет относительно высокое время полужизни — от 60 до 90 мин.

Только 60% циркулирующего в крови альдостерона связывается с белками плазмы крови, а 40% остается в свободной форме, в итоге период полужизни альдостерона снижается до 20 мин. Обе формы гормона (и связанная, или конъюгированная, и свободная, или неконъюгированная) транспортируются во внеклеточную жидкость.

Связанные с белками плазмы крови кортикостероиды играют роль резерва, препятствующего колебаниям концентрации свободных гормонов в крови (например, кортизола при кратковременном стрессе и эпизодической продукции АКТГ). Этот функциональный резерв также может обеспечить равномерное распределение гормонов в тканях.

Кортикостероиды метаболизируются в печени. Кортикостероиды разрушаются главным образом в печени, где связываются с *глюкуроновой кислотой* и в меньшей степени — с сульфатами. В такой форме они не обнаруживают глюко- или минералокортикоидной активности. Почти 25% связанных кортикостероидов выделяются с желчью, затем выводятся с каловыми массами. Часть связанных кортикостероидов, оставшихся в печени, попадают в кровотоки, но не связываются с белками плазмы крови, а будучи высокорастворимыми веществами легко фильтруются почками и экскретируются с мочой.

Заболевания печени заметно снижают скорость инактивации кортикостероидов, а болезни почек — скорость экскреции неактивных связанных кортикостероидов.

В норме концентрация альдостерона в крови составляет около 6 нг на 100 мл, а скорость секре-

ции — приблизительно 150 мкг/сут (0,15 мг/сут). Концентрация альдостерона в значительной мере зависит от ряда факторов, в т.ч. от количества поступающих с пищей калия и натрия.

Концентрация кортизола в крови составляет около 12 мкг/дл, а скорость секреции — от 15 до 20 мг/сут. Как концентрация в крови, так и скорость секреции кортизола варьируют на протяжении суток, повышаясь рано утром и снижаясь к вечеру, что обсуждается далее.

ФУНКЦИИ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

Дефицит минералокортикоидов вызывает тяжелые потери хлорида натрия с мочой и гиперкалиемию. Полное прекращение секреции кортикостероидов может привести к летальному исходу в срок от 3 дней до 2 нед в отсутствие терапии (введения большого количества хлорида натрия или минералокортикоидов). Дефицит минералокортикоидов приводит к заметному повышению концентрации ионов калия во внеклеточной жидкости, а ионы натрия и ионы хлора (Cl^-) обычно удаляются из организма, что приводит к резкому снижению объемов крови и внеклеточной жидкости. Вскоре уменьшается сердечный выброс и формируется состояние, напоминающее шок и ведущее к смерти. Предотвратить такой исход можно введением альдостерона или других минералокортикоидов, поэтому минералокортикоиды считают жизненно важным представителем кортикостероидов. В равной мере необходимы и глюкокортикоиды, которые позволяют организму противостоять деструктивным процессам в связи с физическим или психоэмоциональным стрессом.

Альдостерон — главный минералокортикоид, продуцируемый корой надпочечников. У человека альдостерон обеспечивает 90% минералокортикоидной активности надпочечников. Кортизол, важнейший глюкокортикоид коры надпочечников, вносит существенный вклад в эти процессы. Минералокортикоидная активность альдостерона почти в 3000 раз выше, чем кортизола, но концентрация последнего в плазме в 2000 раз больше, чем альдостерона.

Кортизол и минералокортикоидные рецепторы имеют высокое сродство, однако эпителиоциты почек активируют фермент 11β -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа (11β -HSD2), препятствующий активации минералокортикоидных рецепторов кортизолом. Одно из влияний 11β -HSD2 связано с превращением кортизола в кортизон, не обладающий выраженным сродством к минералокортикоидным рецепторам.

11β -HSD2 также может оказывать влияние на окислительно-восстановительные реакции внутри клетки, формируя состояние, при котором кортизол не может активировать минералокор-

тикоидные рецепторы. У больных с генетически обусловленным дефицитом активной 11β -HSD2 кортизол может обладать выраженной минералокортикоидной активностью. Такое состояние называют *синдромом кажущегося избытка минералокортикоидов*, поскольку у больных наблюдаются такие же патофизиологические изменения, как у пациентов с избыточной продукцией альдостерона, за исключением того, что уровень альдостерона в плазме крови чрезвычайно низок. Употребление большого количества лакрицы, которая содержит глицирризиновую кислоту, также может быть причиной синдрома кажущегося избытка минералокортикоидов в силу способности лакрицы блокировать активность фермента 11β -HSD2.

ВЛИЯНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА НА ПОЧКИ И ГЕМОДИНАМИКУ

Альдостерон повышает канальцевую реабсорбцию натрия и секрецию калия. Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия (см. главу 28) и одновременно повышает секрецию калия эпителиальными клетками почечных канальцев, особенно *главными клетками собирательных трубочек*, и в меньшей степени — эпителиальными клетками дистальных канальцев и собирательных протоков.

Таким образом, альдостерон способствует задержке натрия во внеклеточной жидкости и повышает экскрецию калия с мочой.

Высокая концентрация альдостерона в плазме может временно снизить потери натрия с мочой — не более, чем на несколько миллиэквивалентов в сутки. В то же время потери калия с мочой кратковременно увеличиваются в несколько раз, поэтому главное влияние избытка альдостерона заключается не столько в повышении уровня натрия во внеклеточной жидкости, сколько в снижении уровня калия.

Напротив, полное отсутствие альдостерона приводит к временной суточной потере 10–20 г натрия с мочой, что составляет от 10 до 20% общего количества натрия в организме. Вместе с тем отмечается устойчивая задержка калия во внеклеточной жидкости.

Избыток альдостерона увеличивает объем внеклеточной жидкости и артериальное давление, но оказывает незначительное влияние на концентрацию натрия в плазме. Хотя альдостерон активно снижает экскрецию натрия почками, концентрация натрия во внеклеточной жидкости при этом возрастает только на несколько миллиэквивалентов. Это объясняется абсорбцией по осмотическому градиенту эквивалентного количества воды одновременно с реабсорбцией натрия в канальцах. Кроме того, небольшое увеличение концентрации натрия во внеклеточной жидкости сопровождается жаж-

дой, что увеличивает потребление воды, если она доступна, и секрецию антидиуретического гормона, который усиливает реабсорбцию воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках. В результате по мере задержки натрия объем внеклеточной жидкости возрастает, но без заметных изменений концентрации натрия.

Альдостерон — один из наиболее мощных натрийсберегающих гормонов, однако задержка натрия на фоне избытка этого гормона имеет транзиторный характер. Опосредованное альдостероном увеличение количества внеклеточной жидкости длится от 1 до 2 сут и ведет к увеличению артериального давления (см. главу 19).

Повышение артериального давления, в свою очередь, ведет к увеличению выведения натрия и воды, что называют, соответственно, *прессорным натрийурезом* и *прессорным диурезом*.

В итоге после повышения объема внеклеточной жидкости на 5–15% выше нормы артериальное давление повышается на 15–25 мм рт. ст. Повышение артериального давления возвращает экскрецию натрия и воды к нормальным показателям, несмотря на избыток альдостерона (рис. 78–3).

Нормализацию выведения натрия и воды почками под влиянием прессорных натрийуреза и диуреза называют «ускользанием из-под влияния альдостерона», при котором задержка натрия и воды в организме прекращается и устанавливается равновесие между поступлением и выведением воды и натрия почками, несмотря на избыток альдостерона. Однако в этом случае через некоторое время развивается гипертензия, сохраняющаяся в течение всего периода присутствия в крови избытка альдостерона.

Напротив, падение продукции альдостерона до нуля приводит к громадным потерям воды и натрия и, следовательно, к снижению концентрации натрия во внеклеточной жидкости и уменьшению ее объема. В результате наблюдается тяжелая дегидратация и уменьшается объем крови, что приводит к *циркуляторному шоку*. Без лечения такое состояние приводит к летальному исходу через несколько дней от момента внезапного прекращения синтеза альдостерона.

Избыток альдостерона вызывает гипокалиемию и мышечную слабость, а дефицит альдостерона ведет к гиперкалиемии и токсическому повреждению миокарда. Избыток альдостерона ведет не только к потере калия с мочой из внеклеточной жидкости, но и стимулирует поступление калия из внеклеточной жидкости в большинство тканей организма. Таким образом, при некоторых опухолях надпочечников избыток альдостерона может привести к существенному снижению содержания калия в плазме от нормы 4,5 до менее 2 мэкв/л. Такое состояние называют *гипокалиемией*. При сниже-

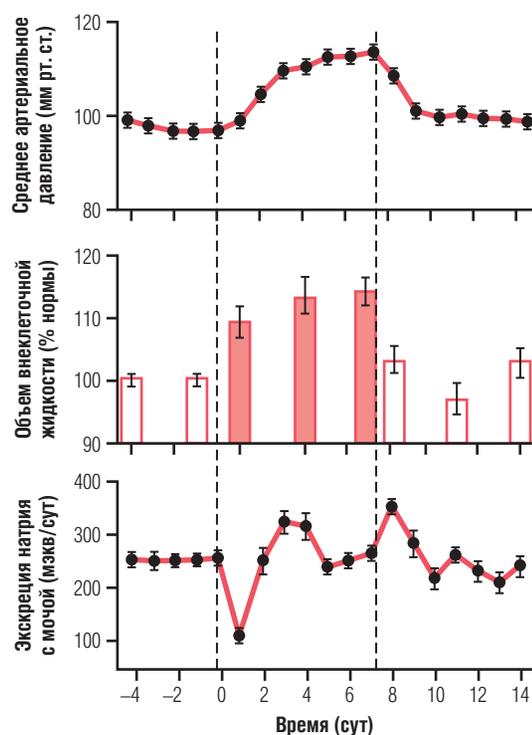


Рис. 78–3

Влияние введения альдостерона на артериальное давление, объем внеклеточной жидкости и экскрецию натрия с мочой у собак. Альдостерон вводили до повышения его концентрации в плазме крови почти в 20 раз относительно нормы. Видно «ускользание» на вторые сутки после введения, когда артериальное давление повысилось и экскреция натрия с мочой вернулась к норме [Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen N. Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone «escape». Hypertension 6 (suppl 1):1-183-1-192, 1984]

нии концентрации калия до 50% нормы появляется резкая мышечная слабость из-за нарушения возбудимости мембран мышечных и нервных клеток, что препятствует нормальному проведению возбуждения (см. главу 5).

И наоборот, на фоне дефицита альдостерона концентрация калия во внеклеточной жидкости может повышаться до 60–100% нормы, что приводит к токсическому повреждению миокарда, в т.ч. слабости сердечных сокращений и развитию аритмии. Длительная гиперкалиемия неизбежно ведет к сердечной недостаточности.

Избыток альдостерона увеличивает канальцевую секрецию ионов водорода и вызывает алкалоз. Альдостерон не только вызывает повышение секреции калия в обмен на реабсорбируемый главными клетками собирательных трубочек натрий, но также стимулирует секрецию ионов водорода (H^+) в обмен на калий во *вставочных клетках* собирательных трубочек коркового вещества (см. главы 28, 31). Это приводит к снижению концентрации ионов водорода во внеклеточной жидкости, вызывая метаболический алкалоз.

СТИМУЛЯЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНОМ ТРАНСПОРТА ИОНОВ НАТРИЯ И КАЛИЯ В ПОТОВЫХ, СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ И ЭПИТЕЛИОЦИТАХ КИШЕЧНИКА

Альдостерон влияет на потовые и слюнные железы практически аналогично влиянию на канальцевый аппарат почек. Оба типа желез продуцируют первичный секрет с высоким содержанием хлорида натрия, который, проходя через выводные протоки, подвергается реабсорбции, в то время как ионы калия и ионы гидрокарбоната (HCO_3^-) секретируются. Альдостерон активно стимулирует реабсорбцию хлорида натрия и секрецию калия выводными протоками желез. Влияния на потовые железы весьма важны, они помогают сохранить хлорид натрия в условиях жары, а применительно к слюнным железам — в случаях гиперсаливации.

Альдостерон стимулирует всасывание натрия в кишечнике, особенно в толстой кишке, предупреждая потери натрия с калом. Напротив, в случае отсутствия альдостерона всасывание натрия снижается, что приводит к снижению всасывания воды, ионов хлора и других анионов. Отсутствие всасывания воды и хлорида натрия ведет к развитию диареи и продолжению потерь хлорида натрия и воды организмом.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АЛЬДОСТЕРОНА

Несмотря на то что все влияния минералокортикоидов давно известны, молекулярные механизмы действия альдостерона на клетки почечных канальцев, повышающие транспорт ионов натрия, еще не вполне понятны. Считается, что в клетке происходит следующая последовательность событий, ведущая к реабсорбции натрия.

1. Будучи растворимым в липидах, альдостерон легко диффундирует через клеточные мембраны эпителиоцитов почечных канальцев.
2. В цитоплазме канальцевых клеток альдостерон связывается с высокоспецифичным белковым цитоплазматическим *минералокортикоидным рецептором* (рис. 78–4), стереометрическая конфигурация которого такова, что с ним могут взаимодействовать только альдостерон и чрезвычайно схожие молекулы. Хотя минералокортикоидные рецепторы эпителиоцитов почечных канальцев имеют высокое сродство к кортизолу, в норме фермент $11\beta\text{-HSD2}$ превращает большую часть кортизола в кортизон, который не может с легкостью связываться с минералокортикоидным рецептором (см. ранее).
3. Альдостерон-рецепторный комплекс или его производные диффундируют в ядро, где под влиянием дальнейших изменений могут ак-

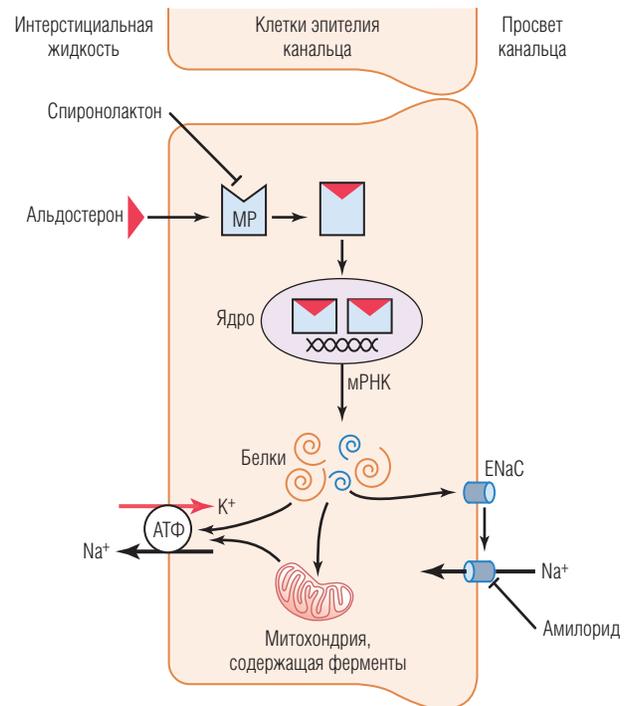


Рис. 78–4

Пути проведения сигнала от альдостерона в эпителиоцитах. Активация минералокортикоидных рецепторов (MR) альдостероном может быть блокирована его антагонистом — спиронолактоном. Амилорид — препарат, блокирующий эпителиальный натриевый канал (ENaC). АТФ — аденозинтрифосфат; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

тивировать один или несколько фрагментов ДНК, приводя к образованию одного или нескольких типов матричной РНК, имеющих отношение к процессам транспорта натрия или калия.

4. Матричная РНК диффундирует в цитоплазму и вместе с рибосомами образует ферменты и мембранные белки-переносчики, которые в совокупности обеспечивают транспорт ионов натрия, калия и водорода через мембраны клеток (см. рис. 78–4). Особенно увеличивается количество фермента *аденозинтрифосфатазы*, который является основным компонентом Na^+/K^+ -насоса, расположенного на *базолатеральной мембране* клеток почечных канальцев. Дополнительными белками (возможно, столь же важными) являются белки натриевых каналов, находящиеся на *апикальной мембране* клеток почечных канальцев, что позволяет натрию быстро диффундировать из просвета канальца в клетку. Затем ионы натрия перекачиваются Na^+/K^+ -насосом, локализованным в базолатеральной мембране клетки.

Таким образом, альдостерон не оказывает немедленного влияния на транспорт ионов натрия, а создает последовательность событий, ведущих к образованию внутри клетки специфических

белков, необходимых для транспорта натрия. Для появления в клетке новой РНК нужно приблизительно 30 мин, а для увеличения транспорта натрия — около 45 мин. Эффект становится максимальным лишь через несколько часов.

ВОЗМОЖНЫЕ НЕГЕНОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА И ДРУГИХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Некоторые исследования позволяют предположить, что многие стероиды, в т.ч. альдостерон, вызывают не только медленный ответ (с латентным периодом 45–60 мин), опосредованный *геномом* клетки и включающий транскрипцию гена и синтез новых белков, но и быстрый *негеномный* эффект, осуществляющийся в течение нескольких секунд или минут.

Негеномный эффект, вероятно, опосредован взаимодействием стероидов с рецепторами клеточных мембран, сопряженными с системами вторичных посредников, подобных тем, что участвуют в передаче сигнала пептидных гормонов. Было обнаружено, что альдостерон увеличивает образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в гладкомышечных клетках сосудов и эпителиоцитах почечных собирательных трубочек менее чем через 2 мин (слишком короткое время для транскрипции и синтеза нового белка). В других клетках альдостерон быстро активирует фосфатидилинозитоловую систему вторичных посредников.

Однако структуры рецепторов, ответственных за быстрые эффекты альдостерона, точно не установлены и их физиологическое значение не вполне понятно.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА

Регуляция секреции альдостерона так тесно переплетается с регуляцией содержания электролитов во внеклеточной жидкости, объемов внеклеточной жидкости и крови, артериального давления и многих специфических функций почек, что трудно обсуждать регуляцию секреции альдостерона отдельно от этих факторов (см. главы 29, 30). В данной главе отметим наиболее существенные моменты контроля продукции альдостерона.

Регуляция секреции альдостерона клубочковой зоной почки почти не зависит от регуляции продукции кортизола и андрогенов пучковой и сетчатой зонами. Известны четыре фактора, которые играют наиболее важную роль в продукции альдостерона.

1. Увеличение концентрации калия во внеклеточной жидкости резко *повышает* продукцию альдостерона.

2. Увеличение концентрации ангиотензина II во внеклеточной жидкости существенно *повышает* секрецию альдостерона.
3. Увеличение концентрации натрия во внеклеточной жидкости незначительно *снижает* секрецию альдостерона.
4. АКТГ необходим для секреции альдостерона, однако в физиологических условиях оказывает слабое влияние на регуляцию скорости секреции альдостерона.

Из всех этих факторов *концентрация ионов калия* и *ренин-ангиотензиновая система* наиболее активны в регуляции продукции альдостерона. Увеличение концентрации калия всего на несколько процентов повышает продукцию альдостерона во много раз. Сходным образом активация ренин-ангиотензиновой системы (обычно в ответ на снижение объемного почечного кровотока или потерю натрия) может вызвать многократное увеличение продукции альдостерона. В свою очередь, альдостерон: (1) помогает почкам экскретировать избыток ионов калия; (2) повышает объем крови и артериальное давление, возвращая активность ренин-ангиотензиновой системы к нормальному уровню. В данном случае механизм обратной связи жизненно важен (см. главы 28, 30).

На **рис. 78–5** показано влияние блокады образования ангиотензина II, вызванной ингибитором ангиотензинпревращающего фермента на фоне пребывания на гипонатриевой диете в течение нескольких недель, которая обычно приводит к увеличению концентрации альдостерона в несколько раз. Обратите внимание, что блокада образования ангиотензина II существенно снижает концентрацию альдостерона без заметных изменений концентрации кортизола. Это свидетельствует о важной роли ангиотензина II в стимуляции секреции альдостерона, когда снижены поступление натрия и объем внеклеточной жидкости.

Напротив, влияния концентрации натрия и АКТГ на продукцию альдостерона обычно минимальны. Тем не менее снижение внеклеточной концентрации натрия на 10–20% (что происходит очень редко) может увеличить продукцию альдостерона на 50%. Даже малого количества АКТГ достаточно для секреции необходимого количества альдостерона, но полное отсутствие АКТГ может значительно снизить синтез альдостерона клубочковой зоной. Возможно, АКТГ играет перmissive (облегчающую) роль в регуляции продукции альдостерона.

ФУНКЦИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Введение минералокортикоидов животным после адреналэктомии спасает их от гибели, одна-

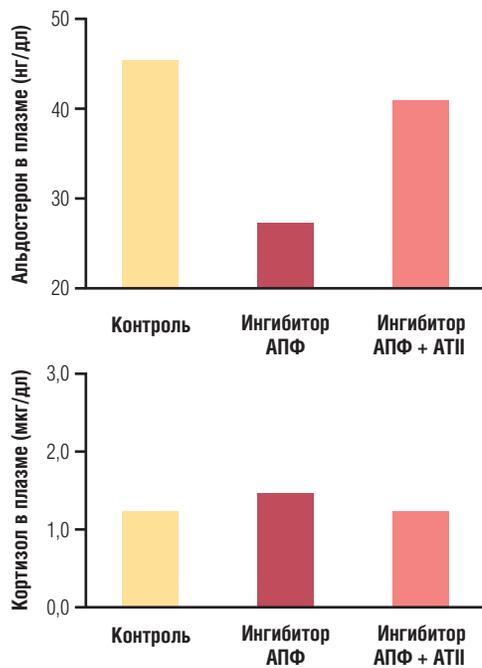


Рис. 78–5

Влияние введения собакам на гипонатриевой диете ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокирующего в течение 7 дней образование ангиотензина II (АТII), и введения экзогенного АТII, восстанавливающего уровень АТII после ингибирования АПФ. Заметно, что блокада образования АТII уменьшает концентрацию альдостерона в плазме и оказывает очень небольшое влияние на концентрацию кортизола, что демонстрирует очень важную роль АТII в стимуляции альдостероновой секреции на фоне снижения концентрации натрия [Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al. Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979]

ко говорить о нормализации качества их жизни не приходится, поскольку при этом метаболизм всех веществ (и белков, и жиров, и углеводов) существенно нарушается. Более того, организм уже не в силах противостоять физическим и психоэмоциональным стрессам, и незначительные заболевания, например респираторная инфекция, могут привести к смерти. Таким образом, глюкокортикоиды так же важны для жизни, как и минералокортикоиды.

Около 95% глюкокортикоидной активности от общего уровня продукции глюкокортикоидов приходится на долю *кортизола*, известного также как *гидрокортизон*. Кроме того, количественно малый, но функционально значимый вклад в глюкокортикоидную активность вносит *кортикостерон*.

ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА НА МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ

Стимуляция глюконеогенеза. Наиболее хорошо изучен вклад кортизола и других глюкокортикоидов в стимуляцию *глюконеогенеза* (образования углеводов из белков и некоторых других веществ

в печени), часто усиливающую глюконеогенез в 6–10 раз. Этот эффект является результатом непосредственного влияния кортизола на печень, а также эффектов, противоположных действию инсулина.

1. *Кортизол увеличивает количество ферментов, необходимых для превращения аминокислот в глюкозу в клетках печени.* Это является результатом активации глюкокортикоидами транскрипции ДНК, подобно тому как альдостерон активирует их в клетках почечных канальцев, с последующим образованием матричной РНК, ведущим к увеличению количества разных ферментов, необходимых для глюконеогенеза.
2. *Кортизол способен мобилизовать аминокислоты из внепеченочных тканей, главным образом из мышц.* В результате возрастает количество аминокислот, которые могут поступать в печень и служить субстратом для образования глюкозы.
3. *Влияния кортизола противоположны эффекту инсулина, ингибирующего глюконеогенез в печени.* Как обсуждается в [главе 79](#), инсулин стимулирует образование гликогена в печени и ингибирует ферменты, участвующие в образовании глюкозы в печени. Конечным результатом действия кортизола является увеличение образования глюкозы в печени.

Одним из проявлений усиленного глюконеогенеза под влиянием кортизола является увеличение запасов гликогена в клетках печени. Это влияние кортизола позволяет таким гормонам, как адреналин и глюкагон, мобилизовывать глюкозу по мере необходимости, например в промежутках между приемами пищи.

Уменьшение потребления глюкозы клетками. Кортизол умеренно снижает уровень потребления глюкозы большинством клеток. Причины такого снижения неизвестны, однако многие физиологи полагают, что одной из них может быть влияние кортизола, уменьшающее транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 к клеточным мембранам, особенно в клетках скелетных мышц, что ведет к *инсулинорезистентности*.

Глюкокортикоиды могут подавлять экспрессию и фосфорилирование белков в других каскадах реакций, что напрямую или опосредованно (путем нарушения белкового либо липидного обмена) влияет на использование глюкозы.

Например, есть сообщения о снижении глюкокортикоидами экспрессии субстрата 1 инсулинового рецептора и фосфатидилинозитол-3-киназы, являющихся посредниками эффектов инсулина. Кроме того, глюкокортикоиды тормозят окисление НАД·Н с образованием НАД⁺. Поскольку для обеспечения гликолиза необходимо окисление НАД·Н, то торможение его окис-

ления может приводить к уменьшению потребления глюкозы клетками.

Повышение концентрации глюкозы в крови вызывает стероидный диабет. Как усиление глюконеогенеза, так и умеренное снижение потребления глюкозы приводит к повышению уровня глюкозы в крови, что, в свою очередь, стимулирует продукцию инсулина. Однако в этих условиях повышение секреции инсулина не столь эффективно в обеспечении нормогликемии, как в обычных условиях (см. ранее).

Высокий уровень глюкокортикоидов снижает чувствительность многих тканей, особенно скелетных мышц и жировой ткани, к действию инсулина, направленного на повышение поступления и использования глюкозы.

Помимо прямого влияния кортизола на экспрессию транспортеров глюкозы и ферментов, вовлекаемых в реакции метаболизма глюкозы, высокий уровень жирных кислот в плазме, обусловленный мобилизацией липидов из жировой ткани под влиянием глюкокортикоидов, может ослаблять действие инсулина.

Таким образом, избыток продукции глюкокортикоидов может вызвать нарушения углеводного обмена, очень сходные с теми, что обнаруживают у пациентов с избыточным количеством гормона роста в крови.

Повышение уровня глюкозы в крови, временами достаточно высокое (на 50% и более относительно нормы), называют *стероидным диабетом*. Введение инсулина при стероидном диабете снижает уровень глюкозы в крови умеренно, не достигая эффектов, получаемых после введения инсулина при панкреатическом диабете, в связи с резистентностью тканей к инсулину.

ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА НА МЕТАБОЛИЗМ БЕЛКА

Снижение количества белков в клетке. Существенным влиянием кортизола на метаболизм белков является уменьшение их количества практически во всех клетках организма, кроме клеток печени. Это вызвано как снижением синтеза белков, так и повсеместно возросшим уровнем их катаболизма. Оба эффекта отчасти можно объяснить снижением транспорта аминокислот в клетки, исключая клетки печени. Возможно, это не главная причина, поскольку кортизол снижает также продукцию РНК и последующий синтез белков, особенно в мышечной и лимфоидной тканях.

На фоне большого избытка кортизола мышцы становятся настолько слабыми, что больной даже не может встать из положения сидя. Кроме того, иммунные функции лимфоидной ткани резко снижаются, составляя ничтожную долю исходных возможностей.

Увеличение количества белка в плазме крови и в печени. Известно, что глюкокортикоиды снижают количество белка во всем организме, но содержание белка в печени увеличивается. Затем белки из печени высвобождаются в кровь, в результате возрастает уровень белков плазмы крови, что является единственным исключением на фоне общего истощения резервов белка в организме. Предполагают, что эти противоположные эффекты объясняются увеличением под влиянием кортизола поступления аминокислот в гепатоциты, а не в другие клетки, и увеличением количества ферментов, необходимых для процесса синтеза белка в клетках печени.

Увеличение содержания аминокислот в крови, снижение поступления аминокислот во внепеченочные клетки и увеличение транспорта в гепатоциты. Исследования, выполненные на изолированной ткани, продемонстрировали, что кортизол уменьшает транспорт аминокислот в мышечные клетки и, возможно, во все другие клетки, кроме гепатоцитов.

Снижение поступления аминокислот во внепеченочные клетки уменьшает в них концентрацию аминокислот с последующим снижением и синтеза белков. Продолжающийся распад белков высвобождает аминокислоты, диффузия которых из клеток повышает концентрацию аминокислот в плазме крови. Кортизол *мобилизует аминокислоты из внепеченочных тканей* и таким образом истощает резервы белка в тканях.

Увеличение под влиянием кортизола концентрации аминокислот в плазме и транспорта их в гепатоциты дает основание полагать, что усиление утилизации аминокислот в гепатоцитах приводит к ускорению в печени следующих процессов: (1) скорости дезаминирования аминокислот; (2) синтеза белков в гепатоцитах; (3) образования белков плазмы крови; (4) превращения аминокислот в глюкозу.

Возможно, многие влияния кортизола на метаболические системы организма являются результатом способности кортизола мобилизовывать аминокислоты из периферических тканей с одновременным увеличением ферментов в печени, реализующих ответные реакции гепатоцитов.

ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА НА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВ

Мобилизация жирных кислот. Мобилизацию жирных кислот из жировой ткани кортизол осуществляет подобно мобилизации аминокислот из мышц. Увеличение количества свободных жирных кислот в плазме повышает их использование для энергетических целей. Возможно, что кортизол оказывает прямое влияние на окисление жирных кислот в клетках.

Механизм мобилизации жирных кислот кортизолом не вполне понятен. Какая-то часть эффектов опосредована снижением поступления глюкозы в жировые клетки. Уже говорилось, что α -глицерофосфат (один из дериватов глюкозы) необходим для поступления и сохранения триглицеридов в клетках, и его отсутствие в адипоцитах ведет к высвобождению жирных кислот.

Увеличение мобилизации жиров кортизолом наряду с повышением окисления жирных кислот в клетках обеспечивает сдвиг метаболических процессов в сторону использования жирных кислот вместо глюкозы в качестве источника энергии при голодании и других стрессовых ситуациях. Этому механизму для запуска необходимо несколько часов. Он не такой быстрый и не такой мощный, как эффект сдвига, вызванного снижением инсулина (см. главу 79). Тем не менее увеличение использования жирных кислот в качестве источника энергии является важным моментом в долговременном сохранении глюкозы и гликогена в организме.

Избыток кортизола вызывает ожирение. Несмотря на то что кортизол способствует умеренно выраженной мобилизации жирных кислот из жировой ткани, у многих людей с гиперпродукцией кортизола развивается своеобразный тип ожирения с избыточным отложением жира в шейно-воротниковой зоне, создающим впечатление бычьего тора, и на лице (лунообразное лицо). Причины такого типа ожирения неизвестны, предполагается, что это результат мощной стимуляции потребления пищи, когда жиры в некоторых тканях образуются быстрее, чем мобилизуются или окисляются.

РОЛЬ КОРТИЗОЛА В ПРОТИВОДЕЙСТВИИ СТРЕССАМ И ВОСПАЛЕНИЮ

Любой стресс вызывает незамедлительное и заметное увеличение продукции АКГТ передней долей гипофиза, приводящее в течение нескольких минут к резкому повышению секреции кортизола корой надпочечников. На **рис. 78–6** показано, что у крысы после перелома костей обеих задних конечностей концентрация кортикостероидов возрастает в 6 раз в течение 4–20 мин.

Виды стресса, приводящие к увеличению высвобождения кортизола у животных:

1. Травма.
2. Инфекция.
3. Резкое повышение или понижение температуры окружающей среды.
4. Введение норадреналина или других симпатомиметических препаратов.
5. Хирургические вмешательства.
6. Введение некротоксинов под кожу.
7. Фиксация, приводящая к обездвиживанию.

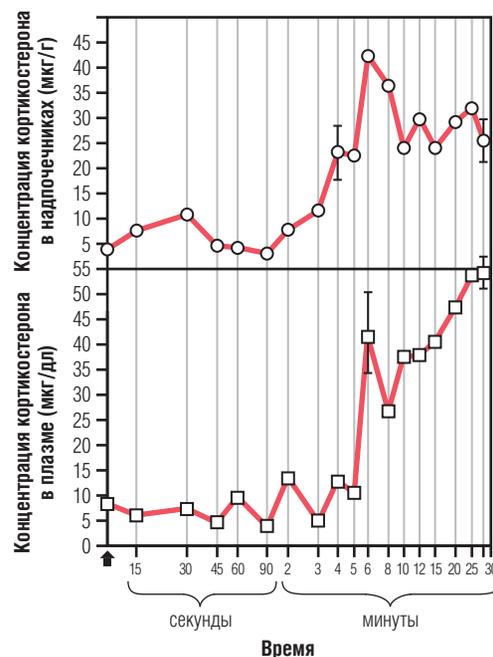


Рис. 78–6

Быстрая реакция коры надпочечников крысы на стресс, вызванный переломом большой и малой берцовых костей в момент, отмеченный стрелкой (у крысы вместо кортизола секретируется кортикостерон)

8. Тяжелые заболевания.

О резком увеличении секреции кортизола в стрессовых ситуациях известно, но мы не знаем, какое это имеет значение для организма. Возможно, глюкокортикоиды способствуют быстрой мобилизации аминокислот и жиров из клеток, немедленно обеспечивая необходимый уровень для энергетических процессов и синтеза других нужных организму компонентов, включая глюкозу. Действительно, повреждение тканей, моментально опустошающее запасы белка,ставляет аминокислоты для синтеза новых белков, необходимых главным образом для жизни клеток. Кроме того, аминокислоты, возможно, используются для синтеза других внутриклеточных веществ, например пуринов, пиримидинов и фосфокреатина, необходимых для поддержания жизни клеток и их репродукции. Однако это только предположения. Доказано лишь то, что кортизол не мобилизует основные функциональные белки клеток, например сократительные белки мышц и белки нервной ткани, пока все другие белки не высвобождены. Такое предпочтительное использование лабильных белков под влиянием кортизола обеспечивает потребности клеток в аминокислотах для синтеза более важных веществ.

Противовоспалительный эффект высоких концентраций кортизола

Если ткани травмированы, инфицированы или повреждены каким-либо другим способом, они

почти всегда воспаляются. В некоторых случаях, например при ревматоидном артрите, воспаление даже более травматично, чем сама болезнь. Введение большого количества кортизола может блокировать или предупредить развитие воспаления. Прежде чем рассмотреть противовоспалительные эффекты кортизола, вернемся к основным этапам воспаления (см. главу 34).

Существует 5 основных этапов воспаления: (1) выделение из поврежденных тканей гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов, простагландинов и лейкотриенов, активирующих процесс воспаления; (2) увеличение кровотока через очаг воспаления, обусловленное некоторыми высвобождаемыми из тканей веществами; этот эффект называют *эритемой*; (3) выход большого количества плазмы из капилляров в поврежденной области из-за увеличения проницаемости капилляров, что ведет к формированию *плотного отека*; (4) инфильтрация этой области лейкоцитами; (5) прорастание через несколько дней или недель фиброзной ткани, помогающее процессу заживления.

В случае продукции или введения большого количества глюкокортикоидов возможны 2 *противовоспалительные реакции*: (1) блокада ранних этапов воспаления (до развития выраженного воспаления); (2) быстрое ограничение уже начавшегося воспаления и повышение скорости заживления.

Кортизол предупреждает развитие воспаления посредством стабилизации мембран лизосом и другими способами. Кортизол препятствует воспалению следующим образом.

1. *Стабилизирует мембраны лизосом.* Это одно из наиболее важных противовоспалительных влияний, поскольку в этом случае повреждение мембран лизосом существенно затрудняется. Благодаря этому большинство протеолитических ферментов, которые высвобождаются поврежденными тканями и вызывают воспаление, остаются в лизосомах либо выходят, но в чрезвычайно малых количествах.
2. *Снижает проницаемость капилляров,* повышение которой, возможно, является вторичным эффектом высвобождения протеолитических ферментов. Снижение проницаемости капилляров предупреждает выход плазмы в ткани.
3. *Снижает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и фагоцитоз поврежденных клеток.* Данный эффект, возможно, связан со снижением образования простагландинов и лейкотриенов, которые способствуют вазодилатации, повышают проницаемость капилляров и подвижность лейкоцитов.
4. *Подавляет иммунную систему путем значительного снижения образования лейкоцитов,*

особенно Т-клеток. Уменьшение количества Т-клеток и антител в очаге воспаления снижает тканевую воспалительную реакцию.

5. *Снижает лихорадку,* главным образом подавляя высвобождение из лейкоцитов интерлейкина 1, являющегося одним из главных активаторов центра терморегуляции гипоталамуса. Снижение температуры приводит к уменьшению вазодилатации.

Таким образом, кортизол подавляет практически все аспекты воспалительного ответа. Не ясно, какие эффекты являются результатом стабилизации лизосомальных и клеточных мембран, а какие — результатом угнетения продукции простагландинов и лейкотриенов, синтезируемых из арахидоновой кислоты мембран поврежденных клеток.

Кортизол приводит к разрешению воспаления. Даже если очаг воспаления сформировался, кортизол может снизить воспаление в течение нескольких часов или дней. Быстрый эффект связан с блокадой большинства факторов воспаления. Кроме того, повышается также скорость заживления. Возможно, это результат действия все тех же, в большинстве своем не выявленных, факторов, которые позволяют организму противостоять разнообразным физическим стрессорам.

Предположительно это может быть результатом: (1) мобилизации аминокислот и использования их для восстановления поврежденных тканей; (2) активации глюконеогенеза, обеспечивающего основные метаболические процессы глюкозой; (3) увеличения количества жирных кислот, необходимых для энергообеспечения клеток; (4) эффектов кортизола, инактивирующего и устраняющего продукты воспаления.

Независимо от того, каким механизмом обеспечивается противовоспалительный эффект кортизола, он играет главную роль в борьбе с разными заболеваниями, в частности с ревматоидным артритом и острым гломерулонефритом. Данные заболевания характеризуются тяжелым местным воспалением, их повреждающее действие обусловлено в основном воспалением как таковым. Если больным назначить кортизол или другие глюкокортикоиды, почти наверняка проявления воспаления пойдут на убыль в течение суток. И даже если кортизол не влияет на главную причину заболевания, а только предупреждает повреждающий эффект воспалительного ответа, это может спасти жизнь человека.

Другие эффекты кортизола

Кортизол блокирует воспалительные компоненты аллергических реакций. Кортизол не блокирует взаимодействие антигена и антитела, лежащее в основе аллергической реакции. Сохраняются и вторичные проявления аллергии, но, в связи с тем что воспалительные компоненты, ответственные за

многие серьезные, а иногда и летальные исходы аллергических реакций, ослабляются кортизолом, введение его и опосредованное им уменьшение проявлений воспаления наряду со снижением высвобождения продуктов воспаления может быть спасительным. Например, кортизол предотвращает анафилактический шок (см. главу 35).

Влияние на клетки крови и иммунитет при инфекционных заболеваниях. Кортизол снижает количество эозинофилов и лимфоцитов в крови. Этот эффект проявляется уже через несколько минут после введения кортизола и становится очевидным через несколько часов. Указание на эозинопению и лимфоцитопению может быть важным диагностическим признаком гиперпродукции кортизола надпочечниками. Введение большой дозы кортизола вызывает атрофию лимфоидной ткани повсеместно, что в итоге уменьшает выход Т-клеток и антител из лимфоидной ткани. В результате снижается иммунитет по отношению практически ко всем чужеродным агентам. Иногда это может привести к молниеносному развитию инфекционного процесса и смерти от болезни, которая в обычных условиях не фатальна. Однако способность кортизола и других глюкокортикоидов подавлять иммунную систему делает их чрезвычайно полезными препаратами для предотвращения отторжения трансплантатов сердца, почек и других органов. Кортизол повышает образование эритроцитов, однако механизм такого влияния не ясен. Избыточной продукции кортизола надпочечниками сопутствует полицитемия. И напротив, прекращение секреции кортизола приводит к развитию анемии.

Клеточный механизм действия кортизола

Кортизол осуществляет свое влияние, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами клеток-мишеней. Поскольку кортизол растворим в липидах, он легко диффундирует через клеточную мембрану и связывается с белковым рецептором в цитоплазме. Затем гормон-рецепторный комплекс взаимодействует со специфическим регулятором считывания последовательности ДНК, который называют *глюкокортикоид-реактивным элементом*, индуцирующим либо репрессирующим транскрипцию гена. Для соответствующего взаимодействия гормон-рецепторного комплекса и глюкокортикоид-реактивного элемента необходимы и другие белки, названные *факторами транскрипции*.

Глюкокортикоиды стимулируют или тормозят транскрипцию многих генов, изменяя синтез матричной РНК для белков, чем и опосредуется многообразие их физиологических эффектов. В силу этого метаболические влияния кортизола реализуются не мгновенно, а требуют 45–60 мин для синтеза белка и несколько часов или дней для своего полного развития. Справедливо предположение, что глюкокортикоиды, особенно в высокой концентрации, могут действовать не только на уровне генома, но и быстро вмешиваться в процессы ионного транспорта на уровне мембран, чем объясняется быстрый терапевтический эффект глюкокортикоидов.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫМ ГОРМОНОМ

Адренокортикотропный гормон стимулирует продукцию кортизола. В отличие от секреции альдостерона, контролируемой ионами калия и ангиотензином II, секреция кортизола регулируется главным образом АКТГ — гормоном передней доли гипофиза. Этот гормон, также называемый *кортикотропином* и *адренокортикотропином*, может стимулировать и секрецию андрогенов корой надпочечников.

Химическая структура адренокортикотропного гормона. АКТГ был выделен в чистом виде из передней доли гипофиза. АКТГ — крупный полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Менее крупный полипептид, являющийся продуктом гидролиза АКТГ, включает 24 аминокислотных остатка и обладает всеми эффектами АКТГ.

Секреция адренокортикотропного гормона регулируется кортикотропин-релизинг-гормоном гипоталамуса. Подобно тому как секрецию прочих гормонов гипофиза контролируют релизинг-гормоны гипоталамуса, кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ) контролирует продукцию АКТГ. КРГ секретруется в первичное капиллярное сплетение портальной системы гипофиза в срединном возвышении гипоталамуса, а затем переносится в переднюю долю гипофиза, где индуцирует продукцию АКТГ. КРГ — это полипептид, состоящий из 41 аминокислоты. Тела нейронов, продуцирующих КРГ, расположены главным образом в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Это ядро имеет многочисленные связи с лимбической системой и стволом мозга.

При отсутствии КРГ передняя доля гипофиза продуцирует ничтожно малое количество АКТГ. Напротив, большинство факторов, повышающих продукцию АКТГ, инициируют ее посредством сигнала из базальных отделов мозга, включая гипоталамус, и затем передают сигнал с помощью КРГ передней доле гипофиза.

Адренокортикотропный гормон побуждает клетки коры надпочечников продуцировать кортикостероиды благодаря увеличению циклического аденозинмонофосфата. Главным влиянием АКТГ применительно к клеткам коры надпочечников является активация *аденилатциклазы* в мембранах клеток. Это приводит к образованию цАМФ в цитоплазме, достигающего своего максимума в течение 3 мин. цАМФ активирует внутриклеточные ферменты, что и приводит к образованию кортикостероидов. Это еще один пример, когда цАМФ является *вторичным посредником* в клетке.

Наиболее важным этапом в стимулированном АКТГ процессе синтеза кортикостероидов является активация фермента *протеинкиназы А*, приводящая к *начальному превращению холестерина*

в прегненолон. Это превращение является лимитирующим скоростью этапом в синтезе кортикостероидов, чем и объясняется необходимость присутствия АКТГ для синтеза этих гормонов. Долговременная стимуляция коры надпочечников посредством АКТГ не только активирует секреторные процессы, но и приводит к гипертрофии и пролиферации клеток коры надпочечников, главным образом пучковой и сетчатой зон, продуцирующих кортизол и андрогены.

Физиологический стресс увеличивает уровень АКТГ и секрецию кортикостероидов. Как указывалось ранее, все виды физического и психоэмоционального стресса через несколько минут от начала могут привести к чрезвычайному увеличению секреции АКТГ и, соответственно, кортизола иногда в 20 раз. Такой быстрый и мощный секреторный ответ после травмы показан на **рис. 78–6**. Болевые стимулы, вызванные физическим стрессом, передают сигналы через ствол мозга наверх, главным образом в срединное возвышение гипоталамуса, как показано на **рис. 78–7**. Образующийся КРГ направляется в гипоталамо-гипофизарную портальную систему, и через нескольких минут в крови появляется большое количество кортизола.

В случае психоэмоционального стресса также быстро увеличивается продукция АКТГ. Пред-

полагают, что это является результатом повышения активности лимбической системы, особенно в области амигдалы и гиппокампа. Обе структуры затем передают сигналы заднемедиальному отделу гипоталамуса.

Тормозные влияния кортизола на гипоталамус и переднюю долю гипофиза, ведущие к снижению продукции аденокортикотропного гормона. Кортизол с помощью механизма отрицательной обратной связи непосредственно действует на: (1) гипоталамус, снижая образование КРГ; (2) переднюю долю гипофиза, снижая образование АКТГ. Когда концентрация кортизола в плазме становится слишком высокой, механизм обратной связи автоматически снижает продукцию АКТГ для обеспечения нормального уровня кортизола в плазме.

Кратко о системе управления продукцией кортизола

На **рис. 78–7** показана система, управляющая продукцией кортизола. Пусковым моментом является возбуждение гипоталамуса разными видами стресса. Стрессорные стимулы активируют систему, что в итоге приводит к быстрому выделению кортизола. Кортизол, в свою очередь, инициирует серию метаболических эффектов, направленных на уменьшение повреждающего действия стрессовой ситуации. Существует непосредственная обратная связь между кортизолом и гипоталамусом, как и между кортизолом и передней долей гипофиза, снижающая концентрацию кортизола в плазме в периоды, когда организм не подвергается воздействию стресса.

Решающая роль в регуляции уровня выделения кортизола принадлежит стрессорным стимулам. Они всегда могут прервать тормозные влияния самого кортизола, в то же время могут вызвать многократное увеличение его продукции на протяжении суток (**рис. 78–8**) или пролонгировать секрецию в случае хронического стресса.

Циркадианные ритмы секреции глюкокортикостероидов.

Скорость секреции КРГ, АКТГ и кортизола высокая утром и снижается к вечеру (см. **рис. 78–8**); уровень кортизола в крови варьирует от около 20 до 5 мкг/дл. Это является результатом суточных циклических изменений активности гипоталамуса, приводящих к изменению продукции кортизола. Если человек меняет ритм сна и бодрствования, цикл изменяется соответственно, поэтому измерять уровень кортизола нужно, когда манипуляция совпадает с периодом максимальной его представленности в крови.

Синтез и секреция АКТГ одновременно с меланоцитостимулирующим гормоном, липотропином и эндорфином

Одновременно с секрецией АКТГ передняя доля гипофиза высвобождает гормоны, имеющие химически сходную структуру. Объясняется это

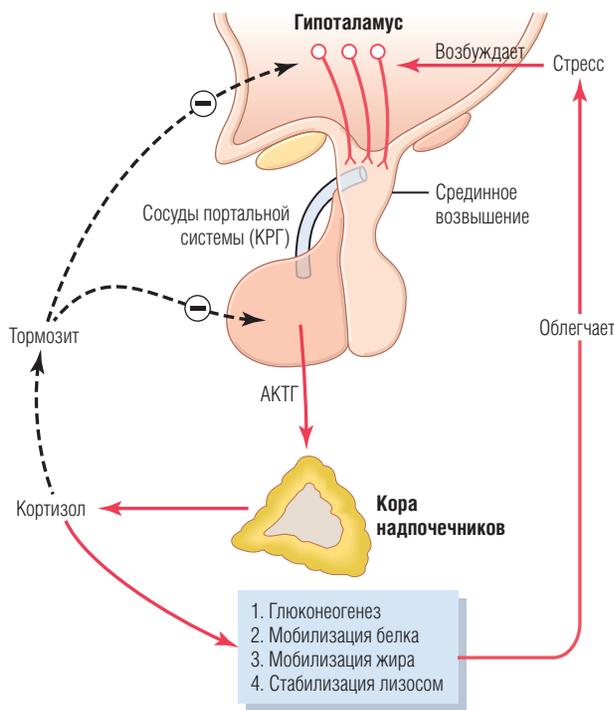


Рис. 78–7

Механизм регуляции секреции глюкокортикоидов. АКТГ — аденокортикотропный гормон; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон

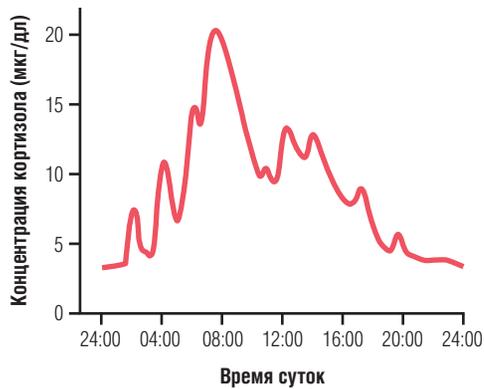


Рис. 78–8

Типичные изменения концентрации кортизола в течение суток. Обратите внимание на пик секреции гормона утром

тем, что ген, ответственный за образование АКТГ, на первых этапах синтеза АКТГ образует белок-препрогормон, называемый *проопиомеланокортином* (РОМС), который является предшественником АКТГ и некоторых других пептидов, в т.ч. *меланоцитостимулирующего гормона* (MSH), β -*липотропина*, β -*эндорфина* (рис. 78–9). В нормальном состоянии продукция большинства из этих гормонов не достигает достаточной величины для оказания заметного влияния на организм, однако если уровень секреции АКТГ высок, то высока и скорость секреции других дериватов РОМС, как, например, при болезни Аддисона.

Ген РОМС активно транскрибируется в различных клетках, в т.ч. в кортикотропах передней доли гипофиза, РОМС-нейронах в аркуатных ядрах гипоталамуса, клетках дермы и лимфоид-

ной ткани. Во всех этих клетках РОМС изменяется, давая начало нескольким пептидам меньших размеров. Образование определенного вида дериватов РОМС в специфических клетках зависит от присутствующих в них ферментов.

Кортикотропы гипофиза экспрессируют *прогормонконвертазу 1*, в результате в кортикотропах образуются N-терминальный белок, соединяющий белок, АКТГ и β -липотропин.

В гипоталамусе, где синтезируется *прогормонконвертаза 2*, образуются и другие конечные продукты: β -эндорфин и разные виды MSH (α -MSH, β -MSH, γ -MSH). Как уже обсуждалось в главе 72, α -MSH, образующийся в нейронах гипоталамуса, играет важную роль в регуляции аппетита.

В *меланоцитах*, широко представленных между эпидермисом и дермой, MSH регулирует образование черного пигмента *меланина* и представленность его в эпидермисе. Введение MSH через 8–10 сут вызывает сильное потемнение кожи, причем эффект более выражен у людей с генетически более темной кожей, чем у генетически светлокожих.

У некоторых животных между передней и задней долями гипофиза есть *промежуточная часть*, которая синтезирует особенно большое количество MSH. Его секреция контролируется гипоталамусом в соответствии со световой экспозицией, а также действием некоторых других факторов окружающей среды. Например, у арктических животных летом мех темнеет, а зимой становится практически белым.

АКТГ имеет 1/30 активности MSH, т.к. АКТГ включает аминокислотную MSH-последовательность. В связи с тем что у человека чистого MSH очень мало, а АКТГ — относительно много, вполне вероятно, что количество меланина в коже предопределяет АКТГ, а не MSH.

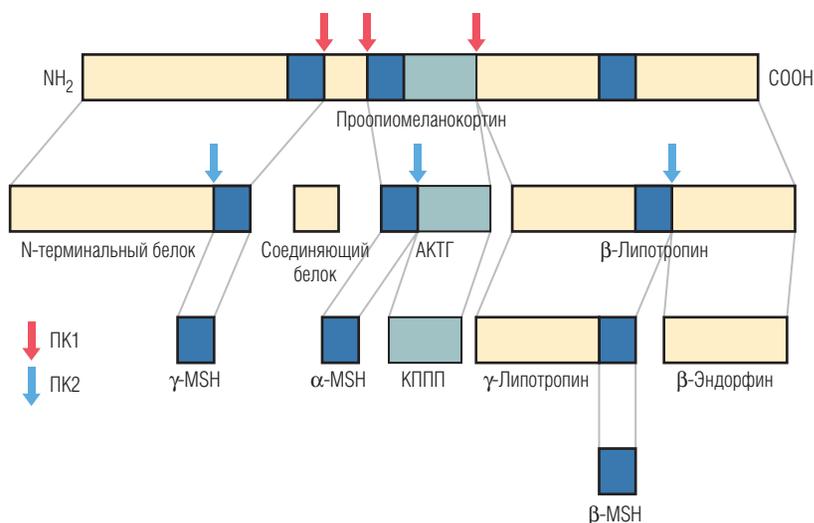


Рис. 78–9

Процессинг проопиомеланокортина прогормонконвертазой 1 (ПК1) и прогормонконвертазой 2 (ПК2). Тканеспецифическая экспрессия этих двух ферментов приводит к продукции разными тканями различных пептидов. ПК1 в передней доле гипофиза обеспечивает образование N-терминального белка, соединяющего белка, адренкортикотропного гормона (АКТГ) и β -липотропина; ПК2 в гипоталамусе ведет к продукции меланоцитостимулирующих гормонов (MSH) — α -MSH, β -MSH, γ -MSH. КППП — кортикотропиноподобный промежуточный пептид

АНДРОГЕНЫ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Умеренно активные мужские половые гормоны, называемые *андрогенами* (наиболее важный из них — *дегидроэпиандростерон*), постоянно секретируются корой надпочечников, особенно во внутриутробном периоде (см. главу 84). Кроме них кора надпочечников продуцирует в минимальных количествах женские половые гормоны — прогестерон и эстрогены.

В норме андрогены коры надпочечников оказывают на организм человека слабое влияние. Иногда преждевременное развитие мужских половых органов является результатом гиперсекреции андрогенов корой надпочечников в детстве. Эти андрогены оказывают мягкое влияние и на женский организм, причем не только в предпубертатный период, но и на протяжении всей жизни. Например, к проявлениям этих влияний можно отнести оволосение подмышечной области и лобка.

Некоторые андрогены коры надпочечников во вненадпочечниковых тканях превращаются в тестостерон — основной мужской половой гормон с наиболее выраженной активностью. Физиологические эффекты андрогенов будут обсуждены в главе 81 в связи с мужскими половыми функциями.

НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Гипоадrenalизм

Гипоадrenalизм — это недостаточная продукция кортикостероидов корой надпочечников, наиболее часто вызываемая *атрофией* или *повреждением коры надпочечников*.

Существуют *первичная* и *вторичная* недостаточность коры надпочечников.

Первичную недостаточность коры надпочечников называют *болезнью Аддисона*. В 80% случаев заболевание является результатом аутоиммунного процесса. Довольно часто гипофункция коры надпочечников возникает в результате развития туберкулезного процесса в ткани надпочечников или их деструкции злокачественной опухолью.

В ряде случаев недостаточность коры надпочечников является *вторичной*, возникая на фоне снижения функции гипофиза, который становится неспособным продуцировать достаточное количество АКТГ. Если выработка АКТГ слишком низка, снижается и продукция кортизола и альдостерона. В итоге надпочечники подвергаются вторичной атрофии из-за отсутствия стимуляции посредством АКТГ. Вторичная недостаточность коры надпочечников наблюдается значительно чаще, чем первичная.

Дефицит минералокортикоидов. Снижение секреции альдостерона корой надпочечников резко уменьшает канальцевую реабсорбцию ионов натрия в почке с последующей огромной потерей воды и ионов натрия и хлора. В результате резко уменьшается объем внеклеточной жидкости. Кроме этого, развиваются гипонатриемия, гиперкалемия и легкий ацидоз в связи с нарушениями

обмена реабсорбируемого натрия на экскретируемые калий и ионы водорода — процессов, которые должны осуществляться в норме. В связи с уменьшением объема внеклеточной жидкости уменьшаются объем плазмы крови, сердечный выброс и артериальное давление, заметно увеличивается концентрация эритроцитов, в итоге у больного развивается шок. В отсутствие терапии смерть наступает в период от 4 сут до 2 нед после прекращения продукции минералокортикоидов.

Дефицит глюкокортикоидов. Снижение продукции глюкокортикоидов делает невозможным для организма пациента с болезнью Аддисона поддержание нормальной концентрации глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи, т.к. невозможен синтез глюкозы путем глюконеогенеза. Более того, снижаются и другие метаболические функции в связи со снижением мобилизации белков и жиров. Наибольший вред организму наносит именно снижение мобилизации энергии на фоне дефицита кортизола. Даже если в организме присутствует избыток глюкозы и других питательных веществ, у больных отмечается мышечная слабость, указывающая на то, что глюкокортикоиды необходимы для обеспечения иных метаболических функций (помимо энергетического обмена).

Отсутствие адекватной продукции глюкокортикоидов делает организм пациента с болезнью Аддисона чрезвычайно восприимчивым к повреждающим влияниям различных стрессовых ситуаций, даже легкая респираторная инфекция может привести к летальному исходу.

Пигментация кожи. Другим характерным признаком болезни Аддисона является избыточное отложение меланина в слизистых и коже. Меланин распределяется неравномерно, пятнами, особенно на участках, где кожа тонкая, например слизистой губ или коже сосков.

Причиной гиперпигментации при снижении продукции кортизола может быть уменьшение торможения продукции АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Количество АКТГ может стать огромным, одновременно увеличивается и секреция MSH. АКТГ, вероятно, может вызывать сам гиперпигментацию, т.к. стимулирует продукцию меланина меланоцитами подобно MSH.

Лечение пациентов с болезнью Аддисона. Без лечения пациенты с тотальным поражением коры надпочечников умирают в течение нескольких суток или недель из-за циркуляторного шока. Если им ежедневно вводить хотя бы минимальные дозы минерало- и глюкокортикоидов, больные смогут прожить долго.

Аддисонический криз. Как уже отмечалось ранее, на фоне физического или психоэмоционального стресса секретируется огромное количество глюкокортикоидов. У пациентов с болезнью Аддисона выброса глюкокортикоидов на фоне стрессовой ситуации не происходит, поэтому при травме, заболевании, хирургическом вмешательстве и других видах стресса больному необходимо вводить высокие дозы глюкокортикоидов (десятикратные по сравнению с нормой) для предотвра-

щения летального исхода. Потребность во введении глюкокортикоидов, обусловленную тяжелой недостаточностью коры надпочечников, особенно в условиях стресса, называют *аддисоническим кризом*.

Гиперадренализм

Гиперсекреция гормонов корой надпочечников сопровождается комплексом последовательных гормональных ответов, названным *синдромом Кушинга*. Многие нарушения при этом синдроме приписывают избытку кортизола, хотя гиперпродукция андрогенов также может иметь существенное значение.

Причинами избытка кортизола могут быть: (1) аденома передней доли гипофиза, продуцирующая большое количество АКТГ, что вызывает гиперплазию надпочечников и гиперсекрецию кортизола; (2) нарушения функции гипоталамуса, приводящие к продукции большого количества КРГ, который, в свою очередь, стимулирует избыточную продукцию АКТГ; (3) эктопическая продукция АКТГ опухолями различной локализации, например абдоминальной карциномой; (4) аденома коры надпочечников.

Если синдром Кушинга возникает вследствие гиперсекреции АКТГ передней долей гипофиза, его называют *АКТГ-зависимым синдромом Кушинга*, или *болезнью Кушинга*.

Избыточная продукция АКТГ — общая причина развития синдрома Кушинга, который характеризуется высоким уровнем АКТГ и кортизола в плазме крови. Первичная гиперпродукция кортизола надпочечниками составляет 20–25% клинических случаев синдрома Кушинга и обычно сочетается со снижением уровня АКТГ в плазме крови вследствие ингибирования избытком кортизола продукции АКТГ по механизму отрицательной обратной связи.

Для дифференциальной диагностики *АКТГ-зависимого* и *АКТГ-независимого* синдрома Кушинга используют дексаметазоновый тест (вводят дексаметазон — синтетический глюкокортикоид). У пациентов с *АКТГ-зависимым синдромом Кушинга* введение низкой дозы дексаметазона обычно секретию АКТГ не подавляет. При увеличении дозы дексаметазона до очень высоких значений продукция АКТГ у большинства больных обычно полностью подавляется, что сопровождается снижением секреции кортизола. Напротив, у пациентов с *АКТГ-независимым синдромом Кушинга* уровень кортизола после введения дексаметазона не изменяется.

Несмотря на широкое применение дексаметазонового теста, его результаты иногда бывают ошибочными, поскольку некоторые АКТГ-секретирующие опухоли гипофиза в ответ на введение дексаметазона подавляют секрецию АКТГ.

Кроме этого, негипофизарные злокачественные опухоли, продуцирующие АКТГ, например некоторые карциномы легких, не способны к ответу на дексаметазон по механизму отрицательной обратной связи.

Синдром Кушинга развивается также при длительном введении с терапевтической целью боль-

ших доз глюкокортикоидов. Так, у пациентов с хроническим воспалением, например ревматоидным артритом, после длительной терапии глюкокортикоидами могут появиться некоторые клинические признаки синдрома Кушинга.

Особенностью синдрома Кушинга является мобилизация жира из нижних частей тела и отложение избытка жира на груди и в верхней области живота, что внешне создает впечатление бычьего торса. Избыточная продукция стероидов ведет также к отечности лица, а андрогенная активность некоторых гормонов — к акне и гирсутизму (избыточному росту волос на лице). Лицо становится лунообразным, как у пациентки с синдромом Кушинга до лечения (**рис. 78–10**, слева). Около 80% таких больных имеют гипертензию, по-видимому, вследствие минералокортикоидного эффекта кортизола.

Углеводный и белковый обмен при синдроме Кушинга. Избыток кортизола, который продуцируется при синдроме Кушинга, является причиной повышения уровня глюкозы в крови после еды, иногда до 200 мг/дл, что почти в 2 раза выше нормы. Это увеличение является результатом усиления глюконеогенеза и снижения использования глюкозы тканями. При синдроме Кушинга глюкокортикоиды уменьшают количество белков, за исключением белков в печени и плазме крови. Снижение белков в мышцах является причиной мышечной слабости. Снижение синтеза белков в лимфоидной ткани настолько подавляет иммунную систему, что многие пациенты с синдромом Кушинга умирают от инфекций, которые для людей с нормальной иммунной системой никогда не станут фатальными. При дефиците белка коллагеновые волокна подкожных тканей истончаются, и на коже в местах частичных надрывов тканей появляются багровые полосы (*стрии*), а резкое снижение отложения белка в костях нередко приводит к тяжелому *остеопорозу* и переломам костей.

Лечение синдрома Кушинга. Лечение заключается в удалении, если это возможно, опухоли надпочечника, что приводит к снижению продукции АКТГ. Гипертрофированный гипофиз и маленькую опухоль гипофиза, вырабатывающую большое количество АКТГ, можно удалить хирургически или с помощью облучения. Если операция невозможна, используют препараты, блокирующие стероидогенез, например *метиранон*, *кетоконазол* и *аминоглутетимид*, либо ингибиторы секреции АКТГ, в частности *антагонисты серотонина*, либо ингибиторы гамма-аминомасляной трансминазы.

Если этими способами снизить продукцию АКТГ не удастся, единственным методом остается двухстороннее частичное или тотальное удаление надпочечников с последующей заместительной терапией.

Первичный гиперальдостеронизм

В некоторых случаях небольшая опухоль клубочковой зоны может продуцировать значительное количество альдостерона. Такое состояние было названо *первичным гиперальдостеронизмом*, или *синдромом Кона*. В редких случаях гиперплазия



Рис. 78–10

Пациентка с синдромом Кушинга перед субтотальной адреналэктомией (слева) и после нее (справа) (предоставлено Leonard Posey)

коры надпочечников приводит к преобладанию секреции альдостерона над продукцией кортизола (эффект избытка альдостерона описан ранее).

Наиболее важными проявлениями первичного гиперальдостеронизма являются гипокалиемия, легкий метаболический алкалоз, небольшое увеличение объемов внеклеточной жидкости и крови, умеренное повышение концентрации натрия (как правило, не более чем на 4–6 мэкв/л) и практически всегда — гипертензия. Следует отметить эпизодические мышечные параличи, обусловленные гипокалиемией. Низкая концентрация внеклеточного калия препятствует проведению возбуждения по нервным волокнам (см. главу 5), что и вызывает временный паралич.

Одним из диагностических признаков первичного гиперальдостеронизма является снижение концентрации ренина в плазме вследствие подавления его продукции по механизму обратной связи, опосредованного избытком альдостерона или внеклеточной жидкости и повышением артериального давления, вызванным альдостероном.

Лечение первичного гиперальдостеронизма заключается в хирургическом удалении опухоли, а в случае гиперплазии — большей части надпочечников. Другой подход к терапии первичного гиперальдостеронизма может быть продиктован фармакологическим антагонизмом рецепторов альдостерона и спиронолактона или эплеренона.

Адреногенитальный синдром

Иногда опухоли коры надпочечников продуцируют избыточное количество андрогенов, что сопровождается маскулинизирующим эффектом. У женщин он проявляется вирилизующими признаками: ростом усов и бороды, оволосением



Рис. 78–11

Адреногенитальный синдром у 4-летнего ребенка (предоставлено Leonard Posey)

по мужскому типу, низким голосом, облысением (при наличии генетической предрасположенности к облысению), ростом клитора, приобретающего сходство с пенисом, увеличением количе-

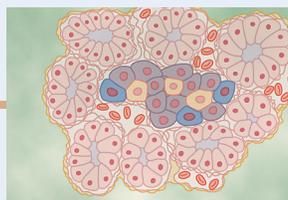
ства белков в коже и особенно в мышцах. Внешне женщина становится похожа на мужчину.

Подобные изменения происходят с мальчиками предпубертатного возраста, имеющими опухоль надпочечников. У мальчиков отмечается быстрое развитие мужских половых органов (рис. 78–11).

У взрослых мужчин вирилизирующие признаки аденогенитального синдрома маскируются тестостероном, продуцируемым яичками, поэтому взрослому мужчине нередко трудно поставить диагноз «аденогенитальный синдром». В клинической диагностике заболевания ориентируются на следующий признак: в случае аденогенитального синдрома экскреция 17-кетостероидов (производных андрогенов) с мочой может быть в 10–15 раз выше нормы.

Литература

- Baker ME, Funder JW, Kattoula SR. Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137:57, 2013.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454, 2008.
- Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 360:2328, 2009.
- Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3121, 2009.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev* 93:1139, 2013.
- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 383:2152, 2014.
- Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 98:425, 2013.
- Fuller PJ. Adrenal diagnostics: an endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism. *Clin Biochem Rev* 34:111, 2013.
- Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 46:1227, 2005.
- Funder JW. Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* 147:5564, 2006.
- Funder JW. The genetic basis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 14:120, 2012.
- Gomez-Sanchez CE, Oki K. Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? *Endocrinology* 155:47, 2014.
- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." *Hypertension* 6:1183, 1984.
- Hammes SR, Levin ER. Minireview: recent advances in extranuclear steroid receptor actions. *Endocrinology* 152:4489, 2011.
- Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol* 9:265, 2013.
- Pimenta E, Wolley M, Stowasser M. Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. *Endocrinology* 153:5137, 2012.
- Prague JK, May S, Whitelaw BC. Cushing's syndrome. *BMJ* 346:f945, 2013.
- Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 349:776, 2003.
- Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med* 13:171, 2012.
- Vinson GP. The adrenal cortex and life. *Mol Cell Endocrinol* 300:2, 2009.
- Wendler A, Albrecht C, Wehling M. Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. *Steroids* 77:1002, 2012.



Инсулин, глюкагон и сахарный диабет

Поджелудочная железа помимо пищеварительной функции выполняет еще продуцирующую функцию, а именно секретирует различные гормоны: *инсулин* и *глюкагон*, играющие решающую роль в регуляции обмена глюкозы, жиров и белков, а также *амилин*, *соматостатин* и *панкреатический полипептид*, функция которых в регуляции метаболизма не столь существенна.

В этой главе мы обсудим физиологическую роль инсулина и глюкагона и патофизиологию болезней, особенно *сахарного диабета*, вызванных нарушениями секреции или активности данных гормонов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа состоит из двух типов ткани (**рис. 79–1**): (1) *ацинусов*, секретирующих пищеварительные соки в двенадцатиперстную кишку; (2) *островков Лангерганса*, гормоны которых

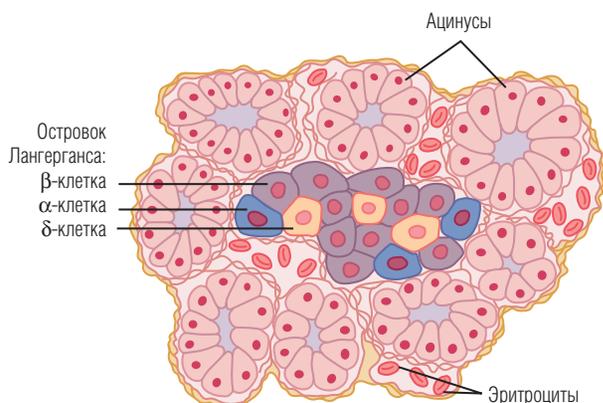


Рис. 79–1

Функциональная анатомия поджелудочной железы

(инсулин и глюкагон) поступают непосредственно в кровь. Секреторные функции поджелудочной железы подробно обсуждены в **главе 65**.

В поджелудочной железе человека есть от 1 до 2 млн островков Лангерганса, сосредоточенных вокруг мелких капилляров, куда клетки островков Лангерганса секретируют свои гормоны. Каждый островок Лангерганса имеет размер приблизительно 0,3 мм.

Островковый аппарат состоит из трех основных типов клеток: α-клеток, β-клеток и δ-клеток, которые различаются по морфологическим характеристикам, а также по разному окрашиванию при гистологическом исследовании.

β-Клетки, составляющие почти 60% клеток островков Лангерганса, продуцируют *инсулин* и *амилин*, но функция амилина не вполне понятна. α-Клетки (около 25% клеток островков Лангерганса) вырабатывают *глюкагон*, а δ-клетки (10% клеток островков Лангерганса) продуцируют *соматостатин*. Помимо основных типов клеток, в островковом аппарате есть PP-клетки, которые малочисленны и секретируют гормон с другими функциями, называемый *панкреатическим полипептидом*.

Тесное взаимодействие всех клеток островков Лангерганса создает между ними связи, которые позволяют осуществлять контроль секреции одного гормона другими. Например, инсулин тормозит продукцию глюкагона, амилин тормозит секрецию инсулина, а соматостатин — секрецию как инсулина, так и глюкагона.

ИНСУЛИН И ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Впервые инсулин был выделен в 1922 г. Ф. Бантингом и Ч. Бестом из поджелудочной железы пациентов с сахарным диабетом, что буквально изменило их судьбу. Это открытие означало возвращение больных сахарным диабетом к практически нормальной жизни.

Исторически сложилось так, что слово *инсулин* ассоциируется с термином *сахар крови*. Это вполне справедливо, поскольку инсулин влияет на метаболизм углеводов. Однако сопутствующие сахарному диабету нарушения обмена липидов, приводящие к ацидозу и атеросклерозу, могут быть важной составляющей патогенеза сахарного диабета, ведущей к смерти больных. В случае длительного анамнеза сахарного диабета у организма существенно снижена способность синтезировать белки, что приводит к изнашиванию тканей и многочисленным функциональным нарушениям в клетках. Таким образом, инсулин влияет на обмен белков и жиров не меньше, чем на обмен углеводов.

ИНСУЛИН И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ИЗОБИЛИЕ

Инсулин также ассоциируется с понятием *энергетическое изобилие*. Если в пищу употребляются богатые энергией продукты, особенно с избытком углеводов, инсулин начинает продуцироваться в большом количестве. Таким образом, инсулин играет важную роль в запасании энергии. В случае поступления в организм избыточного количества углеводов они депонируются в виде гликогена в печени и мышцах. Если углеводы уже не могут депонироваться, то под влиянием инсулина они превращаются в жиры и откладываются в жировой ткани. Инсулин оказывает прямое влияние на захват аминокислот клетками и синтез из них белка. Кроме того, инсулин тормозит распад белков, уже находящихся в клетках.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И СИНТЕЗ ИНСУЛИНА

Инсулин человека — маленькая молекула белка (молекулярная масса 5808), состоящая из двух аминокислотных цепочек (**рис. 79–2**), соединенных между собой дисульфидными связями. Если эти связи разрушить, разъединив таким образом аминокислотные цепочки, инсулин утратит свою активность.

Инсулин синтезируется в β -клетках островков Лангерганса обычным механизмом синтеза белка (см. главу 3). Трансляция инсулина начинается на рибосомах, связанных с эндоплазматическим ретикуломом, с образования препроинсулина. Препроинсулин имеет молекулярную массу 11 500 и расщепляется в эндоплазматическом ретикулуме до *проинсулина* с молекулярной массой около 9000, включающего три пептидные цепочки — А, В и С. Затем большая часть проинсулина расщепляется в аппарате Гольджи с образованием *инсулина*, который состоит из А-

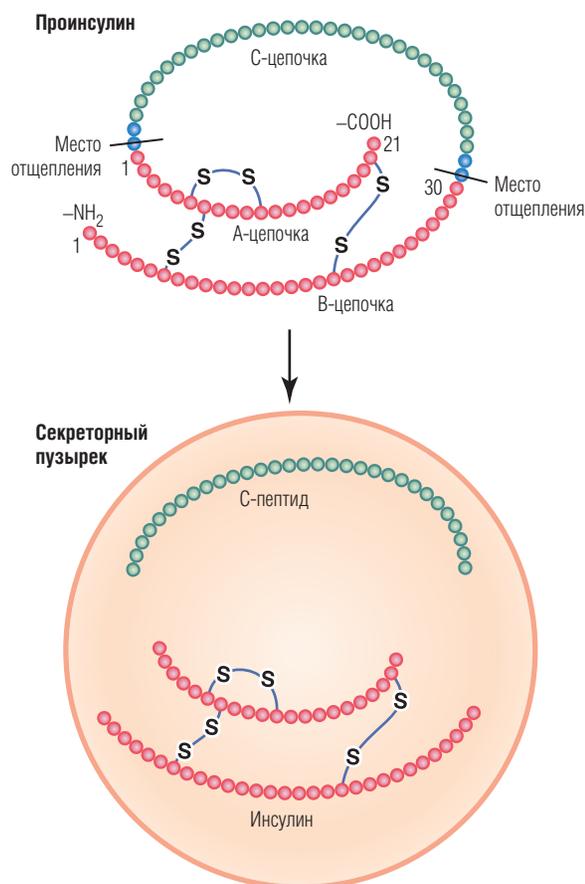


Рис. 79–2

Схематическое изображение молекулы проинсулина человека. Проинсулин расщепляется в аппарате Гольджи панкреатической β -клетки с образованием С-пептида и инсулина, состоящего из А- и В-цепочек, которые соединены дисульфидными связями. С-пептид и инсулин «упаковываются» в секроторные пузырьки и секретируются в эквимольных количествах наряду с небольшим количеством проинсулина

и В-цепочек, объединенных посредством дисульфидных связей, и пептидной цепочки, названной *С-пептидом* (связующим пептидом).

Инсулин и С-пептид секретируются в эквимольных количествах и «упаковываются» в секроторные пузырьки, содержащие также 5–10% проинсулина.

Проинсулин и С-пептид практически не имеют инсулиновой активности, но С-пептид может связываться с мембранными структурами, прежде всего с G-белок-связанными рецепторами, что активирует два фермента — натрий-калиевую АТФазу и эндотелиальную NO-синтазу. Оба фермента выполняют разнообразные физиологические функции. Роль С-пептида в регуляции активности этих ферментов еще полностью не установлена.

Количество С-пептида у больных сахарным диабетом, которые получают терапию инсули-

ном, можно измерить радиоиммунологическим методом, чтобы определить, сколько собственного инсулина продуцирует их организм. Пациенты с сахарным диабетом I типа, у которых инсулин не синтезируется, обычно имеют резко сниженный уровень С-пептида.

В крови почти весь инсулин циркулирует в несвязанной форме, период его полувыведения составляет всего около 6 мин, поэтому плазма практически полностью освобождается от инсулина за 10–15 мин. Оставшаяся не связанной с рецепторами клеток-мишеней часть инсулина разрушается главным образом в печени ферментом *инсулиназой*. В меньшей степени инсулин разрушается в почках и мышцах, и совсем небольшая часть инсулина разрушается в других тканях. Такое быстрое очищение плазмы от инсулина очень важно, т.к. иногда быстрое прекращение регуляторных влияний инсулина не менее существенно, чем их инициация.

ОТВЕТЫ КЛЕТОК В РЕЗУЛЬТАТЕ АКТИВАЦИИ ИНСУЛИНОМ РЕЦЕПТОРОВ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ

Инсулин с целью воздействия на клетку-мишень прежде всего связывается и активирует рецептор (белок с молекулярной массой около 300 000), расположенный на мембране клеток (рис. 79–3). Активация рецептора сопровождается реакциями в определенной последовательности.

Инсулиновый рецептор состоит из 4 субъединиц, которые связаны дисульфидными связями: две α -субъединицы находятся практически снаружи мембраны, а две β -субъединицы прободают мембрану и продолжают в цитоплазму.

Инсулин взаимодействует с α -субъединицами вне клетки, и благодаря дисульфидным связям β -субъединицы, которые выступают внутрь клетки, аутофосфорилируются. Таким образом, инсулиновый рецептор является фермент-связанным рецептором (см. главу 75).

Аутофосфорилирование β -субъединиц приводит к активации локальной тирозинкиназы, которая в итоге вызывает фосфорилирование других ферментов внутри клетки, включая группу, названную субстратами инсулинового рецептора (СИР). В разных клетках есть различные типы СИР, например СИР1, СИР2, СИР3. При этом активируются одни ферменты с одновременной инактивацией других.

Таким образом, инсулин управляет внутриклеточными метаболическими процессами, вызывая нужные реакции для обмена белков, жиров и углеводов. Окончательными эффектами инсулина являются следующие.

1. Через несколько секунд после взаимодействия инсулина с рецептором в 80% клеток заметно повышается поглощение глюкозы, особенно

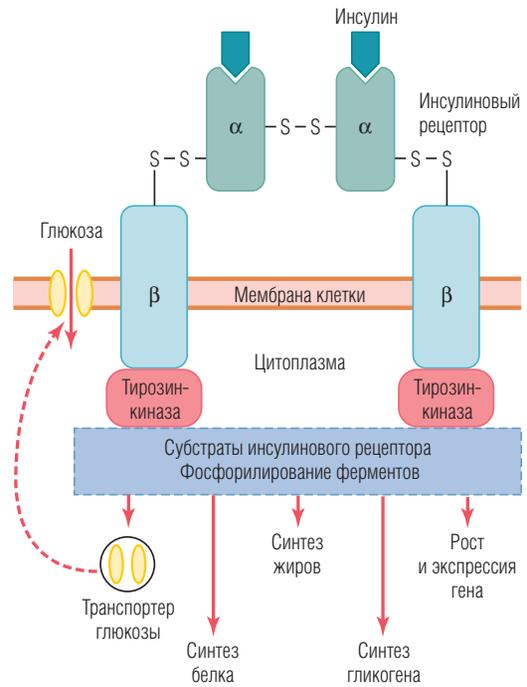


Рис. 79–3

Схема инсулинового рецептора. Инсулин связывается с α -субъединицей, что вызывает аутофосфорилирование β -субъединицы. Это, в свою очередь, индуцирует активность тирозинкиназы. Рецептор с тирозинкиназной активностью запускает каскад реакций фосфорилирования в клетке, что увеличивает или снижает активность ферментов, включая субстраты инсулинового рецептора, которыми опосредованы влияния инсулина на метаболизм углеводов, жиров и белков. Например, транспортеры глюкозы двигаются к мембране клетки, облегчая поступление глюкозы в клетку.

в мышечных клетках и адипоцитах. Однако этого не происходит в *большинстве нейронов мозга*. Поступившая в клетки глюкоза фосфорилируется и становится субстратом на всех обычных этапах обмена углеводов. Увеличение транспорта глюкозы в клетку предположительно происходит в результате перемещения множества внутриклеточных секреторных пузырьков к мембране клетки. Эти пузырьки несут белки, обеспечивающие транспорт глюкозы; взаимодействуя с мембраной клетки, они облегчают поступление глюкозы в клетку. Если инсулин уже недоступен, секреторные пузырьки отделяются от мембраны в течение 3–5 мин и возвращаются внутрь клетки, сохраняя способность к использованию вновь по мере необходимости.

2. Мембрана становится более проницаемой для многих аминокислот, ионов калия (K^+) и фосфата, в результате увеличивается транспорт этих веществ в клетку.
3. Медленные эффекты наблюдаются уже через 10–15 мин и заключаются в изменении уровня активности большинства внутриклеточных метаболических ферментов главным образом

вследствие изменения процесса фосфорилирования ферментов.

4. Более медленные процессы продолжают в течение нескольких часов и дней. Они являются результатом изменения скорости трансляции на рибосомах и приводят к образованию новых белков. Самые медленные эффекты опосредованы изменением скорости транскрипции ДНК в ядре клетки. Таким способом инсулин формирует многие ферментативные механизмы клеток для выполнения соответствующих метаболических задач.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Сразу после потребления пищи, богатой углеводами, глюкоза, всасываясь в кровь, стимулирует секрецию инсулина. Инсулин повышает поступление, депонирование и использование глюкозы почти всеми тканями организма, особенно мышцами, жировой тканью и печенью.

Повышение поступления и метаболизм глюкозы в мышцах

На протяжении большей части суток мышечная ткань обеспечивает свои энергетические потребности не столько глюкозой, сколько жирными кислотами. Это объясняется тем, что мембрана *мышечной клетки в покое* обладает низкой проницаемостью для глюкозы, за исключением случаев, опосредованных стимулирующими влияниями инсулина. В промежутках между приемами пищи количество секретируемого инсулина слишком мало, чтобы обеспечить поступление значительного количества глюкозы в клетки.

Однако существует два фактора, при которых мышцы потребляют большое количество глюкозы. Первый — умеренные и тяжелые физические нагрузки. В этом случае для потребления глюкозы не нужно большого количества инсулина, т.к. мышечные сокращения обеспечивают перемещение *транспортёра глюкозы GLUT4* из внутриклеточного депо, где он хранится, в мембрану клетки, что облегчает диффузию глюкозы в клетку. Второй — прием пищи. В течение нескольких часов после еды концентрация глюкозы в крови высока и поджелудочная железа секретирует большое количество инсулина. Высокая концентрация инсулина обеспечивает быстрый транспорт глюкозы в мышечные клетки, что приводит к преимущественному использованию этими клетками глюкозы, а не жирных кислот.

Запасание гликогена в мышцах. Если мышцы после приема пищи не работают, а глюкоза в большом количестве еще поступает в клетки и не используется, она запасается преимущественно в виде

гликогена (предельная концентрация гликогена в мышцах составляет 2–3%). В дальнейшем он может использоваться мышцами для получения энергии.

Депонированный гликоген особенно важен в короткие периоды экстремальных потребностей мышц в энергии. Даже в отсутствие кислорода он способен в течение нескольких минут обеспечить энергией организм благодаря расщеплению гликогена до молочной кислоты.

Облегчение транспорта глюкозы через мембраны мышечных клеток под влиянием инсулина

На **рис. 79–4** нижняя линия отражает концентрацию свободной глюкозы внутри клетки. Уровень свободной глюкозы остается почти равным нулю несмотря на то, что концентрация глюкозы во внеклеточной жидкости достигает 750 мг/дл. Верхняя линия отражает, что после поступления инсулина внутриклеточная концентрация глюкозы достигает 400 мг/дл. Таким образом, инсулин может повысить скорость транспорта глюкозы в мышечные клетки, находящиеся в состоянии покоя, почти в 15 раз.

Обеспечение поступления, депонирования и использования глюкозы в печени

Одним из наиболее важных влияний инсулина является депонирование в печени в виде гликогена всасываемой после приема пищи глюкозы. В промежутках между приемами пищи, когда питательные вещества не поступают, концентрация глюкозы в крови начинает снижаться. Одновременно снижается и секреция инсулина. Гликоген в печени начинает распадаться до глюкозы, которая высвобождается в кровь, препятствуя падению концентрации глюкозы до слишком низкого уровня.



Рис. 79–4

Влияние инсулина на повышение концентрации глюкозы внутри клеток. Заметьте, что при отсутствии инсулина (контроль) внутриклеточная концентрация глюкозы остается близкой к нулю, несмотря на ее высокую концентрацию вне клетки [Eisenstein AB. The Biochemical Aspects of Hormone Action. Boston: Little, Brown, 1964]

Механизм, с помощью которого инсулин обеспечивает поступление и депонирование глюкозы в печени, включает несколько почти одновременных этапов.

1. Инсулин *инактивирует фосфоорилазу печени* — основной фермент, способствующий распаду гликогена в печени до глюкозы. Это предупреждает распад гликогена, и он запасается в клетках печени.
2. Инсулин *увеличивает поступление глюкозы из крови в клетки печени путем усиления активности фермента глюкокиназы*, являющегося одним из ферментов, которые иницируют фосфорилирование глюкозы после ее диффузии в клетки печени. После фосфорилирования глюкоза временно остается в клетках печени, поскольку в такой форме она не может диффундировать через клеточные мембраны обратно.
3. Инсулин *повышает активность ферментов*, обеспечивающих синтез гликогена, особенно *гликогенсинтетазы*, ответственной за полимеризацию моносахаридов, из которых образуется молекула гликогена.

Значение всех этих изменений состоит в увеличении содержания гликогена в печени. В целом при увеличении синтеза гликогена содержание его в печени может составить 5–6% массы печени, что соответствует приблизительно 100 г запасенного гликогена.

Глюкоза высвобождается из печени в промежутках между приемами пищи. Если уровень глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи достигнет нижнего предела, это приведет к ряду изменений и станет причиной высвобождения глюкозы из печени в кровоток.

1. Снижение уровня глюкозы приводит к снижению секреции инсулина поджелудочной железой.
2. Отсутствие инсулина приводит к изменению направления реакций, нацеленных на создание запаса гликогена, главным образом к остановке дальнейшего синтеза гликогена в печени и предупреждению поступления глюкозы в печень из крови.
3. Отсутствие инсулина (одновременно с увеличением глюкагона, что будет рассмотрено далее) активизирует *фосфоорилазу*, расщепляющую гликоген до *глюкозофосфата*.
4. *Глюкозо-6-фосфатаза*, ингибируемая инсулином, в отсутствие его активируется, что приводит к отщеплению от глюкозы остатка фосфорной кислоты и позволяет свободной глюкозе вернуться в кровь.

Таким образом, печень забирает глюкозу из крови, когда в ней возникает избыток глюкозы в связи с приемом пищи, и возвращает в кровь, когда концентрация глюкозы снижается в про-

межутках между приемами пищи. Обычно около 60% глюкозы запасается таким способом в печени и в последующем возвращается в кровь.

Инсулин обеспечивает превращение избытка глюкозы в жирные кислоты и ингибирует глюконеогенез в печени.

Если поступление глюкозы превышает возможности запасаения ее в виде гликогена или локальных метаболических превращений в гепатоцитах, *инсулин обеспечивает превращение избытка глюкозы в жирные кислоты*. Впоследствии жирные кислоты в виде триглицеридов переводятся в липопротеины очень низкой плотности и в таком виде транспортируются кровью в жировую ткань, где депонируются в виде жира.

Инсулин также *тормозит глюконеогенез*. Это достигается снижением как количества, так и активности ферментов, *необходимых для глюконеогенеза*. Однако эти эффекты частично вызваны уменьшением высвобождения из мышц и других внепеченочных тканей аминокислот (необходимого для глюконеогенеза субстрата). Ингибирование глюконеогенеза будет обсуждаться далее в связи с влиянием инсулина на обмен белка.

Отсутствие влияния инсулина на поступление и использование глюкозы головным мозгом

Головной мозг существенно отличается от прочих тканей организма тем, что инсулин оказывает слабое влияние на поступление и использование глюкозы мозгом. Дело в том, что *мембраны большинства клеток головного мозга проницаемы для глюкозы и могут ее использовать без посредничества инсулина*.

Клетки головного мозга отличаются от других клеток еще и тем, что в норме используют только глюкозу, а другие субстраты, например жиры, используют с трудом, поэтому очень важно, чтобы уровень глюкозы в крови всегда был выше критического уровня. Это является одной из важнейших функций системы, регулирующей уровень глюкозы в крови. Если уровень глюкозы падает слишком низко (до 20–50 мг/дл), появляются симптомы *гипогликемического шока*, который характеризуется прогрессирующим повышением возбудимости мозга, что ведет к потере сознания, эпилептиформным припадкам и даже коме.

Влияние инсулина на обмен углеводов в других клетках

Инсулин увеличивает поступление глюкозы и ее использование в большинстве клеток организма (за исключением, как было отмечено, большинства клеток головного мозга) подобно тому, как это происходит в мышечной ткани. Из глюкозы, поступившей в адипоциты, образуется глицерол, входящий в состав молекулы триглицерида.

Таким непрямым путем инсулин осуществляет депонирование жира в этих клетках.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВ

Влияния инсулина на обмен жиров не такие быстрые, как влияния на обмен углеводов, однако, согласно отдаленным результатам, не менее важные. Особенно драматичное последствие длительного *отсутствия инсулина* — развитие тяжелого атеросклероза, часто ведущего к нарушению сердечной деятельности и инсультам.

В первую очередь обсудим быстрые влияния инсулина на обмен жиров.

Обеспечение синтеза и запасаения жиров

Инсулин оказывает разные влияния, направленные на запасаение жира в жировой ткани. Прежде всего, инсулин повышает использование глюкозы большинством тканей, снижая потребление ими жиров, что функционально является сберегающим жиры эффектом. Наряду с этим инсулин обеспечивает синтез жирных кислот. Такой эффект инсулина особенно показателен в случае избыточного потребления углеводов, когда они не могут расходоваться на энергетические нужды и становятся субстратом для синтеза жиров. Этот синтез практически полностью осуществляется в печени, затем жирные кислоты в виде липопротеинов транспортируются в жировую ткань, где и хранятся.

Перечислим различные факторы, повышающие синтез жирных кислот в печени.

1. *Инсулин увеличивает поступление глюкозы в гепатоциты.* После того как концентрация гликогена в печени достигнет 5–6% ее массы, синтез гликогена ингибируется. Продолжающееся поступление глюкозы стимулирует использование ее для синтеза жиров. Сначала посредством гликолиза глюкоза преобразуется в пируват, а затем пируват превращается в ацетилкоэнзим А (ацетил-КоА) — субстрат, из которого синтезируются жирные кислоты.
2. *Если на энергетические нужды используется очень большое количество глюкозы,* в цикле Кребса образуется избыток ионов цитрата и изоцитрата. Эти ионы активируют *ацетил-КоА-карбоксилазу* — фермент, необходимый для карбоксилирования ацетил-КоА и образования *малонил-КоА* (первая стадия синтеза жирных кислот).
3. *Большинство жирных кислот синтезируются в печени и используются для образования триглицеридов* (именно в таком виде жиры обычно хранятся). Триглицериды в виде липопротеинов поступают из печени в кровь. Инсулин активирует в стенках капилляров жировой ткани *липопротеинлипазу*, которая вновь от-

щепляет от триглицеридов жирные кислоты, и они поступают в жировую ткань, где из них синтезируются триглицериды уже для депонирования.

Роль инсулина в депонировании жиров в жировой ткани.

Инсулин обладает двумя эффектами, необходимыми для запасаения жиров в адипоцитах.

1. *Тормозит действие гормон-чувствительной липазы.* Этот фермент вызывает гидролиз триглицеридов, уже депонированных в жировых клетках, поэтому после воздействия инсулина снижается поступление жирных кислот в кровь.
2. *Обеспечивает транспорт глюкозы через клеточные мембраны в жировые клетки практически тем же способом, что и в мышечные клетки.* Затем глюкоза используется для синтеза совсем небольшого количества жирных кислот и, что существенно важнее, для синтеза α -глицерофосфата. Из него образуется *глицерол*, который связывается с жирными кислотами. При этом образуются триглицериды, являющиеся формой депонирования жиров в жировой ткани. Таким образом, при отсутствии достаточного количества инсулина депонирование жиров даже при наличии большого количества жирных кислот, выделяемых печенью в виде липопротеинов, практически полностью блокируется.

Увеличение использования жиров для энергетических нужд при дефиците инсулина

Все виды расщепления и использование жиров для обеспечения энергетических потребностей организма в отсутствие инсулина резко усиливаются. Это наблюдается даже в условиях нормы в промежутках между приемами пищи, когда секреция инсулина минимальна, и становится экстремальным у больных сахарным диабетом на фоне отсутствия секреции инсулина.

Дефицит инсулина вызывает липолиз в жировых депо и высвобождение свободных жирных кислот.

В отсутствие инсулина его эффекты, вызывающие запасаение жира, становятся противоположными. Самым важным из них является резкая активация *гормон-чувствительной липазы* в жировых клетках. Это вызывает гидролиз депонированных триглицеридов и высвобождение больших количеств свободных жирных кислот и глицерола. Соответственно, концентрация свободных жирных кислот в плазме повышается в течение нескольких минут. Свободные жирные кислоты становятся основным субстратом, используемым для получения энергии практически всеми тканями организма, за исключением мозга.

На **рис. 79–5** показано влияние отсутствия инсулина на концентрацию глюкозы, свободных

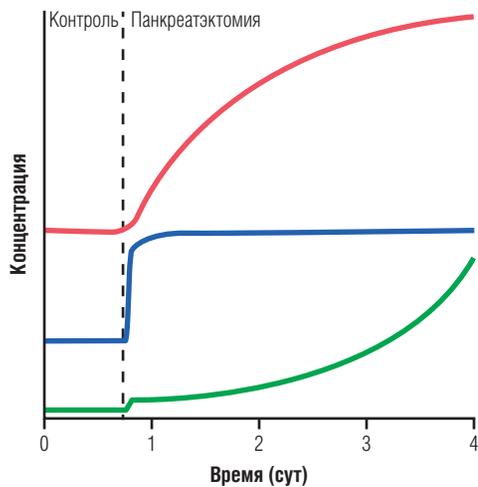


Рис. 79–5

Влияние панкреатэктомии (момент удаления поджелудочной железы обозначен пунктирной линией) на концентрацию глюкозы (красная кривая), свободных жирных кислот (синяя кривая) и ацетоуксусной кислоты (зеленая кривая) в крови (аппроксимированные кривые)

жирных кислот и ацетоуксусной кислоты в крови. Обратите внимание, что практически сразу после удаления поджелудочной железы концентрация свободных жирных кислот растет быстрее, чем концентрация глюкозы.

Дефицит инсулина увеличивает в плазме концентрацию холестерина и фосфолипидов. Избыток свободных жирных кислот в плазме, вызванный дефицитом инсулина, печень превращает в фосфолипиды и холестерол — два главных продукта метаболизма жиров. Оба данных вещества и избыток триглицеридов образуются в печени одновременно и затем высвобождаются в кровь в виде липопротеинов. Иногда количество липопротеинов в плазме увеличивается более чем в 3 раза, создавая суммарную концентрацию липидов в плазме, равную нескольким процентам вместо 0,6% в норме. Высокая концентрация липидов, особенно холестерина, приводит к развитию у пациентов с тяжелым сахарным диабетом атеросклероза.

Повышенное использование жиров в связи с дефицитом инсулина является причиной кетоза и ацидоза. Дефицит инсулина приводит к повышенному образованию в печени ацетоуксусной кислоты в результате следующих процессов. В отсутствие инсулина на фоне избытка жирных кислот в печени активируется транспортный механизм, представленный карнитином, обеспечивающий поступление жирных кислот в митохондрии. В них быстро происходит β -окисление жирных кислот и образуется чрезвычайно большое количество ацетил-КоА. Избыток ацетил-КоА объединяется и поступает в кровотока в виде ацетоуксусной

кислоты. Далее она доставляется периферическим клеткам, где вновь превращается в ацетил-КоА и используется для получения энергии обычным способом.

В то же время отсутствие инсулина снижает использование периферическими тканями ацетоуксусной кислоты. Большое количество выделяющейся из печени ацетоуксусной кислоты не метаболизируется и в течение нескольких дней приводит к значительному увеличению ее концентрации, иногда более 10 мэкв/л, что представляет собой тяжелый ацидоз.

Как объяснялось в главе 69, часть ацетоуксусной кислоты превращается в β -гидроксимасляную кислоту и ацетон. Эти два вещества и ацетоуксусную кислоту называют кетоновыми телами. Присутствие кетоновых тел в больших количествах в жидких средах организма называют кетозом. При тяжелом сахарном диабете ацетоуксусная и β -гидроксимасляная кислоты могут стать причиной тяжелого ацидоза и диабетической комы, приводящих к смерти.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН И КЛЕТочНЫЙ РОСТ

Обеспечение синтеза и запасаения белков

В течение нескольких часов после еды, когда в крови присутствует чрезвычайно большое количество питательных веществ, углеводы, жиры и белки могут накапливаться в тканях. Для этого нужен инсулин. Способ, с помощью которого инсулин обеспечивает запасаение белка, не вполне понятен, в отличие от механизмов запасаения углеводов и жиров. Приведем некоторые факты.

1. *Инсулин стимулирует поступление многих аминокислот в клетки*, но преимущественно валина, лейцина, изолейцина, тирозина и фенилаланина. Таким образом, инсулин наряду с гормоном роста обладает способностью увеличивать поступление в клетки аминокислот. Хотя, по-видимому, стимуляция поступления зависит от типа аминокислоты.
2. *Инсулин стимулирует трансляцию матричной РНК*, что приводит к образованию новых белков. Пока неизвестно, как инсулин «включает» рибосомные механизмы. В отсутствие инсулина эти структуры работу прекращают, как будто он управляет и «выключающим» механизмом.
3. *Инсулин обеспечивает долговременное увеличение скорости транскрипции определенных фрагментов генома* в клеточном ядре, что приводит к увеличению количества матричной РНК. Таким образом, инсулин направленно стимулирует синтез белка, особенно ферментов, обеспечивающих запасаение углеводов, жиров и белков.

4. Инсулин тормозит катаболизм белков, снижая скорость высвобождения аминокислот из клеток, особенно мышечных. Возможно, это является результатом способности инсулина уменьшать обычное расщепление белков лизосомами клеток.
5. В печени инсулин подавляет скорость глюконеогенеза. Это достигается снижением активности ферментов, обеспечивающих глюконеогенез. Поскольку наиболее употребимым субстратом для синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза являются аминокислоты, подавление глюконеогенеза способствует сохранению аминокислот в виде белков в клетках. Таким образом, можно сказать, что инсулин обеспечивает образование белка и предупреждает его распад.

Истощение запасов белка и увеличение аминокислот в плазме в результате дефицита инсулина

Фактически все процессы запасаения белка при отсутствии инсулина останавливаются. Распад белков нарастает, синтез прекращается, и большое количество аминокислот поступает в плазму. Концентрация аминокислот в крови значительно повышается, их избыток начинает использоваться на энергетические нужды или как субстрат для глюконеогенеза. Распад аминокислот ведет к увеличению количества мочевины, экскретируемой с мочой. Возникающий дефицит белка является наиболее серьезным проявлением тяжелого сахарного диабета. Он ведет к резкой слабости наряду с многочисленными нарушениями функций органов.

Синергизм влияний инсулина и гормона роста на процессы роста

Инсулин обеспечивает синтез белков и так же необходим для роста, как и гормон роста. На **рис. 79-6** показано, что крысы после удаления поджелудочной железы и гипофиза в отсутствие заместительной гормонотерапии утрачивают возможность роста и, соответственно, увеличения массы тела. Отдельное введение гормона роста или инсулина ситуации не меняет, но комплексное применение резко ускоряет рост. Таким образом, эти гормоны действуют как синергисты, однако каждый выполняет специфическую функцию. Возможно, необходимость обоих гормонов для роста является результатом обеспечения каждым из них избирательного поступления в клетку определенных аминокислот, хотя для роста нужен полный набор аминокислот.

МЕХАНИЗМ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

На **рис. 79-7** показаны основные этапы образования инсулина β -клетками в ответ на увели-

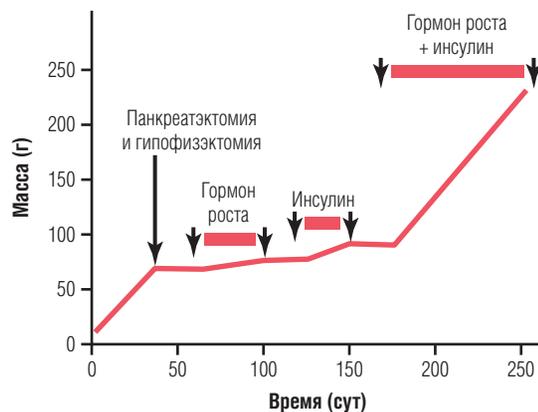


Рис. 79-6

Влияние гормона роста, инсулина и гормона роста + инсулин на массу тела крысы после удаления поджелудочной железы и гипофиза

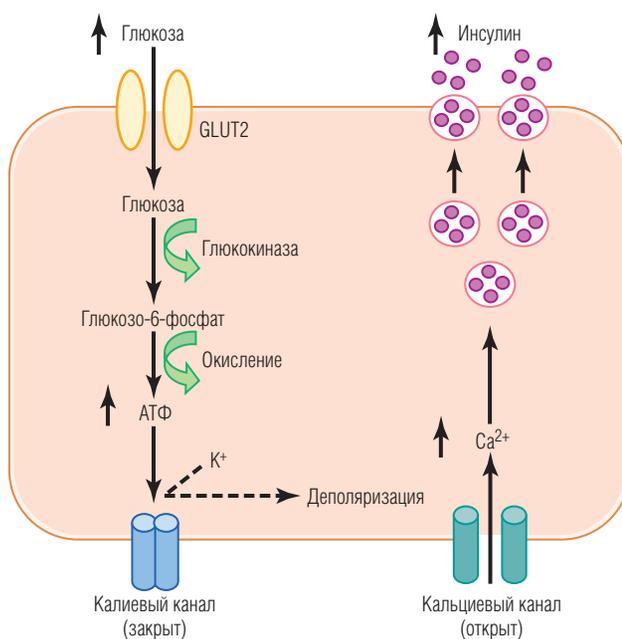


Рис. 79-7

Основные механизмы стимуляции глюкозой секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы. GLUT2 — транспортер глюкозы; АТФ — аденозинтрифосфат

чение в крови концентрации глюкозы, являющейся главным регулятором секреции инсулина. β -Клетки имеют большое количество *транспортеров глюкозы GLUT2*, которые обеспечивают скорость поступления глюкозы в клетку в соответствии с физиологическими изменениями ее концентрации в крови. Глюкоза после поступления в клетку фосфорилируется *глюкокиназой*, превращаясь в глюкозо-6-фосфат. Фосфорилирование является лимитирующим скорость этапом метаболизма глюкозы в β -клетках и предположительно — главным сенсорным и корректировочным механизмом, обеспечивающим количественное соответствие продукции инсулина уровню глюкозы в крови.

Затем глюкозо-6-фосфат окисляется с образованием аденозинтрифосфата (АТФ), который ингибирует в клетке АТФ-чувствительные калиевые каналы. Закрытие калиевых каналов деполяризует клеточную мембрану с последующим открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов. Открытие этих каналов обеспечивает поступление в клетку кальция, вызывающее слияние секреторных пузырьков, содержащих инсулин, с клеточной мембраной и выделение его путем экзоцитоза во внеклеточное пространство.

Другие питательные вещества, например некоторые аминокислоты, тоже могут метаболизироваться β -клетками, чтобы увеличить уровень АТФ в клетке и таким образом стимулировать продукцию инсулина. Некоторые гормоны, например глюкагон и глюкозозависимый инсулинотропный пептид, а также ацетилхолин увеличивают внутриклеточное содержание кальция, иными метаболическими путями стимулируют и усиливают действие глюкозы, хотя не оказывают существенного влияния на секрецию инсулина при отсутствии глюкозы. Другие гормоны, включая соматостатин и норадреналин, тормозят экзоцитоз инсулина путем активации α -адренорецепторов.

Препараты сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина, связываясь с АТФ-чувствительными калиевыми каналами и блокируя их активность, что приводит к деполяризации мембраны, являющейся механизмом, запускающим секрецию инсулина. Препараты сульфонилмочевины используют для стимуляции продукции инсулина у пациентов с сахарным диабетом II типа (см. далее). В табл. 79–1 обобщены данные о некоторых факторах, которые увеличивают или снижают секрецию инсулина.

Табл. 79–1

Факторы и условия, увеличивающие и снижающие секрецию инсулина

Увеличение секреции инсулина	Снижение секреции инсулина
Увеличение глюкозы в крови	Снижение в крови глюкозы
Увеличение свободных жирных кислот в крови	Голодание
Увеличение аминокислот в крови	Соматостатин
Гормоны желудочно-кишечного тракта (гастрин, секретин, холецистокинин, желудочный ингибирующий пептид)	α -Адренергическая активность
Глюкагон, гормон роста, кортизол	Лептин
Парасимпатическая стимуляция; ацетилхолин	
β -Адренергическая стимуляция	
Инсулинорезистентность; ожирение	
Препараты сульфонилмочевины (глибурид, толбутамид)	

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

Ранее предполагали, что секреция инсулина регулируется только концентрацией глюкозы в крови. Однако по мере изучения роли инсулина в метаболизме белков и жиров стало понятно, что наряду с другими факторами, повышающими и снижающими секрецию инсулина, важную роль играют аминокислоты в крови (см. табл. 79–1).

Увеличение глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина. Натощак, когда в норме уровень глюкозы варьирует от 80 до 90 мг/дл, скорость секреции инсулина минимальна — 25 нг/мин на 1 кг массы тела, что свидетельствует об очень небольшой физиологической активности. Когда концентрация глюкозы в крови внезапно повышается в 2–3 раза относительно нормы и остается на таком уровне в течение какого-то времени, секреция инсулина значительно повышается в два этапа, как это показано на рис. 79–8.

1. После резкого повышения уровня глюкозы концентрация инсулина в плазме увеличивается почти в 10 раз в течение 3–5 мин в результате немедленного выброса из β -клеток островков Лангерганса. Однако такой высокий уровень высвобождения инсулина не сохраняется долго: через 5–10 мин концентрация инсулина становится в 2 раза ниже нормы.
2. Второй подъем секреции инсулина начинается приблизительно через 15 мин, формирующий плато через 2–3 час; в это время скорость секреции обычно превышает предшествующий максимум. Этот процесс является следствием как дополнительного высвобождения уже запасенного инсулина, так и активации ферментных систем, синтезирующих и высвобождающих новые порции инсулина из островков Лангерганса.

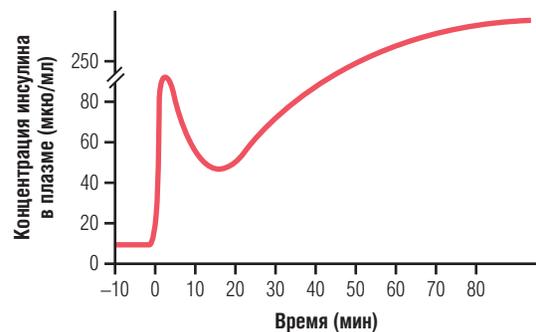


Рис. 79–8

Увеличение концентрации инсулина в плазме крови после внезапного увеличения концентрации глюкозы в крови в 2–3 раза по сравнению с нормальным уровнем. Обратите внимание на начальный быстрый подъем концентрации инсулина, затем отсроченный и более высокий и длительный подъем концентрации, начинающийся на 15–20 мин позже

Обратная связь между концентрацией глюкозы в крови и уровнем секреции инсулина. Как только уровень глюкозы в крови станет выше 100 мг/дл, скорость секреции инсулина быстро нарастает и достигает пика, становясь в 10–25 раз выше уровня базальной секреции (концентрация глюкозы в крови достигает 400–600 мг/дл) (рис. 79–9). Итак, увеличение секреции инсулина, стимулируемое глюкозой, чрезвычайно высоко как по скорости, так и по достигаемому уровню. Прекращение секреции инсулина происходит столь же быстро, как и ее повышение: практически через 3–5 мин после снижения концентрации глюкозы в крови до уровня, регистрируемого в норме натощак.

Характер секреции инсулина, обусловленный подъемом концентрации глюкозы, обеспечивается чрезвычайно важным для поддержания концентрации глюкозы в крови механизмом обратной связи. Благодаря ему любое повышение глюкозы в крови увеличивает секрецию инсулина. А инсулин, в свою очередь, повышает поступление глюкозы в клетки печени, мышцы и прочие ткани и снижает уровень глюкозы, возвращая его к нормальным значениям.

Другие факторы, стимулирующие секрецию инсулина

Аминокислоты. Некоторые аминокислоты дополняют повышение секреции инсулина, обеспечиваемое глюкозой. Наиболее активными из них являются *аргинин* и *лизин*. Стимулирующие эффекты аминокислот отличаются от эффектов, осуществляемых глюкозой. Так, введение только аминокислот на фоне отсутствия подъема уровня глюкозы сопровождается незначительным изменением концентрации инсулина. Если одновременно поднять концентрацию глюкозы в крови, то индуцированная глюкозой секреция инсулина превысит почти в 2 раза тот уровень, что отме-

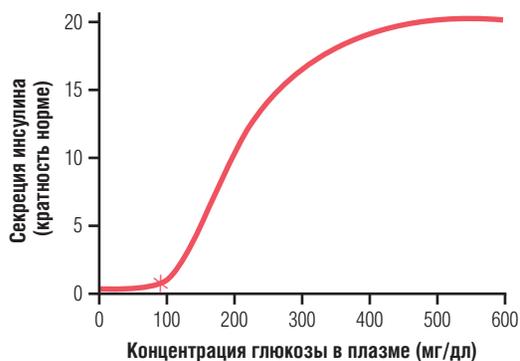


Рис. 79–9

Секреция инсулина при разной концентрации глюкозы в плазме (аппроксимированная кривая)

чался при избытке аминокислот. Таким образом, *аминокислоты резко потенцируют стимулирующее влияние глюкозы на секрецию инсулина.*

Стимуляция секреции инсулина аминокислотами важна, т.к. инсулин, обеспечивая транспорт аминокислот в клетки, обеспечивает и образование белков внутри клеток. Следовательно, инсулин нужен для утилизации избытка как аминокислот, так и углеводов.

Гормоны желудочно-кишечного тракта. Разные гормоны желудочно-кишечного тракта — *гастрин*, *секретин*, *холецистокинин*, *глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1)* и *глюкозозависимый инсулинотропный пептид (GIP)*, называемый также *гастроингибиторным пептидом*, — могут вызывать умеренное увеличение продукции инсулина. Как оказалось, наиболее активны два гормона — GLP-1 и GIP. Их часто называют *инкретинами*, поскольку гормоны повышают количество инсулина, высвобождаемого из β-клеток поджелудочной железы в ответ на увеличение концентрации глюкозы в плазме, а также ингибируют секрецию глюкагона α-клетками островков Лангерганса.

GLP-1 и GIP выделяются желудочно-кишечным трактом после приема пищи и вызывают досрочное повышение продукции инсулина, как бы подготавливающее организм к поступлению глюкозы и аминокислот в связи с приемом пищи.

Гормоны желудочно-кишечного тракта действуют подобно аминокислотам: потенцируя влияние глюкозы, почти в 2 раза увеличивают продукцию инсулина на фоне повышения уровня глюкозы в крови. Как будет обсуждаться далее в этой главе, различные препараты, применяемые в терапии сахарного диабета, имитируют и усиливают действие инкретинов.

Другие гормоны и вегетативная нервная система. Другие гормоны либо напрямую увеличивают секрецию инсулина, либо усиливают стимулирующее действие глюкозы. К таким гормонам относятся *глюкагон*, *гормон роста*, *кортизол* и в меньшей степени *прогестерон* и *эстрогены*.

Стимулирующие эффекты данных гормонов важны прежде всего потому, что продолжительное влияние возросшего уровня этих гормонов может приводить к истощению клеток островков Лангерганса и повышать риск развития сахарного диабета. Действительно, у больных, длительное время получавших высокие дозы указанных гормонов, нередко развивается сахарный диабет. Сахарный диабет одинаково свойствен большим гигантизмом и акромегалией, пациентам с опухолями, продуцирующими гормон роста, и лицам с повышенной секрецией глюкокортикоидов коры надпочечников.

Островки Лангерганса обильно иннервированы симпатическими и парасимпатическими нервами. Стимуляция парасимпатических нервов на фоне гипергликемии может повышать секрецию инсулина, в то время как стимуляция симпатических нервов на фоне гипогликемии приводит к увеличению секреции глюкагона и снижению выделения инсулина. Полагают, что концентрацию глюкозы в крови могут воспринимать специализированные нейроны гипоталамуса и ствола моз-

га, а также глюкозочувствительные клетки на периферии, например в печени.

РОЛЬ ИНСУЛИНА И ДРУГИХ ГОРМОНОВ В «ПЕРЕКЛЮЧЕНИИ» МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ И ЛИПИДОВ

Из ранее изложенного читателю должно быть понятно, что инсулин обеспечивает использование для энергетических нужд углеводов и снижает использование для этой цели жиров. Следовательно, отсутствие инсулина приводит к использованию жиров и невозможности использования глюкозы тканями, исключая ткань головного мозга. Сигналом, управляющим механизмом переключения, является концентрация глюкозы в крови.

Когда концентрация глюкозы низкая, секреция инсулина подавляется, и для энергетических нужд практически повсеместно, кроме ткани головного мозга, используются только жиры.

Высокая концентрация глюкозы стимулирует продукцию инсулина и использование в качестве источника энергии углеводов вместо жиров. Избыток углеводов поступает в печень и хранится там в виде гликогена или жиров. Кроме того, избыток углеводов депонируется в мышцах в виде гликогена. Одной из наиболее важных функциональных ролей инсулина в организме является контроль использования время от времени одного из этих двух веществ для энергетических нужд.

Важную роль в механизме переключения также играют четыре гормона: *гормон роста* (передняя доля гипофиза), *кортизол* (кора надпочечников), *адреналин* (мозговое вещество надпочечников), *глюкагон* (α -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы). Гормон роста и кортизол секретируются в ответ на гипогликемию и тормозят использование глюкозы, пока используются жиры. Однако эффекты этих гормонов проявляются медленно: для достижения максимального эффекта необходимо несколько часов.

Для увеличения уровня глюкозы в крови в стрессовой ситуации, когда возбуждается симпатический отдел вегетативной нервной системы, особенно важен адреналин. Однако его действие отличается от эффектов других гормонов тем, что адреналин одновременно увеличивает концентрацию в плазме глюкозы и жирных кислот. Объяснить такой эффект можно тем, что адреналин оказывает: (1) активное влияние на процессы гликогенолиза в печени и поэтому способствует выделению большого количества глюкозы в кровь в течение нескольких минут; (2) непосредственное влияние на процессы липолиза в жировых клетках вследствие активации гормон-чувствительной липазы в жировых клетках и существенно повышает уровень жирных кис-

лот в крови. В данном случае увеличение уровня жирных кислот количественно превышает увеличение концентрации глюкозы в крови, поэтому адреналин особенно стимулирует использование жиров в таких стрессорных ситуациях, как физические нагрузки, циркуляторный шок и состояние гнева.

ГЛЮКАГОН И ЕГО ФУНКЦИИ

Глюкагон — это гормон, который секретируют α -клетки островков Лангерганса при снижении уровня глюкозы в крови. Глюкагон выполняет функции, противоположные функциям инсулина. Наиболее важная — повышение уровня глюкозы в крови, т.е. действие, прямо противоположное влиянию инсулина.

Глюкагон является крупным полипептидом с молекулярной массой 3485 и состоит из 29 аминокислот. Введение чистого глюкагона животным сопровождается выраженной *гипергликемией*. Инъекция глюкагона в дозе 1 мкг/кг способна увеличить концентрацию глюкозы в крови примерно на 20 мг/дл (на 25%) в течение 20 мин. По этой причине глюкагон также называют *гипергликемическим гормоном*.

ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ

Главные влияния глюкагона на метаболизм глюкозы: (1) расщепление гликогена печени (*гликогенолиз*); (2) усиление глюконеогенеза в печени. Оба эффекта приводят к существенному увеличению концентрации глюкозы в других органах.

Гликогенолиз и увеличение концентрации глюкозы в крови

Наиболее мощный эффект глюкагона опосредован его способностью вызывать гликогенолиз в печени, увеличивая таким образом концентрацию глюкозы в крови в течение нескольких минут. Для этого нужен определенный каскад реакций.

1. Глюкагон активирует *аденилатциклазу* в мембране гепатоцитов.
2. В результате образуется *циклический аденозинмонофосфат*.
3. Циклический аденозинмонофосфат активирует *регуляторный белок протеинкиназы*.
4. Регуляторный белок протеинкиназы активирует *протеинкиназу*.
5. Это приводит к активации *киназы фосфорилазы b*.
6. Киназа фосфорилазы *b* превращает *фосфорилазу b* в *фосфорилазу a*.
7. Это обеспечивает расщепление гликогена и образование *глюкозо-1-фосфата*.
8. Глюкозо-1-фосфат дефосфорилируется, и из клеток печени выделяется *глюкоза*.

Данная последовательность реакций чрезвычайно важна по нескольким причинам: во-первых, это один из наиболее изученных процессов, в которых циклический аденозинмонофосфат функционирует как *вторичный посредник*; во-вторых, в этом каскаде реакций *каждый последующий продукт производится в большем количестве, чем предшествующий*, т.е. данный процесс дает представление о возможностях *механизма биологического усиления*. Такой тип усиления используется в организме повсеместно для управления многими, если не большинством, клеточными метаболическими системами, поскольку усиливающий эффект этого механизма возрастает в миллион раз. Благодаря ему *всего несколько микрограмм глюкагона за несколько минут могут обеспечить увеличение концентрации глюкозы в крови в 2 раза по сравнению с исходным уровнем*.

Инъекция глюкагона уже через 4 час может вызвать такой интенсивный гликогенолиз, что произойдет опустошение депо гликогена в печени.

Увеличение глюконеогенеза

После опустошения глюкагоном депо гликогена в печени на фоне дальнейшего введения глюкагона можно наблюдать развитие гипергликемии. Этот процесс является результатом повышения поступления аминокислот в клетки печени под влиянием глюкагона с последующим превращением их в глюкозу путем глюконеогенеза. Эффект достигается активацией многих ферментов, необходимых для транспорта аминокислот и глюконеогенеза, в особенности ферментных систем, превращающих пируват в фосфоенолпируват, что является лимитирующей скоростью этапом глюконеогенеза.

Прочие влияния глюкагона

Большинство других эффектов глюкагона обнаруживается, как только его концентрация в крови превысит максимальную величину. Возможно, одним из наиболее важных влияний глюкагона является *активация липазы в жировых клетках*, что увеличивает количество свободных жирных кислот, которые могут быть использованы для энергообеспечения организма.

Глюкагон также препятствует запасанию триглицеридов в печени, что предупреждает изъятие жирных кислот гепатоцитами из крови. Это делает жирные кислоты более доступными для других тканей организма.

Кроме того, глюкагон в очень высокой концентрации: (1) увеличивает силу сердечных сокращений; (2) повышает кровоток в некоторых тканях, особенно в почках; (3) увеличивает секрецию желчи; (4) тормозит секрецию соляной кислоты в желудке. Возможно, что в условиях нормального функционирования организма все

эти влияния глюкагона менее важны по сравнению с его вкладом в метаболизм глюкозы.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ГЛЮКАГОНА

Повышение уровня глюкозы в крови тормозит секрецию глюкагона. Уровень глюкозы в крови — наиболее значимый фактор, контролирующей продукцию глюкагона. Однако *влияния концентрации глюкозы в крови на секрецию глюкагона прямо противоположны влияниям на секрецию инсулина*.

На **рис. 79–10** показано, что снижение концентрации глюкозы в крови от уровня, сопутствующего состоянию натошак (90 мг/дл крови), до уровня, характеризующего гипогликемию, может способствовать увеличению концентрации глюкагона в плазме в несколько раз. Напротив, увеличение концентрации глюкозы в крови до гипергликемических значений сопровождается снижением концентрации глюкагона в плазме. Как видим, при гипогликемии глюкагон секретруется в большем количестве, что в дальнейшем вызывает повышение выхода глюкозы из печени и поэтому является важным средством компенсации гипогликемии.

Увеличение количества аминокислот в крови стимулирует продукцию глюкагона. Высокая концентрация аминокислот в крови (особенно *аланина и аргинина*) после приема белковой пищи стимулирует секрецию глюкагона. Это влияние аналогично тому, которое оказывают аминокислоты на продукцию инсулина. Таким образом, *происходящие в данном случае изменения секреции глюкагона и инсулина не носят разнонаправленный характер*. Важность стимуляции аминокислотами продукции глюкагона заключается в том, что он обеспечивает быстрое превращение аминокислот в глюкозу, повышая таким образом количество доступной для тканей глюкозы.



Рис. 79–10

Концентрация глюкагона в плазме при различных уровнях глюкозы в крови (аппроксимированная кривая)

Физические нагрузки стимулируют секрецию глюкагона. На фоне истощающих физических нагрузок концентрация глюкагона в крови увеличивается в 4–5 раз. Непонятно, чем это провоцируется, т.к. концентрация глюкозы в крови при этом может не снижаться. Влияние глюкагона в такой ситуации благотворно, поскольку он препятствует снижению уровня глюкозы в крови. Одним из факторов, который в этих условиях может повысить секрецию глюкагона, является увеличение циркулирующих в крови аминокислот. Наряду с этим, по-видимому, вносит свою лепту и β -адренергическая стимуляция островков Лангерганса.

ИНГИБИРОВАНИЕ ПРОДУКЦИИ ГЛЮКАГОНА И ИНСУЛИНА СОМАТОСТАТИНОМ

δ -Клетки островков Лангерганса продуцируют гормон *соматостатин* — полипептид, состоящий из 14 аминокислот и имеющий очень короткий период полувыведения (3 мин). Почти все факторы, связанные с поступлением пищи, стимулируют продукцию соматостатина. К ним относятся: (1) повышение концентрации глюкозы в крови; (2) увеличение количества аминокислот; (3) увеличение количества жирных кислот; (4) повышение концентрации разных гормонов, высвобождающихся в верхних отделах желудочно-кишечного тракта в ответ на прием пищи.

В целом соматостатин обладает многочисленными тормозными влияниями.

1. Действуя локально в пределах островков Лангерганса, подавляет секрецию как инсулина, так и глюкагона.
2. Снижает моторику желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря.
3. Тормозит как секрецию, так и всасывание в желудочно-кишечном тракте.

Суммируя эту информацию, можно предположить, что главной функцией соматостатина является продление времени поступления питательных веществ в кровотоки. Вместе с тем влияние соматостатина, подавляющее секрецию инсулина и глюкагона, снижает использование тканями поступивших питательных веществ, что предупреждает быстрое истощение источников питательных веществ и поэтому делает их доступными в течение более длительного периода.

Необходимо повторить: соматостатин является тем же химическим веществом, что и *гормон роста-ингибирующий гормон*, который продуцируется гипоталамусом и подавляет секрецию гормона роста передней долей гипофиза.

КРАТКО О РЕГУЛЯЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

В норме концентрация глюкозы в крови у человека поддерживается в узком диапазоне значений: между 80 и 90 мг/дл крови натощак (обычно утром). Концентрация глюкозы повышается

до 120–140 мг/дл крови сразу после еды либо в течение первого часа после приема пищи, однако механизм обратной связи быстро возвращает концентрацию глюкозы к исходному уровню обычно в течение 2 час после всасывания углеводов. При голодании процессы глюконеогенеза в печени обеспечивают поддержание уровня глюкозы в крови в пределах ее концентрации натощак. Механизм, обеспечивающий такую высокую точность контроля, представлен в этой главе. Обобщим информацию данной главы.

1. *Печень функционирует как важная буферная система, поддерживающая уровень глюкозы в крови.* Если концентрация глюкозы в крови поднимается после приема пищи до высоких значений, то секреция инсулина возрастает настолько, что 70% всосавшейся глюкозы немедленно депонируется в печени в виде гликогена. Затем в течение последующих часов, когда снижаются и уровень глюкозы в крови, и продукция инсулина, печень начинает высвобождать глюкозу в кровотоки. Таким способом печень снижает колебания концентрации глюкозы в крови до 30% уровня флуктуации, который должен быть при отсутствии данного механизма. Действительно, организм пациента с тяжелым заболеванием печени не может поддерживать узкий диапазон колебаний значений концентрации глюкозы в крови.
2. *Инсулин и глюкагон вместе создают важную систему контроля, поддерживающую нормальную концентрацию глюкозы в крови по механизму обратной связи.* Когда уровень глюкозы чрезмерно повышается, увеличение секреции инсулина приводит к снижению уровня глюкозы в крови до нормы. Напротив, снижение концентрации глюкозы в крови стимулирует секрецию глюкагона, действие которого обеспечивает противоположный результат и возвращает уровень глюкозы в крови к нормальным значениям. В большинстве случаев, сопровождающих нормальное состояние организма, обратная связь, обеспечиваемая инсулином, важнее, чем глюкагоновый механизм. Однако в условиях голодания или чрезвычайно высокого использования глюкозы при физических нагрузках либо во время других стрессорных ситуаций глюкагоновый механизм также становится важным.
3. *При выраженной гипогликемии непосредственное влияние низкого уровня глюкозы на гипоталамус стимулирует симпатический отдел вегетативной нервной системы.* В итоге из мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, который повышает высвобождение глюкозы из печени, что является защитой от гипогликемии.
4. Через несколько часов или дней в ответ на продолжительную гипогликемию начинают

секретироваться гормон роста и кортизол. Эти гормоны снижают потребление глюкозы в большинстве клеток, способствуя использованию вместо нее жиров. Это также помогает возвращению концентрации глюкозы к норме.

Важность регуляции глюкозы в крови. Так ли важно поддерживать постоянство концентрации глюкозы в крови с учетом того, что многие ткани могут изменять использование жиров и белков для энергетических нужд в отсутствие глюкозы?

Дело в том, что глюкоза является единственным питательным веществом, которое в норме используют *головной мозг, сетчатка и герминативный эпителий гонад* для обеспечения своих потребностей в энергии, поэтому важно поддерживать концентрацию глюкозы в крови на адекватном уровне. Наибольшее количество глюкозы, образуемое при глюконеогенезе, используется в промежутке между приемами пищи для метаболических процессов в головном мозге. Важно, что поджелудочная железа в этот период не секретирует инсулин, иначе все скудные количества глюкозы, имеющиеся в это время в наличии, поступили бы в мышцы и прочие периферические ткани, оставляя головной мозг без источника питательных веществ.

Содержание глюкозы в крови не должно достигать очень высоких значений, поскольку в этом случае: (1) создается высокое осмотическое давление внеклеточной жидкости, в результате возможна дегидратация клеток; (2) происходит потеря глюкозы с мочой; (3) потеря глюкозы с мочой вызывает осмотический диурез, сопровождаемый обезвоживанием и потерями электролитов; (4) длительная гипергликемия может стать причиной повреждения многих тканей, особенно кровеносных сосудов, а сосудистые повреждения на фоне сахарного диабета увеличивают риск инсульта, поражений сердца, развития терминальной стадии хронической болезни почек и потери зрения.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет — симптомокомплекс, который проявляется снижением метаболизма углеводов, белков и жиров. Существует два типа сахарного диабета.

1. *Сахарный диабет I типа*, также называемый *инсулин-зависимым сахарным диабетом*, обусловлен отсутствием продукции инсулина.
2. *Сахарный диабет II типа*, также называемый *инсулин-независимым сахарным диабетом*, обусловлен снижением чувствительности тканей-мишеней к действию инсулина. Снижение чувствительности к инсулину часто называют *инсулинорезистентностью*.

При обоих типах сахарного диабета нарушается метаболизм всех главных питательных ве-

ществ. Инсулин не влияет на метаболизм глюкозы либо в связи с отсутствием самого гормона, либо в связи с инсулинорезистентностью тканей, что препятствует эффективному поступлению и использованию глюкозы в большинстве тканей, кроме тканей головного мозга. В результате концентрация глюкозы в крови повышается, а потребление глюкозы клетками снижается на фоне повышения потребления жиров и белков.

Сахарный диабет I типа — результат отсутствия продукции инсулина бета-клетками поджелудочной железы

Повреждение β -клеток поджелудочной железы или заболевания этой железы, снижающие продукцию инсулина, ведут к развитию сахарного диабета I типа. Причиной деструктивных процессов в β -клетках могут стать *вирусные инфекции и аутоиммунные нарушения*. Определенную роль играет наследственность, предопределяя чувствительность β -клеток к повреждающему действию этих факторов. В некоторых случаях, возможно также в связи с наследственной предрасположенностью, в β -клетках наблюдаются дегенеративные процессы даже в отсутствие вирусных инфекций или аутоиммунных повреждений.

Частота сахарного диабета I типа составляет 5–10%. Обычно сахарный диабет I типа проявляется в возрасте около 14 лет, поэтому его называют *ювенильным (юношеским) сахарным диабетом*. Однако сахарный диабет I типа может развиваться в любом возрасте в результате нарушений, ведущих к деструкции β -клеток поджелудочной железы. Сахарный диабет I типа иногда развивается очень быстро (в течение нескольких дней или недель) и имеет три признака: (1) повышение уровня глюкозы в крови; (2) повышение использования жиров для энергетических нужд и образования холестерина в печени; (3) опустошение резервов белка в организме.

Концентрация глюкозы в крови при сахарном диабете резко повышена. Отсутствие инсулина снижает эффективное использование глюкозы тканями и увеличивает ее продукцию до 300–1200 мг/дл. Повышение концентрации глюкозы приводит к многочисленным изменениям в организме.

Увеличение концентрации глюкозы в крови ведет к потере глюкозы с мочой. Высокий уровень глюкозы в крови приводит к тому, что фильтрация глюкозы в нефроне превышает ее реабсорбцию и глюкоза появляется в моче. Это обычно происходит, когда концентрация глюкозы в крови повышается до 180 мг/дл. Такую концентрацию называют *почечным порогом реабсорбции глюкозы* (в случае превышения этого порога глюкоза появляется в моче). Если уровень глюкозы в крови повышается до 300–500 мг/дл крови, что типично для тяжелого сахарного диабета в отсутствие лечения, ежедневные потери глюкозы с мочой составляют более 100 г.

Увеличение глюкозы в крови вызывает дегидратацию. Очень высокий уровень глюкозы в крови (иногда в 8–10 раз выше нормы при тяжелом сахарном диабете в отсутствие лечения) может быть причиной серьезной дегидратации тканей. От-

части это связано с тем, что глюкоза, плохо проникая через поры в клеточных мембранах, создает высокое осмотическое давление в межклеточном пространстве, вызывая выход воды из клеток по осмотическому градиенту в интерстициальное пространство. Помимо прямого дегидратирующего влияния на клетки избыток глюкозы в крови приводит к потере глюкозы с мочой и *осмотическому диурезу*, т.к. осмотический эффект глюкозы в почечных канальцах резко снижает канальцевую реабсорбцию воды. Это приводит к значительной потере воды с мочой, вызывающей дегидратацию внеклеточного пространства, что, в свою очередь, приводит к снижению объема внутриклеточной жидкости.

Таким образом, классическими симптомами сахарного диабета являются *полиурия* (большой объем выделяемой мочи), *внутри- и внеклеточная дегидратация* и *нарастающая жажда*.

Постоянно высокий уровень глюкозы в крови приводит к повреждению тканей. Если при сахарном диабете концентрация глюкозы в крови плохо контролируется в течение длительного времени, в кровеносных сосудах различных тканей обнаруживаются изменения, приводящие к морфологическим изменениям из-за неадекватного кровоснабжения тканей и нарушению их функций. Такое состояние повышает риск нарушений сердечной функции, развития инсульта, терминальной стадии хронической болезни почек, ретинопатии, слепоты, ишемии и гангрены конечностей.

Постоянно высокая концентрация глюкозы в крови приводит к развитию *периферической нейропатии* (нарушению функций периферических нервов) и *дисфункции вегетативной нервной системы*, часто сопутствующей декомпенсированному сахарному диабету. В результате возможны угнетение сердечно-сосудистых рефлексов, ухудшение контроля опорожнения мочевого пузыря в связи со снижением ощущения его наполнения и другая неврологическая симптоматика.

Механизм, вызывающий повреждения тканей на фоне сахарного диабета, недостаточно изучен. Возможно, эти повреждения являются результатом многообразных влияний высокой концентрации глюкозы в крови в сочетании с нарушениями метаболизма белка в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

Ухудшают состояние *гипертензия* (следствие нарушений функции почек) и *атеросклероз* (результат нарушения липидного обмена, развивающегося у пациентов с сахарным диабетом), что усиливает повреждение тканей, вызванное повышением уровня глюкозы в крови.

Сахарный диабет повышает использование жиров и вызывает метаболический ацидоз. Преобладание обмена жиров над метаболизмом углеводов при сахарном диабете вызывает кетоацидоз в связи с выделением ацетоуксусной и β -гидроксималяной кислот в плазму крови со скоростью, превышающей возможность их захвата и использования клетками. В результате развивается *метаболический ацидоз*, вызванный избытком в крови кетокислот, которому сопутствует дегидратация вследствие полиурии. Совокупность возникших

изменений, особенно тяжелый ацидоз, может быстро привести к *диабетической (ацидотической) коме* и смерти, если немедленно не начать лечение большими дозами инсулина.

Все способы физиологической компенсации, используемые организмом для борьбы с метаболическим ацидозом, используются и при диабетическом ацидозе. Например, *частое и глубокое дыхание* обеспечивает удаление большого количества двуокси углерода. Этот процесс сопровождается буферным эффектом, но одновременно приводит к истощению ионов гидрокарбоната (HCO_3^-) во внеклеточной жидкости. Почки компенсируют это состояние путем снижения экскреции присутствующих ионов гидрокарбоната и образования новых ионов гидрокарбоната, которые поступают во внеклеточную жидкость.

Тяжелому сахарному диабету без лечения сопутствует резко выраженный ацидоз. Если pH крови снижается до значений, близких к 7,0, развивается *диабетическая кома*, и смерть наступает в течение нескольких часов. Изменения электролитного состава крови в результате тяжелого ацидоза представлены на **рис. 79–11**.

Использование жиров печенью на протяжении длительного периода времени приводит к появлению в кровотоке большого количества холестерина и отложению его на стенках кровеносных сосудов, что становится причиной тяжелого *атеросклероза* и других сосудистых нарушений (см. ранее).

Сахарный диабет является причиной дефицита белка в организме. Невозможность использования глюкозы для обеспечения организма энергией ведет к увеличению использования белков наряду с

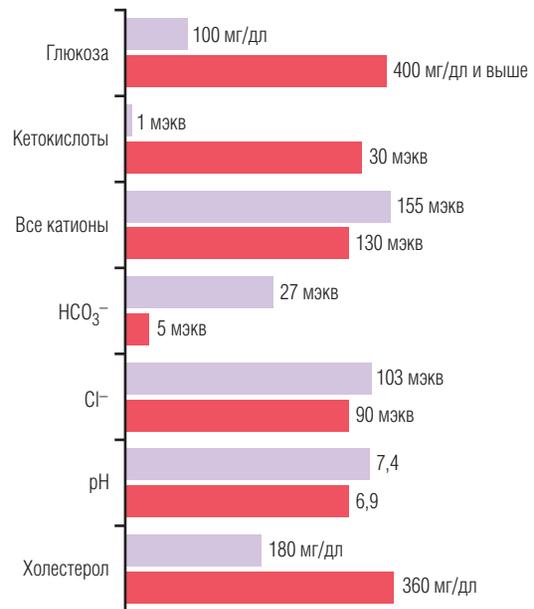


Рис. 79–11

Изменения электролитного состава крови, сопутствующие диабетической коме. Показаны нормальные значения (сиреневый цвет) и значения при диабетической коме (красный цвет)

жирами, что сопровождается дефицитом белка в организме, поэтому пациенты с тяжелым сахарным диабетом без терапии быстро теряют массу тела на фоне *астении* (дефицита энергии) несмотря на то, что много едят (*полифагия*). Без лечения эти метаболические нарушения быстро приводят к истощению всех тканей организма и смерти через несколько недель.

Сахарный диабет II типа — результат резистентности к метаболическим влияниям инсулина

Частота сахарного диабета II типа — 90–95%. Как правило, сахарный диабет II типа развивается постепенно и манифестирует после 30 лет, наиболее часто — между 50 и 60 годами, поэтому сахарный диабет II типа еще называют *диабетом взрослых*. Однако в последнее время отмечен массовый рост заболеваемости сахарным диабетом II типа молодых людей, некоторые даже моложе 20 лет. Это обусловлено главным образом возросшим уровнем *ожирения* — наиболее *серьезного фактора риска* заболевания сахарным диабетом II типа.

Ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром обычно предшествуют развитию сахарного диабета II типа. Сахарный диабет II типа в противоположность сахарному диабету I типа сопровождается увеличением концентрации инсулина в плазме (*гиперинсулинемией*). Это является компенсаторной реакцией β-клеток поджелудочной железы на снижение чувствительности тканей-мишеней к метаболическим влияниям инсулина (*инсулинорезистентность*). Снижение чувствительности к инсулину уменьшает использование и запасание углеводов, повышает уровень глюкозы в крови, стимулируя компенсаторное увеличение синтеза инсулина.

Развитие инсулинорезистентности и ухудшение метаболизма глюкозы обычно происходят постепенно и начинаются с избыточной массы тела и ожирения. Механизм связи ожирения с инсулинорезистентностью пока не установлен. Некоторые исследования указывают на снижение количества инсулиновых рецепторов, особенно в мышечной, жировой тканях и в печени, у тучных людей по сравнению с худыми. Однако инсулинорезистентность в большинстве случаев появляется в связи с нарушениями сигнальных механизмов, связывающих активацию рецепторов с внутриклеточными ответами. Ухудшение сигнальных механизмов инсулина тесно связано с токсическим эффектом накопления липидов в тканях, особенно в печени и мышцах, являющегося следствием избыточной массы тела.

Инсулинорезистентность является компонентом комплекса нарушений, который называют *метаболическим синдромом*. Клиницисты иногда в это понятие включают: (1) ожирение, особенно абдоминальное (накопление жира в брюшной полости); (2) инсулинорезистентность; (3) гипергликемию натощак; (4) нарушения липидного обмена, например увеличение содержания в крови триглицеридов и снижение количества липопротеинов высокой плотности; (5) гипертензию. Все

эти проявления метаболического синдрома тесно связаны с накоплением жировой ткани в брюшной полости вокруг внутренних органов.

Роль инсулинорезистентности в некоторых проявлениях метаболического синдрома не ясна, хотя очевидно, что именно инсулинорезистентность является первопричиной повышения концентрации глюкозы в крови.

Самыми опасными последствиями метаболического синдрома являются заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. атеросклероз, приводящий к повреждению внутренних органов.

Различные нарушения метаболизма, которые сопутствуют метаболическому синдрому, увеличивают риск сердечно-сосудистой патологии и формирования инсулинорезистентности, которая является причиной развития сахарного диабета II типа.

Другие факторы, ведущие к инсулинорезистентности и развитию сахарного диабета II типа. Большинство больных сахарным диабетом II типа имеют избыточную массу тела и значительное накопление жира во внутренних органах, но инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа также могут быть следствием приобретенного или генетически детерминированного ухудшения функционирования сигнальных механизмов инсулина в периферических тканях (**табл. 79–2**).

Синдром поликистозных яичников, сочетающийся со значительным увеличением продукции андрогенов в яичниках и инсулинорезистентностью, является одним из наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин (6% женщин фертильного возраста). Патогенез заболевания не ясен, но почти у 80% больных обнаружены инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Отдаленные последствия включают повышенную опасность развития сахарного диабета, увеличение атерогенных липидов в крови и патологию сердечно-сосудистой системы.

Избыточное образование гормона роста (акромегалия) или *глюкокортикоидов* (синдром Кушинга) также снижает чувствительность многих тканей к влиянию инсулина и может приводить

Табл. 79–2

Некоторые факторы, вызывающие инсулинорезистентность

Ожирение/ избыточная масса тела (особенно избыточность жировой ткани во внутренних органах)
 Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга или стероидная терапия)
 Избыток гормона роста (акромегалия)
 Беременность (диабет беременных)
 Синдром поликистозных яичников
 Жировая дистрофия (приобретенная или генетически обусловленная, связанная с накоплением жиров в печени)
 Аутоантитела к инсулиновым рецепторам
 Мутации инсулиновых рецепторов
 Мутации γ-рецептора активатора пролиферации пероксисом
 Мутации, вызывающие генетически обусловленное ожирение (например, мутации меланокортинового рецептора)
 Гемохроматоз (врожденное заболевание, приводящее к накоплению железа в тканях)

к развитию сахарного диабета. Генетически обусловленные ожирение и инсулинорезистентность при значительной их выраженности приводят к сахарному диабету II типа и другим проявлениям метаболического синдрома, включая заболевания сердечно-сосудистой системы.

Развитие сахарного диабета II типа на фоне длительной инсулинорезистентности. При длительной инсулинорезистентности даже увеличение продукции инсулина не способно обеспечить нормальный уровень глюкозы в крови. В результате на ранних стадиях заболевания введение углеводов сопровождается умеренной гипергликемией.

На последующих стадиях сахарного диабета II типа истощаются или повреждаются β -клетки поджелудочной железы. Они становятся неспособными продуцировать инсулин в достаточном количестве для предупреждения тяжелой гипергликемии, особенно после приема с пищей углеводов.

В некоторых случаях ожирения даже на фоне заметной инсулинорезистентности и более выраженной, чем в норме, алиментарной гипергликемии не развивается клиническая форма сахарного диабета, по-видимому, благодаря способности поджелудочной железы образовывать инсулин в достаточном для предупреждения нарушений метаболизма глюкозы количестве. Однако когда поджелудочная железа уже не может продуцировать адекватное количество инсулина либо повреждена факторами, связанными с накоплением в поджелудочной железе липидов, развивается тяжелая форма сахарного диабета.

Некоторые исследователи считают, что важную роль играют генетические факторы, предопределяющие индивидуальную способность организма к обеспечению достаточного уровня секреции инсулина в течение долгого времени, что позволяет избегать тяжелых нарушений метаболизма глюкозы при сахарном диабете II типа.

Во многих случаях сахарного диабета II типа, особенно на его ранних стадиях, как способ лечения высокоэффективны физические нагрузки на фоне ограничения калорийности рациона и снижения массы тела. При этом не требуется введение экзогенного инсулина, но можно использовать препараты, повышающие чувствительность к инсулину, такие как *тиазолидиндион*, препараты, подавляющие образование глюкозы в печени, например *метформин*, или препараты, вызывающие дополнительное высвобождение инсулина, такие как *сульфонилмочевина*. Однако на поздних стадиях сахарного диабета II типа нужно введение инсулина для контроля уровня глюкозы в крови.

В терапии сахарного диабета II типа все более широкое применение находят препараты, являющиеся функциональными аналогами GLP-1 и стимулирующие продукцию инсулина. Эти препараты используют в сочетании с другими противодиабетическими средствами.

Иной терапевтический подход связан с применением ингибиторов фермента *дипептидилпептидазы 4*, инактивирующего GLP-1 и GIP. В результате блокады дипептидилпептидазы 4 про-

лонгируются влияния GLP-1 и GIP, что повышает секрецию инсулина и улучшает контроль концентрации глюкозы в крови.

Функциональная диагностика сахарного диабета

В табл. 79–3 перечислены некоторые клинические характеристики больных сахарным диабетом I и II типов. Диагностика сахарного диабета базируется на химических анализах мочи и крови.

Глюкоза в моче. Как правило, в норме глюкоза в моче отсутствует, но при сахарном диабете потери глюкозы с мочой варьируют от небольшого количества до значительного, пропорционального тяжести заболевания и поступлению углеводов. Для определения количества глюкозы в моче используют лабораторные тесты различной степени сложности.

Содержание глюкозы в крови натощак и уровень инсулина. В норме уровень глюкозы в крови, взятой натощак утром, составляет 80–90 мг/дл (верхний предел нормы — 110 мг/дл). Содержание глюкозы в крови натощак, превышающее эти значения, может быть указанием на сахарный диабет или выраженную инсулинорезистентность.

При сахарном диабете I типа уровень инсулина очень низок или неопределим в крови натощак, а иногда и после еды. При сахарном диабете II типа концентрация инсулина в плазме может в несколько раз превышать норму и обычно существенно повышается при использовании теста на толерантность к глюкозе.

Тест на толерантность к глюкозе. Как показано на рис. 79–12, после приема глюкозы в расчете 1 г/кг массы тела здоровым человеком натощак концентрация глюкозы в крови повышается от 90 до 120–140 мг/дл и снижается до нормальных значений в течение 2 час. При сахарном диабете исходный уровень глюкозы в крови натощак часто

Табл. 79–3

Клинические характеристики больных сахарным диабетом I и II типов

Характеристики	Тип I	Тип II
Возраст	Обычно < 20 лет	Обычно > 30 лет
Масса тела	От низкой (дефицит) до нормальной	Висцеральное ожирение
Инсулин в плазме	Низкий уровень или отсутствует	От нормы до высоких значений
Глюкагон в плазме	Много, может быть подавлен	Много, устойчив к подавлению
Глюкоза в плазме	Повышена	Повышена
Чувствительность к инсулину	Нормальная	Снижена
Лечение	Инсулин	Снижение массы тела, тиазолидиндион, метформин, сульфонилмочевина, инсулин

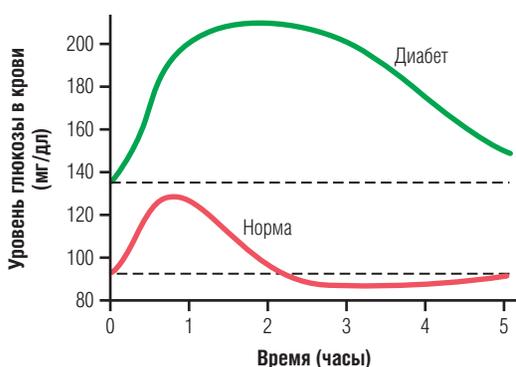


Рис. 79–12

Кривые толерантности к глюкозе больного сахарным диабетом и здорового человека. Пунктирные линии — верхняя и нижняя границы нормы

превышает 110 мг/дл, а иногда и 140 мг/дл. Сразу после введения глюкозы ее уровень в крови повышается до более высоких значений, чем в норме, и снижается до исходных значений только через 4–6 час (даже может не снизиться) (см. рис. 79–12). Медленное снижение и невозвращение к исходному уровню свидетельствуют о том, что либо отсутствует нормальное увеличение секреции инсулина после приема глюкозы, либо снижена чувствительность к инсулину. При дифференциальной диагностике сахарного диабета I и II типов определяют количество инсулина в крови: при сахарном диабете I типа уровень инсулина в плазме снижен или неопределим, при сахарном диабете II типа — повышен.

Запах ацетона при дыхании. При сахарном диабете в крови существенно увеличивается количество ацетоуксусной кислоты (см. главу 69), которая преобразуется в ацетон. Ацетон — летучее вещество, испаряющееся при дыхании, поэтому часто диагноз «сахарный диабет I типа» ставят, просто почувствовав запах ацетона изо рта пациента при выдохе. Кроме того, химическими методами в моче могут быть обнаружены кетоновые тела, количество которых свидетельствует о тяжести сахарного диабета. Однако на ранних стадиях сахарного диабета II типа кетоновые тела в существенном количестве не обнаруживаются. У пациентов с сахарным диабетом II типа кетокислоты начинают продуцироваться, когда резистентность к инсулину достигает высокой степени и резко увеличивается использование жиров на энергетические нужды.

Лечение сахарного диабета

Эффективное лечение сахарного диабета I типа заключается в применении правильно подобранных доз инсулина, обеспечивающих больным по возможности нормальный уровень обмена белков, жиров и углеводов. Есть несколько видов инсулина: «обычный» инсулин, продолжительность действия которого составляет 3–8 час, и инсулин, преципитированный цинком или дериватами белков, медленно всасывающийся из места инъекции и поэтому имеющий большую продолжительность действия — от 10 до 48 час.

Пациенты с тяжелой формой сахарного диабета I типа получают ежедневно одну инъекцию инсулина пролонгированного действия, что поддерживает метаболизм углеводов на протяжении суток. «Обычный» инсулин вводят в течение суток несколько раз в то время, когда создаются условия для подъема уровня глюкозы в крови до высоких значений, например в связи с приемом пищи. Таким образом, каждому больному нужна индивидуальная схема лечения.

Больным сахарным диабетом II типа для снижения массы тела и изменения чувствительности к инсулину рекомендуют диету и физические нагрузки. В случае неэффективности этих мер назначают препараты, увеличивающие чувствительность к инсулину или повышающие его продукцию поджелудочной железой (см. ранее). Тем не менее во многих случаях приходится прибегать к инъекциям экзогенного инсулина для контроля уровня глюкозы в крови.

В прошлом инсулин, используемый для лечения больных, извлекали из поджелудочной железы животных. Однако из-за побочных эффектов такого инсулина, в частности иммунных реакций и сенсибилизации больных, в настоящее время преимущественно используют препараты инсулина человека, полученные методами генной инженерии.

Влияние лечения на атеросклероз и артериосклероз.

У больных сахарным диабетом вследствие гипертензии, избытка холестерина и других липидов в крови гораздо чаще наблюдаются атеро- и артериосклероз, а также тяжелые поражения коронарных сосудов и нарушения микроциркуляции. Более того, без терапии пациенты, с детства страдающие сахарным диабетом, умирают от болезни сердца, едва достигнув зрелого возраста.

Ранее лечение сахарного диабета начинали с жесткого ограничения углеводов в рационе, чтобы минимизировать потребности в инсулине. Такой подход позволял удерживать концентрацию глюкозы в крови от подъема до высоких значений и уменьшать потери глюкозы с мочой, но не мог препятствовать многообразным нарушениям обмена жиров. На следующем этапе становления терапии сахарного диабета больным разрешали употреблять углеводы на фоне лечения дозами инсулина, достаточными для нормального метаболизма углеводов. Это снижало интенсивность метаболизма жиров и предупреждало развитие гиперхолестеринемии.

Вследствие того что многие проявления сахарного диабета, такие как атеросклероз, высокая подверженность инфекциям, диабетическая ретинопатия, катаракта, гипертония, хроническая болезнь почек, тесно связаны с уровнем липидов в крови (а не только с уровнем глюкозы), большинство врачей назначают препараты, снижающие уровень липидов в крови и таким образом позволяющие предупреждать подобные нарушения.

Гиперинсулинизм

Гораздо реже, чем сахарный диабет, наблюдается гиперпродукция инсулина, вызванная аденомой

островков Лангерганса. Почти 10–15% таких аденом малигнизируются и метастазируют, что приводит к продукции очень большого количества инсулина как первичной опухолью, так и метастазами. Чтобы предупредить развитие гипогликемии у таких больных, приходится вводить им глюкозу в дозах более 1000 г/сут.

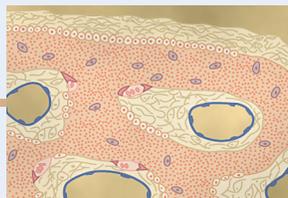
Инсулиновый шок и гипогликемия. Как уже говорилось, центральная нервная система использует в качестве источника энергии глюкозу, и инсулин для обеспечения этих процессов не нужен. Как только высокая концентрация инсулина снижает уровень глюкозы в крови до очень низких значений, метаболические процессы в центральной нервной системе подавляются. Вследствие этого у пациентов с инсулинсекретирующей опухолью (инсулиномой) и у больных сахарным диабетом, получивших слишком большую дозу инсулина, развивается *инсулиновый шок*.

Когда уровень глюкозы в крови снижается до 50–70 мг/дл, центральная нервная система становится чрезвычайно возбудимой, поскольку такой уровень гипогликемии увеличивает нейрональную активность. Иногда отмечают галлюцинации, хотя в большинстве случаев больные просто становятся чрезвычайно возбудимыми, реагируют буквально на все мелочи, при этом наблюдается сильное потоотделение. В случае снижения концентрации глюкозы до 20–50 мг/дл развиваются клонические судороги на фоне потери сознания. Если концентрация глюкозы продолжает снижаться, судороги прекращаются и развивается *гипогликемическая кома*. В это время путем простого осмотра трудно отличить гипогликемическую кому, вызванную избытком инсулина, при которой отсутствуют запах ацетона при дыхании и частое глубокое дыхание, от диабетической комы, обусловленной развитием ацидоза из-за отсутствия инсулина.

Адекватной терапией в случае гипогликемической комы является немедленное внутривенное введение большого количества глюкозы. Обычно это вмешательство выводит больного из комы в течение нескольких минут. Также быстро уровень глюкозы можно восстановить с помощью глюкагона (или менее эффективно — адреналина) за счет стимуляции гликогенолиза в печени. Если лечение не начать незамедлительно, произойдет необратимое повреждение центральной нервной системы.

Литература

- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 383:69, 2014.
- Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E751, 2008.
- Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev* 89:27, 2009.
- Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:267, 2002.
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 93:137, 2013.
- Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al. Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 7:772, 1994.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1409, 2007.
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383:1068, 2014.
- Konrad D, Wueest S. The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. *Physiology (Bethesda)* 29:304, 2014.
- Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:383, 2012.
- MacDonald PE, Rorsman P. The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis. *Physiology (Bethesda)* 22:113, 2007.
- Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev* 91:389, 2011.
- Mussa BM, Verberne AJ. The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. *Exp Physiol* 98:25, 2013.
- Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 510:84, 2014.
- Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 93:993, 2013.
- Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 123:2764, 2013.
- Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 148:852, 2012.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature* 503:59, 2013.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93:359, 2013.
- Thorens B. Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function. *Diabetes Obes Metab* 16(Suppl 1):87, 2014.
- Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest* 122:4, 2012.
- Westermarck P, Andersson A, Westermarck GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev* 91:795, 2011.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 91:733, 2011.



Гормональная регуляция фосфорно-кальциевого обмена

Функционально метаболизм кальция и фосфатов, формирование костей и зубов, регуляция продукции *витамина D*, *паратиреоидного гормона* (ПТГ), или *паратгормона*, и *кальцитонина* взаимосвязаны.

Концентрация ионов кальция (Ca^{2+}) вне клетки зависит от соотношенности процессов реабсорбции кальция из кишечника, экскреции кальция почками, поступления и выведения кальция из костей, которые регулируются упомянутыми гормонами. Гомеостатические показатели кальция и фосфатов тесно связаны, поэтому они обсуждаются в этой главе совместно.

РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ И ПЛАЗМЕ

Концентрация кальция во внеклеточной жидкости в норме поддерживается на постоянном уровне, редко повышаясь или снижаясь на несколько процентов относительно нормальных величин, составляющих 9,4 мг/дл, что эквивалентно 2,4 ммоль.

Такой строгий контроль очень важен в связи с ключевой ролью кальция во многих физиологических процессах, включая сокращение сердечной, скелетных и гладких мышц, свертывание крови, проведение нервных импульсов.

Возбудимые ткани, в т.ч. нервная, очень чувствительны к изменениям концентрации кальция: увеличение ее по сравнению с нормой (*гиперкальциемия*) подавляет нервную систему, а снижение концентрации кальция (*гипокальциемия*) — повышает ее возбудимость.

Регуляция концентрации кальция вне клетки имеет важную особенность: около 0,1% общего количества кальция в организме присутствует во внеклеточной жидкости, около 1% — нахо-

дится внутри клеток и в их органеллах, а остальное количество хранится в костях. Таким образом, костную ткань можно рассматривать в качестве большого депо кальция, выделяющего его во внеклеточную жидкость, когда концентрация кальция в ней снижается, и, напротив, забирающего избыток кальция на хранение.

Около 85% фосфатов организма хранится в костях, 14–15% — в клетках и менее 1% — во внеклеточной жидкости. Концентрация фосфатов в ней регулируется не так строго, как концентрация кальция, хотя фосфаты выполняют различные важные функции, контролируя многие процессы совместно с кальцием.

КАЛЬЦИЙ В ПЛАЗМЕ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Кальций в плазме крови и в интерстициальной жидкости представлен в трех формах (**рис. 80–1**): (1) связанной с белками (41%, 1 ммоль/л); в такой форме кальций не проходит через стенки капилляров; (2) связанной с анионами (около 9%, 0,2 ммоль/л), например ионами цитрата и фосфата; в такой форме кальций не ионизируется, но может диффундировать за пределы капилляров; (3) остальные 50% (1,2 ммоль/л) могут и диффундировать через мембрану капилляров, и ионизироваться.

В плазме и интерстициальной жидкости концентрация ионизированного кальция в норме составляет около 1,2 ммоль/л (или 2,4 мэкв/л, поскольку кальций — двухвалентный ион), что равняется 50% концентрации кальция в плазме крови. Только в ионизированной форме кальций может оказывать влияние на функции сердца, состояние нервной системы и формирование костей.



Рис. 80–1

Три формы кальция в плазме крови и интерстициальной жидкости

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ФОСФАТЫ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Неорганические фосфаты присутствуют в плазме в основном в виде двух ионов: HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- . Концентрация ионов HPO_4^{2-} составляет около 1,05 ммоль/л, а концентрация ионов H_2PO_4^- — около 0,26 ммоль/л. Если общее количество фосфатов в плазме возрастает, то увеличивается количество обоих ионов фосфата.

Более того, если pH внеклеточной жидкости смещается в сторону закисления, это указывает на относительное увеличение ионов H_2PO_4^- и снижение ионов HPO_4^{2-} , в то время как противоположный сдвиг представленности этих ионов фосфата во внеклеточной жидкости сопровождается алкалозом (см. главу 31).

В связи с трудностями, возникающими при попытке точного определения количества ионов HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- в крови химическими методами, общее количество фосфатов выражают в миллиграммах неорганического фосфора на децилитр (100 мл) крови.

Общее количество неорганического фосфора, представленное обоими ионами, составляет приблизительно 4 мг/дл (3–4 мг/дл у взрослых и 4–5 мг/дл у детей).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ В ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА, НЕ СВЯЗАННЫЕ С КОСТЯМИ

Существенное снижение уровня фосфатов во внеклеточной жидкости в 2 или 3 раза относительно нормы не вызывает заметных быстрых эффектов. Однако даже небольшое изменение содержания ионов кальция во внеклеточной жидкости может быстро привести к серьезным

последствиям. Кроме того, хронические гипокальциемия и гипофосфатемия существенно снижают минерализацию костей, как будет объяснено далее в этой главе.

Гипокальциемия вызывает возбуждение нервной системы и тетанию. Если концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости падает ниже нормы, нервная система постепенно становится все более возбудимой, поскольку повышается проницаемость для ионов натрия (Na^+), что облегчает генерацию потенциала действия. В случае падения концентрации кальция до уровня, составляющего 50% нормы, возбудимость периферических нервных волокон становится настолько велика, что они начинают спонтанно разряжаться. Формирующиеся нервные импульсы достигают скелетных мышц и вызывают тетанические сокращения.

Таким образом, гипокальциемия приводит к тетании и иногда провоцирует эпилептиформные приступы, поскольку при гипокальциемии повышается возбудимость головного мозга. На рис. 80–2 показана тетания кистей рук (*карповидальный спазм*), которая обычно возникает перед генерализованным приступом сокращений скелетных мышц. Тетания возникает, если уровень кальция в крови снижается от нормы, равной 9,4 мг/дл, приблизительно до 6 мг/дл, что только на 35% ниже нормальной концентрации кальция; если же концентрация кальция приближается к 4 мг/дл, это может привести к летальному исходу.

У лабораторных животных крайняя степень гипокальциемии может вызвать реакции, редко наблюдаемые у больных, например выраженную дилатацию сердца, изменение активности клеточных ферментов, повышение проницае-



Рис. 80–2

Тетания кистей рук при гипокальциемии

мости мембран некоторых клеток (в частности, нервных) и снижение свертываемости крови.

Гиперкальциемия понижает возбудимость нервной системы и мышечную активность. Когда уровень кальция в жидких средах организма превышает норму, возбудимость нервной системы снижается, что сопровождается замедлением рефлекторных ответов. Увеличение концентрации кальция приводит к уменьшению интервала QT на электрокардиограмме, снижению аппетита и запорам, возможно, вследствие снижения сократительной деятельности мышечной стенки желудочно-кишечного тракта.

Эти депрессивные эффекты начинают проявляться, когда концентрация кальция поднимается выше 12 мг/дл, и становятся выраженными при концентрации кальция выше 15 мг/дл. Если уровень кальция в крови превышает 17 мг/дл, начинается повсеместное отложение кристаллов фосфата кальция. Данное состояние обсуждается далее в связи с гиперпаратиреозом.

ВСАСЫВАНИЕ И ВЫВЕДЕНИЕ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ

Всасывание кальция и фосфатов в кишечнике и их экскреция с калом. Обычная скорость поступления кальция и фосфатов составляет приблизительно 1000 мг/сут, что соответствует количеству, извлекаемому из 1 л молока. Обычно двухвалентные катионы, такие как ионизированный кальций, плохо всасываются в кишечнике. Однако, как обсуждается далее, витамин D способствует всасыванию кальция в кишечнике, и почти 35% (около 350 мг/сут) потребленного кальция абсорбируется. Оставшийся в кишечнике кальций попадает в каловые массы и удаляется из организма. Дополнительно около 250 мг/сут кальция попадает в кишечник в составе пищеварительных соков и слущивающихся клеток.

Таким образом, около 90% (900 мг/сут) из ежесуточного поступления кальция выводится с калом (рис. 80–3).

Всасывание фосфатов в кишечнике осуществляется легко. Кроме того количества фосфатов, которое выводится с фекалиями в виде солей кальция, почти все содержащиеся в дневном рационе фосфаты всасываются из кишечника в кровь и затем экскретируются с мочой.

Экскреция кальция и фосфатов почками. Приблизительно 10% (100 мг/сут) поступившего в организм кальция экскретируется с мочой, около 41% кальция в плазме связано с белками и поэтому не фильтруется из гломерулярных капилляров. Остальное количество кальция объединяется с анионами, например с фосфатами (9%), или ионизируется (50%) и фильтруется клубочками в почечные канальцы.

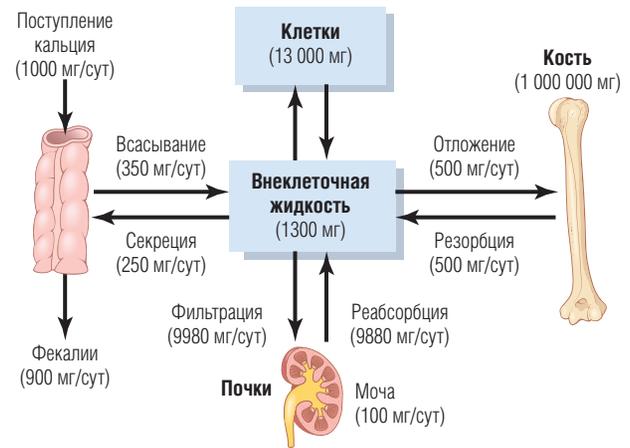


Рис. 80–3

Распределение кальция между различными тканями и органами у человека, получающего 1000 мг кальция ежедневно. Наибольшее количество поступившего кальция выводится с фекалиями, хотя почки способны экскретировать большое количество кальция путем уменьшения его канальцевой реабсорбции

В норме в почечных канальцах реабсорбируется 99% отфильтрованного кальция и экскретируется с мочой почти 100 мг кальция в сутки. Приблизительно 90% кальция, содержащегося в гломерулярном фильтрате, реабсорбируется в проксимальных канальцах, петле Генле и в начальном отделе дистальных канальцев. Затем в конечном отделе дистальных канальцев и в начальном отделе собирательных протоков реабсорбируются оставшиеся 10% кальция. Реабсорбция становится более вариабельной и зависит от концентрации кальция в крови.

Если концентрация кальция в крови низкая, реабсорбция возрастает, в итоге кальций почти не теряется с мочой. И напротив, когда концентрация кальция в крови незначительно превышает нормальные значения, экскреция кальция значительно увеличивается. Наиболее важным фактором, контролирующим реабсорбцию кальция в дистальных отделах нефрона и, следовательно, регулирующим уровень экскреции кальция, является ПТГ.

Экскреция фосфатов почками регулируется механизмом канальцевой нагрузки (см. главу 30). Это означает, что, когда концентрация фосфатов в плазме крови снижается ниже критического значения (около 1 ммоль/л), все они реабсорбируются из гломерулярного фильтрата полностью и перестают выводиться с мочой. Однако когда концентрация фосфатов в крови превышает это критическое значение, потери фосфатов с мочой прямо пропорциональны дополнительно увеличению их концентрации.

Почки регулируют концентрацию фосфатов во внечклеточной жидкости, изменяя скорость экскреции фосфатов соответственно их концентрации в плазме и скорости фильтрации фосфа-

тов в почке. Однако, как мы увидим далее, ПТГ может существенно увеличивать экскрецию фосфатов почками, поэтому играет важную роль в регуляции концентрации фосфатов в плазме наряду с контролем концентрации кальция.

КОСТНАЯ ТКАНЬ И ЕЕ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ

Кость состоит из плотного *органического матрикса*, прочность которого увеличивают пропитывающие его *соли кальция*. *Компактное вещество кости* приблизительно на 30% состоит из матрикса и на 70% — из солей. В *заново формирующейся кости* процентные отношения смещены в сторону большей представленности матрикса.

Органическая основа кости. Органический матрикс кости на 90–95% представлен *коллагеновыми волокнами*, а остальная часть — гомогенной желатинозной субстанцией, названной *основным веществом*. Направление коллагеновых волокон в целом совпадает с направлением сил растяжения, что повышает способность кости противодействовать растяжению.

Основное вещество кости состоит из внеклеточной жидкости и *протеогликанов*, преимущественно из *хондроитинсульфата* и *гиалуроновой кислоты*. Точная функция каждого из них неизвестна, но вместе они управляют размещением в кости солей кальция.

Соли костей. Кристаллические соли, откладывающиеся в органическом матриксе костей, состоят главным образом из *кальция* и *фосфатов*.

Химическая формула большинства кристаллических солей, известных как *гидроксиапатиты*: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Каждый кристалл гидроксиапатита представляет собой длинную плоскую пластину размерами около 400 ангстрем в длину, 10–30 ангстрем в высоту и 100 ангстрем в ширину.

Представленность кальция и фосфатов в существенной степени зависит от характера питания. Обычно отношение кальция к фосфатам варьирует между 1,3 и 2,0.

В неорганическом веществе кости также есть *ионы магния* (Mg^{2+}), *натрия*, *калия* (K^+) и *карбоната*, но рентгенодифракционное исследование не выявило образуемые ими кристаллические формы. Это дает основание полагать, что они скорее связаны с кристаллами гидроксиапатита, чем образуют собственные кристаллические структуры.

Способность включаться в кристаллические формы в костной ткани имеют в норме многие чужеродные для кости ионы, например ионы

стронция, *урана*, *плутония* и других трансуранных элементов, а также *свинца*, *золота* и иных тяжелых металлов. Отложение радиоактивных веществ в кости может привести к длительному облучению костной ткани, а в случае отложения большого количества таких веществ возможно развитие *остеогенной саркомы* (рака кости).

Способность кости противодействовать растяжению и компрессии. Коллагеновое волокно в *компактной кости* состоит из периодически повторяющихся участков (каждый длиной около 640 ангстрем). Кристаллы гидроксиапатита лежат в непосредственной близости к этим участкам и тесно с ними взаимодействуют. Эта тесная связь препятствует расслоению костей, а также смещению волокон и кристаллов относительно друг друга, что повышает прочность костей. Кроме того, соседние участки коллагеновых волокон находят друг на друга, а кристаллы гидроксиапатита образуют вокруг них подобие муфты.

Коллагеновые волокна кости подобно коллагеновым волокнам сухожилий обладают большой устойчивостью к растяжению, в то время как соли кальция придают им высокую устойчивость к компрессии. Такая комбинация свойств наряду с прочной фиксацией коллагеновых волокон и кристаллических солей друг к другу обеспечивает костям чрезвычайную прочность как при компрессии, так и при растяжении.

СОСТОЯНИЕ РАВНОВЕСИЯ МЕЖДУ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЬЮ И ОТЛОЖЕНИЕМ И ВЫМЫВАНИЕМ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ ИЗ КОСТЕЙ

Гидроксиапатиты не откладываются во внеклеточной жидкости, несмотря на перенасыщенность ее ионами кальция и фосфатов. Концентрация ионов кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости гораздо выше, чем та, при которой происходит отложение гидроксиапатитов. Присутствие практически во всех тканях и плазме крови ингибиторов препятствует этому процессу. Одним из ингибиторов является *пирофосфат*, поэтому отложение гидроксиапатитов в норме не происходит нигде, кроме как в кости, несмотря на перенасыщенность ионами жидкостей организма.

Механизм кальцификации костей. Начальной стадией образования кости является синтез *молекул коллагена* (называемого коллагеном-мономером) и основной субстанции (главным образом протеогликанов) *остеобластами*.

Коллаген-мономер быстро полимеризуется, формируя коллагеновые волокна, и образуется *остеоид* — похожая на хрящ ткань, которая в отличие от настоящего хряща быстро пропитывается преципитатами солей кальция. По мере образования остеоида некоторые остеообласты

замуровываются в остеоиде и переходят в состояние покоя. На этой стадии их называют *остеоцитами*.

Через несколько дней после образования остеоида соли кальция начинают откладываться на поверхности коллагеновых волокон. Сначала преципитаты располагаются, отступая друг от друга и образуя мелкие гнезда. Затем гнезда быстро увеличиваются в размерах и количестве и через несколько дней или недель окончательно превращаются в *кристаллы гидроксиапатита*.

Соли кальция откладываются не в виде кристаллов гидроксиапатита, а в виде аморфных (некристаллических) образований из смеси солей, например $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и др. Затем путем замены и добавления атомов либо реабсорбции и репреципитации эти соли превращаются в кристаллы гидроксиапатита. На данный процесс уходит от нескольких недель до нескольких месяцев.

Небольшое количество солей может длительное время сохраняться в аморфном состоянии. Это важно, поскольку находящиеся в аморфном состоянии соли могут быстро вымываться, когда появляется необходимость в повышении содержания кальция во внеклеточной жидкости.

Механизм отложения солей кальция в костях в виде остеоида не вполне понятен. Регуляция этого процесса, по видимому, в большой степени зависит от пирофосфата, который ингибирует кристаллизацию гидроксиапатита и кальцификацию костей. Уровень пирофосфата, в свою очередь, регулируют три вещества, секретируемые остеообластами: (1) *тканенеспецифическая щелочная фосфатаза*; (2) *нуклеотид пирофосфатаза/фосфодиэстераза 1*; (3) *белок прогрессирующего анкилоза*.

Наиболее важное из веществ — *тканенеспецифическая щелочная фосфатаза*, которая расщепляет пирофосфат, снижая его уровень в остеоиде. В случае необходимости кальцификации костей остеобласты секретируют тканенеспецифическую щелочную фосфатазу в остеоид, что нейтрализует действие пирофосфата. После этого естественное сродство коллагеновых волокон и солей кальция обеспечивает кристаллизацию гидроксиапатита. Важность тканенеспецифической щелочной фосфатазы для минерализации костей показана в экспериментах на мышцах с генетически обусловленным дефицитом данной фосфатазы, что является причиной очень высокого уровня пирофосфата. Такие мышцы рождаются с мягкими костями из-за невозможности их полноценной кальцификации.

Нуклеотид пирофосфатаза/фосфодиэстераза 1 выводит пирофосфат за пределы клетки. *Белок прогрессирующего анкилоза* создает внеклеточный пул пирофосфата, транспортируемого на поверхность клетки. Дефицит нуклеотида пиро-

фосфатазы/фосфодиэстеразы 1 или белка прогрессирующего анкилоза приводит к снижению внеклеточного пирофосфата и избыточной кальцификации костей с образованием костных выростов и даже к кальцификации других тканей, например сухожилий и связок позвоночника, что наблюдается у людей с *анкилозирующим спондилитом*.

Отложение солей кальция в не костных тканях. В случае патологии соли кальция могут откладываться в разных тканях (помимо костной ткани). Например, соли кальция откладываются на стенках артерий при *артериосклерозе*, в результате стенка артерий становится жесткой. Подобным образом соли кальция часто откладываются в регенерирующих тканях или старых кровяных сгустках. Вероятно, в таких случаях ингибирующий фактор, который в норме предотвращает отложение солей кальция, в этих тканях отсутствует.

ОБМЕН КАЛЬЦИЕМ МЕЖДУ КОСТЬЮ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТЬЮ

Если растворимые соли кальция вводить внутривенно, концентрация ионов кальция может немедленно возрасти до очень высокого уровня. Однако через 30–60 мин, иногда немного позже, концентрация кальция возвращается к норме. Если большое количество ионов кальция извлечь из циркулирующей крови, через 30–60 мин концентрация кальция вновь становится нормальной. Эти результаты во многом являются следствием того, что в кости кальций содержится в форме, *способной к обмену*, которая находится в состоянии равновесия с кальцием во внеклеточной жидкости.

Небольшое количество кальция, способного к обмену, присутствует во всех тканях, особенно в клетках с высокой проницаемостью мембран, таких как клетки печени или желудочно-кишечного тракта. Однако больше всего кальция, способного к обмену, содержится в костях. В норме его количество в кости приближается к 0,4–1% общего количества кальция в костях. Кальций, способный к обмену, находится в кости в виде CaHPO_4 и других аморфных солей кальция.

Значение кальция, способного к обмену, в том, что он создает подобие *буферного механизма*, помогающего уберечь концентрацию ионов кальция во внеклеточной жидкости от чрезвычайных подъемов или падений в связи с транзиторными колебаниями доступности кальция.

ФОРМИРОВАНИЕ И РЕЗОРБЦИЯ КОСТЕЙ

Формирование костей остеообластами. Костная ткань постоянно ремоделируется (образуется) *остеообластами* и постоянно резорбируется (рассасы-

вается) *остеокластами* в местах их активности (рис. 80–4). Остеобласты сосредоточены на наружной поверхности костей и в костных полостях. У взрослого человека активность остеобластов невелика, поскольку они присутствуют лишь на 4% всей поверхности костей, тем не менее некоторое количество костной ткани образуется постоянно.

Резорбция костей – функция остеокластов. Кость в течение продолжительного времени рассасывается остеокластами — крупными фагоцитами, которые являются многоядерными клетками (до 50 ядер) — производными моноцитов или моноцитоподобных клеток, образующихся в костном мозге. В норме остеокласты активны менее чем на 1% поверхности кости у взрослых. Далее в этой главе мы увидим, что активность остеокластов регулируется ПТГ.

Гистологически рассасывание костей происходит в непосредственной близости от остеокластов. Механизм рассасывания следующий (рис. 80–5). Остеокласты формируют в направлении кости ворсинкоподобные выросты, которые образуют *фестончатую кайму* в непосредственной близости от костной ткани. Ворсинкоподобные выросты выделяют два типа веществ: (1) протеолитические ферменты, высвобождающиеся из лизосом остеокластов; (2) некоторые кислоты, включая лимонную и молочную, выделяющиеся из митохондрий и секреторных пузырьков. Ферменты переваривают или растворяют органический матрикс кости, а кислоты растворяют соли в костной ткани. Остеокласты поглощают путем фагоцитоза мелкие частички матрикса

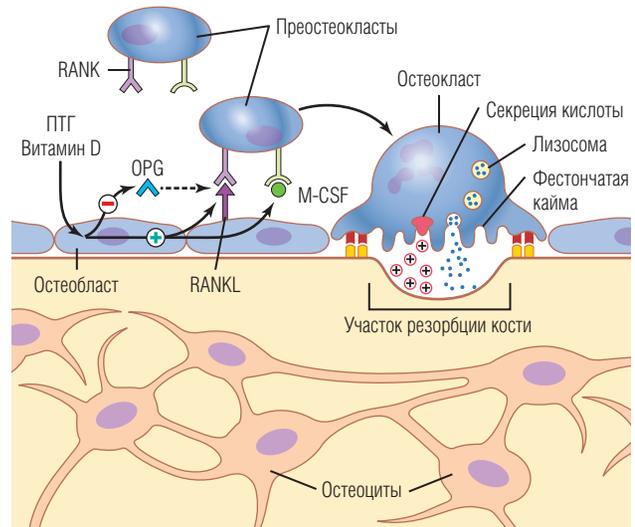


Рис. 80–5

Резорбция кости остеокластами. Паратиреоидный гормон (ПТГ) связывается с рецепторами на остеобластах, стимулируя (+) образование лиганда рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL) и выделение макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). RANKL присоединяется к рецептору активатора ядерного фактора κВ (RANK), и M-CSF связывается со своими рецепторами на преостеокласте, вызывая дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты. ПТГ также снижает (-) дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты, связываясь с RANKL, и тем самым предупреждает его взаимодействие с рецептором на преостеокласте. Зрелые остеокласты формируют фестончатую кайму и выделяют из лизосом ферменты и кислоты, вызывающие резорбцию кости. Остеоциты — это остеобласты, заключенные в матрикс кости во время образования кости; остеоциты образуют системы взаимосвязанных клеток

кости и кристаллы гидроксиапатитов, частично растворяя их и выделяя остатки в кровь.

Как будет обсуждаться далее, ПТГ стимулирует активность остеокластов и резорбцию костей. Выяснилось, этот процесс осуществляется непрямым путем. Вызывающие резорбцию костей клетки лишены рецепторов ПТГ, и остеобласты подают сигнал клеткам-предшественникам остеокластов, называемых *преостеокластами*, к образованию зрелых остеокластов. Данную сигнальную функцию обеспечивают два белка остеобластов — *лиганд рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL)*, или *лиганд остеопротегерина (OPGL)*, и *макрофагальный колониестимулирующий фактор*. Оказалось, что они оба необходимы для образования зрелых остеокластов.

ПТГ связывается с рецепторами прилежащих остеобластов, стимулируя синтез RANKL, затем RANKL связывается со своим рецептором (RANK) на преостеокласте, вызывая их дифференцировку в многоядерные зрелые остеокласты. Зрелые остеокласты формируют фестончатую кайму и выделяют ферменты и кислоты, рассасывающие кость.

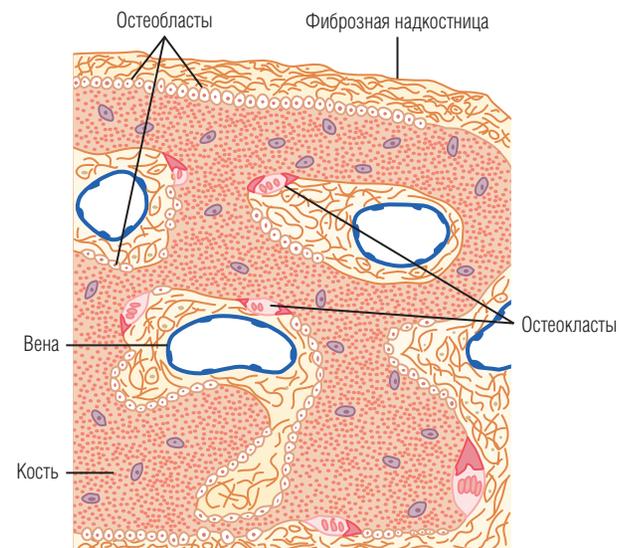


Рис. 80–4

Локализация остеобластов и остеокластов в одном и том же участке кости

Остеобласты также продуцируют *остеопротегерин* (OPG), иногда называемый *фактором, ингибирующим остеокластогенез*. Этот цитокин ингибирует резорбцию костей. OPG действует как «ловушка», связываясь с RANKL и тем самым препятствуя его взаимодействию с рецептором. Так ингибируется дифференцировка пре-osteокластов в зрелые остеокласты, рассасывающие кость. OPG противодействует резорбтивной активности ПТГ, что у мышей с генетически обусловленным дефицитом OPG проявляется существенным снижением массы костной ткани по сравнению со снижением массы костной ткани у мышей с нормальным образованием OPG.

Факторы, регулирующие продукцию OPG, выявлены еще не полностью, но известно, что витамин D и ПТГ стимулируют продукцию зрелых остеокластов двумя путями: ингибируя образование OPG и стимулируя продукцию RANKL. Глюкокортикоиды также повышают активность остеокластов и резорбцию костей путем увеличения продукции RANKL и снижения образования OPG. Эстрогены, напротив, стимулируют образование OPG.

Баланс OPG и RANKL, продуцируемых остеобластами, играет ключевую роль в регуляции активности остеокластов и резорбции костей.

Взаимодействия OPG и RANKL имеют терапевтическое значение. Препараты, имитирующие действие OPG путем блокирования взаимодействия RANKL с его рецептором, оказались полезными при лечении резорбции костей у женщин в период менопаузы и пациентов со злокачественной опухолью кости.

В норме скорости формирования и рассасывания костей уравновешены. В норме скорости формирования костей (кроме растущих костей) и их рассасывания равны, поэтому масса костной ткани постоянна. Остеокласты обычно существуют в виде мелких многочисленных скоплений. Как только скопление начинает формироваться, оно разрушает костную ткань, образуя тоннель диаметром от 0,2 до 1 мм и длиной несколько миллиметров. Как правило, этот процесс продолжается 3 нед. К концу этого срока остеокласты исчезают, тоннель заполняется остеобластами и начинает развиваться новая костная ткань. Формирование ее продолжается несколько месяцев.

Новая костная ткань растет по ходу тоннеля, образуя концентрические слои (*пластинки*) со стороны внутренней поверхности полости до тех пор, пока тоннель не будет заполнен. Формирование новой костной ткани прекращается, когда разрастающаяся ткань начинает наползать на питающие ее кровеносные сосуды.

Канал, через который сосуды проходят, называют *гаверсовым каналом*. Это все, что остается от исходной полости. Каждую новую зону

кости, которая формируется подобным образом, называют *остеоном* (рис. 80–6).

Значение постоянной перестройки костей. Постоянное формирование и рассасывание костной ткани важно по нескольким причинам. Во-первых, как правило, прочность кости пропорциональна величине действующей на нее нагрузки, т.е. кость утолщается, если подвергается большим нагрузкам. Во-вторых, структура кости меняется путем формирования и рассасывания кости для обеспечения соответствия ее механических характеристик особенностям нагрузок. В-третьих, старая кость становится хрупкой и ломкой из-за дегенерации матрикса, поэтому нужен новый органический матрикс для поддержания прочности кости. У детей благодаря высокой скорости формирования и рассасывания костей ломкость существенно меньше, чем у пожилых, у которых скорость данных процессов снижена.

Регуляция скорости формирования кости путем нагрузки. Новая костная ткань формируется пропорционально нагрузке, которую кость должна выдерживать. Например, кости атлетов значительно массивнее, чем кости обычных людей. Если человек продолжительное время вынужден пользоваться одной конечностью, а вторая находится в гипсе, то кость конечности в гипсе истончается и почти на 30% декальцифицируется в течение нескольких недель. Напротив, кость другой конечности остается прежней толщины и каль-

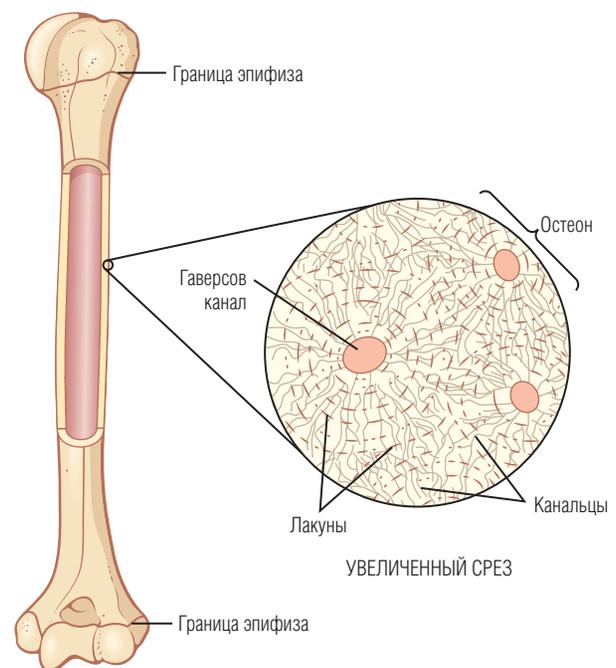


Рис. 80–6

Структура кости

цифицированной. Следовательно, постоянные физические нагрузки стимулируют остеобласты к формированию и кальцификации костей.

Нагрузки на кость определяют ее форму и в случае перелома трубчатых костей с последующим сращением костных отломков под углом друг к другу. Так, на стороне угла, подвергаемой большей компрессии, кость утолщается; на противоположной стороне, где нагрузка давлением меньше, наблюдается рассасывание кости. После многолетнего повышенного наращивания костной ткани на одной стороне и рассасывания на противоположной стороне угол сглаживается, и кость может стать почти прямой, особенно у детей (благодаря большей скорости реструктурирования костной ткани в раннем возрасте).

Заживление перелома активируют остеобласты. Перелом костей каким-то образом чрезвычайно активирует периостальные и внутрикостные остеобласты в области перелома. Так, огромное количество новых остеобластов образуется практически сразу из *клеток-предшественников остеобластов*, которые являются стволовыми клетками кости и находятся в покровной ткани, ограничивающей кость, называемой *надкостницей*. Через некоторое время после перелома между двумя отломками костей из остеобластов и нового органического матрикса образуется большое выпячивание, постепенно укорачивающееся вследствие отложения в нем солей кальция. Это образование называют *костной мозолью*.

Многие хирурги-ортопеды используют феномен ответа костной ткани на нагрузку для ускорения сращения отломков костей. Сконструированы специальные фиксирующие аппараты, механически скрепляющие концы сломанной кости, что позволяет пациенту практически сразу после перелома пользоваться пострадавшей конечностью. Нагрузка на оба отломка ускоряет остеобластические процессы в месте перелома и укорачивает реабилитационный период.

ВИТАМИН D

Витамин D активно влияет на всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта. Он также влияет на процессы образования и рассасывания костной ткани. Однако витамин D не является веществом, непосредственно влияющим на эти процессы. В печени и почках витамин D путем ряда последовательных процессов превращается в конечный активный продукт — *1,25-дигидроксиголекальциферол*, или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. На **рис. 80–7** показаны этапы образования этого вещества из витамина D.

Холекальциферол образуется в коже. Некоторые соединения (производные стерола) принадлежат семейству витамина D и выполняют сходные функции. Наиболее важный из них — *холекальциферол*, называемый также витамином D₃. Он

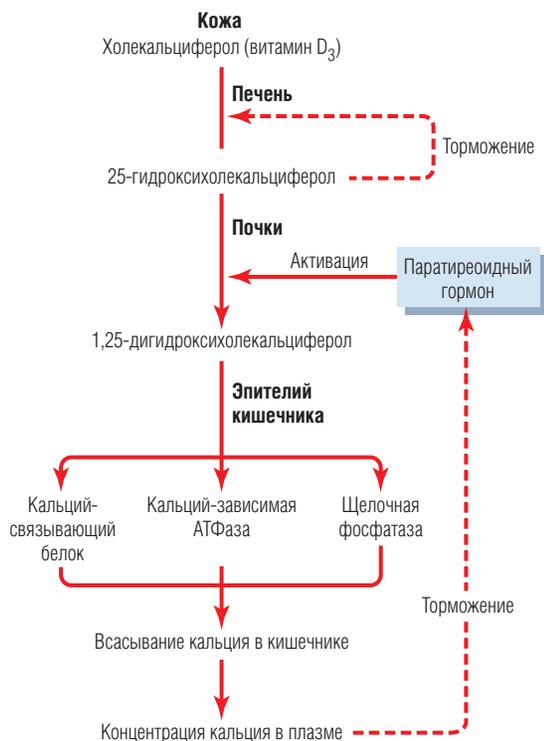


Рис. 80–7

Активация преобразований витамина D₃ в 1,25-дигидроксиголекальциферол и роль витамина D в регуляции концентрации кальция в плазме

образуется из *7-дегидрохолестерола* (вещества, в норме присутствующего в коже) под влиянием ультрафиолетовых лучей при инсоляции. Следовательно, достаточное по времени пребывание на солнце предупреждает развитие дефицита витамина D.

Соединения витамина D, поступающие с пищей, сходны по химической структуре с холекальциферолом, который образуется в коже, за исключением замены одного или нескольких атомов в молекуле, что не влияет на функциональные свойства этого вещества.

Холекальциферол превращается в 25-гидроксиголекальциферол в печени. Первый этап активации холекальциферола заключается в превращении его в печени в 25-гидроксиголекальциферол. Этот процесс ограничивается, поскольку 25-гидроксиголекальциферол по механизму отрицательной обратной связи ингибирует реакцию превращения. Влияние обратной связи чрезвычайно важно по двум причинам.

Во-первых, механизм обратной связи жестко регулирует концентрацию 25-гидроксиголекальциферола в плазме (**рис. 80–8**). Заметим, что поступление витамина D₃ может увеличиться во много раз, но концентрация 25-гидроксиголекальциферола практически не меняется. Высокая надежность контроля механизмом обратной связи

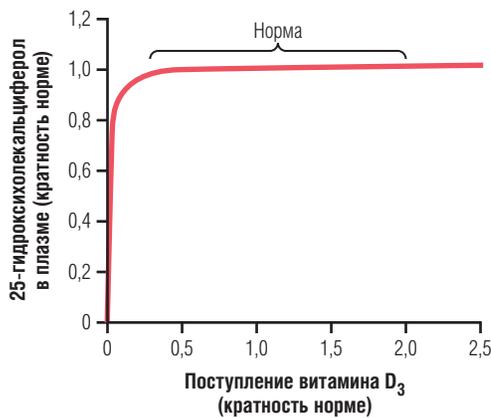


Рис. 80–8

Влияние увеличения поступления витамина D₃ на концентрацию 25-гидроксиголекальциферола. На графике показано, что значительное увеличение поступления витамина D (в 2,5 раза) оказывает небольшое влияние на образование активной формы витамина D. Дефицит активной формы витамина D возникает только на фоне поступления чрезвычайно малого количества витамина D

предупреждает клинические проявления гипервитаминоза D, даже когда поступление витамина D₃ варьирует в широких пределах.

Во-вторых, регулируемое превращение витамина D₃ в 25-гидроксиголекальциферол позволяет накапливать витамин D в печени для дальнейшего использования.

25-гидроксиголекальциферол — конечный продукт реакции превращения, который присутствует в организме всего несколько недель, в то время как витамин D может храниться в печени в течение многих месяцев.

Образование 1,25-дигидроксиголекальциферола в почках и его регуляция паратиреоидным гормоном. На рис. 80–7 показано превращение в почках 25-гидроксиголекальциферола в 1,25-дигидроксиголекальциферол. Этот конечный продукт является наиболее активной формой витамина D. Его предшественники (см. рис. 80–7) имеют лишь 1/1000 активности этой формы, поэтому в отсутствие почек витамин D утрачивает все свои влияния практически полностью.

На рис. 80–7 отмечено, что при превращении 25-гидроксиголекальциферола в 1,25-дигидроксиголекальциферол необходим ПТГ. В отсутствие этого гормона 1,25-дигидроксиголекальциферол практически не образуется. Следовательно, эффекты витамина D детерминированы активным влиянием ПТГ.

Концентрация ионов кальция управляет образованием 1,25-дигидроксиголекальциферола. На рис. 80–9 показано, что концентрация 1,25-дигидроксиголекальциферола обратно пропорциональна концентрации кальция в плазме. Это объясняется двумя причинами.



Рис. 80–9

Влияние концентрации кальция в плазме на концентрацию в плазме 1,25-дигидроксиголекальциферола. На графике показано, что небольшое снижение концентрации кальция в плазме относительно нормы вызывает увеличение образования активной формы витамина D, что, в свою очередь, ведет к резкому увеличению всасывания кальция из кишечника

Во-первых, ионы кальция оказывают небольшое влияние на предотвращение превращения 25-гидроксиголекальциферола в 1,25-дигидроксиголекальциферол. Во-вторых, что более важно, секреция ПТГ резко подавляется, если концентрация ионов кальция в плазме повышается до 9–10 мг/мл. Пока концентрация кальция ниже этого уровня, ПТГ обеспечивает превращение в почках 25-гидроксиголекальциферола в 1,25-дигидроксиголекальциферол. При более высокой концентрации кальция секреция ПТГ подавляется и 25-гидроксиголекальциферол превращается в другое соединение — 24,25-дигидроксиголекальциферол, почти не обладающий свойствами витамина D. Если концентрация кальция в плазме слишком высока, образование 1,25-дигидроксиголекальциферола резко снижается. Отсутствие 1,25-дигидроксиголекальциферола приводит к снижению всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта, почек и костей, что нормализует концентрацию кальция в плазме.

ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА D

Активная форма витамина D (1,25-дигидроксиголекальциферол) оказывает на почки, кишечник и кости несколько влияний, которые увеличивают перемещение кальция и фосфатов во внеклеточную жидкость и обеспечивают регуляцию этих веществ по механизму отрицательной обратной связи. Рецепторы витамина D есть в большинстве клеток и локализуются главным образом в ядрах клеток-мишеней.

Рецепторы витамина D похожи на рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов и имеют гормонсвязывающие и ДНК-связывающие домены. Рецепторы витамина D формируют комплекс с другим рецептором внутри клетки —

ретиноид-Х-рецептором, который связывается с ДНК и в большинстве случаев активирует процессы транскрипции. Однако в некоторых случаях витамин D подавляет транскрипцию.

Рецептор витамина D связывается с разными формами холекальциферола, но сродство этого рецептора к 1,25-дигидроксиголекальциферолу едва ли не в 1000 раз больше, чем к 25-гидроксиголекальциферолу, чем и объясняется большая биологическая активность 1,25-дигидроксиголекальциферола.

Гормоноподобная активность витамина D, обеспечивающая всасывание кальция в кишечнике. 1,25-дигидроксиголекальциферол обладает *гормоноподобной активностью*, обеспечивая всасывание кальция из кишечника. Это связано в основном с увеличением образования в эпителиоцитах кишечника *кальцийсвязывающего белка* (приблизительно через 2 сут от начала действия 1,25-дигидроксиголекальциферола). Кальцийсвязывающий белок, называемый *кальбайндином*, действует в щеточной каемке кишечника, обеспечивая транспорт кальция в цитоплазму клеток, откуда кальций перемещается через базолатеральную мембрану путем облегченной диффузии. Скорость реабсорбции кальция прямо пропорциональна количеству кальцийсвязывающего белка. К тому же этот белок остается в клетках в течение нескольких недель уже после того, как 1,25-дигидроксиголекальциферол покинет организм. Так пролонгируется всасывание кальция в кишечнике. К прочим эффектам 1,25-дигидроксиголекальциферола следует отнести образование в эпителиоцитах: (1) кальций-зависимой АТФазы (в щеточной каемке); (2) щелочной фосфатазы. Детали этих эффектов неизвестны.

Витамин D обеспечивает всасывание фосфатов в кишечнике. Фосфаты обычно всасываются в кишечнике легко, но быстрое поступление больших количеств фосфатов опосредовано витамином D. Возможно, усиливающий эффект является результатом прямого влияния 1,25-дигидроксиголекальциферола. Не исключено, что это вторичное влияние, связанное с абсорбцией кальция, когда кальций выступает в качестве транспортной формы фосфатов.

Витамин D уменьшает экскрецию кальция и фосфатов в почке. Витамин D увеличивает всасывание кальция и фосфатов эпителиоцитами почечных канальцев, снижая таким способом выведение этих веществ с мочой. Однако это слабое влияние, и, возможно, оно не имеет большого значения в регуляции содержания данных веществ во внеклеточной жидкости.

Влияние витамина D на кость и взаимодействие с влияниями паратиреоидного гормона. Витамин D играет важную роль в образовании кости и ее резорб-

ции. *Введение чрезвычайно большого количества витамина D вызывает резорбцию кости.* В отсутствие этого витамина эффект ПТГ, приводящий к резорбции костной ткани (см. далее), снижается и даже подавляется. Механизм такого действия витамина D неизвестен, не исключено, что он опосредован влиянием 1,25-дигидроксиголекальциферола, повышающим транспорт кальция через клеточные мембраны.

Небольшое количество витамина D стимулирует кальцификацию костей. Одним из путей реализации этого эффекта является увеличение всасывания кальция и фосфатов из кишечника. Однако даже в отсутствие повышения всасывания витамин D усиливает минерализацию костей. Механизм этого эффекта тоже неизвестен, возможно, он обусловлен способностью 1,25-дигидроксиголекальциферола увеличивать транспорт ионов кальция через мембраны остеобластов и остеокластов, но в этом случае в противоположных направлениях.

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

ПТГ является мощным регулятором концентрации кальция и фосфатов вне клетки, управляя процессами реабсорбции этих ионов в кишечнике, экскрецией почками и обменом между внеклеточной жидкостью и костью. Повышенная активность паращитовидных желез приводит к быстрому вымыванию солей кальция из костей с последующим развитием *гиперкальциемии* во внеклеточной жидкости. Напротив, гипофункция паращитовидных желез приводит к *гипокальциемии*, часто — с развитием тетании.

Функциональная анатомия паращитовидных желез. В норме у человека четыре паращитовидные железы, которые располагаются на задней поверхности щитовидной железы, попарно у верхнего и нижнего ее полюсов. Каждая паращитовидная железа является образованием около 6 мм длиной, 3 мм шириной и 2 мм высотой.

Макроскопически паращитовидные железы похожи на темный бурый жир. Определить их местонахождение во время операции на щитовидной железе затруднительно, поскольку они часто выглядят как дополнительная доля щитовидной железы. Именно поэтому до того времени, когда была установлена важность паращитовидных желез, при тотальной и субтотальной тиреоидэктомии одновременно удаляли и паращитовидные железы. Удаление двух паращитовидных желез не вызывает серьезных физиологических нарушений, а удаление трех приводит к транзиторному гипопаратиреозу. Однако даже небольшое количество оставшейся ткани паращитовидной железы способно за счет гиперплазии обеспечить удовлетворительную функцию.

Паращитовидные железы взрослого человека (рис. 80–10) состоят преимущественно из *главных*

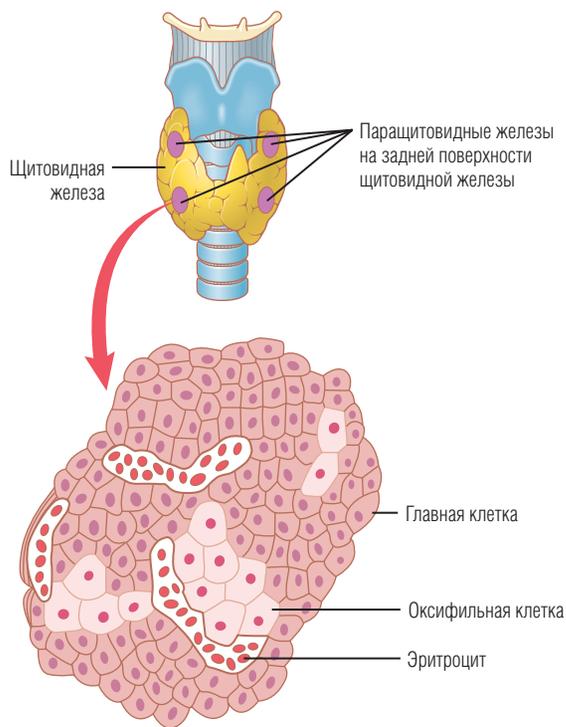


Рис. 80–10

Паратиреоидные железы лежат на задней поверхности щитовидной железы. Почти все количество паратиреоидного гормона синтезируется и секретируется главными клетками. Функция оксифильных клеток еще непонятна. Эти клетки могут быть видоизмененными или исчерпавшими свои функциональные возможности главными клетками, которые больше не продуцируют паратиреоидный гормон

клеток и из большего или меньшего количества оксифильных клеток, которые отсутствуют у молодых людей. Главные клетки предположительно секретируют большее количество ПТГ (если не все), а у оксифильных клеток свое предназначение. Считается, что они являются модификацией или исчерпавшей свой ресурс формой главных клеток, которые больше не синтезируют гормон.

Химическая структура паратиреоидного гормона. Сначала ПТГ синтезируется на рибосомах в виде пре-прогормона, представляющего собой полипептидную цепочку из 110 аминокислот. Затем пре-прогормон в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи расщепляется до прогормона, состоящего из 90 аминокислот, потом — до гормона, который включает 84 аминокислоты. В итоге гормон «упаковывается» в секреторные пузырьки в цитоплазме клеток. ПТГ имеет молекулярную массу 9500.

Более короткие пептиды, тоже выделенные из паратиреоидных желез, состоят как минимум из 34 аминокислот, примыкают к N-концу молекулы ПТГ и обладают активностью ПТГ в полной мере. Установлено, что почки очень быстро, в течение нескольких минут, выводят ПТГ, но многочисленные короткие пептиды почки выводят медленно, в течение нескольких часов. В связи с этим значительная доля общей паратиреоидоподобной активности обусловлена не самим ПТГ, а гормональной активностью коротких пептидов.

ВЛИЯНИЕ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

На рис. 80–11 показано влияние на концентрацию кальция и фосфатов продолжающейся инфузии ПТГ. Заметим, что в ответ на введение ПТГ концентрация кальция начинает повышаться и достигает плато через 4 час. Концентрация фосфатов снижается быстрее, чем нарастает концентрация кальция: самый низкий уровень — через 1–2 час после введения.

Повышение концентрации кальция во внеклеточной жидкости обусловлено главным образом двумя влияниями ПТГ: (1) вымыванием кальция и фосфатов из костей; (2) снижением скорости выведения кальция почками. Падение концентрации фосфатов обусловлено мощным влиянием ПТГ на увеличение экскреции фосфатов почками, и это влияние достаточно велико, чтобы превысить эффект вымывания фосфатов из костей.

Увеличение вымывания кальция и фосфатов из костей

Процесс вымывания кальция и фосфатов из костей в результате влияния ПТГ имеет две фазы.

Первая фаза — быстрая, которая начинается через несколько минут после повышения уровня ПТГ. Интенсивность вымывания усиливается на протяжении нескольких часов. Эта фаза является результатом активации уже существующих в кости клеток (главным образом остеоцитов), что обеспечивает высвобождение кальция и фосфатов.

Вторая фаза — медленная, для окончательного развития эффекта нужно несколько дней и даже недель. Данная фаза является результатом пролиферации остеокластов и сопровождается резким усилением резорбции кости как таковой, а не только вымыванием солей кальция и фосфатов из кости.

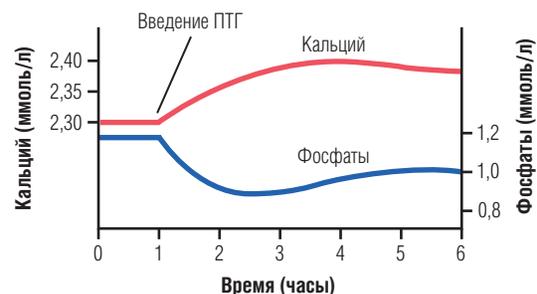


Рис. 80–11

Изменения концентрации кальция (красная кривая) и фосфатов (синяя кривая) в первые 5 час введения паратиреоидного гормона (ПТГ) с умеренной скоростью (аппроксимированные кривые)

Быструю фазу вымывания кальция и фосфатов называют остеолизом. Если ввести большое количество ПТГ, концентрация ионов кальция в крови начинает повышаться в течение нескольких минут, задолго до образования в кости новых клеток. Гистологические и физиологические исследования показали, что ПТГ вызывает выход солей из двух отделов матрикса кости: (1) рядом с остеоцитами (в самой кости); (2) рядом с остеобластами (вдоль поверхности кости).

До сих пор не ясно, вымывание солей из кости является функцией остеобластов или остеоцитов, т.к. оба типа клеток в норме ответственны за формирование костей и их кальцификацию.

Исследования показали, что остеобласты и остеоциты формируют систему взаимосвязанных клеток, охватывающую кости как внутри, так и на поверхности, за исключением маленьких областей, соседствующих с остеокластами (см. **рис. 80–5**). Длинные тонкие отростки образуют похожую на паутину сеть, связывающую остеоциты внутри кости с остеоцитами и остеобластами, находящимися на поверхности кости. Эту сеть называют *мембранной системой остеоцитов*, которая предположительно служит поверхностью, отграничивающей костную ткань от внеклеточной жидкости.

Между мембранной системой остеоцитов и костью есть небольшое количество *костной жидкости*. Экспериментально было показано, что мембранная система остеоцитов закачивает ионы кальция из костной жидкости во внеклеточную жидкость, создавая в костной жидкости концентрацию, равную 30% концентрации кальция во внеклеточной жидкости.

Когда кальциевые насосы остеоцитов чрезмерно активируются, концентрация кальция в костной жидкости снижается до еще более низких значений, что приводит к вымыванию фосфорно-кальциевых солей из кости. Этот эффект называют *остеоллизом*, он не сопровождается рассасыванием фиброзных и гелевых компонентов матрикса. Когда кальциевые насосы инактивируются, концентрация кальция в костной жидкости повышается до более высоких значений, и фосфат кальция повторно откладывается в матрикс.

Какова роль ПТГ в этих событиях? Во-первых, мембрана остеобластов и остеоцитов имеет белковые рецепторы для взаимодействия с ПТГ. Этот гормон может мощно стимулировать работу кальциевого насоса, извлекая таким способом фосфорно-кальциевые соли из аморфных скоплений, находящихся рядом с клетками.

ПТГ предположительно стимулирует работу кальциевого насоса, увеличивая проницаемость для кальция мембраны остеоцитов со стороны костной жидкости, что позволяет ионам кальция диффундировать из костной жидкости че-

рез мембрану клеток. Затем кальциевый насос на другой стороне клеточной мембраны позволяет ионам кальция пройти оставшуюся часть пути во внеклеточную жидкость.

Медленная фаза вымывания кальция и фосфатов – результат активации остеокластов. Одним из известных влияний ПТГ является активация остеокластов, хотя они не имеют белковых рецепторов для связывания с ПТГ. Активированные остеоциты и остеобласты посылают к остеокластам вторичные «сигналы».

Самым мощным вторичным «сигналом» для остеокластов является RANKL, активирующий рецепторы преостеокластов и преобразующий их в зрелые остеокласты, которые начинают выполнять свою обычную функцию разрушения костей в течение нескольких недель или месяцев.

Активация системы остеокластов происходит в два этапа: (1) немедленная активация сформированных остеокластов; (2) образование новых остеокластов. Избыток ПТГ способен в течение нескольких дней вызвать быстрое развитие хорошо сформированной системы остеокластов, хотя рост этой системы под влиянием мощной стимуляции ПТГ может затянуться на несколько месяцев.

В течение этого времени на фоне избыточной продукции ПТГ рассасывание костей остеокластами приводит к ослаблению костей и вторичной стимуляции функции остеобластов, пытающихся упрочить кости, поэтому позднее наступает эффект сочетанного увеличения активности и остеокластов, и остеобластов. В случаях продолжающейся избыточной продукции ПТГ даже на поздних стадиях более выражены процессы рассасывания костей, чем их формирование.

По сравнению с общим количеством кальция во внеклеточной жидкости в костях его содержится намного больше (в 1000 раз), поэтому, когда ПТГ вызывает резкое увеличение концентрации кальция в жидких средах организма, невозможно увидеть опосредованное им влияние на кость. Длительное (в течение нескольких месяцев или лет) введение или секреция ПТГ приводят к резорбции всех костей и даже формированию в них больших полостей, заполненных крупными многоядерными остеокластами.

Снижение экскреции кальция и повышение экскреции фосфатов почками

Введение ПТГ приводит к быстрой потере фосфатов с мочой в связи с тем, что данный гормон снижает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почки.

Наряду с этим ПТГ повышает реабсорбцию кальция в почечных канальцах одновременно со снижением реабсорбции фосфатов. Более того,

ПТГ увеличивает реабсорбцию ионов магния и водорода (H^+) при одновременном снижении реабсорбции натрия, калия и аминокислот практически в той же степени, что и фосфата. Увеличение всасывания кальция наблюдается главным образом в *конечном отделе дистальных канальцев и в собирательных трубочках* и, возможно, в *начальном отделе собирательных протоков*, а в меньшей степени — в *восходящем отделе петли Генле*.

Продолжительное отсутствие кальция в моче не является следствием влияния ПТГ, увеличивающего реабсорбцию кальция в почке. Скорее, оно является следствием как опустошения костей, так и отсутствия кальция во внеклеточной жидкости.

Увеличение всасывания кальция и фосфатов в кишечнике

Еще раз напомним, что ПТГ существенно усиливает всасывание и кальция, и фосфатов в кишечнике, обеспечиваемое увеличением образования в почках 1,25-дигидроксиолекальциферола из витамина D.

Циклический аденозинмонофосфат опосредует влияния паратиреоидного гормона. Большинство влияний ПТГ на органы-мишени опосредуется циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) с помощью системы вторичных посредников.

Через несколько минут после введения ПТГ в остеоцитах, остеокластах и других клетках-мишенях возрастает концентрация цАМФ. цАМФ, вероятно, ответствен за такие функции, как секреция остеокластами ферментов и кислот, вызывающая рассасывание костей и образование 1,25-дигидроксиолекальциферола в почках.

Возможно, есть и другие прямые влияния ПТГ, которые осуществляются независимо от системы вторичных посредников.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ПУТЕМ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ

Даже ничтожное снижение концентрации кальция во внеклеточной жидкости через несколько минут приводит к увеличению скорости секреции паращитовидными железами. Если сниженная концентрация кальция сохраняется, железы гипертрофируются, иногда в 5 раз и более.

Паращитовидные железы существенно увеличиваются: (1) *при рахите*, когда уровень кальция снижается (обычно незначительно); (2) *во время беременности*, даже если снижение уровня кальция во внеклеточной жидкости у матери не определяется; (3) *в период лактации* в связи с использованием кальция для образования молока.

Напротив, факторы, увеличивающие концентрацию ионов кальция выше нормы, снижают активность и уменьшают размеры паращитовидных желез. К таким факторам относят: (1) избыточное количество кальция в пище; (2) увеличение в пище содержания витамина D; (3) рассасывание костей, вызванное иными причинами, а не избытком ПТГ (например, иммобилизацией).

Изменение концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости определяет кальций-чувствительные рецепторы на поверхности мембран клеток паращитовидных желез.

Кальций-чувствительные рецепторы являются G-белок-связанными рецепторами и после стимуляции ионами кальция активируют фосфолипазу C, что увеличивает образование инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола в клетке. Такая активация приводит к высвобождению кальция из внутриклеточных депо, что, в свою очередь, *снижает* секрецию ПТГ. Снижение концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости, напротив, тормозит эти пути и стимулирует секрецию ПТГ.

Такое развитие событий отличается от обычно наблюдаемой в большинстве эндокринных тканей зависимости между активацией внутриклеточных процессов и повышением продукции гормонов.

На **рис. 80–12** показано влияние концентрации кальция на концентрацию ПТГ и кальцитонина в плазме. Красная кривая отражает краткосрочный эффект, когда концентрация кальция изменяется в течение нескольких часов. Кривая показывает, что небольшое снижение концентрации кальция приводит к увеличению концен-

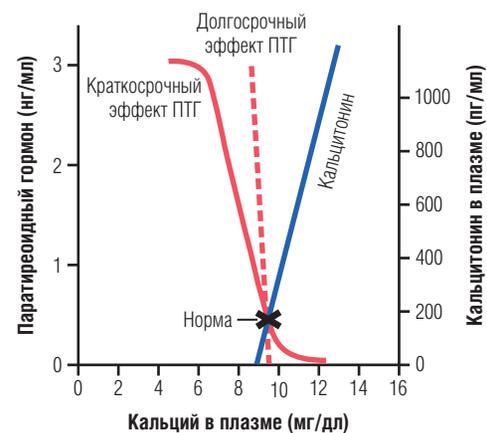


Рис. 80–12

Влияние концентрации кальция в плазме на концентрацию паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина в плазме. Обратите внимание, что долгосрочное изменение концентрации кальция всего на несколько долей процента может почти на 100% изменить концентрацию паратиреоидного гормона (аппроксимированные кривые)

трации ПТГ в 2, а то и в 3 раза. Сходные изменения наблюдаются при долгосрочном эффекте, когда концентрация ионов кальция меняется в течение нескольких недель (пунктирная линия). В результате происходит значительная гипертрофия паращитовидных желез. Пунктирная линия указывает, что снижение концентрации кальция всего на доли миллиграмма на децилитр крови приводит к увеличению продукции ПТГ в 2 раза. Так действует мощный механизм обратной связи, который обеспечивает длительный контроль концентрации ионов кальция в плазме.

КРАТКО О ВЛИЯНИЯХ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

На **рис. 80–13** перечислены основные результаты увеличения секреции ПТГ в ответ на снижение концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости: (1) ПТГ стимулирует резорбцию костей, вызывая высвобождение кальция во внеклеточную жидкость; (2) ПТГ повышает реабсорбцию кальция и снижает реабсорбцию фосфатов почечными канальцами, что приводит к снижению экскреции кальция и повышению экскреции фосфатов; (3) ПТГ необходим для превращения 25-гидроксиголекальциферола в 1,25-дигидроксиголекальциферол. Он, в свою очередь, увеличивает всасывание кальция в кишечнике.

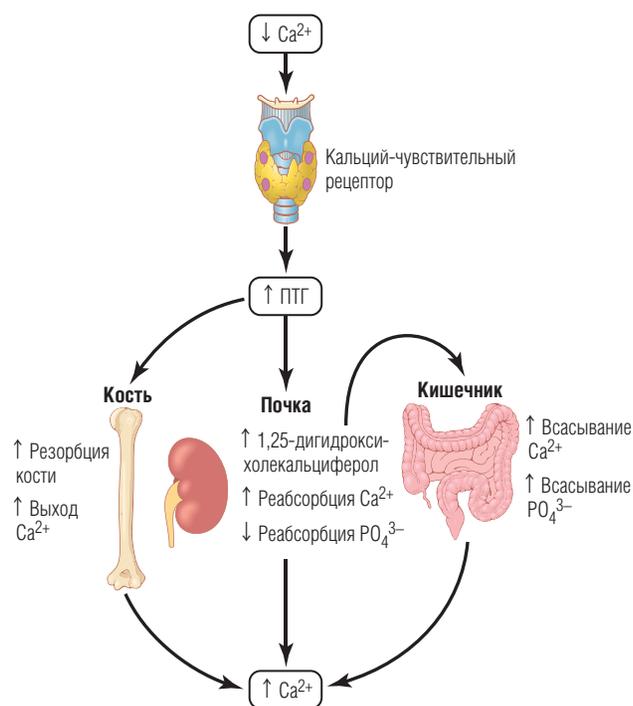


Рис. 80–13

Результаты влияния паратиреоидного гормона (ПТГ) на кость, почки и кишечник в ответ на снижение концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости

Все это обеспечивает регуляцию концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости.

КАЛЬЦИТОНИН

Кальцитонин — гормон пептидной природы, который секретируется щитовидной железой и приводит к *снижению* концентрации кальция в плазме, в основном оказывая влияния, противоположные влияниям ПТГ. Однако количественный вклад кальцитонина в регуляцию концентрации ионов кальция у людей намного меньше, чем вклад ПТГ. Кальцитонин является пептидом с молекулярной массой около 3400 и состоит из 32 аминокислот.

Синтез и секрецию кальцитонина осуществляют *парафолликулярные клетки*, или *C-клетки*, находящиеся в интерстиции между фолликулами щитовидной железы. Эти клетки составляют всего 0,1% ткани щитовидной железы человека и являются рудиментами *ультимобранхиальных желез* низкоорганизованных животных (амфибий, рыб, рептилий) и птиц.

Увеличение концентрации кальция в плазме стимулирует секрецию кальцитонина. Основным стимулом секреции кальцитонина является повышение концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Напротив, секреция ПТГ стимулируется снижением концентрации кальция. У молодых животных повышение концентрации кальция в плазме на 10% сразу увеличивает скорость секреции кальцитонина в 2 раза и более (см. **рис. 80–12**). С увеличением возраста этот эффект становится менее выраженным. Данный эффект обеспечивает второй гормональный механизм обратной связи, контролирующей концентрацию ионов кальция в плазме, однако он относительно слаб и действует в противоположном направлении по сравнению с механизмом, опосредованным ПТГ.

Кальцитонин снижает концентрацию кальция в крови. У некоторых молодых животных кальцитонин вызывает снижение концентрации кальция в крови через несколько минут после инъекции кальцитонина.

1. Кратковременный эффект заключается в немедленном снижении способности остеокластов рассасывать кость и, возможно, остеолитического влияния мембранной системы остеоцитов на всем протяжении костей. Это смещает баланс в сторону отложения в костной ткани кальция, способного к обмену, в виде *кальцийсодержащих солей*. Данный эффект имеет особое значение у молодых животных для быстрого обмена депонируемого и вымываемого кальция.
2. Более продолжительный эффект — снижение образования новых остеокластов. В связи с тем что резорбция костей остеокластами опосре-

дует вторичную активацию остеобластов, снижение количества остеокластов приводит к уменьшению количества остеобластов, поэтому через большой период времени результирующим эффектом кальцитонина будет снижение активности как остеокластов, так и остеобластов и, следовательно, очень небольшое изменение концентрации ионов кальция в плазме. Таким образом, влияние кальцитонина на концентрацию кальция в плазме крови является временным и продолжается от нескольких часов до нескольких дней.

Кальцитонин также оказывает очень небольшое влияние на регуляцию кальция в почечных канальцах и кишечнике. Эти влияния противоположны влияниям ПТГ, но поскольку их значимость мала, они не заслуживают внимания.

Кальцитонин оказывает очень слабое влияние на концентрацию кальция в плазме крови у взрослых людей. Известны две причины слабого влияния кальцитонина на уровень кальция в плазме.

Во-первых, небольшое начальное снижение концентрации кальция в плазме, обусловленное кальцитонином, через несколько часов приводит к мощной стимуляции секреции ПТГ, который в несколько раз эффективнее кальцитонина. Если щитовидную железу удаляют и кальцитонин больше не продуцируется, изменений в концентрации ионов кальция в крови на протяжении длительного периода обнаружить не удастся, что вновь демонстрирует превосходящее контролирующее влияние ПТГ.

Во-вторых, у взрослого человека суточные колебания скорости образования и рассасывания костей невелики. Даже если скорость рассасывания на фоне кальцитонина снижается, это слабо влияет на изменение концентрации кальция в крови.

Влияния кальцитонина у детей более существенны в связи с тем, что у них реструктуризация костей происходит быстро и количество вымываемого и депонируемого в костях кальция превышает 5 г/сут, что в 5–10 раз больше, чем общее количество кальция во всей внеклеточной жидкости.

При некоторых заболеваниях костей кальцитонин активнее снижает скорость рассасывания костей (например, при *болезни Педжета*, когда активность остеокластов резко усиливается).

КРАТКО О РЕГУЛЯЦИИ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛЬЦИЯ В КРОВИ

Иногда количество вымываемого из жидких сред организма кальция или всасываемого кальция превышает 0,3 г в час. Например, в случае диареи ежедневно несколько граммов кальция может секретироваться в кишечный сок, пройти

по желудочно-кишечному тракту и выйти с каловыми массами.

Напротив, после введения большого количества кальция, особенно на фоне избыточного количества витамина D, возможно поступление кальция со скоростью более 0,3 г/час, что сопоставимо с общим количеством кальция *во всей внеклеточной жидкости, приближающимся к 1 г*. Дополнительное поступление или потеря 0,3 г кальция может вызвать гиперкальциемию или гипокальциемию соответственно.

Однако существует первая «линия обороны», предупреждающая эти изменения.

Буферная система кальцийсодержащих солей – первая «линия обороны». Кальцийсодержащие соли — это аморфные соединения фосфата кальция. В основном это CaHPO_4 и некоторые близкие соединения, непрочно связанные в костях и находящиеся в состоянии динамического равновесия с ионами кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости.

Количество кальцийсодержащих солей составляет 0,5–1% общего количества солей в костной ткани, т.е. 5–10 г кальция. В связи с легкостью отложения и извлечения кальцийсодержащих солей увеличение концентрации кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости выше нормы приводит к депонированию солей в кости. Напротив, снижение концентрации кальция и фосфатов сопровождается немедленным вымыванием из костей кальцийсодержащих солей. Эти реакции происходят быстро, поскольку аморфные скопления чрезвычайно малы. Однако их общая площадь поверхности, обращенной к жидкости в кости, составляет приблизительно 0,4 га (1 акр), если не больше. Через кости за 1 мин протекает почти 5% всей крови, что составляет около 1% общего объема внеклеточной жидкости, поэтому около 50% избыточного количества кальция, которое появилось во внеклеточной жидкости, извлекается за счет буферной функции приблизительно за 70 мин.

Митохондрии многих тканей, особенно печени и кишечника, содержат значительное количество кальция, способного к обмену (во всем организме его около 10 г), и являются дополнительной буферной системой, помогающей сохранять концентрацию ионов кальция во внеклеточной жидкости неизменной.

Гормональная регуляция концентрации ионов кальция – вторая «линия обороны». После увеличения концентрации ионов кальция ПТГ и кальцитонин начинают действовать в течение 3–5 мин одновременно с буферной системой кальцийсодержащих солей в костях. Скорость секреции ПТГ снижается, что запускает многочисленные механизмы, направленные на снижение концентрации ионов кальция до нормы.

Одновременно со снижением концентрации ПТГ уровень кальцитонина возрастает у молодых животных и, вероятно, у маленьких детей (у взрослых — в меньшей степени). Кальцитонин вызывает быстрое поступление кальция в кости, а также, возможно, во многие клетки других тканей, поэтому у очень молодых животных избыток кальцитонина может снизить высокую концентрацию ионов кальция до нормы намного быстрее, чем буферная система кальцийсодержащих солей.

В случае длительно существующего избытка или дефицита кальция только влияния ПТГ оказываются действительно важными в нормализации концентрации ионов кальция в плазме. В случае длительного дефицита кальция в рационе ПТГ может стимулировать выход кальция из костей в количествах, достаточных для поддержания нормальной его концентрации в плазме в течение года, но и этот источник кальция рано или поздно может иссякнуть. По этому эффекту костную ткань можно считать буферной системой кальция, которой управляет ПТГ. Если кости в качестве источника кальция истощаются или, напротив, будут насыщены кальцием, в роли долговременного механизма, управляющего концентрацией кальция во внеклеточной жидкости, выступают ПТГ и витамин D, регулирующие всасывание кальция в кишечнике и экскрецию кальция с мочой.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЕЙ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА И ВИТАМИНА D

Гипопаратиреоз

Если паращитовидные железы не секретируют достаточное количество ПТГ, это приводит к снижению вымывания остеоклестами из костей кальция, способного к обмену, при почти полной и повсеместной инактивации остеокластов. В результате снижается уровень кальция в жидких средах организма, тем не менее костная ткань сохраняет свою прочность.

Если паращитовидные железы удалить, уровень кальция в крови снижается от нормального значения 9,4 мг/дл до 6–7 мг/дл за 2–3 сут, а концентрация фосфатов может удвоиться. Как только концентрация кальция достигает таких низких значений, появляются первые признаки тетании. Среди всех мышц организма особенно склонны к развитию тетании мышцы гортани. Спазм данных мышц делает невозможной легочную вентиляцию, что приведет к смерти от тетании, если не провести соответствующее лечение.

Лечение гипопаратиреоза паратиреоидным гормоном и витамином D. Иногда для лечения гипопаратиреоза используют ПТГ, однако его высокая цена, непродолжительное действие (самое большее — несколько часов) и постепенное повышение в организме количества антител к ПТГ делают его

использование в качестве лекарственного средства менее эффективным. Большинству больных гипопаратиреозом вводят чрезвычайно большое количество витамина D — более 100 000 единиц в сутки. Одновременно дают 1–2 г кальция, поддерживая концентрацию кальция на нормальном уровне.

Иногда вместо менее активных форм витамина D назначают 1,25-дигидроксихолекальциферол, т.к. он активнее и действует быстрее. Однако это может вызвать нежелательные эффекты, поскольку часто трудно предупредить слишком сильное влияние этой активной формы витамина D.

Первичный гиперпаратиреоз

В случае первичного гиперпаратиреоза нарушение функции паращитовидных желез приводит к аномально высокой продукции ПТГ. Причиной первичного гиперпаратиреоза является опухоль одной из паращитовидных желез. Такие опухоли обнаруживают намного чаще у женщин, главным образом во время беременности и лактации, поскольку эти состояния стимулируют паращитовидные железы и создают предпосылки к формированию опухоли. Гиперпаратиреоз приводит к повышению уровня кальция во внеклеточной жидкости, обычно на фоне снижения концентрации фосфатов, поскольку в этих случаях выведение фосфатов почками увеличивается.

Заболевания костей и гиперпаратиреоз. При умеренном гиперпаратиреозе новая костная ткань может образовываться быстро, чтобы компенсировать возросшую резорбцию костей остеоклестами. При тяжелом гиперпаратиреозе рассасывание костей остеоклестами намного опережает обеспечиваемое остеобластами формирование костей, и они могут быть «съедены» практически полностью. Причиной обращения за медицинской помощью часто являются переломы костей. На рентгенограммах костей видны выраженная декальцификация и редкие большие кисты — опухолевидные очаги, заполненные остеоклестами. Множественные переломы хрупких костей происходят в результате легкой травмы, особенно в местах развития кист. Кистозное поражение костей при гиперпаратиреозе называют *паратиреоидной остеодистрофией* (или *генерализованной фиброзной остеодистрофией* и *болезнью Реклингхаузена*).

Активность остеобластов в костях возрастает в попытке образовать достаточное количество новой кости для замещения старой, рассосавшейся под влиянием остеокластов. Активные остеобласты выделяют большое количество *щелочной фосфатазы*, поэтому при гиперпаратиреозе одним из важных диагностических признаков является высокий уровень *щелочной фосфатазы* в плазме крови.

Эффекты гиперкальциемии на фоне гиперпаратиреоза. Гиперпаратиреоз иногда может вызывать повышение уровня кальция в плазме до 12–15 мг/дл, иногда и выше. Под влиянием такого высокого уровня кальция в плазме подавляются функции центрального и периферического отделов нервной системы, отмечаются мышечная слабость,

запоры, боль в животе, пептические язвы, отсутствие аппетита и нарушение расслабления сердца во время диастолы.

Гиперпаратиреоз и диффузный кальциноз. Когда продуцируется чрезвычайно большое количество ПТГ, уровень кальция в жидких средах организма быстро поднимается до очень высоких значений. Даже уровень фосфатов во внеклеточной жидкости заметно повышается вместо обычного снижения, возможно, потому, что почки не могут экскретировать большое количество фосфатов, вымываемых из костей. Жидкие среды организма перенасыщаются кальцием и фосфатами, в результате фосфат кальция (CaHPO_4), кристаллизуясь, импрегнирует альвеолы легких, почечные каналы, щитовидную железу, кислотообразующие отделы слизистой желудка и стенки артерий. Такое интенсивное *диффузное отложение фосфатов кальция* может происходить в течение нескольких дней.

Прежде чем возникнет опасность гиперпаратиреоза, уровень кальция в крови должен превысить 17 мг/дл, но, если этому сопутствует повышение содержания фосфатов, может наступить летальный исход уже через несколько дней.

При гиперпаратиреозе образуются камни в почках. У большинства пациентов с умеренным гиперпаратиреозом отмечаются невыраженные симптомы костных заболеваний и незначительные общие нарушения как результат гиперкальциемии, но эти состояния сопряжены с высоким риском образования камней в почках. Причина заключается в избыточной абсорбции кальция и фосфатов из кишечника или мобилизации их из костей на фоне гиперпаратиреоза. В норме избыток кальция и фосфатов должен экскретироваться почками, при этом концентрация кальция и фосфатов в моче повышается.

Кристаллы фосфата кальция начинают формировать в почках камни, состоящие из фосфорнокислых солей кальция. Наряду с ними появляются камни, состоящие из оксалатов кальция, т.к. даже при нормальной концентрации ионов оксалата избыток ионов кальция приводит к отложению таких солей.

Поскольку растворимость большинства почечных камней в умеренно щелочной среде низкая, тенденция к образованию конкрементов в моче со щелочной реакцией значительно выше, чем в кислой среде. По этой причине кислотосодержащий рацион и использование кислотосодержащих лекарственных средств часто рассматривают как способ лечения нефролитиаза.

Вторичный гиперпаратиреоз

При вторичном гиперпаратиреозе высокий уровень ПТГ наблюдается скорее как компенсаторная реакция на *гипокальциемию*, чем первичное нарушение функций паращитовидных желез. Эта особенность резко отличает данное состояние от первичного гиперпаратиреоза, сопряженного с гиперкальциемией. Вторичный гиперпаратиреоз может быть вызван дефицитом витамина D или хронической почечной патологией, при которой поврежденные почки не могут продуцировать

достаточное количество активной формы витамина D — 1,25-дигидроксихолекальциферола. Как уже обсуждалось, дефицит витамина D приводит к *остеомаляции* (нарушению минерализации костей), а высокий уровень ПТГ вызывает рассасывание костей.

Рахит

Рахит наблюдается главным образом у детей. Он является следствием дефицита кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости, обычно вызванным дефицитом витамина D. Если ребенок достаточное время пребывает на солнце, 7-дегидрохолестерол в коже активизируется ультрафиолетовыми лучами и образует витамин D₃, который предупреждает развитие рахита, обеспечивая всасывание кальция и фосфатов из кишечника.

У детей, организм которых не может выработать зимой достаточного количества витамина D без дополнительного поступления его с пищей, возникает дефицит этого витамина. Однако мобилизация кальция и фосфатов из костей не дает развиваться клиническим признакам рахита даже в течение нескольких месяцев существования дефицита витамина D. В связи с этим рахит проявляется в конце весны, когда запас витамина D, созданный в печени за прошедшее лето, полностью истощается.

Концентрация кальция и фосфатов в плазме при рахите снижается. Концентрация кальция в плазме при рахите снижается незначительно, однако уровень фосфатов весьма низок. Данный феномен является следствием того, что паращитовидные железы предотвращают снижение концентрации кальция в крови посредством его вымывания из костей. Однако такая регуляторная система недостаточно хороша для предупреждения падения концентрации фосфатов в плазме, т.к. возросшая активность паращитовидных желез увеличивает экскрецию фосфатов с мочой.

Рахит ослабляет кости. В случае длительно существующего рахита компенсаторное увеличение продукции ПТГ приводит к выраженной резорбции костей остеокластами. Это, в свою очередь, ведет к тому, что кости постепенно утрачивают твердость. При действии заметных физических нагрузок на кость остеобласты активируются и формируют большое количество остеоида, который не может кальцифицироваться из-за отсутствия достаточных количеств кальция и фосфатов. В итоге образуется новая костная ткань, которая не кальцифицируется и остается мягкой. Непрочный остеоид постепенно занимает место более старой костной ткани, которая подвергается рассасыванию.

Тетания при рахите. На ранних стадиях рахита тетания почти никогда не наблюдается в связи с тем, что паращитовидные железы стимулируют резорбцию костей остеокластами, в результате во внеклеточной жидкости поддерживается почти нормальный уровень кальция. Однако когда кости как источник кальция опустошаются, концентрация кальция во внеклеточной жидкости начинает быстро снижаться. Как только уровень кальция в крови падает ниже 7 мг/дл,

развивается тетания, и на ее фоне ребенок может умереть от спазма мышц гортани, если вовремя не ввести внутривенно препараты кальция, медленно прекращающие судорожный спазм.

Лечение рахита. Лечение рахита заключается в обеспечении поступления достаточного количества кальция и фосфатов с пищей и, что не менее важно, большого количества витамина D. При отсутствии витамина D всасывание кальция и фосфатов в кишечнике слишком мало.

Остеомаляция — рахит взрослых. У взрослых редко возникает алиментарный дефицит витамина D или кальция, т.к. взрослые в отличие от детей не нуждаются в большом количестве кальция для обеспечения роста костей. Однако иногда наблюдается сочетанный дефицит витамина D и кальция как результат *стеатореи* (снижения всасывания жиров), т.к. витамин D является жирорастворимым, а кальций склонен образовывать с жиром плохо растворяющиеся мыла. Таким образом, при стеаторее витамин D и кальций выходят из организма с фекалиями. В таких условиях у взрослых всасывание кальция и фосфатов становится ничтожно малым, что приводит к развитию рахита взрослых. Однако у взрослых пациентов с рахитом почти никогда не бывает тетании, но часто наблюдаются серьезные нарушения костей.

Остеомаляция и рахит, обусловленные заболеваниями почек. Рахит, обусловленный заболеваниями почек, представляет собой разновидность остеомаляции в результате длительного повреждения почек. Причиной является в основном неспособность поврежденных почек образовывать 1,25-дигидроксихолекальциферол (активную форму витамина D). У пациентов с удаленной либо поврежденной почкой или находившихся на диализе рахит развивается часто.

К рахиту и остеомаляции приводит *врожденная гипофосфатемия* из-за врожденного снижения реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Такой тип рахита следует лечить препаратами, содержащими фосфаты, а не витамином D и препаратами кальция, поэтому его называют *витамином D-резистентным рахитом*.

Остеопороз

Остеопороз — наиболее распространенная патология костей у взрослых людей, особенно пожилых. Остеопороз — результат уменьшения органического матрикса кости, а не плохой кальцификации костей. Остеопороз следует отличать от остеомаляции и рахита. При остеопорозе активность остеобластов обычно снижается и, следовательно, снижается скорость образования остеоида, нужного для формирования кости. Иногда при гиперпаратиреозе уменьшение костной ткани может быть результатом возросшей активности остеокластов.

Наиболее распространенные причины остеопороза: (1) *отсутствие физической нагрузки на кости* вследствие снижения активности; (2) *нарушения питания*, приводящие к тому, что не образуется адекватное количество белкового матрикса кости; (3) *отсутствие витамина С*, кото-

рый необходим для процессов синтеза во всех клетках, включая образование остеоида остеобластами; (4) *вызванное менопаузой резкое снижение продукции эстрогенов* (они уменьшают количество и активность остеокластов); (5) *пожилой возраст*, когда резко уменьшается количество гормона роста и других факторов роста; с возрастом также снижается анаболическая функция белков, в результате замедляется формирование матрикса кости; (6) *синдром Кушинга*, при котором секретируются большие количества глюкокортикоидов, повсеместно уменьшающих образование белка, увеличивающих его катаболизм и специфически снижающих активность остеобластов.

Таким образом, причинами остеопороза могут быть многие патологии, сопровождающиеся нарушением обмена белка.

ФИЗИОЛОГИЯ ЗУБОВ

С помощью зубов кусают, перетирают и перемешивают пищу. Для выполнения этой функции нижняя челюсть снабжена мощными мышцами, способными обеспечить давление между передними зубами от 20 до 45 кг/см², а на зубы нижней челюсти — от 20 до 90 кг/см². Благодаря бугоркам и мелким шероховатостям на поверхности зубов обеспечивается смыкание верхних и нижних зубов, при этом верхний ряд зубов подогнан к нижнему ряду. Такое соответствие верхнего и нижнего рядов называется *прикусом*, что позволяет захватывать и измельчать даже самые мелкие частички пищи.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЧАСТИ ЗУБА

На **рис. 80–14** показаны сагиттальный срез зуба и его основные функциональные части: *эмаль*, *дентин*, *цемент* и *пульпа*. Зуб также имеет *коронку* (часть, возвышающуюся над десной, обращенную в полость рта) и *корень* (расположенный в лунке нижней челюсти). Ободок между коронкой и корнем в месте, где зуб окружается десной, называют *шейкой*.

Эмаль. Наружная поверхность зуба покрыта слоем эмали, которая образуется еще до прорезывания зуба специализированными эпителиальными клетками, названными *амелобластами*. Как только зуб прорезывается, образование эмали прекращается.

Эмаль состоит из больших и очень плотных кристаллов гидроксиапатита с адсорбированными в них ионами магния, натрия, калия, карбоната и некоторыми другими, которые «вмонтированы» в ячеистую конструкцию из прочных и практически нерастворимых волокон белка, по своим физическим характеристикам, но не по химической структуре, подобных кератину волос.

Кристаллическая структура эмали делает ее очень прочной — гораздо более прочной, чем

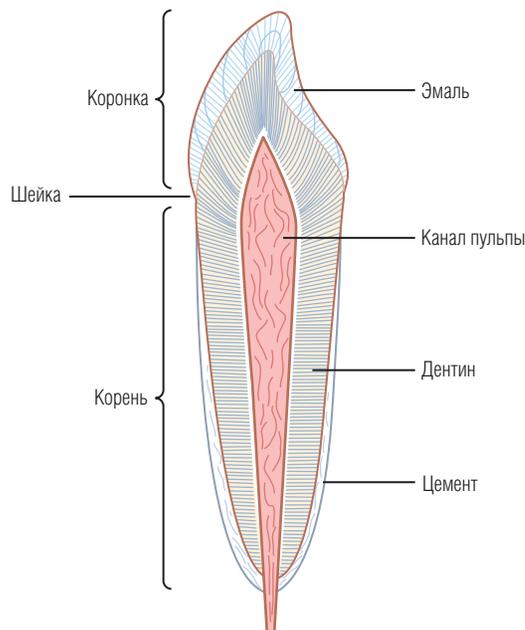


Рис. 80–14

Функциональные части зуба

дентин. Кроме того, особые белковые волокна, образующие ячеистую основу эмали и составляющие только 1% массы эмали, придают ей высокую устойчивость к действию кислот, ферментов и других повреждающих агентов.

Белки, входящие в состав эмали, относятся к наименее растворимым и реактогенным из всех известных белков.

Дентин. Композиционно основной частью зуба является дентин, состоящий из прочной, похожей на кость, ткани. Дентин включает главным образом кристаллы гидроксиапатита, похожие на те, что присутствуют в кости, но более плотные. Данные кристаллы как бы вмонтированы в ячеистую основу, состоящую из коллагеновых волокон.

Таким образом, главные компоненты дентина во многом идентичны структурным элементам кости, но их гистологическая организация различна, т.к. дентин не содержит ни остеобластов, ни остеокластов или остеоцитов, ни специальных каналов для кровеносных сосудов или нервных волокон. Вместо этого в дентине есть обеспечивающий питание слой клеток, называемых *одонтобластами*, который лежит на внутренней поверхности стенки полости, содержащей пульпу зуба.

Соли кальция в дентине делают его чрезвычайно устойчивым к компрессионным нагрузкам, а коллагеновые волокна придают упругость и повышают сопротивление нагрузкам, возникающим, когда зубы вонзаются в плотный предмет.

Цемент. Цемент — это похожее на кость вещество, продуцируемое *периодонтом*, или *корневой*

оболочкой, которая отграничивает зуб от лунки зуба. Прямо от кости нижней челюсти отходит большое количество коллагеновых волокон, которые проходят через корневую оболочку и поступают в цемент. Коллагеновые волокна вместе с цементом фиксируют зуб в его лунке. Если зуб подвергается чрезвычайным нагрузкам, слой цемента становится толще и прочнее. Точно так же толщина и прочность увеличиваются с возрастом, приводя к тому, что зубы прочнее удерживаются в челюстях при достижении человеком зрелого возраста.

Пульпа. Полость каждого зуба заполнена пульпой, которая состоит из соединительной ткани и включает нервные волокна, кровеносные сосуды и лимфатические сосуды. Клетки на поверхности полости представляют собой одонтобласты, которые в период образования зубов находятся под дентином, но по мере взросления организма продвигаются все ближе к полости пульпы, уменьшая ее. Когда дентин прекращает расти, полость пульпы уже практически не меняет своих размеров. Тем не менее одонтобласты остаются живыми и посылают отростки в маленькие *дентиновые каналы*, которые прободают дентин во всех направлениях. Это важно для обмена с дентином кальцием, фосфатами и другими минеральными веществами.

ЗУБОЧЕЛЮСТНАЯ СИСТЕМА

У человека и других млекопитающих в течение жизни развиваются два вида зубов. Первые зубы называют *временными*, или *молочными*, *зубами*, у человека таких зубов 20. Они прорезываются в период между 7 месяцами и 2 годами и меняются между 6 и 13 годами жизни. После выпадения временного зуба его сменяет постоянный, и появляются дополнительно 8–12 больших коренных зубов в задних отделах челюсти, т.е. общее количество постоянных зубов составляет 28–32 (в зависимости от того, прорежутся ли 4 *зуба мудрости*).

Образование зубов. На рис. 80–15 изображен процесс образования и прорезывания зуба. На рис. 80–15А показана инвагинация орального эпителия в *зубную пластинку*. Инвагинация происходит после развития зубообразующего органа. Верхние эпителиальные клетки формируют амелобласты, образующие на наружной поверхности зуба эмаль. Нижние эпителиальные клетки выпячиваются вверх в среднюю часть зуба, формируя полость пульпы, а одонтобласты секретируют дентин.

Таким образом, эмаль образуется на наружной поверхности зуба, а дентин располагается внутри, обеспечивая рост раннего зуба, как показано на рис. 80–15Б.

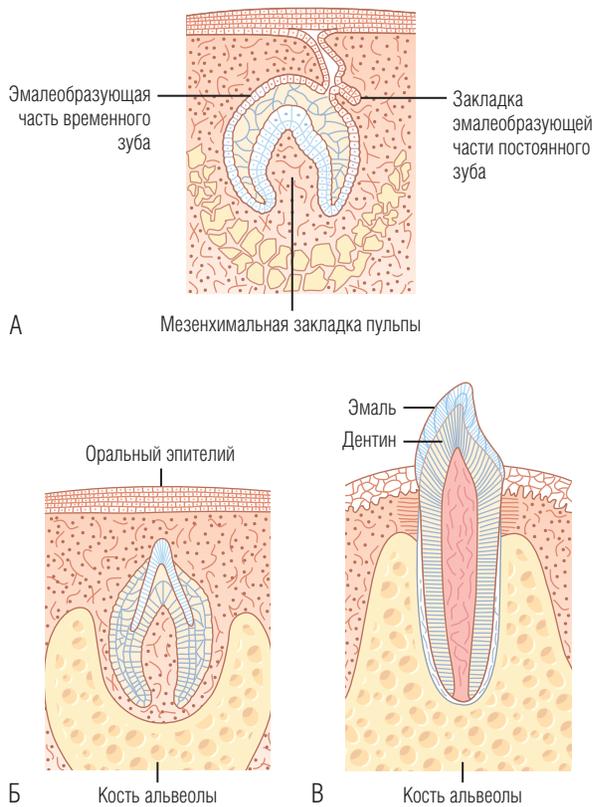


Рис. 80–15

(А) Первичный зуб. (Б) Развивающийся зуб. (В) Прорезывающийся зуб

Прорезывание зубов. В раннем детстве зубы начинают выдаваться наружу из кости через оральный эпителий в полость рта. Причина прорезывания зубов неизвестна, хотя было предложено несколько гипотез. Наиболее вероятной представляется концепция, которая объясняет рост зуба постепенным выталкиванием вверх нижних частей зуба подлежащей костью.

Развитие постоянных зубов. Во время эмбрионального периода зубообразующий орган формируется в более глубоких отделах дентальной пластинки для каждого постоянного зуба, чтобы обеспечить смену временных зубов постоянными. Этот зубообразующий орган, т.е. закладка зуба, медленно формирует постоянный зуб на протяжении первых 6–20 лет жизни. Когда постоянный зуб оказывается полностью сформированным, он, как и временный зуб, выходит наружу через кость. Когда это произойдет, постоянный зуб начинает разрушать корень временного зуба, что вызывает его раскачивание и выпадение. После этого постоянный зуб прорезывается и занимает место предшественника.

Метаболические факторы, влияющие на развитие зубов. Скорость развития и скорость прорезывания зубов могут стимулироваться как тиреоидными

гормонами, так и гормоном роста. Поступление солей в новообразующиеся зубы существенным образом зависит от различных факторов метаболизма, таких как наличие кальция и фосфатов в рационе, количество имеющегося витамина D и скорость секреции ПТГ. Если все эти факторы есть, дентин и эмаль будут нормальными, но в случае их дефицита кальцификация зубов может нарушиться, что приведет к дефекту зубов на протяжении всей жизни.

Минеральный обмен в зубах. Минеральный состав зубов, как и кости, представлен гидроксиапатитом с адсорбированными в нем карбонатами и различными катионами, связанными друг с другом в плотную кристаллическую массу. В зубах постоянно идет процесс смены старых минеральных компонентов, постепенно вымываемых из зубов, на новые, поступающие им на смену.

Процесс поступления и рассасывания наблюдается главным образом в дентине и цементе и весьма ограниченно происходит в эмали. В эмали процессы обмена осуществляются в основном за счет диффузии компонентов слюны и практически не представлен процесс обмена с растворами, присутствующими в пульпе зуба.

Скорость вымывания и отложения минералов в цементе почти равна скорости этих процессов в окружающей кости челюсти, в то время как скорость вымывания и отложения минералов в дентин составляет только 30% таковой в кости. У цемента функциональные характеристики почти такие же, как у обычной кости, включая присутствие остеобластов и остеокластов, в то время как дентину данные характеристики не свойственны, как говорилось ранее. Эта разница, несомненно, объясняет различия в скорости минерального обмена.

В итоге постоянный обмен минеральных веществ наблюдается в дентине и цементе зуба, хотя механизм этого обмена в дентине не ясен.

Эмаль характеризуется чрезвычайно медленным обменом минеральных составляющих, поэтому в ней сохраняется по большей части неизменным один и тот же состав минеральных солей в течение всей жизни.

Патология зубов

Наиболее распространенными патологиями зубов являются *кариес* и *нарушение прикуса*. Карииес проявляется разрушением зубов, а нарушение прикуса заключается в изменении расположения верхних и нижних зубов по отношению друг к другу и отсутствии их правильного смыкания.

Роль бактерий и потребляемых углеводов в развитии кариеса. Нет сомнений в том, что кариес является результатом воздействия на зубы разных бактерий, наиболее распространенной из которых является *Streptococcus mutans*. Первым признаком развивающегося кариеса служит появление *пигментации* — налета, образованного выпавшими

в осадок веществами, присутствовавшими в слюне и пище. Эти пятна заселяют бактерии, чего достаточно для развития кариеса. Бактерии нуждаются в углеводах в качестве источника питания. Если углеводов достаточно, метаболические системы микроорганизмов мощно активируются, и бактерии начинают размножаться. Кроме того, они выделяют кислоты, особенно молочную, и протеолитические ферменты.

Кислоты являются основной причиной развития кариеса, т.к. соли кальция зубов при повышении кислотности среды медленно растворяются. Если минеральные вещества начали растворяться, то остающийся органический матрикс гидролизуетсЯ протеолитическими ферментами.

Эмаль зуба — первый барьер на пути кариеса. Эмаль гораздо более устойчива к деминерализации кислотами, чем дентин, в первую очередь потому, что кристаллы эмали плотнее и почти в 200 раз больше по объему, чем кристаллы дентина. Если кариес проникает через эмаль к дентину, то он ускоряется во много раз, т.к. растворимость минеральных веществ дентина существенно выше, чем солей эмали.

Бактерии, вызывающие кариес, нуждаются в углеводах как источнике питания, поэтому часто утверждают, что употребление углеводов в больших количествах приводит к быстрому развитию кариеса. Однако важно не количество углеводов, а частота их употребления. Если углеводы съедать многократно маленькими порциями в течение дня, то бактерии постоянно получают свой любимый метаболический субстрат, что и ускоряет развитие кариеса.

Роль фтора в предупреждении кариеса. Если дети пьют воду, содержащую небольшое количество фтора, то при формировании зубов эмаль оказывается более устойчивой к развитию кариеса, чем у детей, которые пьют воду без фтора. Фтор не делает эмаль зуба более твердой, но обеспечивает поступление в эмаль большого количества гидроксильных ионов в кристаллы гидроксиапатита, которые делают эмаль в несколько раз менее растворимой. Фтор также может быть токсичным для бактерий. Кроме того, когда на эмали появляются маленькие дефекты, то фтор, вероятно, обеспечивает поступление фосфата кальция, «залечивая» поверхность эмали.

Независимо от того, каким способом фтор защищает зубы, можно утверждать достоверно, что даже небольшое количество фтора, поступившее в эмаль, делает зубы в 3 раза более устойчивыми к кариесу.

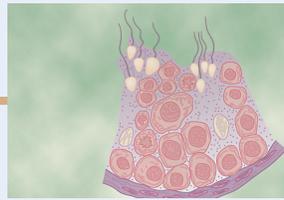
Нарушение прикуса. Нарушение прикуса обычно является врожденной патологией, приводящей к тому, что зубы одной челюсти растут в неправильном положении относительно зубов другой челюсти. При нарушении прикуса зубы не смыкаются должным образом и поэтому не обеспечивают адекватного откусывания и измельчения пищи. Нарушение прикуса обычно ведет к на-

рушению положения нижней челюсти относительно верхней челюсти, вызывая такие нежелательные последствия, как боль в нижнечелюстном суставе и стирание зубов.

Исправить нарушение прикуса можно с помощью ортодонтических аппаратов, создающих длительное небольшое давление на зубы. Слабое давление вызывает рассасывание костных альвеол на стороне, где создается компрессия зубов, с последующим формированием новых костей на стороне нагрузки. Таким способом зубы постепенно перемещаются в новое положение в соответствии с направлением действующего давления, создаваемого ортодонтическим аппаратом.

Литература

- Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP. Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am J Physiol Cell Physiol* 307:C221, 2014.
- Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med* 369:1537, 2013.
- Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest* 124:466, 2014.
- Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 383:1665, 2014.
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 85:373, 2005.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266, 2007.
- Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev* 93:481, 2013.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 29:441, 2008.
- Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 23:576, 2012.
- Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest* 118:421, 2008.
- Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev* 93:189, 2013.
- Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 365:2389, 2011.
- Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 92:131, 2012.
- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863, 2000.
- Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 118:3820, 2008.
- Ralston SH. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 368:644, 2013.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 364:248, 2011.
- Seeman E, Delmas PD. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 354:2250, 2006.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 359:391, 2008.
- Silver J, Kilav R, Naveh-Manly T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.
- Tordoff MG. Calcium: taste, intake, and appetite. *Physiol Rev* 81:1567, 2001.
- Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J. Minireview: the link between fat and bone: does mass beget mass? *Endocrinology* 153:2070, 2012.



Репродуктивная и гормональная функции мужского организма и функции шишковидной железы

Репродуктивную функцию мужского организма подразделяют на три основные составляющие: (1) сперматогенез, т.е. образование сперматозоидов; (2) осуществление мужчиной полового акта; (3) регуляция мужской репродуктивной функции различными гормонами.

Мужские половые гормоны влияют также на вторичные половые признаки, клеточный метаболизм и другие функции организма.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

На **рис. 81–1А** показаны различные отделы мужской репродуктивной системы, а на **рис. 81–1Б** детально представлена структура яичек и эпидидимиса.

Яички имеют до 900 спиралевидных *семенных канальцев* (длина каждого около 0,5 м), в которых формируются сперматозоиды. Затем они поступают в *эпидидимис* (придаток яичка) — спирально извитую трубочку длиной около 6 м.

Эпидидимис переходит в *семявыносящий проток*, который продолжается в *ампулу*, расположенную сразу перед *предстательной железой* (или *простатой*). С обеих сторон предстательной железы находятся два *семенных пузырька*, опорожняющиеся в простатический конец ампулы так, что содержимое ампулы и семенного пузырька поступает в *семяизвергающий проток*, проходящий через тело предстательной железы и впадающий в *уретру*. *Протоки предстательной железы* выходят из нее и открываются в семяизвергающий проток, который следует в простатическую часть уретры.

Уретра является последним связующим звеном между яичками и внешней средой. В уретру поступает слизь, продуцируемая большим количеством маленьких уретральных желез, расположенных на всем протяжении уретры. Из этих желез слизи поступает даже больше, чем из билатеральных *бульбоуретральных (купферовых) желез*, находящихся у начала уретры.

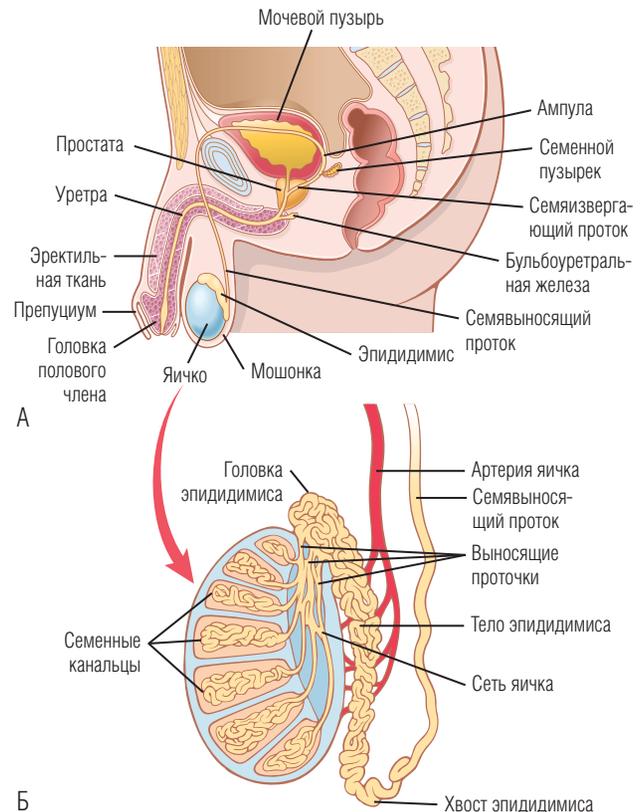


Рис. 81–1

(А) Мужская половая система [Bloom V, Fawcett DW. Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975]. (Б) Внутреннее строение яичка и его связи с эпидидимисом [Guyton AC. Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985]

СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Во время развития эмбриона *первичные зародышевые клетки* мигрируют в яички и становятся незрелыми зародышевыми клетками, называе-

мыми *сперматогониями*, которые располагаются в два либо три слоя на внутренней поверхности семенных канальцев (поперечный разрез одного из них показан на **рис. 81–2А**).

В пубертатном периоде начинаются митотические деления и продолжительные пролиферация и дифференцировка сперматогоний. В результате они проходят определенные стадии развития с образованием сперматозоидов (см. **рис. 81–2Б**).

ЭТАПЫ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Сперматогенез осуществляется в семенных канальцах после наступления половой зрелости в результате стимуляции гонадотропными гормонами передней доли гипофиза. Сперматогенез начинается в возрасте приблизительно 13 лет и продолжается на протяжении большей части остальной жизни, заметно снижаясь в старости.

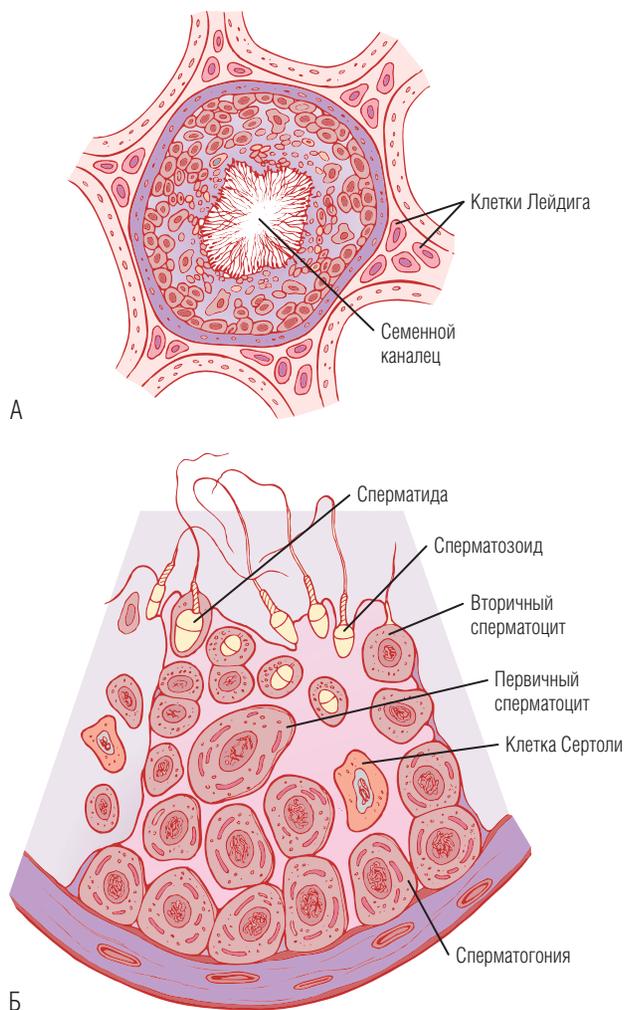


Рис. 81–2

(А) Поперечный срез семенного канальца. (Б) Стадии развития сперматозоида из сперматогонии

На первой стадии сперматогенеза сперматогония перемещается среди *клеток Сертоли* по направлению к просвету семенного канальца. Клетки Сертоли представляют собой очень крупные клетки с перетекающими выростами цитоплазмы и окружают развивающуюся сперматогонию на всем ее пути по направлению к центральному просвету канальца.

Мейоз. Сперматогонии, прошедшие через слой клеток Сертоли как через барьер, после последовательных преобразований увеличиваются в размере и образуют крупный *первичный сперматоцит* (**рис. 81–3**). Каждый из них, в свою очередь, после мейотических делений образует *вторичный сперматоцит*. На протяжении нескольких дней эти клетки делятся и образуют *сперматиды*, которые, пройдя через стадии превращений, становятся *сперматозоидами* (*спермиями*).

Во время преобразований от стадии сперматоцита до стадии сперматиды 46 хромосом (т.е. 23 пары хромосом) сперматоцита делятся следующим образом: 23 хромосомы идут в одну сперматиду, оставшиеся 23 — в другую. Точно так же делятся гены. Таким образом, половина генетических характеристик будущего плода обеспечивается отцом, половина — матерью. В целом период сперматогенеза от сперматогонии до сперматозоида занимает около 74 дней.

Половые хромосомы. В каждой сперматогонии одна из 23 пар хромосом несет генетическую информацию, которая предопределяет пол будущего плода. Эта пара состоит из одной X-хромосомы, которую называют *женской хромосомой*, и одной Y-хромосомы — *мужской хромосомы*. Во время мейотического деления мужская хромосома идет в одну сперматиду, которая затем становится *мужским сперматозоидом*, женская хромосома идет в другую сперматиду, которая становится *женским сперматозоидом*. Пол будущего плода определяется тем, какой из этих двух типов сперматозоидов оплодотворит яйцеклетку (**см. главу 83**).

Образование сперматозоидов. Сначала сперматиды имеют обычные признаки эпителиоидных клеток, однако скоро они начинают дифференцироваться и вытягиваться, становясь сперматозоидами.

Как показано на **рис. 81–4**, каждый сперматозоид состоит из *головки* и *хвоста* (или *жгутика*). Головка включает плотное ядро клетки с тонким слоем цитоплазмы и мембрану клетки, окружающую ее снаружи. Снаружи 2/3 передней части головки составляет *акросома* (похожа на толстую шапочку), которая формируется главным образом из аппарата Гольджи. Акросома содержит набор ферментов, подобных найденным в лизосомах типичных клеток, включая *гиалуронидазу*

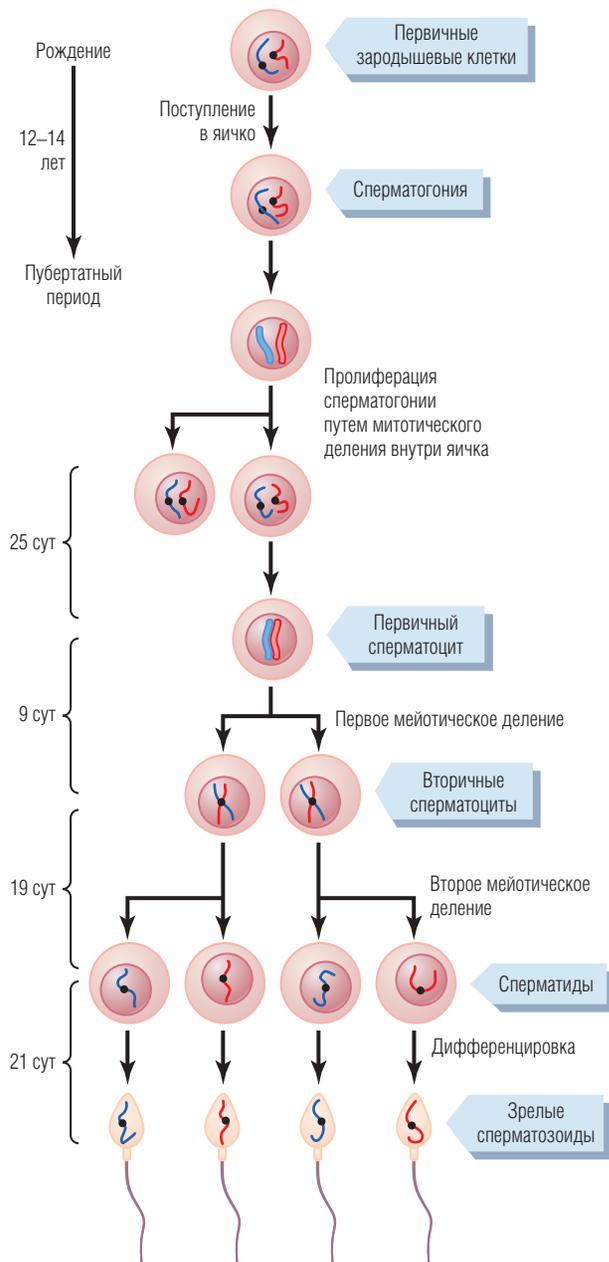


Рис. 81-3

Деление клеток во время сперматогенеза. В период эмбрионального развития первичные зародышевые клетки мигрируют в яичко, где становятся сперматогониями. Во время пубертатного периода (обычно в возрасте 12–14 лет) сперматогонии быстро пролиферируют посредством митоза. В некоторых из них начинается мейоз, приводящий к образованию первичных сперматоцитов, которые, пройдя стадию первого мейотического деления, становятся вторичными сперматоцитами. После второго мейотического деления вторичные сперматоциты образуют сперматиды, которые, дифференцируясь, образуют сперматозоиды

(которая переваривает протеогликаны волокон тканей) и мощный *протеолитический фермент* (который может переваривать белки). Эти ферменты играют важную роль, позволяя сперматозоиду проникать в яйцеклетку и оплодотворить ее.

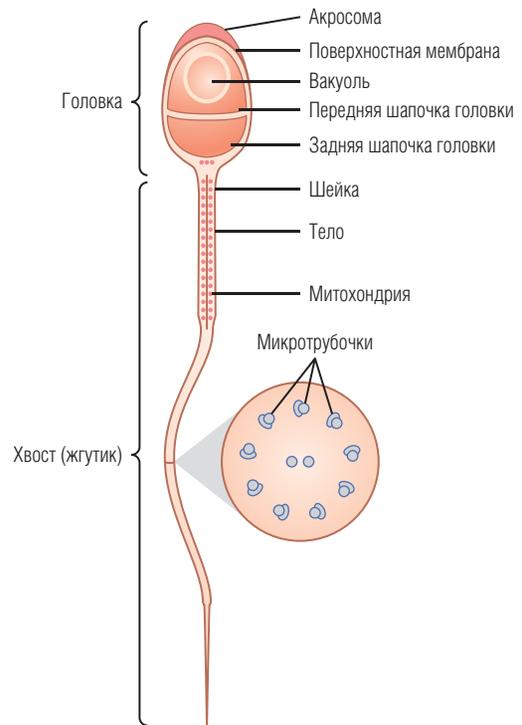


Рис. 81-4

Строение сперматозоида человека

Хвост сперматозоида имеет три главных компонента: (1) центральный скелет, состоящий из 11 микротрубочек, вместе называемых *аксонемой* — структурой, подобной ресничкам на поверхности некоторых типов клеток (см. главу 2); (2) тонкую клеточную мембрану, покрывающую аксонему; (3) скопление митохондрий вокруг аксонемы на проксимальной части хвоста (называемое *телом хвоста*).

Возвратно-поступательные (ундулирующие) движения хвоста обеспечивают движение сперматозоида. Подвижность сперматозоида является результатом ритмических скользящих движений передних и задних микротрубочек, образующих аксонему. Энергия для этого процесса доставляется в виде аденозинтрифосфата, синтезируемого в теле и хвосте. Нормальный сперматозоид движется в жидкой среде со скоростью от 1 до 4 мм/мин, что позволяет ему продвигаться по женским половым путям навстречу яйцеклетке.

Гормональные факторы, стимулирующие сперматогенез

Роль гормонов в репродуктивной функции обсудим далее, а здесь хотелось бы отметить несколько гормонов, играющих в сперматогенезе главную роль.

1. *Тестостерон*, секретируемый клетками *Лейдига*, расположенными в интерстициальном пространстве яичек (см. рис. 81-2). Он ответ-

ствен главным образом за рост и деление зародышевых клеток, находящихся на первой стадии образования сперматозоидов.

2. *Лютеинизирующий гормон* (ЛГ), секретируемый передней долей гипофиза. Стимулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига.
3. *Фолликулостимулирующий гормон* (ФСГ), продуцируемый также передней долей гипофиза. Стимулирует клетки Сертоли; без стимуляции *спермиогенез* (превращение сперматид в сперматозоиды) не происходит.
4. *Эстрогены*, образующиеся из тестостерона клетками Сертоли, когда они стимулируются ФСГ. Возможно, эстрогены также необходимы для спермиогенеза.
5. *Гормон роста* (как и другие метаболические гормоны) нужен для регуляции основных метаболических функций в яичках. Гормон роста специфически обеспечивает раннее деление сперматогоний. При его отсутствии, как это бывает при гипофизарном нанизме, спермиогенез либо существенно снижен, либо не осуществляется вообще, что ведет к бесплодию.

Созревание сперматозоидов в эпидидимисе

Сперматозоидам после образования в семенных канальцах необходимо несколько дней для прохождения через *эпидидимис*. Сперматозоиды, поступающие из семенных канальцев и из начальных отделов эпидидимиса, остаются незрелыми и не могут оплодотворить яйцеклетку. После пребывания в эпидидимисе в течение 18–24 час сперматозоиды приобретают *способность к движению* несмотря на то, что присутствующие в эпидидимииальном содержимом ингибирующие белки ограничивают подвижность сперматозоидов до момента их эякуляции.

Накопление сперматозоидов в яичках. Оба яичка взрослого мужчины образуют ежедневно до 120 млн сперматозоидов. Их большая часть содержится в эпидидимисе, а небольшое количество может находиться в семявыносящих протоках. Сперматозоиды могут сохраняться в этихместилищах, не утрачивая способность к оплодотворению на протяжении месяца. Все это время они пребывают в неподвижном состоянии благодаря присутствию ингибирующих веществ, продуцируемых в протоках. При высоком уровне половой активности запас сперматозоидов сохраняется всего лишь несколько дней.

После эякуляции сперматозоиды становятся подвижными и приобретают способность к оплодотворению яйцеклетки. Этот процесс называют *созреванием сперматозоидов*. Клетки Сертоли и эпителиоциты эпидидимиса продуцируют специфическую питательную жидкость, ко-

торая эякулируется вместе со сперматозоидами. Эта жидкость содержит гормоны (тестостерон и эстрогены), ферменты и специфические питательные вещества, нужные для окончательного созревания сперматозоидов.

Физиология окончательного созревания сперматозоидов.

Нормальная подвижность, которая обеспечивает оплодотворяющую способность сперматозоидов, создается благодаря их возвратно-поступательным движениям. Подвижность сперматозоидов существенно повышается в нейтральной или слегка щелочной среде, свойственной эякуляту, и столь же существенно подавляется в умеренно кислой среде. Очень кислая среда приводит к гибели сперматозоидов.

Подвижность сперматозоидов заметно возрастает при повышении температуры, что сопровождается ускорением метаболических процессов, но одновременно укорачивается продолжительность жизни сперматозоидов.

Сперматозоиды могут сохранять жизнеспособность в течение многих дней, присутствуя в протоках яичек в заторможенном состоянии, но продолжительность их жизни в половых путях после эякуляции — от 1 до 2 сут.

ФУНКЦИЯ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ

Каждый семенной пузырек представляет собой извитую трубочку, образующую многочисленные расширяющиеся камеры, отграниченные секреторным эпителием, продуцирующим *мукоидный секрет*, богатый *фруктозой*, *лимонной кислотой* и другими питательными веществами, наряду с большим количеством *простагландинов* и *фибриногена*.

Во время эмиссии и семяизвержения каждый семенной пузырек высвобождает свое содержимое в семяизвергающий проток сразу после выделения туда сперматозоидов семявыносящими протоками.

Поступление содержимого семенных пузырьков с присутствующей в нем в большом количестве *фруктозой* существенно пополняет запас питательных веществ в семенной жидкости, что обеспечивает сперматозоиды всем необходимым до момента оплодотворения яйцеклетки.

Предполагают, что для процесса оплодотворения простагландины нужны по двум причинам: (1) для обеспечения необходимых реакций со слизью цервикального канала, делающих ее более пригодной для продвижения сперматозоидов; (2) возможно, для ритмических сокращений матки и маточных труб, облегчающих продвижение эякулированных сперматозоидов по направлению к яичникам (некоторые сперматозоиды достигают верхних отделов маточных труб через 5 мин после семяизвержения).

ФУНКЦИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предстательная железа секретирует похожую на разбавленное молоко жидкость, которая содержит ионы кальция (Ca^{2+}), фосфата, цитрата, а также фермент, инициирующий коагуляцию, и профибринолизин.

Во время полового акта капсула предстательной железы сокращается синхронно сокращениям семявыносящего протока и обеспечивает дополнительное разжижение семенной жидкости. Слабощелочная реакция, свойственная простатической жидкости, может быть очень важным обстоятельством, повышающим возможность успешного оплодотворения яйцеклетки, поскольку содержимое семявыносящих протоков из-за присутствия в нем лимонной кислоты и продуктов метаболизма сперматозоидов имеет относительно кислую реакцию, соответственно снижающую оплодотворяющую способность сперматозоидов. Это важно, поскольку находящийся в женских половых путях секрет характеризуется кислой реакцией (рН от 3,5 до 4,0). Сперматозоиды не достигают достаточной двигательной активности до тех пор, пока рН в окружающей жидкости не станет равным 6,0–6,5. Не исключено, что слабощелочная реакция простатической жидкости помогает нейтрализовать кислоты в среде, окружающей сперматозоиды в момент эякуляции, увеличивая двигательную активность и оплодотворяющую способность сперматозоидов.

СПЕРМА

Сперма, эякулируемая во время полового акта, состоит из жидкости и сперматозоидов, поступающих из семявыносящих протоков (около 10% общего количества), содержимого семенных пузырьков (почти 60%), содержимого предстательной железы (около 30%) и небольшого количества секрета слизистых желез, особенно бульбоуретральных.

Таким образом, основная часть выбрасываемой спермы поступает из жидкости семенных пузырьков, выделяющейся при эякуляции в последнюю очередь и служащей для разжижения спермы при прохождении по семяизвергающему протоку и уретре.

Значение рН в окончательной семенной жидкости составляет около 7,5. Щелочная простатическая жидкость не просто нейтрализует слегка закисленную семенную жидкость, но сообщает ей щелочную реакцию. Простатическая жидкость делает сперму похожей на разбавленное молоко, а жидкость, поступающая из семенных пузырьков и слизистых желез, придает сперме слизистую консистенцию. Кроме того, фермент, поступающий из простатической жидкости и

инициирующий коагуляцию, и фибриноген из семенных пузырьков вызывают образование небольшого количества фибрина, который помогает сперме удерживаться в глубоких отделах влагалища, где расположена шейка матки. Затем в течение 15–30 мин коагулят растворяется, поскольку присутствующий в простатической жидкости профибринолизин, превратившись в фибринолизин, обеспечивает лизис образующегося сгустка. В первые минуты после эякуляции сперматозоиды остаются относительно неподвижными, возможно, в связи с вязкостью спермы, которую ей придает процесс коагуляции. По мере лизиса коагулята сперматозоиды приобретают более высокую подвижность.

Хотя сперматозоиды в репродуктивной системе мужчины сохраняют жизнеспособность в течение многих недель, но, попав в женские половые пути, они могут выжить при температуре тела лишь в течение 24–48 час. Однако при более низкой температуре сперма может сохраняться в течение нескольких недель, а будучи замороженной (температура ниже -100°C) может храниться годами.

Оплодотворяющая способность сперматозоидов

Как уже было сказано, сперматозоиды «созревают», пребывая в эпидидимисе, но их активность сдерживается большим количеством ингибирующих факторов, секретируемых эпителиоцитами половых путей. В связи с этим сперматозоиды, попав в семенную жидкость, способности к оплодотворению яйцеклетки не имеют. Однако при контакте с содержимым женских половых путей под воздействием многих факторов приобретают необходимую активность для выполнения своей основной функции — оплодотворения.

Все происходящие со сперматозоидами изменения называют *приобретением оплодотворяющей способности*, или *капацитацией*. В норме на это уходит от 1 до 10 час. За этот период времени происходят следующие процессы.

1. Жидкости, присутствующие в матке и маточных трубах, вымывают различные ингибирующие факторы, которые подавляют активность сперматозоидов.
2. Пока сперматозоиды находятся в жидкости, содержащейся в протоках мужской половой системы, сперматозоиды подвергаются воздействию множества пузырьков, поступивших из семенных канальцев и содержащих большое количество холестерина. Холестерол надолго прикрепляется к клеточной мембране, покрывающей акросому сперматозоида, тем самым уплотняя эту мембрану и предупреждая высвобождение ферментов. После эякуляции во влагалище сперматозоиды дви-

жуются прочь от пузырьков с холестерином по направлению к полости матки, постепенно, в течение нескольких часов, теряя большую часть избыточного холестерина. После этого акросома начинает размягчаться.

- Мембрана сперматозоида становится все более проницаемой для ионов кальция, поэтому кальций поступает в сперматозоид в огромном количестве и меняет активность жгутика. Жгутик становится способным совершать движения, похожие на удары кнута, в отличие от предшествующих плавных возвратно-поступательных движений. Кроме того, кальций вызывает изменения в клеточной мембране, покрывающей переднюю часть акросомы, и дает возможность выделяться ферментам, облегчающим проникновение сперматозоидов через клетки гранулезы, окружающие яйцеклетку, что делает возможным прободение ее оболочки.

Эти изменения сопутствуют периоду повышения оплодотворяющей способности сперматозоидов. Без таких изменений сперматозоид не смог бы проникать внутрь яйцеклетки и оплодотворять ее.

Ферменты акросомы, акросомальная реакция и проникновение сперматозоида в яйцеклетку

В акросоме сперматозоида хранятся большие количества *гиалуронидазы* и *протеолитических ферментов*. Гиалуронидаза деполимеризует полимер — гиалуроновую кислоту, которая, как цемент, связывает клетки гранулезы. Протеолитические ферменты переваривают белки в структурных компонентах клеток ткани, плотно соединенной с яйцеклеткой.

При перемещении из фолликула в маточную трубу яйцеклетка еще имеет несколько оболочек, образованных клетками гранулезы. Прежде чем сперматозоид оплодотворит яйцеклетку, он должен растворить эти оболочки, а потом пенетрировать толстую блестящую оболочку яйцеклетки (*zona pellucida*). Для этого из акросомы начинают выделяться ферменты. Можно предположить, что среди всех этих ферментов именно гиалуронидазе отводится наиболее важная роль создания прохода среди клеток гранулезы, необходимого сперматозоиду для того, чтобы пробраться к яйцеклетке.

Когда сперматозоид оказывается около блестящей оболочки яйцеклетки, передняя часть мембраны сперматозоида специфически связывается с белковыми рецепторами блестящей оболочки. После этого акросома быстро рассасывается, и из нее высвобождаются все ферменты. В течение нескольких минут ферменты формируют отверстие для проникновения сперматозоида в яйцеклетку сквозь *zona pellucida*.

В течение следующих 30 мин мембрана головки сперматозоида и ооцит сливаются и образуют единую клетку. Генетический материал сперматозоида и генетический материал ооцита объединяются, формируя полный геном новообразуемой клетки, содержащий равное количество хромосом и генов матери и отца.

Так происходит *процесс оплодотворения*, после него начинается развитие эмбриона (см. главу 83).

Почему только один сперматозоид попадает в ооцит? Как получается, что при огромном количестве сперматозоидов, которые присутствуют в эякуляте, только один попадает в ооцит? Причина этого до конца не ясна, но известно, что через несколько минут после проникновения первого сперматозоида в яйцеклетку через блестящую оболочку ионы кальция начинают диффундировать через мембрану ооцита внутрь и вызывают высвобождение множества пузырьков в окружающее пространство путем экзоцитоза. Гранулы данных пузырьков содержат вещества, пропитывающие всю блестящую оболочку и препятствующие взаимодействию с яйцеклеткой других сперматозоидов. Более того, уже прикрепившись сперматозоиды начинают отваливаться от блестящей оболочки.

Нарушения сперматогенеза и мужской фертильности

Эпителий семенных канальцев может быть поврежден при различных заболеваниях. Например, двухстороннее воспаление яичек (*орхит*) на фоне *эпидемического паротита* может стать причиной стерильности переболевшего мужчины. Такими же последствиями сопровождаются возникшие в детстве дегенеративные поражения канальцевого эпителия в результате сужения половых путей или каких-либо других обстоятельств. Еще одной причиной, ведущей обычно к временной стерильности, является *слишком высокая температура яичек*.

Влияние температуры на сперматогенез. Повышение температуры яичек может препятствовать сперматогенезу, вызывая дегенерацию большинства клеток в семенных канальцах, кроме сперматогоний. Яички находятся в свободно свисающей мошонке, где температура на 2°C ниже температуры тела. В холодные дни рефлекторное сокращение мышц, поднимающих яички, подтягивает их ближе к телу, что позволяет сохранить разницу в 2°C между температурой внутри тела и температурой яичек.

Таким образом, мошонка действует как механизм, обеспечивающий *регулируемое* охлаждение яичек, без которого сперматогенез может снижаться, например во время жаркой погоды.

Крипторхизм. Крипторхизм — неопущение яичек из брюшной полости в мошонку на момент рождения или близко к моменту рождения ребенка. Во время развития плода мужского пола яички *перемещаются от полового гребешка в брюш-*

ную полость. В норме примерно за 3–4 нед до рождения мальчика яички проходят через паховый канал и опускаются в мошонку. Иногда процесс опускания яичек не осуществляется либо осуществляется не полностью. В итоге одно или оба яичка остаются либо в брюшной полости, либо в паховом канале, либо на пути из пахового канала в мошонку.

Яички, оставшиеся в брюшной полости после рождения ребенка, утрачивают способность к образованию сперматозоидов. Канальцевый эпителий подвергается дегенеративным изменениям, и сохраняют жизнеспособность только соединительнотканые структуры яичек. Температура в брюшной полости, всего на несколько градусов превышающая температуру в мошонке, оказывается причиной дегенеративных изменений в канальцевом эпителии, что и становится причиной стерильности. В связи с этим операция по выведению яичек из брюшной полости в мошонку при крипторхизме должна быть проведена у мальчиков до наступления половой зрелости.

Продукция тестостерона яичками плода является естественным стимулом к опусканию яичек в мошонку из брюшной полости, поэтому большинство случаев крипторхизма обусловлены нарушениями формирования яичек или их неспособностью продуцировать достаточное количество тестостерона. Хирургическая операция по выведению яичек в этих случаях, к сожалению, не приводит к сохранению их функций.

Влияние количества сперматозоидов на способность к оплодотворению. Обычно количество семенной жидкости в эякуляте во время каждого полового акта достигает 3,5 мл. Каждый миллилитр спермы содержит около 120 млн сперматозоидов, хотя даже у здоровых мужчин это количество может варьировать от 35 до 200 млн. Это означает, что в каждом эякуляте, составляющем несколько миллилитров семенной жидкости, присутствует в среднем около 400 млн сперматозоидов.

Если количество сперматозоидов в 1 мл семенной жидкости менее 20 млн, мужчина становится практически стерильным. Несмотря на то что для оплодотворения яйцеклетки нужен только 1 сперматозоид, для успешного оплодотворения эякулят должен содержать огромное их количество.

Влияние морфологических характеристик и подвижности сперматозоидов на оплодотворяющую способность. Есть клинические наблюдения, когда мужчина, имеющий нормальное количество сперматозоидов, не способен к оплодотворению. В таких случаях обнаруживают, что более 50% сперматозоидов имеют различные морфологические отклонения, например две головки или измененную форму хвоста (рис. 81–5). В других случаях сперматозоиды оказываются морфологически нормальными, но они по непонятной причине либо полностью неподвижны, либо подвижность их снижена. Если большинство сперматозоидов обнаруживают морфологические отклонения либо нарушения подвижности, мужчина оказывается стерильным, хотя другие сперматозоиды практически нормальные.



Рис. 81–5

Изменения структуры сперматозоидов, ведущие к неспособности к оплодотворению. Справа — нормальный сперматозоид

ПОЛОВОЙ АКТ МУЖЧИНЫ

НЕЙРОГЕННЫЕ СТИМУЛЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ АКТ

Наиболее важным источником нейрогенных сенсорных сигналов, которые инициируют половой акт мужчины, является *головка пениса*. Головка пениса содержит особенно чувствительные сенсорные нервные окончания, которые передают сигналы в центральную нервную систему о том, что действует стимул специфической модальности для создания ощущения, которое называется *половым ощущением*. Скользящие массирующие движения головки пениса во влагалище стимулируют чувствительные нервные окончания и являются сексуальными стимулами, передаваемыми по срамному нерву в сакральную область спинного мозга, а затем по волокнам проводящих путей — в головной мозг. Точное представление этих путей в коре больших полушарий не идентифицировано.

Импульсы, стимулирующие половой акт, могут передаваться в спинной мозг из соседних с половым членом областей. Например, стимуляция анальной области, мошонки и промежности может сопровождаться появлением сигналов, передаваемых спинному мозгу и служащих дополнительным стимулом для возникновения сексуальных ощущений. Источником половых ощущений может стать и стимуляция сопряженных областей, таких как уретра, мочевого пузыря, предстательная железа, семенные пузырьки, яички и семявыносящие протоки.

Кроме того, источником полового побуждения может служить наполнение половых органов продуктами секреции. Небольшое воспаление половых органов иногда является причиной

почти постоянного сексуального возбуждения. Некоторые «эрогенные» средства, например кантаридин, повышают половое возбуждение, раздражая мочево­вой пузырь и слизистую уретры и вызывая воспаление и переполнение сосудов.

Психические компоненты сексуальной стимуляции мужского организма. Адекватные психические стимулы могут существенно повысить способность к осуществлению полового акта. Достаточно просто мыслей и мечтаний о возможном осуществлении полового акта, чтобы инициировать его наступление вплоть до осуществления эякуляции. Так, *поллюции* во время сна отмечаются у многих мальчиков как одна из стадий полового созревания, особенно у подростков.

Интегративная функция спинного мозга, обеспечивающая мужской половой акт. В осуществлении мужского полового акта важную роль играют психические факторы. Они могут как запускать, так и тормозить его, но функционирование головного мозга, возможно, не является необходимой составляющей для осуществления полового акта. Например, адекватная стимуляция половых органов может вызвать эякуляцию у некоторых животных и даже у людей после перерыва спинного мозга выше поясничного уровня.

Половой акт мужчины является результатом врожденного рефлекторного механизма, интегрируемого на уровне поясничного и крестцового отделов спинного мозга. Механизмы этого рефлекса могут запускаться как головным мозгом, так и простыми физическими раздражениями половых органов, но обычно половой акт является результатом совместной активации и того, и другого источников возбуждения.

СТАДИИ МУЖСКОГО ПОЛОВОГО АКТА

Эрекция пениса и роль парасимпатических нервов. Эрекция пениса является первым проявлением полового возбуждения мужчины. Степень эрекции пропорциональна степени полового возбуждения (не важно, физического или психического). Эрекция вызывается парасимпатическими влияниями, идущими от сакральных отделов спинного мозга через тазовый нерв к половому члену. Эти парасимпатические нервные волокна в отличие от большинства других парасимпатических нервных волокон предположительно выделяют *оксид азота* и/или *вазоактивный интестинальный полипептид* в дополнение к ацетилхолину.

Оксид азота активирует фермент *гуанилилциклазу*, что вызывает образование *циклического гуанозинмонофосфата* (цГМФ). цГМФ влияет на расслабление артерий полового члена и трабекулярной ячеистой структуры, состоящей из волокон гладких мышц в *пещеристых* (каверноз-

ных) телах и *губчатом* (спонгиозном) теле полового члена (рис. 81–6). Расслабление волокон гладких мышц увеличивает кровоток через половой член, вызывая выделение оксида азота из клеток эндотелия кровеносных сосудов и дальнейшую вазодилатацию.

Эректильная ткань пениса состоит из больших пещеристых синусов, которые обычно относительно свободны от крови, но чрезвычайно расширяются, когда артериальная кровь начинает быстро поступать в них под влиянием давления, в то время как венозный отток практически прекращается. Кроме того, эректильные тела, особенно два пещеристых тела, окружены плотной фиброзной оболочкой, поэтому высокое давление внутри синусоидов вызывает растяжение эректильных тканей до такой степени, что половой член становится не только твердым, но и более длинным. В этом и состоит явление *эрекции*.

Образование смазки стимулируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы. Во время полового стимуляции парасимпатические влияния помимо обеспечения эрекции вызывают секрецию слизи уретральными и бульбоуретральными железами. Слизь выделяется из уретры во время полового акта для обеспечения смазки половых путей. Смазка во время коитуса обеспечивается женскими половыми органами в большей степени, чем мужскими. Без соответствующей смазки мужской половой акт редко успешен, т.к. сопровождается появлением нарастающего ощущения боли, которая скорее подавляет, чем возбуждает сексуальные ощущения.

Эмиссия и эякуляция регулируются симпатическими нервами. Эмиссия и эякуляция являются кульминацией мужского полового акта. Когда сексуальные стимулы становятся чрезвычайно интенсивными, нервные центры спинного мозга начинают посылать импульсы возбуждения по *симпатическим нервам*, отходящим от спинного мозга на

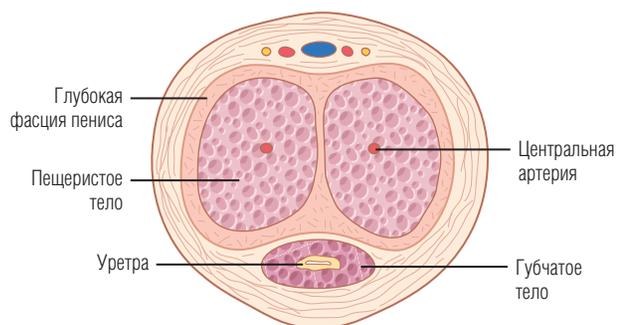


Рис. 81–6

Эректильные ткани полового члена

уровне от сегмента T12 до сегмента L2 и проходящим к половым органам через гипогастральное и тазовое симпатические сплетения, вызывая *эмиссию* — поступление семенной жидкости в уретру.

Эмиссия начинается с сокращения семявыносящего протока и ампулы, что приводит к выбросу семенной жидкости во внутреннюю уретру. Затем сокращение мышечного слоя предстательной железы, следующее за сокращением семенных пузырьков, выбрасывает простатическую и семенную жидкости в уретру, усиливая поступательное движение спермы. Жидкость, содержащаяся в этих отделах внутренних половых органов, перемешивается в уретре со слизью, уже выделенной бульбоуретральными железами, образуя сперму.

Заполнение уретры спермой формирует поток импульсов по сенсорным волокнам, передаваемый через *n. pudendus* к сакральным отделам спинного мозга, создавая ощущение внезапного переполнения внутренних половых органов. Наряду с этим сенсорные сигналы вызывают ритмические сокращения внутренних половых органов и являются причиной сокращения мышц *m. ischiocavernosus* и *m. bulbocavernosus*, что приводит к сдавлению эректильной ткани основания полового члена. Все эти влияния совместно приводят к ритмическим волнообразным подъемам давления как в эректильной ткани полового члена, так и в половых протоках и уретре, которые извергают сперму из уретры наружу. Данный завершающий процесс называют *эякуляцией*. В то же время ритмические сокращения тазовых мышц и отдельных мышц туловища вызывают толкательные движения таза и полового члена, которые также помогают продвижению спермы в глубокие отделы влагалища и, возможно, отчасти — внутрь шейки матки.

Период эмиссии и эякуляции в целом называют *мужским оргазмом*. По прошествии этого периода в течение 1–2 мин половое возбуждение спадает практически полностью, эрекция исчезает. Эту стадию называют *разрешением*.

ТЕСТОСТЕРОН И ДРУГИЕ МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

СЕКРЕЦИЯ, МЕТАБОЛИЗМ И ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Секреция тестостерона клетками Лейдига. Яички секретируют различные мужские половые гормоны, которые называют *андрогенами*, — *тестостерон*, *дигидротестостерон* и *андростендион*. Тестостерон продуцируется в несколько большем количестве, чем другие гормоны. Можно считать, что он является самым значимым гор-

моном, секретируемым яичками. Этот гормон превращается в тканях-мишенях в основном в более активный гормон дигидротестостерон.

Тестостерон образуется в *клетках Лейдига*, которые находятся в интерстициальном пространстве между семенными канальцами (рис. 81–7) и составляют около 20% массы яичек взрослого мужчины. Клетки Лейдига практически отсутствуют на протяжении периода детства, когда яички не производят тестостерон, однако у новорожденных мальчиков, младенцев мужского пола и мужчин после пубертатного периода обнаруживают большое количество клеток Лейдига. В эти периоды жизни яички производят большое количество тестостерона. Более того, при развитии опухоли из клеток Лейдига начинает вырабатываться огромное количество тестостерона. Даже если герминативный эпителий яичек был разрушен при их перегревании или в результате лучевой терапии, клетки Лейдига, которые не так легко повреждаются, часто продолжают продуцировать тестостерон.

Секреция андрогенов другими тканями организма. Термином *андроген* обозначают любой стероидный гормон, обладающий маскулинизирующим эффектом, включая тестостерон. К андрогенам относят мужские половые гормоны, синтезируемые в организме помимо яичек.

Например, надпочечники секретируют 5 различных андрогенов, но общая маскулинизирующая активность этих гормонов обычно настолько мала (меньше 5% общей маскулинизирующей активности у взрослого мужчины), что даже у женщин они не вызывают заметного маскулинизирующего эффекта, кроме роста волос на лобке и в области подмышек.

Однако если развивается андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников, количество андро-

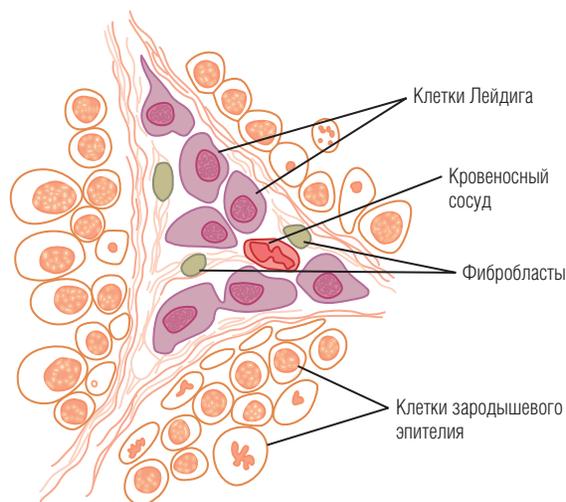


Рис. 81–7

Клетки Лейдига, продуцирующие тестостерон, расположены в интерстициальном пространстве между семенными канальцами

генов может стать достаточно большим и вызвать появление у женщин мужских вторичных половых признаков. Данные эффекты называют *адреногенитальным синдромом* (см. главу 78).

Иногда у женщин сохранившиеся с эмбрионального периода клетки полового гребешка в яичниках могут давать начало развитию опухоли, продуцирующей избыточное количество андрогенов. Примером такой опухоли служит *арренобластома*. Яичники в норме также продуцируют ничтожное количество андрогенов, однако какого-либо значения они не имеют.

Химическая структура андрогенов. Все андрогены являются стероидными соединениями, на что указывают приведенные на **рис. 81–8** химические формулы *тестостерона* и *дигидротестостерона*. Эти гормоны присутствуют в яичках и надпочечниках. Андрогены могут синтезироваться как из холестерина, так и непосредственно из ацетил-КоА.

Метаболизм тестостерона. После выделения яичками 97% тестостерона связывается непрочными связями с альбумином плазмы крови либо более прочно — с β -глобулином (*половым гормоном, связывающим глобулином*). В таком виде тестостерон циркулирует в крови от 30 мин до нескольких часов. Затем тестостерон либо направляется в ткани, либо расщепляется на фрагменты, не обладающие гормональной активностью, и постепенно выводится из организма. Большая часть тестостерона, связанного с тканями, превращается в клетках тканей в *дигидротестостерон*, особенно в таких органах-мишенях, как предстательная железа у взрослых и наружные половые органы у плода мужского пола. Одни эффекты тестостерона зависят от такого превращения, другие — нет. Функции андрогенов в клетках будут обсуждены далее.

Разрушение и экскреция тестостерона. Тестостерон, не связанный с тканями, быстро превращается (главным образом в печени) в *андростерон* и *дегидроэпиандростерон* и одновременно связывается с глюкуронами и сульфатами (особенно с глюкуронами). Эти соединения экскретируются либо в кишечник вместе с желчью, либо выводятся с мочой почками.

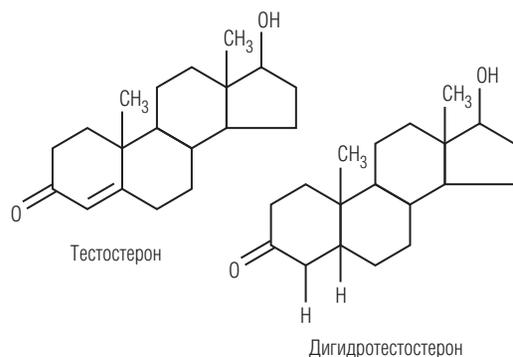


Рис. 81–8

Химическая структура тестостерона и дигидротестостерона

Продукция эстрогенов у мужчин. У мужчин, кроме тестостерона, образуются небольшие количества эстрогенов (примерно 20% количества у небеременной женщины), которые обнаруживают в моче. Точный источник эстрогенов у мужчин неизвестен, однако доказано, что: (1) концентрация эстрогенов в жидкости семенных канальцев достаточно высока, по-видимому, эстрогены играют важную роль в сперматогенезе. Предположительно эти эстрогены образуются клетками Сертоли путем превращения тестостерона в эстрадиол; (2) намного большее количество эстрогенов образуется из тестостерона и андростендиона в других тканях организма, особенно в печени (превышающее 80% общей продукции эстрогенов в организме мужчины).

ФУНКЦИИ ТЕСТОСТЕРОНА

Тестостерон отвечает главным образом за различные проявления маскулинизации организма. Даже у плода яички, стимулированные хорионическим гонадотропином плаценты, продуцируют умеренное количество тестостерона на протяжении периода развития плода и в течение 10 нед или более после рождения. Затем в периоде детства (до 10–13 лет) продукция тестостерона практически отсутствует. При наступлении пубертатного возраста продукция тестостерона быстро нарастает под влиянием гонадотропного гормона передней доли гипофиза и продолжается на протяжении почти всей жизни (**рис. 81–9**), быстро уменьшаясь после 50 лет. К 80 годам продукция тестостерона составляет от 20 до 50% максимального уровня.

Функции тестостерона во время развития плода

Тестостерон начинает вырабатываться яичками плода мужского пола приблизительно на 17-й неделе гестации. Отличие женской половой хромосомы от мужской заключается в том, что в мужской хромосоме есть ген SRY (*sex-determining region Y*), который кодирует белок, называемый *тестикулорегулирующим фактором* (или SRY-белком). Этот белок запускает каскад реакций, вызывающих дифференцировку клеток полового гребешка в клетки, секретирующие тестостерон, которые в итоге образуют яички (женская половая хромосома вызывает дифференцировку клеток полового гребешка в клетки, секретирующие эстрогены).

Введение большого количества мужского полового гормона беременным самкам животных сопровождается формированием у плода мужских половых органов несмотря на то, что развивающийся плод может быть генетически особью женского пола. Удаление яичек на ранних этапах формирования плода приводит к развитию женских половых органов.

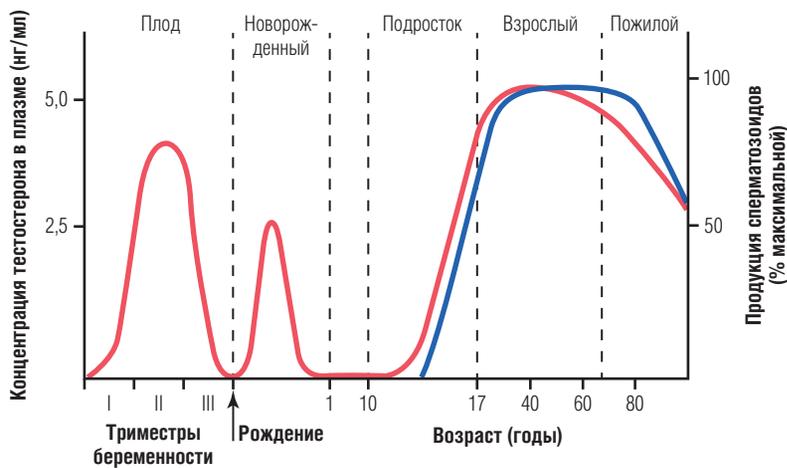


Рис. 81—9

Стадии развития мужского организма в зависимости от концентрации тестостерона в плазме (красная кривая) и продукции сперматозоидов (синяя кривая) в различные возрастные периоды [Griffin JF, Wilson JD. The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]. Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980]

Таким образом, тестостерон, сначала секретируемый половым гребешком, а затем яичками плода, отвечает за развитие мужских половых признаков, в т.ч. формирование полового члена и мошонки. Под контролем тестостерона находится и образование предстательной железы, семенных пузырьков и других структур мужской половой системы, одновременно при этом подавляется формирование женских половых органов.

Влияние тестостерона на опускание яичек. В норме яички плода опускаются в мошонку в последние 2–3 мес гестации, когда яички начинают секретировать достаточное количество тестостерона. Когда ребенок рождается с неопустившимися, но вполне сформированными яичками, введение тестостерона приводит к опусканию яичек естественным образом (если паховый канал достаточно широкий и позволяет яичкам пройти через него). Введение гонадотропного гормона, который стимулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига, также может способствовать опусканию яичек. Таким образом, тестостерон является стимулом для опускания яичек в мошонку, что служит дополнительным указанием на роль тестостерона как важного регулятора полового развития мужского организма во внутриутробном периоде.

Влияние тестостерона на развитие первичных и вторичных половых признаков

После окончания пубертатного периода возросший уровень секреции тестостерона вызывает рост полового члена, мошонки и яичек. К 20 годам размеры этих органов увеличиваются примерно в 8 раз. Кроме того, начиная с пубертатного периода и заканчивая достижением половой зрелости тестостерон вызывает развитие у мужчин вторичных половых признаков. Влия-

ние тестостерона на развитие вторичных половых признаков у мужчин и женщин различны.

Распределение волосяного покрова. Тестостерон вызывает рост волос на лобке, лице, груди, вдоль белой линии живота, иногда до пупка и около него, реде — на других поверхностях туловища, например на спине. Тестостерон может вызывать рост волос и на других поверхностях тела, а также усиление их роста.

Облысение по мужскому типу. Тестостерон снижает рост волос на голове, преимущественно на макушке; у мужчин со сниженной функцией яичек облысение наблюдается редко. Однако у многих мужчин с выраженными вторичными половыми признаками облысение не развивается, поскольку оно является результатом влияния двух факторов: во-первых, *генетически обусловленной склонностью к облысению*; во-вторых, присутствием в крови *большого количества андрогенов*. У женщин с аналогичной генетической предрасположенностью на фоне длительно существующих андрогенпродуцирующих опухолей облысение идет по мужскому типу.

Преобразование тембра голоса. Тестостерон, продуцируемый яичками или поступающий в организм извне, вызывает гипертрофию слизистой гортани наряду с изменением размеров гортани. Данные изменения называют *ломкой голоса*. Постепенно меняясь, голос преобразуется в голос взрослого мужчины.

Увеличение толщины кожи и развитие акне. Тестостерон приводит к утолщению кожи на всей поверхности тела в сочетании с большей выраженностью подкожного слоя тканей. Наряду с этим тестостерон повышает скорость секреции некоторых, а возможно и всех, кожных сальных желез. Наибольшее значение имеет усиление секреторной активности сальных желез, расположенных на

лице. Такая гиперсекреция является причиной *акне* (воспаления сальных желез). Акне достаточно часто встречается у подростков мужского пола, когда начинается усиленная продукция тестостерона. Через несколько лет на фоне устойчивой продукции этого гормона кожа к нему адаптируется, и акне постепенно исчезает.

Тестостерон увеличивает образование белков и способствует развитию мышц. Одним из существенных отличий зрелого мужского организма от женского является большая мышечная масса (на 50%). Это обусловлено увеличением синтеза белка не только в мышцах. Многие изменения свойств кожи являются следствием возросшего поступления в нее белка. Можно рассматривать и возникшие изменения голоса как проявление все тех же анаболических по отношению к белку влияний тестостерона.

Поскольку тестостерон и другие андрогены увеличивают мышечную массу тела, синтетические андрогены широко используют спортсмены для увеличения мышечной массы и коррекции внешнего облика. В настоящее время такая практика утрачивает свою значимость, поскольку длительное применение андрогенов может сопровождаться повреждающими эффектами (см. главу 85). Тестостерон и его синтетические аналоги также используют в пожилом возрасте в качестве «омолаживающих» гормонов, однако результаты спорны.

Тестостерон увеличивает матрикс костей и способствует задержке кальция в костях. В связи с существенным увеличением тестостерона в крови во время пубертатного периода либо после продолжительного введения тестостерона кости заметно утолщаются и становятся способными депонировать дополнительные количества солей кальция. Это обеспечивается влиянием тестостерона как на общее количество матрикса, увеличивающегося на фоне его гиперпродукции, так и возросшей способностью костей к задержке солей кальция. Увеличение матрикса костей является следствием анаболического эффекта тестостерона по отношению к белку. Помимо этого задержке солей кальция способствует повышенное поступление белка в кости.

Тестостерон оказывает специфическое влияние на строение таза, проявляющееся: (1) узким выходным отверстием таза; (2) относительной удлинённостью; (3) воронкообразной формой вместо яйцевидной формы женского таза; (4) конструктивной прочностью таза, что повышает его опорную функцию. При отсутствии тестостерона таз мужчины развивается по типу женского.

В связи со способностью тестостерона увеличивать массу и прочность костей его часто используют для лечения остеопороза у пожилых мужчин.

Если большое количество тестостерона (или других андрогенов) начинает продуцироваться у растущего мальчика, это приводит к заметно-му ускорению роста костей и бурному росту в высоту. Однако тестостерон вызывает раннее закрытие зон роста между эпифизами и диафизом трубчатой кости, что приводит к сращению этих отделов и прекращению роста в высоту в более молодом возрасте. Таким образом, несмотря на ускорение роста, объединение эпифизов и диафиза препятствует продолжению роста в высоту, в итоге ситуация становится такой, как если бы тестостерон не вырабатывался совсем. Рост такого человека в высоту к моменту достижения половой зрелости, даже при условии нормальной количественной продукции тестостерона, остается таким, каким он был бы у человека, подвергнувшегося кастрации до наступления пубертатного периода.

Тестостерон повышает основной обмен. Введение большого количества тестостерона может увеличить основной обмен более чем на 15%. Если яички продуцируют нормальное количество тестостерона в подростковом и молодом возрасте до достижения половой зрелости, это повышает уровень основного обмена на 5–10% по сравнению с его величиной на фоне отсутствия активности яичек при прочих равных условиях. Такое повышение уровня основного обмена, возможно, является следствием анаболического действия тестостерона, приводящего к увеличению количества белка в клетках или, иными словами, к увеличению количества ферментов, определяющих общий уровень активности всех клеток организма.

Влияние на эритроциты. Если нормальное количество тестостерона ввести кастрированному взрослому, количество эритроцитов в 1 мл крови возрастет на 15–20%. В среднем у мужчин приблизительно на 700 000 эритроцитов в 1 мл крови больше, чем у женщин. Связь между увеличением показателя гематокрита и тестостероном очевидна, однако не выяснено, чем она обусловлена: влиянием ли тестостерона на продукцию эритропоэтина либо непосредственным воздействием на продукцию эритроцитов. Кроме того, в обеих ситуациях эффект может быть просто следствием увеличения интенсивности метаболизма на фоне действия тестостерона.

Влияние на водно-электролитный баланс. Как отмечалось в главе 78, многие стероидные гормоны могут увеличивать реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почек. Тестостерон также обладает этим влиянием, но в меньшей степени по сравнению с минералокортикоидами коры надпочечников. Тем не менее после пубертатного периода объем крови и внеклеточной жидкости

у мужчины по отношению к массе тела увеличивается на 5–10%.

ОСНОВНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТЕСТОСТЕРОНА

Большинство эффектов тестостерона является результатом увеличения скорости образования белка в клетках-мишенях. Этот процесс интенсивно был изучен в отношении предстательной железы — одного из органов, наиболее подверженных влиянию тестостерона.

Тестостерон поступает в клетки предстательной железы через несколько минут после начала секреции. Затем под влиянием внутриклеточного фермента 5 α -редуктазы тестостерон превращается в *дигидротестостерон*, который, в свою очередь, связывается с цитоплазматическим белковым рецептором. После этого комплекс гормон–рецептор проникает в ядро клетки, где взаимодействует с ядерным белком и индуцирует транскрипцию ДНК в РНК. Через 30 мин активируется РНК-полимераза, и начинает возрастать концентрация РНК в клетках предстательной железы, что ведет к постепенному увеличению количества белков в клетке. Через несколько дней в предстательной железе начинает увеличиваться количество ДНК и количество клеток предстательной железы.

Тестостерон стимулирует продукцию белков практически во всех клетках организма, однако такое его влияние особенно специфично по отношению к клеткам органов-мишеней и тканям, ответственным за развитие первичных и вторичных мужских половых признаков.

В более ранних исследованиях было обнаружено, что тестостерон, как и другие стероидные гормоны, может оказывать быстрые *негеномные эффекты*, которые не требуют синтеза новых белков. Физиологическая роль влияний тестостерона, не связанных с генетическим аппаратом, до сих пор не выяснена.

РЕГУЛЯЦИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ФУНКЦИЙ ГОРМОНАМИ ГИПОТАЛАМУСА И ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Большая часть регуляторных влияний на половые функции мужского (и женского) организма первоначально опосредована продукцией гипоталамусом *гонадотропин-рилизинг-гормона* (ГРГ) (рис. 81–10). Этот гормон активирует переднюю долю гипофиза, вызывая секрецию гонадотропных гормонов — ЛГ и ФСГ. В свою очередь, ЛГ стимулирует секрецию тестостерона яичками, а ФСГ ответствен главным образом за процессы сперматогенеза.

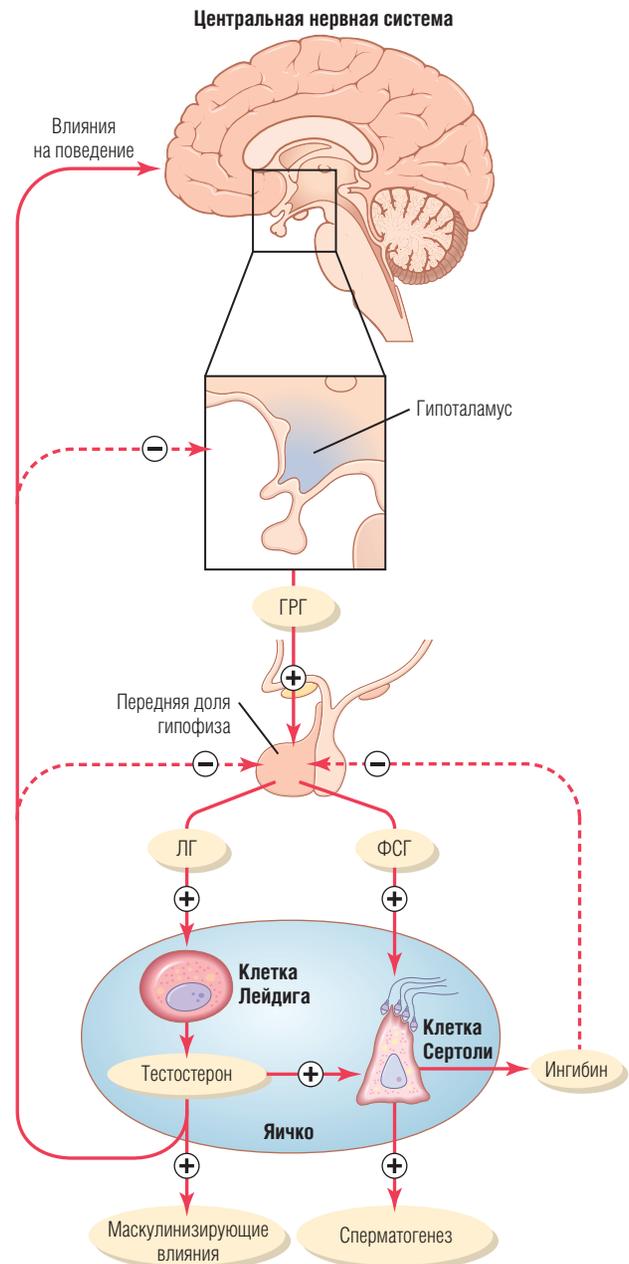


Рис. 81–10

Регуляция гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы по механизму отрицательной обратной связи. Стимулирующие эффекты обозначены «+», а ингибирующие «-». ГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

Влияния гонадотропин-рилизинг-гормона на секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов

ГРГ представляет собой пептид, состоящий из 10 аминокислотных остатков и секретируемый нейронами, тела которых расположены в *аркуатном ядре гипоталамуса*. Окончания волокон этих нейронов прослеживаются главным образом в *срединном возвышении гипоталамуса*, где и происходит высвобождение ГРГ в гипоталамо-

гипофизарную портальную сосудистую систему. Отсюда ГРГ транспортируется кровью в переднюю долю гипофиза и стимулирует выделение ЛГ и ФСГ. ГРГ секретируется на протяжении нескольких минут 1 раз каждые 1–3 час. Интенсивность стимулирующего эффекта этого гормона зависит от двух условий: (1) частоты повторов секреторных циклов; (2) количества ГРГ, высвобождаемого в течение каждого цикла.

Продукция ЛГ передней долей гипофиза также циклична. Выделение ЛГ происходит в точном соответствии с периодичностью выделения ГРГ. Поскольку существует тесная взаимосвязь между секрецией ГРГ и секрецией ЛГ, ГРГ также называют *лютеинизирующим гормон-релизинг-гормоном*. Напротив, секреция ФСГ изменяется очень незначительно в ответ на каждое изменение секреции ГРГ.

Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны

Оба гонадотропных гормона (ЛГ и ФСГ) секретируются одними и теми же клетками, называемыми *гонадотропами передней доли гипофиза*. В отсутствие секреции ГРГ гипоталамусом гонадотропы практически перестают продуцировать ЛГ и ФСГ.

ЛГ и ФСГ являются *гликопротеинами* и влияют на ткани-мишени в яичках главным образом путем *активации системы вторичных посредников, включая циклический аденозинмонофосфат*, который, в свою очередь, стимулирует ферментные системы в соответствующих клетках-мишенях.

Регуляция продукции тестостерона лютеинизирующим гормоном. Тестостерон секретируется клетками Лейдига в яичках, но только при условии стимуляции их ЛГ. Более того, количество тестостерона растет практически прямо пропорционально количеству выделенного ЛГ. В норме зрелые клетки Лейдига в яичках мальчика присутствуют в первые несколько недель после рождения, но затем исчезают и отсутствуют приблизительно до достижения 10-летнего возраста. Если в этот период ввести очищенный ЛГ или в случае начала секреции ЛГ происходит превращение интерстициальных фибробластоподобных клеток яичек в функционирующие клетки Лейдига.

Подавление тестостероном продукции лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона передней долей гипофиза. Выделение тестостерона яичками в ответ на стимуляцию ЛГ вызывает реципрокное ингибирование секреции ЛГ в передней доле гипофиза (см. рис. 81–10). Возможно, ингибирование продукции ЛГ является результатом прямого действия тестостерона на гипоталамус, приводящего к снижению секреции ГРГ. Сни-

жение продукции ГРГ, в свою очередь, вызывает соответственное уменьшение секреции как ЛГ, так и ФСГ передней долей гипофиза, а уменьшение секреции ЛГ приводит к снижению продукции тестостерона яичками.

Таким образом, чрезмерная секреция тестостерона вследствие отрицательной обратной связи, опосредованной гипоталамусом и передней долей гипофиза, автоматически приводит к снижению продукции тестостерона до необходимого фонового уровня. Напротив, слишком низкий уровень секреции тестостерона позволяет гипоталамусу продуцировать большее количество ГРГ с соответствующим усилением секреторного ответа передней доли гипофиза, приводящим к увеличению образования ЛГ и ФСГ и последующему опосредованному росту продукции тестостерона.

Регуляция сперматогенеза фолликулостимулирующим гормоном и тестостероном

ФСГ взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности клеток Сертоли в семенных канальцах яичек. Взаимодействие сопровождается ростом этих клеток и увеличением продукции различных веществ, необходимых для сперматогенеза. Одновременно тестостерон и дигидротестостерон диффундируют в семенные канальцы из находящихся в интерстициальном пространстве клеток Лейдига, что также имеет непосредственное отношение к сперматогенезу.

Таким образом, для нормального сперматогенеза необходимы и тестостерон, и ФСГ.

Роль гормона ингибина в регуляции активности семенных канальцев по механизму отрицательной обратной связи. Снижение продукции сперматозоидов семенными канальцами сопровождается заметным увеличением секреции ФСГ передней долей гипофиза. Напротив, ускорение процесса сперматогенеза приводит к снижению продукции ФСГ.

Причиной наличия отрицательной обратной связи между семенными канальцами и передней долей гипофиза, вероятно, является гормон, продуцируемый клетками Сертоли, названный *ингибином* (см. рис. 81–10). Данный гормон оказывает на переднюю долю гипофиза непосредственное и выраженное влияние, ингибирующее продукцию ФСГ. Ингибин является гликопротеином и имеет молекулярную массу от 10 000 до 30 000. Гормон был выделен из культуры клеток Сертоли. Ингибирующее влияние гормона на переднюю долю гипофиза обеспечивает регуляцию сперматогенеза по механизму отрицательной обратной связи, действуя одновременно с механизмом отрицательной обратной связи, который контролирует продукцию тестостерона.

Хорионический гонадотропин человека

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), секретируемый плацентой во время беременности, циркулирует в организме как матери, так и плода. Этот гормон оказывает на половые органы такое же влияние, как и ЛГ.

Во время беременности плодом мужского пола ХГЧ стимулирует секрецию тестостерона яичками плода. Тестостерон является обязательным условием формирования мужских половых органов пола (см. ранее).

ХГЧ и его функция во время беременности будут рассмотрены в [главе 83](#).

Пубертатный период и регуляция его наступления

Долгое время причина наступления пубертатного периода оставалась загадкой. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что *в течение периода детства гипоталамус не вырабатывает значительного количества ГРГ*. Одно из возможных объяснений этого феномена: ничтожного количества половых гормонов, синтезируемых в это время, достаточно для надежного ингибирования секреции ГРГ гипоталамусом. Однако во время пубертатного периода блокада секреции ГРГ по непонятным причинам снимается, и начинается период полового созревания.

Половая зрелость мужчины и мужской климакс. После окончания пубертатного периода гонадотропные гормоны продуцируются передней долей гипофиза на протяжении всей жизни, что поддерживает процесс сперматогенеза практически в течение всей жизни мужчины.

У большинства мужчин спад половой активности приходится на период между 50 и 60 годами, хотя у некоторых мужчин половые функции сохраняются до 80–90 лет. Постепенное снижение половых функций частично зависит от уровня секреции тестостерона (см. [рис. 81–9](#)). Снижение половых функций у мужчин называют *мужским климаксом*. Проявляется мужской климакс приступообразными ощущениями жара, ощущениями, напоминающими удушье, и психическими изменениями, похожими на таковые при менопаузе у женщин. Симптомы можно ослабить введением экзогенного тестостерона, синтетических андрогенов и эстрогенов, применяемых для улучшения самочувствия женщин при наступлении менопаузы.

НАРУШЕНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ФУНКЦИЙ

Предстательная железа и нарушение ее функции

На протяжении периода детства размер предстательной железы остается небольшим, ее рост начинается в пубертатном периоде под влиянием стимулирующего действия тестостерона. Своего постоянного размера железа достигает к 20 годам, и величина ее не изменяется приблизительно

но до 50 лет. К этому возрасту у некоторых мужчин отмечается ее инволюция, возможно, в связи со снижением продукции тестостерона яичками.

Развитие *фиброаденомы* (доброкачественной опухоли предстательной железы) наблюдается у многих стареющих мужчин, что может стать причиной нарушения оттока мочи из мочевого пузыря. В этом случае гипертрофия предстательной железы не ассоциируется с влиянием тестостерона.

Злокачественные опухоли предстательной железы являются причиной 2–3% смертей мужчин. При диагностике злокачественной опухоли предстательной железы в связи со стимулирующим действием тестостерона на рост злокачественных клеток показана операция двухстороннего удаления яичек, приводящая к резкому уменьшению продукции тестостерона. Развитие злокачественной опухоли предстательной железы может быть подавлено применением эстрогенов. У некоторых пациентов со злокачественными опухолями предстательной железы даже при наличии множественных метастазов в костях удалось добиться заметного увеличения выживаемости (от нескольких месяцев до нескольких лет) путем удаления яичек или назначением эстрогенов либо сочетанием обоих подходов. После лечения метастазы в костях обычно уменьшались в размерах. Данная терапия приостанавливает развитие злокачественной опухоли и иногда уменьшает боли в костях, хотя не уничтожает злокачественные клетки как таковые.

Гипогонадизм у мужчин

Если яички плода мужского пола не функционировали во время внутриутробного периода, развитие нормальных мужских половых признаков у плода не происходит, поскольку фенотипическая реализация генетически детерминированного пола младенца при отсутствии тестостерона осуществляется по женскому типу, т.е. у младенца генотипически мужского пола будут сформированы женские половые органы. Напротив, при наличии тестостерона образование женских половых органов подавляется, и развиваются мужские.

Если мальчик утрачивает яички до наступления пубертатного возраста, то развивается состояние евнухоидизма, при котором половые органы сохраняют признаки, свойственные детскому возрасту, и сексуальные особенности периода детства не претерпят изменений на протяжении всей жизни. Рост взрослого евнуха несколько выше нормы, т.к. зоны роста костей закрываются медленнее, хотя кости тоньше, а мышцы заметно слабее, чем обычно у взрослого мужчины. Голос евнуха похож на голос ребенка, признаков облысения не бывает, отсутствует распределение волос на лице и теле, свойственное взрослому мужчине.

Если мужчина подвергся кастрации после пубертатного периода, некоторые мужские вторичные половые признаки регрессируют до признаков, характерных для детского возраста. Половые органы подвергаются обратному развитию, не-

сколько уменьшаясь в размерах, но не становятся детскими, а тембр голоса лишь немногим отличается от обычного, басовые оттенки сохраняются. В то же время отсутствует оволосение по мужскому типу, толщина костей уступает толщине костей взрослого мужчины, а мышцы слабее.

После кастрации взрослого мужчины половое чувство слабеет, однако не исчезает совсем. Мужчина имеет сексуальную активность практически на прежнем уровне. Эрекция возможна, как и прежде, но ее появление более проблемно, она редко завершается эякуляцией в связи с тем, что спермообразующие органы подверглись дегенерации, при этом психогенная мотивация, стимулируемая тестостероном, отсутствует.

Наблюдаются случаи гипогонадизма, ассоциированного с генетически обусловленной неспособностью гипоталамуса секретировать нормальное количество ГРГ. Этому состоянию обычно сопутствуют нарушения функций пищевого центра гипоталамуса, приводящие к прожорливости, поэтому евнухоидизм часто сопровождается ожирением (рис. 81–11).

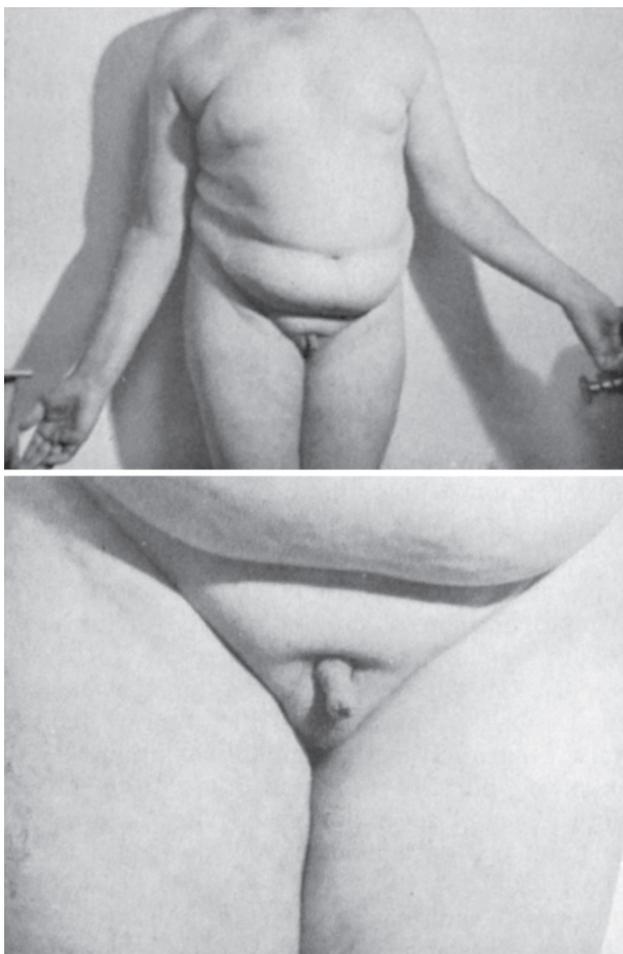


Рис. 81–11

Адипозогенитальный синдром у подростка мужского пола. Обратите внимание на ожирение и половые органы, подобные детским (предоставлено Leonard Posey)

Такое состояние имеет несколько названий: *адипозогенитальный синдром, синдром Фрелиха, гипоталамический евнухоидизм.*

Опухоли яичек и гипергонадизм у мужчин

Опухоли из клеток Лейдига — довольно редкие опухоли яичек. Эти опухоли иногда могут продуцировать количество тестостерона, превышающее норму более чем в 100 раз. Если такие опухоли развиваются у маленьких детей, то происходит быстрый рост мышечной массы и костей.

Опухоли также могут спровоцировать раннее закрытие зон роста костей, поэтому рост такого человека, когда он становится взрослым, оказывается значительно меньше, чем он был бы при других обстоятельствах.

Опухоль из клеток Лейдига может быть причиной чрезвычайно быстрого развития мужских половых органов, всех скелетных мышц и прочих мужских вторичных половых признаков. У взрослого мужчины небольшие опухоли из клеток Лейдига диагностировать трудно, т.к. внешние признаки мужского организма к этому времени уже сформировались.

Гораздо более распространены, чем опухоли из клеток Лейдига, *опухоли из герминативного эпителия*. Поскольку герминативные клетки могут дифференцироваться практически в любые типы клеток, опухоли такого происхождения содержат клетки других тканей, например плаценты, волос, зубов, костей и кожи. Эти ткани вместе формируют единую опухолевую массу, которую называют *тератомой*.

Тератома, как правило, продуцирует незначительное количество гормонов. Однако, когда в опухоли содержится большое количество клеток плаценты, опухоль может секретировать большое количество ХГЧ, который функционально похож на ЛГ. Иногда опухоль продуцирует значительные количества женских половых гормонов, и развивается состояние, которое называют *гинекомастией* (рост молочных желез у мужчин).

Эректильная дисфункция

Нарушение эрекции (или *импотенция*) характеризуется неспособностью мужчины развивать и поддерживать эрекцию в степени, достаточной для осуществления полового акта.

Причинами эректильной дисфункции могут быть *неврологические проблемы*, например из-за травмы парасимпатических нервов во время операции по поводу аденомы предстательной железы, *низкий уровень тестостерона*, а также некоторые вещества (*никотин, алкоголь, антидепрессанты*).

У мужчин старше 40 лет нарушения эрекции могут быть вызваны *заболеваниями сосудистой системы*. Для эрекции полового члена необходимы достаточный кровоток и образование оксида азота, а поражение сосудов вследствие *неконтролируемой гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза* снижает способность сосудов, включая сосуды полового члена, расширяться. Снижение способности к вазодилатации частично сопряжено с дефицитом оксида азота.

Эректильную дисфункцию, вызванную заболеваниями сосудов, успешно лечат *ингибиторами фосфодиэстеразы 5*, такими как силденафил (Виагра), варденафил (Левитра) или тадалафил (Сиалис). Эти препараты увеличивают содержание цГМФ в эректильной ткани путем ингибирования фосфодиэстеразы 5, которая расщепляет цГМФ, в результате усиливаются и пролонгируются влияния цГМФ, вызывающего эрекцию.

ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЕЕ ФУНКЦИИ

Долгое время о шишковидной железе знали только то, что она существует. Считали, что она повышает сексуальность, предотвращает инфекции, обеспечивает сон, улучшает настроение, увеличивает продолжительность жизни на 10–25%. Из сравнительной анатомии известно, что шишковидная железа является рудиментарным остатком третьего глаза, располагавшегося на макушке у некоторых низших животных.

Многие физиологи придерживались точки зрения о шишковидной железе как о нефункционирующем рудименте, в то время как другие доказывали, что она играет важную роль в регуляции сексуальной активности и репродукции.

В настоящее время признали, что шишковидная железа выполняет роль регулятора половых и репродуктивных процессов. Если шишковидную железу удалить или разрушить нейрональные связи этой железы у животных, приносящих потомство в определенные сезоны года, то можно наблюдать исчезновение плодовитости, связанной с определенным временем года. Для некоторых видов животных возможность размножаться соответственно времени года важна, т.к. рождение потомства в определенное время года, особенно весной или ранним летом, повышает выживаемость молодняка. Механизм реализации такой способности к размножению не вполне понятен, но можно предполагать, что он включает следующие моменты.

Во-первых, шишковидная железа может воспринимать продолжительность ежедневной световой экспозиции. Например, у хомяков, пребывающих *в темноте* более 13 час, отмечается активация шишковидной железы, в то время как уменьшение продолжительности темновой экспозиции снижает степень ее активности. Моментом, определяющим баланс активности, является продолжительность темновой экспозиции. Световой сигнал проходит по нервным проводящим путям от глаз к супрахиазмальным ядрам гипоталамуса, а затем следует к шишковидной железе, активируя в ней секреторные процессы.

Во-вторых, шишковидная железа продуцирует *мелатонин* и некоторые подобные ему вещества. Когда мелатонин или подобный ему секрет по кровотоку либо со спинномозговой жидкостью достигает третьего желудочка мозга и передней доли гипофиза, продукция гонадотропных гормонов снижается.

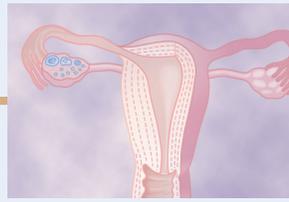
Таким образом, присутствие веществ, вырабатываемых шишковидной железой, подавляет

продукцию гонадотропных гормонов передней долей гипофиза у некоторых видов животных и опосредованно снижает активность половых органов вплоть до частичной инволюции. Это наблюдается на протяжении зимних месяцев, когда продолжительность темного времени суток повышается. Однако через 4 мес временной функциональной бездеятельности гонадотропные гормоны передней доли гипофиза высвобождаются из-под тормозных влияний шишковидной железы, и половые железы вновь начинают функционировать, проявляя максимальную активность в весенний период.

Выполняет ли шишковидная железа сходную функцию регуляции репродуктивных процессов у человека? Ответа на этот вопрос нет. Тем не менее есть наблюдения развития опухолей в области шишковидной железы. Некоторые опухоли продуцировали большое количество гормонов шишковидной железы, а опухоли рядом с шишковидной железой иногда сдавливали и повреждали ее ткани. Оба типа опухолей приводили к изменениям функционирования половых желез, вызывая, соответственно, гипер- или гипогонадизм, поэтому нельзя исключить участие шишковидной железы в регуляции как половой, так и репродуктивной функций человека.

Литература

- Barakat B, Itman C, Mendis SH, Loveland KL. Activins and inhibins in mammalian testis development: new models, new insights. *Mol Cell Endocrinol* 359:66, 2012.
- Basaria S. Reproductive aging in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:255, 2013.
- Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet* 383:1250, 2014.
- Darszon A, Nishigaki T, Beltran C, Trevino CL. Calcium channels in the development, maturation, and function of spermatozoa. *Physiol Rev* 91:1305, 2011.
- Feng CW, Bowles J, Koopman P. Control of mammalian germ cell entry into meiosis. *Mol Cell Endocrinol* 382:488, 2014.
- Groth KA, Skakkebaek A, Host C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 98:20, 2013.
- Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. *Curr Opin Genet Dev* 26C:79, 2014.
- Kovac JR, Pan MM, Lipshultz LI, Lamb DJ. Current state of practice regarding testosterone supplementation therapy in men with prostate cancer. *Steroids* 89C:27, 2014.
- Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. *Physiology (Bethesda)* 28:262, 2013.
- Matzuk M, Lamb D. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nature Medicine* 14:1197, 2008.
- Oatley JM, Brinster RL. The germline stem cell niche unit in mammalian testes. *Physiol Rev* 92:577, 2012.
- Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev* 22:764, 2001.
- Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 381:153, 2013.
- Svingen T, Koopman P. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. *Genes Dev* 27:2409, 2013.
- Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol Rev* 87:1, 2007.



Физиология женского организма вне беременности и женские половые гормоны

Репродуктивную функцию женского организма можно разделить на две главные фазы: (1) подготовка организма к наступлению беременности; (2) период беременности.

Эта глава посвящена вопросам, связанным с подготовкой женского организма к наступлению беременности, а **глава 83** — периоду беременности и рождению ребенка.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

На **рис. 82–1** и **82–2** показаны основные органы женской половой системы, включая яичники, маточные (фаллопиевы) трубы, матку и влагалище. Репродуктивная функция начинается с момента развития яйцеклетки в яичнике. В середине каждого месячного женского полового цикла единственная яйцеклетка высвобождается из ова-

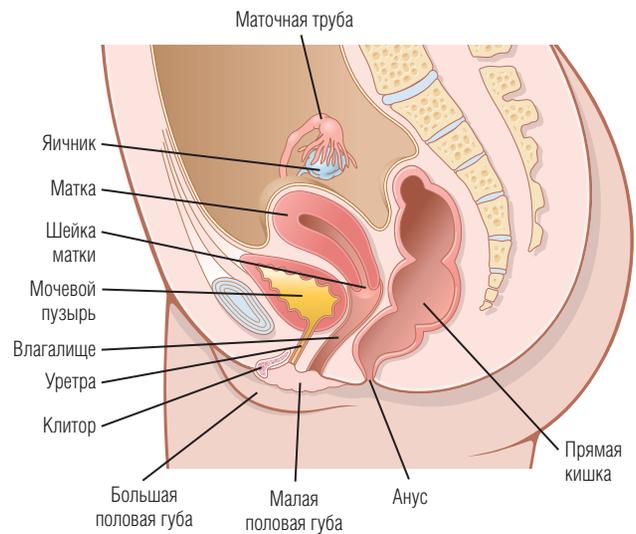


Рис. 82–1

Женские репродуктивные органы

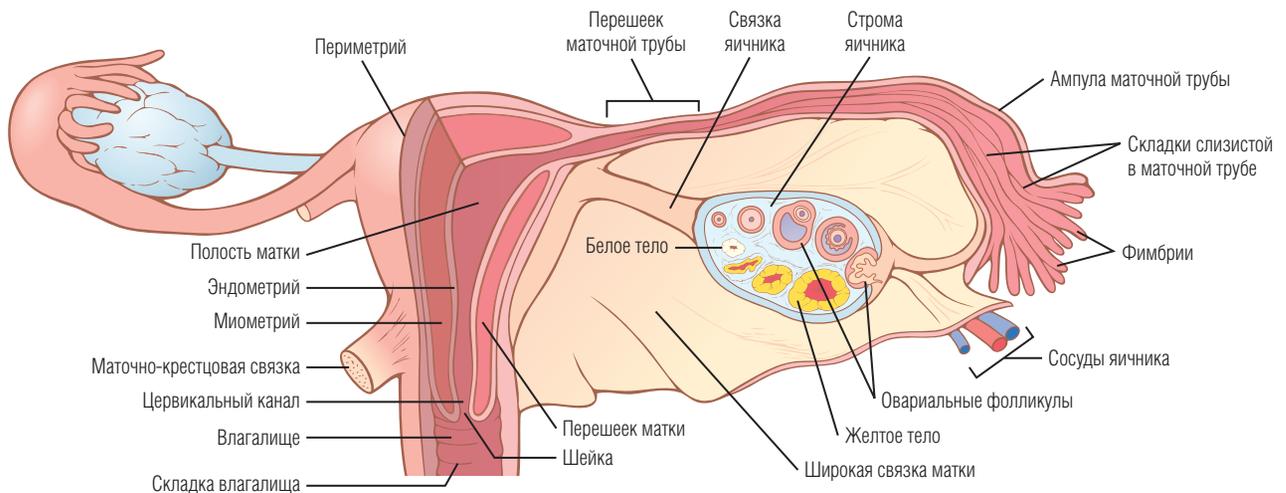


Рис. 82–2

Внутреннее строение матки, яичников и маточных труб

риального фолликула в брюшную полость около открытого бахромчатого конца одной из маточных труб. Затем яйцеклетка поступает в маточную трубу и проходит по ней в полость матки.

После оплодотворения сперматозоидом яйцеклетка имплантируется в матку, и начинается формирование плода, его оболочек и плаценты, в итоге развивается ребенок.

ООГЕНЕЗ И РАЗВИТИЕ ФОЛЛИКУЛОВ В ЯИЧНИКЕ

Развивающаяся яйцеклетка (*ооцит*) дифференцируется в зрелую яйцеклетку (*овум*), проходя через этапы, называемые *оогенезом* (рис. 82–3).

Во время раннего периода эмбрионального развития *примордиальные (зародышевые) клетки*

мигрируют из дорсальной энтодермы желточного мешка вдоль брыжейки кишки на наружную поверхность яичника, которая покрыта *зародышевым эпителием*. Эмбриологически данный эпителий является дериватом эпителия *зародышевого гребешка*. Во время миграции примордиальные клетки повторно делятся.

Когда примордиальные клетки достигают зародышевого эпителия, они продвигаются внутрь коркового вещества яичника и становятся *оогониями*, или *примордиальными яйцеклетками*.

Каждая оогония покрыта снаружи оболочкой из веретеновидных клеток, развивающихся из *стромы яичника* (поддерживающая ткань яичника), что сообщает им свойства эпителиоидных клеток. Эти клетки называют *клетками гранулезы*. Яйцеклетку, покрытую одним слоем клеток

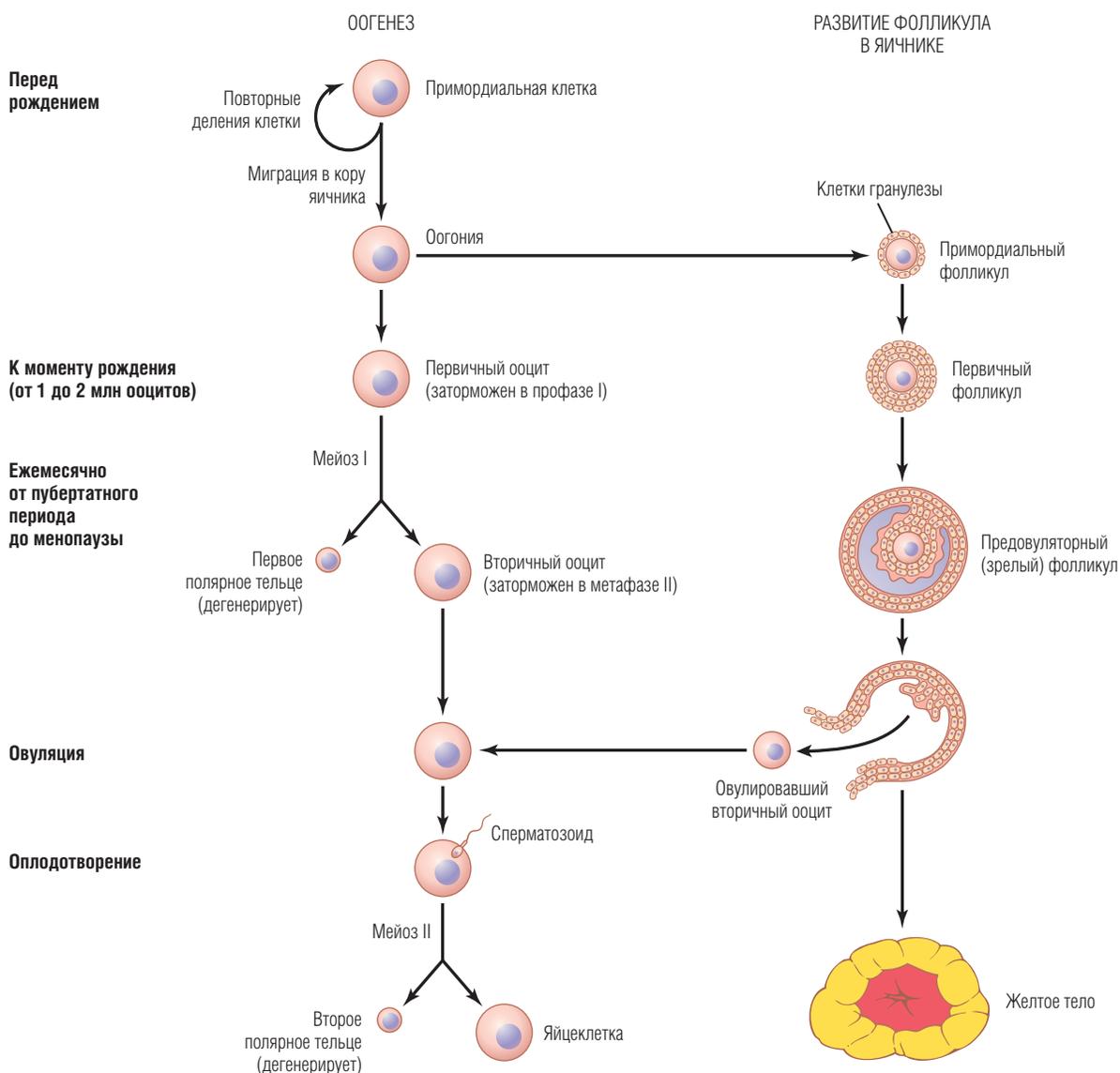


Рис. 82–3

гранулезы, называют *примордиальным фолликулом*. Яйцеклетка на этой стадии остается незрелой, ей необходимо пройти еще два клеточных деления, прежде чем она может быть оплодотворена сперматозоидом. В этот период времени яйцеклетку называют *первичным ооцитом* (или *ооцитом первого порядка*).

Оогония в яичнике эмбриона завершает митотическое деление и проходит первую фазу мейоза приблизительно к пятому месяцу внутриутробного развития плода. К этому времени митотические деления примордиальных клеток прекращаются и дополнительного образования ооцитов уже не происходит. К моменту рождения в яичнике содержится около 1–2 млн первичных ооцитов.

После пубертатного периода происходит первое мейотическое деление первичного ооцита. Каждый первичный ооцит делится на две клетки — большую яйцеклетку (*вторичный ооцит*, или *ооцит второго порядка*) и маленькое *первое полярное тельце*. Каждая из данных клеток содержит двойной набор из 23 хромосом. Первое полярное тельце может подвергнуться распаду как после второго мейотического деления, так и без него. Яйцеклетка проходит второе мейотическое деление, в результате которого дочерние хроматиды отделяются одна от другой. В мейозе наступает пауза.

Когда яичник высвобождает яйцеклетку, т.е. происходит *овуляция*, и яйцеклетка оплодотворяется, наступает завершающий этап мейоза. Половина дочерних хроматид остается в готовой к оплодотворению яйцеклетке, другая половина высвобождается во *второе полярное тельце*, которое затем распадается.

К пубертатному периоду в яичниках остается всего около 300 тысяч ооцитов, и только небольшое количество из них становятся зрелыми яйцеклетками. Тысячи ооцитов, не став зрелыми клетками, дегенерируют.

В течение репродуктивного периода женщины (между 13 и 46 годами жизни) в ее организме созревают 400–500 *примордиальных фолликулов*. Каждый месяц высвобождается только одна яйцеклетка, остальные становятся *атретическими*, т.е. дегенерируют.

К концу репродуктивного периода женщины (*менопаузы*) в яичниках остается всего несколько примордиальных фолликулов. Вскоре после наступления менопаузы дегенерируют и оставшиеся примордиальные фолликулы.

ГОРМОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА

Гормональная система женского организма представлена следующими гормонами:

1. *Гонадотропин-рилизинг-гормоном* (ГРГ), продуцируемым гипоталамусом.
2. Гормонами передней доли гипофиза — *фолликулостимулирующим гормоном* (ФСГ) и *лютеинизирующим гормоном* (ЛГ); оба они продуцируются в ответ на выделение гипоталамусом ГРГ.
3. Гормонами, секретируемыми яичниками в ответ на выделение двух половых гормонов из передней доли гипофиза. Существует два типа половых гормонов яичников — *эстрогены* и *прогестины*. Наиболее важным из эстрогенов является *эстрадиол*, а самым важным прогестином является *прогестерон*. Эстрогены отвечают за пролиферацию и рост специфических клеток организма, которые обеспечивают формирование вторичных женских половых признаков. Основной функцией прогестинов является подготовка матки к беременности и молочных желез — к лактации.

Уровень продукции половых гормонов в течение месячного женского полового цикла существенно меняется соответственно фазам цикла. На **рис. 82–4** показаны изменения концентрации гормонов передней доли гипофиза (ФСГ и ЛГ) и гормонов яичников (эстрадиола и прогестерона).

Количество ГРГ тоже меняется в течение месячного женского полового цикла, однако менее выражено. Периодичность изменений уровня ГРГ составляет приблизительно 90 мин, что соответствует периодичности изменений количества ГРГ у мужчин.

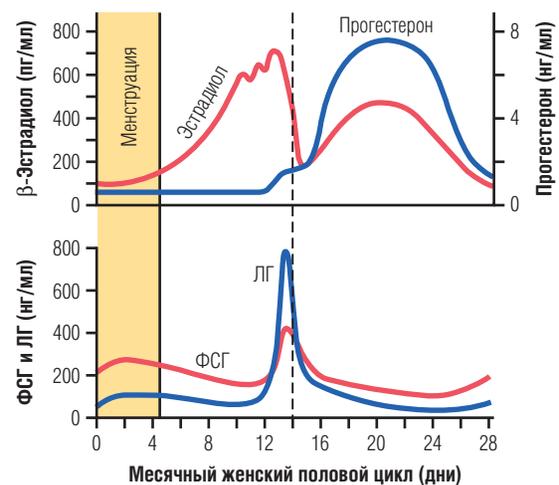


Рис. 82–4

Концентрация гонадотропных гормонов в плазме во время нормального месячного женского полового цикла (аппроксимированные кривые). Момент овуляции обозначен пунктирной линией. ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

МЕСЯЧНЫЙ ЖЕНСКИЙ ПОЛОВОЙ ЦИКЛ И ФУНКЦИИ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ

Гормональный фон естественного репродуктивного периода женщины характеризуется ежемесячными ритмическими изменениями уровня секреции половых гормонов, а соответственно и функциональными изменениями в яичниках и других половых органах. Периодичность таких изменений называют *месячным женским половым циклом*, или *менструальным циклом*. Продолжительность цикла составляет в среднем 28 дней. У некоторых женщин цикл может быть короче (20 дней) или длиннее (до 45 дней), причем изменения продолжительности цикла могут быть сопряжены с уменьшением способности к зачатию.

Существует два важных последствия периодичности месячного женского полового цикла. Во-первых, в норме в течение одного месяца из яичников высвобождается лишь *одна* яйцеклетка, поэтому на этом временном отрезке возможно зарождение только одного эмбриона. Во-вторых, эндометрий матки готовится к имплантации оплодотворенной яйцеклетки только в определенный период месяца.

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЯИЧНИКИ

Изменения в яичниках, происходящие во время месячного женского полового цикла, полностью зависят от гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ), секретируемых передней долей гипофиза. Оба гормона представляют собой мелкие гликопротеины с молекулярной массой около 30 000.

При отсутствии ФСГ и ЛГ яичники находятся в неактивном состоянии, в котором они были на протяжении периода детства, когда передняя доля гипофиза практически не секретировала гонадотропные гормоны.

Начиная с 9–12 лет гипофиз постоянно продуцирует все большие количества ФСГ и ЛГ, что приводит к началу месячного женского полового цикла между 11 и 15 годами. Данный период назван *пубертатным периодом*, а время начала первого менструального цикла получило название *менархе*.

На протяжении каждого месячного женского полового цикла уровень секреции ФСГ и ЛГ изменяется, то возрастая, то снижаясь, как это показано в нижней части **рис. 82–4**. Изменения продукции гонадотропных гормонов приводят к циклическим изменениям состояния яичников (см. далее).

Гормоны ФСГ и ЛГ стимулируют клетки-мишени яичников, связываясь с высокоспецифическими ФСГ- и ЛГ-рецепторами на мембранах

клеток-мишеней яичников. В свою очередь, активация рецепторов приводит к повышению секреции в соответствующих клетках и обычно к росту и пролиферации самих клеток. Почти все стимулирующие эффекты гонадотропных гормонов являются результатом активации *циклического аденозинмонофосфата* (цАМФ), присутствующего в цитоплазме клеток и относящегося к системе вторичных посредников. Активация цАМФ сопровождается образованием *протеинкиназы* и многочисленными процессами *фосфорилирования ключевых ферментов*, ответственных за синтез гормонов (**см. главу 75**).

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ФАЗА ЦИКЛА

На **рис. 82–5** показаны стадии роста фолликула в яичнике. При рождении младенца женского пола каждая яйцеклетка окружена единственным слоем клеток гранулезы. Яйцеклетку, окруженную этой оболочкой, называют *примордиальным фолликулом* (см. **рис. 82–5**). На протяжении периода детства клетки гранулезы, по-видимому, выполняют трофическую функцию по отношению к яйцеклетке и продуцируют *фактор, ингибирующий созревание ооцита*, который сохраняет яйцеклетку в примордиальном фолликуле, приостанавливая ее развитие на стадии профазы мейоза. По достижении пубертатного периода, когда ФСГ и ЛГ начинают продуцироваться передней долей гипофиза в значительных количествах, яичники вместе с некоторыми заключенными в них фолликулами начинают расти.

На первом этапе роста фолликула отмечается увеличение размеров яйцеклетки в диаметре в 2–3 раза. Затем некоторые фолликулы покрываются дополнительным слоем клеток гранулезы; такие фолликулы называют *первичными фолликулами*.

Развитие антральных и везикулярных фолликулов. На протяжении первых нескольких дней месячного женского полового цикла концентрация ФСГ и ЛГ, продуцируемых передней долей гипофиза, увеличивается от небольших значений до умеренных. При этом в течение нескольких дней концентрация ФСГ растет немного быстрее, чем концентрация ЛГ. Гонадотропные гормоны, особенно ФСГ, ускоряют рост от 6 до 12 первичных фолликулов ежемесячно. Начальные проявления этих влияний заключаются в быстрой пролиферации клеток гранулезы, что увеличивает количество слоев клеток вокруг первичного фолликула.

Кроме того, веретеновидные клетки (производные интерстициальной ткани яичника) скапливаются и образуют несколько слоев снаружи клеток гранулезы, давая начало вторичному скоплению клеток, названному *текой*.

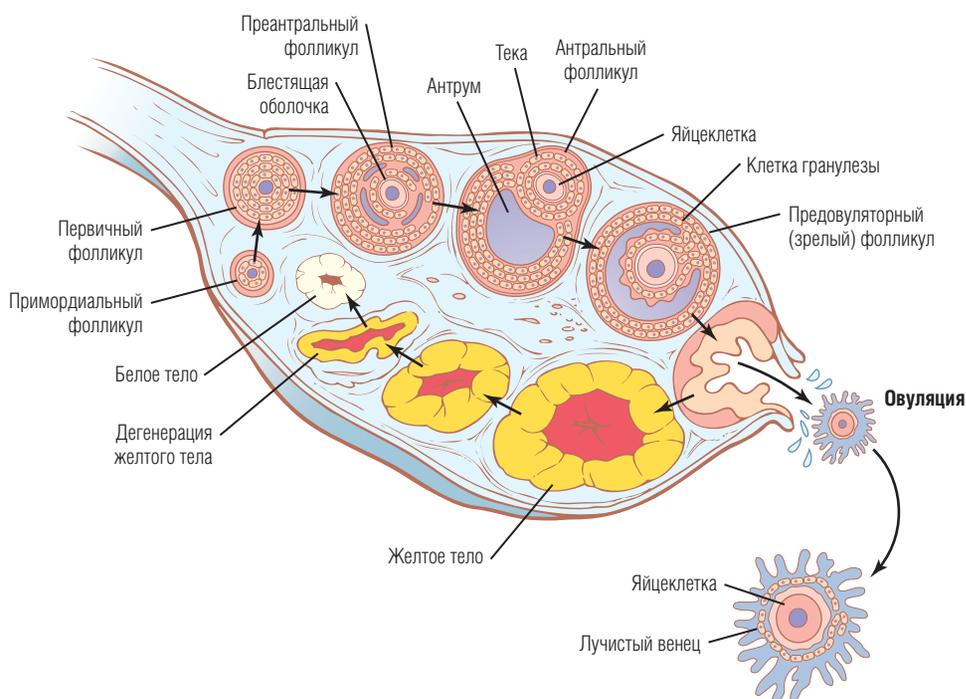


Рис. 82–5

Стадии роста фолликула в яичнике и образование желтого тела

Тека имеет два слоя: (1) *внутренний слой (theca interna)*, его клетки приобретают свойства эпителиоидных клеток, подобные таковым клеток гранулезы, и получают возможность продуцировать дополнительные количества эстрогенов и прогестерона; (2) *наружный слой (theca externa)*, который превращается в высоковазуляризованную соединительную ткань и образует вокруг развивающегося фолликула *капсулу*.

После раннего периода фазы пролиферации, которая длится несколько дней, клетки гранулезы начинают продуцировать *фолликулярную жидкость*, содержащую эстрадиол в высокой концентрации, который является одним из важных женских половых гормонов (см. далее). Накопление фолликулярной жидкости приводит к появлению *антрума* внутри скопления клеток гранулезы (см. **рис. 82–5**).

Ранний рост первичного фолликула до стадии антрума стимулируется главным образом ФСГ. Затем наступает период резкого ускорения роста фолликула, ведущий к появлению чрезвычайно крупных фолликулов, названных *везикулярными фолликулами*.

Резкое ускорение роста фолликулов обусловлено следующими причинами: (1) эстрогены, секретируемые внутри фолликула, стимулируют клетки гранулезы к образованию все увеличивающегося количества рецепторов ФСГ, что формирует положительную обратную связь и повышает чувствительность клеток гранулезы к действию ФСГ; (2) ФСГ и эстрогены обеспечивают

образование рецепторов ЛГ на исходных клетках гранулезы, что способствует проявлению стимулирующего влияния ЛГ в дополнение к влияниям ФСГ и еще более быстрому увеличению секреторных процессов в фолликуле; (3) увеличение поступления эстрогенов из фолликула и продукции ЛГ передней долей гипофиза приводит к стимуляции пролиферативных процессов в клетках теки и увеличению в ней уровня секреции.

Как только антральный фолликул начинает расти, его рост приобретает взрывной характер. Сама яйцеклетка увеличивается в диаметре еще в 3–4 раза (в целом увеличиваясь почти в 10 раз), а масса ее возрастает приблизительно в 1000 раз. По мере увеличения размера фолликула яйцеклетка остается погруженной в массу клеток гранулезы и локализуется около одного из полюсов фолликула.

Каждый месяц созревает только один фолликул, остальные подвергаются атрезии. Приблизительно через неделю от момента начала роста фолликула перед наступлением овуляции, когда один из фолликулов начинает опережать в росте все прочие, во всех остальных неразвивающихся фолликулах начинается процесс инволюции, названный *атрезией*. Такие фолликулы называют *атретическими*.

Чем вызывается атрезия, точно неизвестно, однако предполагают следующее. Большое количество эстрогенов, выделяющееся из быстро-

растущего фолликула, действует на гипоталамус, подавляя дальнейшее усиление секреции ФСГ передней долей гипофиза. Таким образом блокируется рост и тормозится развитие фолликулов. Самый большой фолликул продолжает расти благодаря своей внутренней положительной обратной связи, а рост остальных фолликулов прекращается, и они подвергаются окончательной инволюции. Процесс атрезии важен, т.к. в норме он позволяет только одному фолликулу в месяц вырастать до нужных размеров, достаточных для овуляции. Овуляция одного фолликула предупреждает возможность развития более чем одного плода во время беременности. К моменту овуляции этот фолликул вырастает до 1–1,5 см в диаметре, его называют *предовуляторным*, или *зрелым, фолликулом*.

Овуляция

Овуляция у женщин с нормальным 28-дневным месячным женским половым циклом наступает на 14-й день после начала менструации. Незадолго до наступления овуляции выступающая наружу стенка фолликула быстро набухает, а маленькая область в центре капсулы фолликула, названная *стигмой*, начинает выдаваться наружу наподобие соска. В следующие 30 мин из фолликула через стигму начинает медленно вытекать жидкость. Через 2 мин стигма лопается, и большое количество вязкой жидкости из внутреннего пространства фолликула постепенно выходит наружу. Вязкая жидкость увлекает за собой яйцеклетку, окруженную несколькими тысячами клеток гранулезы, вместе составляющими *лучистый венец (corona radiata)*.

Для овуляции необходим резкий подъем секреции лютеинизирующего гормона. ЛГ необходим для окончательного роста фолликула и овуляции. Даже при наличии большого количества ФСГ без ЛГ фолликул не достигнет фазы овуляции.

Примерно за 2 дня до овуляции по не вполне понятным причинам значительно (в 6–10 раз) возрастает скорость секреции ЛГ передней долей гипофиза и достигает максимума за 16 час до овуляции. Секреция ФСГ увеличивается в то же время в 2–3 раза. ЛГ и ФСГ действуют как синергисты, вызывая быстрое разбухание фолликула в последние несколько дней перед овуляцией. ЛГ оказывает специфическое влияние на клетки гранулезы и теки, превращая их главным образом в клетки, секретирующие прогестерон. Вследствие этого скорость секреции эстрогенов начинает снижаться приблизительно за 1 день до овуляции; в то же время начинает секретироваться прогестерон.

К моменту наступления овуляции происходят следующие изменения: (1) резкое увеличение размеров фолликула; (2) уменьшение про-

дукции эстрогенов, сменяющее продолжительный период их чрезвычайно высокой секреции; (3) начинается продукция прогестерона, вызывающего овуляцию. Без предшествующего овуляции бурного подъема секреции ЛГ овуляция принципиально невозможна.

Начало овуляции. На **рис. 82–6** приведена схема процесса овуляции, указывающая на роль большого количества ЛГ, секретируемого передней долей гипофиза. ЛГ вызывает быстрое увеличение секреции фолликулярных стероидных гормонов, включая прогестерон. В течение нескольких часов возникают два фактора, необходимые для овуляции: (1) капсула фолликула начинает выделять из лизосом протеолитические ферменты, что приводит к растворению стенки капсулы фолликула и, соответственно, — уменьшению ее прочности и дальнейшему набуханию фолликула и дегенерации стигмы; (2) одновременно начинается быстрое прорастание новых кровеносных сосудов в стенку фолликула и увеличивается продукция простагландинов в ткани фолликула.

Оба фактора вызывают трансудацию плазмы в фолликул, что обеспечивает дальнейшее его набухание. В итоге набухания с одновременной дегенерацией стигмы фолликул лопается, что сопровождается выходом яйцеклетки.

ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА ЦИКЛА

В течение первых нескольких часов после выхода яйцеклетки из яичника оставшиеся клетки

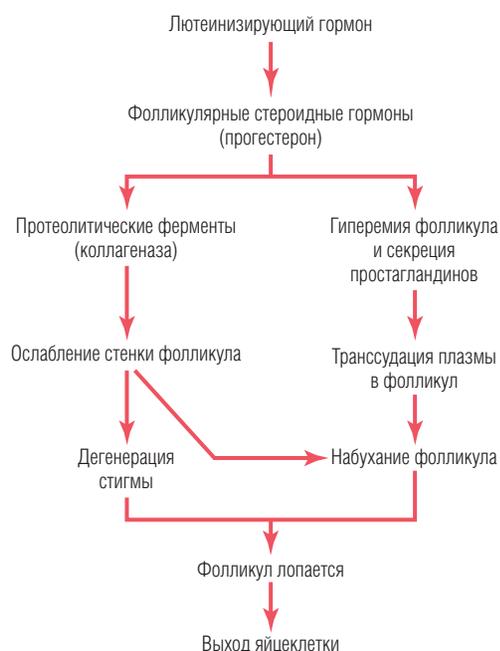


Рис. 82–6

Предполагаемый механизм овуляции

теки и гранулезы быстро превращаются в *клетки желтого тела*. Они увеличиваются в диаметре более чем в 2 раза и начинают наполняться липидом, включения которого придают клеткам желтый цвет. Данный процесс называют *лютеинизацией*, а саму массу этих клеток — *желтым телом* (см. рис. 82–5). Область желтого тела хорошо васкуляризируется, что способствует росту желтого тела.

Клетки гранулезы в желтом теле имеют хорошо развитый гладкий эндоплазматический ретикулум, который образует во время лютеиновой фазы большие количества женских половых гормонов — прогестерона и эстрогенов (больше прогестерона, чем эстрогенов). Клетки теки вырабатывают *андрогены*, *андростендион* и *тестостерон* в большей степени, чем женские половые гормоны. Впрочем, большинство этих гормонов под влиянием фермента *ароматазы* преобразуются клетками гранулезы в женские половые гормоны.

Обычно у женщин желтое тело вырастает до 1,5 см в диаметре на 7–8-й день после овуляции. Приблизительно на 12-й день после овуляции начинается инволюция желтого тела: оно почти полностью утрачивает секреторную функцию и желтый цвет и становится *белым телом* (*corpus albicans*). В течение последующих нескольких недель белое тело замещается соединительной тканью и через месяц рассасывается.

Лютеинизирующая функция лютеинизирующего гормона. Превращение клеток гранулезы и капсулы в желтые клетки зависит главным образом от секреции ЛГ передней долей гипофиза. По сути эта функция и обуславливает название гормона: *лютеинизирующий*, т.е. *делающий желтым*. Лютеинизация зависит и от выпячивания яйцеклетки из фолликула. В фолликулярной жидкости есть еще недостаточно изученное биологически активное вещество, называемое *ингибирующим лютеинизацию фактором*. По-видимому, он осуществляет контроль процесса лютеинизации даже после овуляции.

Дополнительные функции лютеинизирующего гормона. Желтое тело является органом с высокой секреторной активностью, продуцирующим *эстрогены* и *прогестерон*. Как только ЛГ (максимальная продукция которого совпадает с моментом овуляции) подействует на клетки гранулезы и теки, начинается лютеинизация.

Образующиеся лютеиновые клетки реализуют заложенную в них программу последовательных изменений: (1) пролиферация; (2) увеличение в размерах; (3) секреция; (4) дегенерация. Все эти фазы занимают около 12 дней. Мы увидим в *главе 83*, что жизнь желтого тела может продлить гормон, обладающий практически теми же функциями, что и ЛГ, — *хорионический гонадо-*

тропин человека, который продуцируется плацентой и влияет на желтое тело, обычно продляя его существование в течение первых 2–4 мес беременности.

Инволюция желтого тела и начало нового месячного женского полового цикла. Эстрогены и частично прогестерон, секретлируемые желтым телом в лютеиновой фазе, оказывают мощное влияние по механизму отрицательной обратной связи на переднюю долю гипофиза, снижая уровень продукции как ФСГ, так и ЛГ.

Кроме того, лютеиновые клетки синтезируют небольшое количество гормона *ингибина*, идентичного секретлируемому клетками Сертоли в яичках мужчины. Этот гормон снижает секрецию передней доли гипофиза, особенно продукцию ФСГ. В результате в крови устанавливается низкий уровень концентрации ФСГ и ЛГ, а отсутствие этих гормонов, в свою очередь, приводит к полной дегенерации желтого тела. Этот процесс получил название *инволюции желтого тела*.

Окончательная инволюция желтого тела в норме наблюдается в конце 12-го дня жизни желтого тела. Если рассматривать продолжительность месячного женского полового цикла в целом, то полная инволюция желтого тела происходит на 26-й день — за 2 дня до начала менструации. В это время резко прекращается продукция и эстрогенов, и прогестерона, что наряду с отсутствием ингибина снимает торможение передней доли гипофиза, которое осуществлялось по механизму отрицательной обратной связи. В результате продукция ФСГ и ЛГ передней долей гипофиза восстанавливается. Увеличение количества ФСГ и ЛГ инициирует начало нового месячного женского полового цикла, и в яичниках стимулируется рост нового фолликула. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона в этот период ведет к началу менструации, что будет объяснено далее.

КРАТКО О МЕСЯЧНОМ ЖЕНСКОМ ПОЛОВОМ ЦИКЛЕ

Приблизительно каждые 28 дней гонадотропные гормоны передней доли гипофиза обуславливают начало роста в яичниках 8–12 новых фолликулов. Только один из них становится зрелым, покидает яичник и овулирует на 14-й день цикла. В процессе роста фолликулов секретруются главным образом эстрогены.

После овуляции фолликулы превращаются в желтое тело и продуцируют большие количества женских половых гормонов — эстрогенов и прогестерона. Через 2 нед желтое тело дегенерирует под влиянием резкого уменьшения продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках, что слу-

жит причиной начала менструации. После этого в яичниках начинается новый цикл.

ФУНКЦИИ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТИНОВ

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Эстрогены. В норме у *небеременной* женщины яичниками в значительном количестве секретируются только эстрогены; очень небольшое количество эстрогенов может продуцировать и кора надпочечников. Во время *беременности* огромные количества эстрогенов начинают секретироваться плацентой (см. главу 83). У женщины в плазме крови присутствуют в значительных количествах только три эстрогена — *эстрадиол*, *эстрон* и *эстриол*, химическая структура которых представлена на **рис. 82–7**.

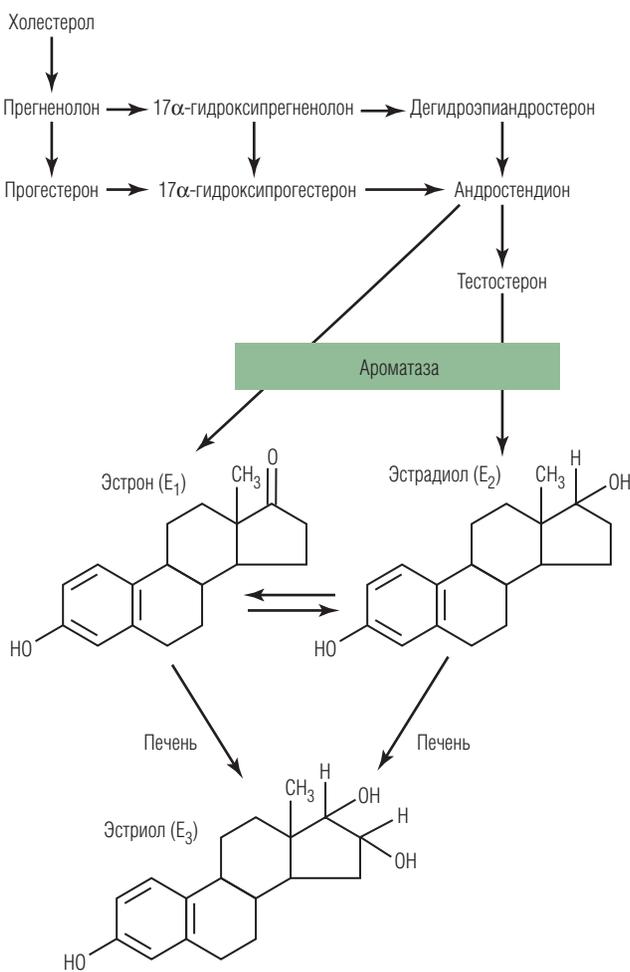


Рис. 82–7

Синтез основных женских гормонов. Химическая структура предшественников гормонов, включая прогестерон, показана на рис. 78–2

Яичники продуцируют в основном *эстрадиол* и небольшое количество *эстрона*. Большая часть этого гормона образуется в периферических тканях из андрогенов, секретируемых корой надпочечников и клетками теки яичников.

Эстриол относится к гормонам со слабо выраженными свойствами эстрогенов и является производным эстрадиола и эстрона, получаемым путем окисления. Превращение эстрадиола и эстрона в эстриол осуществляется главным образом в печени.

Эстрогенная активность эстрадиола в 12 раз больше, чем у эстрона, и в 80 раз больше, чем у эстриола. Таким образом, вклад эстрадиола в суммарные эстрогенные эффекты в организме во много раз превышает совместный вклад двух других эстрогенов — эстрона и эстриола. В связи с этим эстрадиол считают основным эстрогеном, хотя и эстрогенными влияниями эстрона не стоит пренебрегать.

Прогестины. Едва ли не самым важным из всех прогестинов является прогестерон, хотя небольшое количество секретируемого вместе с прогестероном 17α-гидроксипрогестерона вызывает по существу те же эффекты, что и прогестерон. В организме *небеременной* женщины прогестерон обычно секретируется в значительном количестве только во второй половине оварийного цикла, в это время прогестерон синтезируется желтым телом.

Как мы узнаем в **главе 83**, большое количество прогестерона также производит плацента во время беременности, особенно после четвертого месяца гестации.

Синтез эстрогенов и прогестинов. По своей химической структуре эстрогены и прогестины, показанные на **рис. 82–7**, являются стероидными гормонами. Они синтезируются в яичниках преимущественно из холестерина, доставляемого кровью, но небольшое количество может образовываться из ацетил-КоА, множество молекул которого могут объединяться и формировать соответствующие стероидные ядра.

Сначала образуются в основном прогестерон и андрогены — андростендион и тестостерон, причем первым образуется андростендион. Затем во время фолликулярной фазы оварийного цикла, перед тем как эти гормоны покинут яичники, почти весь тестостерон и большая часть прогестерона с помощью фермента ароматазы превращаются клетками гранулезы в эстрогены. Поскольку ароматаза в клетках теки отсутствует, они не могут превращать андрогены в эстрогены. Андрогены диффундируют из клеток теки в соседние клетки гранулезы, где превращаются в эстрогены под влиянием ароматазы, активность которой стимулируется ФСГ (**рис. 82–8**).

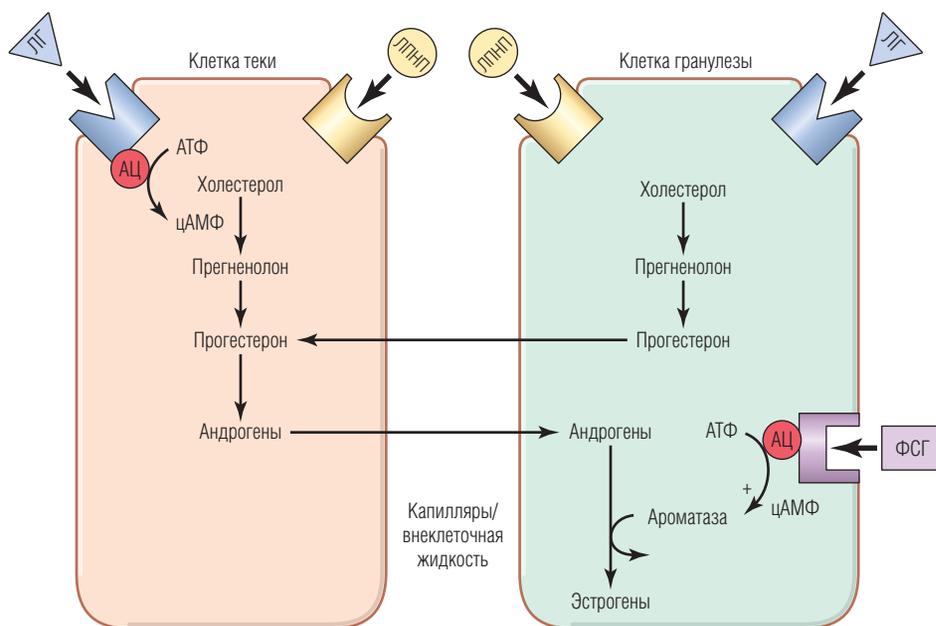


Рис. 82–8

Взаимодействие клетки теки и клетки гранулезы при образовании эстрогенов. Клетка теки под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ) образует андрогены, которые диффундируют в клетку гранулезы. В зрелых фолликулах фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) действует на клетку гранулезы, стимулируя активность ароматазы, которая превращает андрогены в эстрогены. АТФ — аденозинтрифосфат; АЦ — аденилатциклаза; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

Во время лютеиновой фазы образуется так много прогестерона, что он не успевает превращаться в эстрогены, и в эту фазу овариального цикла в крови обнаруживается все большее количество прогестерона. Количество тестостерона, синтезируемого в яичниках и поступающего в кровоток, соответствует 1/15 количества тестостерона, синтезируемого в яичках и присутствующего в плазме крови мужчины.

Эстрогены и прогестерон транспортируются кровью, связавшись с белками плазмы крови. Эстрогены и прогестерон транспортируются кровью, будучи связанными в основном с альбумином и со специфическими эстрогенсвязывающими и прогестеронсвязывающими глобулинами.

Взаимодействие гормонов с белками плазмы достаточно непрочное, поэтому они могут быстро высвободиться и поступать в ткани в течение примерно 30 мин.

Роль печени в разрушении эстрогенов. Печень связывает эстрогены, образуя глюкурониды и сульфаты. Почти 20% таких конъюгированных форм экскретируется с желчью, остальная часть — с мочой. Печень превращает активные эстрогены (эстрадиол и эстрон) в почти полностью лишённые эстрогенных свойств эстриол, поэтому снижение функциональных возможностей печени, в норме уменьшающей количество активных эстрогенов в крови, приводит к их *увеличению* и иногда вызывает *гиперэстринизм*.

Метаболизм прогестерона. В течение нескольких минут после выделения прогестерон почти весь разрушается, образуя разнообразные стероиды, лишённые свойств прогестерона. Как и в случае эстрогенов, печень играет важную роль в процессах метаболических преобразований прогестерона. Основным продуктом распада прогестерона является *pregнандиол*. Около 10% исходного количества прогестерона удаляется с мочой в этой форме, поэтому определить количество прогестерона в организме можно путем определения скорости экскреции pregnандиола.

ФУНКЦИИ ЭСТРОГЕНОВ И ИХ ВЛИЯНИЯ НА ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ

Главной функцией эстрогенов является стимуляция пролиферации и роста тканей половых органов и других тканей, имеющих отношение к репродуктивной функции.

Влияние эстрогенов на матку и наружные половые органы. В течение периода детства эстрогены секретируются в очень небольших количествах, однако в пубертатном периоде под влиянием гонадотропных гормонов, секретируемых передней долей гипофиза, количество женских половых гормонов повышается в 20 раз и более. В этот период начинают меняться наружные половые органы, приближаясь к характеристикам поло-

вых органов взрослой женщины. Яичники, маточные трубы, матка и влагалище увеличиваются в размерах в несколько раз. Увеличиваются и размеры наружных половых органов, появляются отложения жира на лобке и в области больших половых губ, увеличиваются размеры малых половых губ.

Под влиянием эстрогенов кубический эпителий влагалища заменяется многослойным эпителием, который значительно более устойчив к травме и инфекциям. Вагинальные инфекции у детей часто можно вылечить введением эстрогенов просто потому, что они повышают резистентность вагинального эпителия.

В течение первых нескольких лет после наступления половой зрелости матка увеличивается в 2–3 раза, но более важны изменения, происходящие в эндометрии под влиянием эстрогенов.

Эстрогены вызывают значительную пролиферацию стромы эндометрия и резкое увеличение количества эндометриальных желез, стимулируя их развитие, что в последующем обеспечивает питание имплантированной бластоцисты. Данные вопросы подробно обсуждаются в этой главе далее в связи с эндометриальным циклом.

Влияние эстрогенов на маточные трубы. Эстрогены влияют на слизистую оболочку, которая выстилает маточные трубы изнутри, подобно влиянию на слизистую эндометрия. Эстрогены вызывают пролиферацию железистых тканей этого слоя маточных труб. Особенно важно, что в маточных трубах увеличивается количество клеток ресничного эпителия. Кроме того, значительно повышается активность ресничек этого эпителия. Реснички движутся по направлению к матке, что способствует продвижению оплодотворенной яйцеклетки в этом направлении.

Влияние эстрогенов на молочные железы. В эмбриональном периоде у плодов женского и мужского пола молочные железы практически одинаковы. Под влиянием соответствующих гормонов молочные железы мальчиков на протяжении первых 20 дней жизни способны к продукции молока так же, как и молочные железы девочек.

Эстрогены вызывают: (1) развитие тканей, образующих строму молочных желез; (2) рост и разветвление млечных протоков; (3) формирование жировой ткани в молочных железах. Некоторое развитие долек и альвеолярных ходов в молочных железах возможно под влиянием исключительно эстрогенов, но только сочетанное влияние прогестерона и пролактина приводит к окончательному формированию, росту и функционированию этих структур.

В итоге эстрогены инициируют рост стромы молочных желез и структур, ответственных за продукцию молока. Эстрогены также отвечают за характерное для женщин увеличение разме-

ров молочных желез и их форму. Однако эстрогены не обеспечивают функционирование молочных желез, связанное с продукцией молока.

Влияние эстрогенов на скелет. Эстрогены подавляют активность остеокластов в костях, стимулируя рост костей. Как уже обсуждалось в главе 80, в результате этих влияний активируется *остеопротегерин* (фактор торможения остеокластогенеза), который является цитокином, ингибирующим резорбцию костей.

В пубертатном периоде, когда девочка вступает в репродуктивный период жизни, она быстро растет в высоту в течение нескольких лет, но эстрогены также стимулируют закрытие зон эпифизарного роста трубчатых костей. Такое влияние эстрогенов на кости оказывается более выраженным, чем влияние тестостерона на те же процессы у мужчин. В результате рост в высоту у девочек прекращается раньше, чем у мальчиков. Лица женского пола, организм которых не может продуцировать эстрогены, обычно на несколько сантиметров выше здоровых половозрелых женщин, поскольку в отсутствие женских половых гормонов зоны роста закрываются позднее и трубчатые кости могут дольше расти в длину.

После менопаузы яичники почти не секретизируют эстрогены, что приводит к: (1) увеличению активности остеокластов в костях; (2) уменьшению матрикса костей; (3) уменьшению отложения кальция и фосфатов в костях. У некоторых женщин данные эффекты резко выражены, что приводит к развитию *остеопороза* (см. главу 80). В связи с остеопорозом существенно снижается прочность костей, что может приводить к переломам, особенно часто — к переломам позвонков. Таким образом, многие женщины после менопаузы должны получать эстрогены в качестве заместительной терапии, препятствующей развитию явлений остеопороза.

Влияние эстрогенов на поступление белка. Эстрогены вызывают небольшое увеличение общего количества белка в организме, что, очевидно, происходит вследствие небольшого смещения азотистого баланса в положительную сторону при введении дополнительного количества эстрогенов. Сдвиг азотистого баланса может быть объяснен главным образом влиянием эстрогенов, обеспечивающих рост половых органов, костей и некоторых мягких тканей. Увеличение задержки белка в организме, обусловленное введением тестостерона, имеет более генерализованный характер и во много раз превосходит эффект, обусловленный действием эстрогенов.

Влияние эстрогенов на метаболизм и отложение жира. Эстрогены незначительно повышают интенсивность метаболизма в организме: вклад эстроге-

нов в повышение метаболизма составляет всего 30% эффекта тестостерона по отношению к тем же процессам. Эстрогены повышают поступление и отложение жира в подкожной ткани, в результате процентная представленность жировой ткани относительно массы тела у женщин существенно выше, чем у мужчин, у которых преобладает представленность белков. Помимо отложения жира в молочных железах и подкожной ткани эстрогены способствуют отложению жира на ягодицах и бедрах, формируя характерные признаки женской фигуры.

Влияние эстрогенов на распределение волос. Эстрогены не оказывают существенного влияния на распределение волос. Оволосение лобка и подмышечных ямок начинается по достижении пубертатного периода. По-видимому, оволосение данных областей возникает под влиянием андрогенов, продукция которых корой надпочечников количественно возрастает именно в период половой зрелости.

Влияние эстрогенов на кожу. Эстрогены придают коже женщины характерные мягкость и гладкость, но кожа женщины толще и грубее, чем детская. То же самое можно сказать при сравнении кожи здоровой женщины и кожи женщины с удаленными яичниками. Вероятно, эстрогены обеспечивают коже женщин более высокую, чем у мужчин, васкуляризованность, создающую ощущение большей теплоты при прикосновении. Однако при ранениях это приводит к большей, чем у мужчин, кровопотере.

Влияние эстрогенов на электролитный баланс. Уже отмечалось сходство химической структуры глюкокортикоидных гормонов и эстрогенов. Эстрогены, подобно альдостерону и некоторым другим глюкокортикоидным гормонам, вызывают задержку натрия и воды канальцевым аппаратом почек. Такое влияние эстрогенов в норме незаметно, и ему редко придают значение, однако во время беременности на фоне громадной продукции эстрогенов плацентой задержка воды и натрия в организме женщины может стать достаточно большой (см. главу 83).

ФУНКЦИИ ПРОГЕСТЕРОНА

Влияние прогестерона на матку. Одной из наиболее важных функций прогестерона является обеспечение секреторной фазы в эндометрии матки во время второй половины месячного женского полового цикла, что готовит матку к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Эта функция будет обсуждаться далее в связи с эндометриальным циклом. Помимо влияний на эндометрий прогестерон снижает частоту и интенсивность сокращений матки, предупреждая таким обра-

зом изгнание имплантированной бластоцисты, возможное на фоне сильных сокращений матки.

Влияние прогестерона на маточные трубы. Прогестерон обеспечивает увеличение секреции слизистой оболочкой, выстилающей маточные трубы. Секрет, продуцируемый слизистой, служит питательной средой для оплодотворенной яйцеклетки, продвигающейся по маточным трубам, прежде чем она имплантируется в матку.

Влияние прогестерона на молочные железы. Прогестерон стимулирует развитие долек и альвеолярных ходов в молочных железах, вызывает пролиферацию и рост альвеолярных клеток, которые впоследствии становятся секреторными. Однако прогестерон не вызывает секрецию грудного молока альвеолярными клетками (см. главу 83). Секреция грудного молока становится возможной только после того, как готовые к секреции альвеолярные клетки начинают стимулироваться пролактином — гормоном передней доли гипофиза.

Прогестерон вызывает нагрубание молочных желез. Частично нагрубание объясняется изменениями вследствие развития секреторного аппарата молочных желез, долек и альвеолярных ходов, однако иногда может быть результатом накопления жидкости в подкожных тканях под влиянием прогестерона.

ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И МЕНСТРУАЦИИ

Вместе с циклической продукцией яичниками эстрогенов и прогестерона циклически изменяется и эндометрий, который выстилает матку изнутри. Эндометрий проходит последовательно: (1) фазу пролиферации (эстрогенная); (2) секреторную фазу (прогестероновая); (3) фазу десквамации (слищивания), известную как менструация. Фазы эндометриального цикла показаны на рис. 82–9.

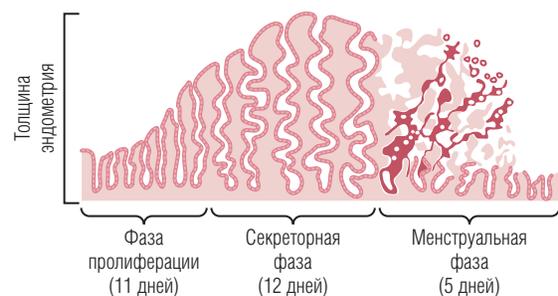


Рис. 82–9

Фазы эндометриального цикла во время каждого месячного женского полового цикла

Фаза пролиферации наблюдается перед овуляцией. В начале каждого месячного женского полового цикла часть эндометрия слущивается во время менструации. После нее остаются лишь тонкий слой стромы эндометрия и эпителиальные клетки, которые были в сохранившихся и глубоко расположенных отделах желез и крипт эндометрия. *Под влиянием эстрогенов*, которые начинают продуцироваться яичниками во все возрастающих количествах во время первой фазы оварияльного цикла, клетки стромы и эпителиальные клетки начинают быстро пролиферировать. Поверхность эндометрия эпителизируется в течение 4–7 дней после начала менструации.

Затем в течение следующих 7–10 дней, перед наступлением овуляции, слой эндометрия резко утолщается вследствие увеличения количества клеток стромы и интенсивного роста желез эндометрия под влиянием возросшего кровотока через кровеносные сосуды, вновь прорастающие в эндометрий. Во время овуляции толщина эндометрия становится равной 3–5 мм.

Эндометриальные железы, особенно в шейечной части, продуцируют жидкую тягучую слизь. Нити слизи тянутся вдоль цервикального канала матки и образуют внутри просвета шейки как бы направляющие, которые облегчают проникновение сперматозоидов в нужном направлении из влагалища в матку.

Секреторная фаза наблюдается после овуляции. В течение большей части второй половины месячного женского полового цикла, наступающей после овуляции, прогестерон и эстрогены продуцируются желтым телом в большом количестве. Присутствие эстрогенов обеспечивает небольшое повышение пролиферативных процессов в эндометрии на протяжении секреторной фазы цикла, в то время как прогестерон вызывает заметное набухание и процессы секреции в этом слое матки.

Железы становятся извитыми, в эпителиоцитах желез накапливается большое количество секреторируемых веществ, увеличивается количество цитоплазмы в клетках стромы, кровотоки в эндометрии продолжает нарастать пропорционально возрастанию секреторной активности, а кровеносные сосуды становятся чрезвычайно извитыми. На пике секреторной фазы (приблизительно через неделю после овуляции) толщина слоя эндометрия составляет 5–6 мм.

Цель всех изменений эндометрия — обеспечение высокой секреторной активности данного слоя, гарантирующей создание оптимальных запасов питательных веществ, необходимых после имплантации *оплодотворенной яйцеклетки* во второй половине месячного женского полового цикла. Начиная с момента, когда оплодотворенная яйцеклетка попадает в полость матки

из маточной трубы (это происходит на 3–4-й день после овуляции), вплоть до момента имплантации (на 7–9-й день после овуляции) продукты секреции эндометрия, которые называют *маточными белками*, обеспечивают яйцеклетку питательными веществами на ранних этапах ее деления.

Если бластоциста имплантируется в эндометрий, трофобласты на ее поверхности начинают использовать эндометрий как питательную среду, всасывая накопленные им вещества, необходимые на ранних этапах имплантации.

Менструальная фаза. Если яйцеклетка не оплодотворена, приблизительно за 2 дня до конца месячного женского полового цикла желтое тело подвергается инволюции, уровни эстрогенов и прогестерона снижаются до очень низких значений (см. **рис. 82–4**), и начинается менструация.

Таким образом, менструация является результатом снижения содержания эстрогенов и прогестерона в конце оварияльного цикла. Первым проявлением снижения стимулирующего влияния на клетки эндометриального слоя со стороны данных гормонов является быстро развивающаяся инволюция эндометрия, толщина которого уменьшается до 65% прежней.

Затем в течение 24 час до менструации происходит спазмирование извитых кровеносных сосудов слизистой эндометрия, скорее всего, в результате какого-то влияния самого процесса инволюции, возможно, опосредованного выделением некоего сосудосуживающего фактора. Не исключено, что им является один из простагландинов, обладающий сосудосуживающим эффектом и присутствующий в этот момент в окружающих тканях.

Спазмирование сосудов, уменьшение количества питательных веществ в эндометрии и отсутствие гормональной стимуляции вызывают развитие некроза в эндометрии, особенно кровеносных сосудов. В результате кровь начинает просачиваться в сосудистый слой эндометрия. Области кровоизлияния быстро увеличиваются в течение 24–36 час. Постепенно некротизированный внутренний слой эндометрия отделяется от матки в местах кровоизлияния. Через 48 час после начала менструации будет десквамирован весь поверхностный слой эндометрия. Вся масса отделившихся тканей и кровь, скопившаяся в полости матки, выталкиваются из нее благодаря сокращениям под влиянием простагландинов или других веществ в разлагающемся слущенном слое эндометрия.

Во время нормальной менструации теряется приблизительно 40 мл крови и 35 мл серозной жидкости. Менструальная кровь в норме не свертывается из-за присутствия в ней *фибринолизина*, который высвобождается вместе с некроти-

зированной тканью эндометрия. При массивном кровотечении во время менструации имеющегося фибринолизина может оказаться недостаточно для предотвращения свертывания крови. Присутствие кровяных сгустков в менструальных выделениях нередко является клиническим признаком заболеваний матки.

Через 4–7 дней после начала менструации кровяные выделения из матки прекращаются, поскольку к этому времени поверхность эндометрия эпителизируется.

Лейкоррея. Во время менструаций вместе с отторгаемой слизистой оболочкой эндометрия и кровью выделяется большое количество лейкоцитов. По-видимому, такой выход лейкоцитов вызывают некие вещества, высвобождаемые некротизирующимся слоем эндометрия. Присутствие огромного количества лейкоцитов совместно с какими-то другими факторами делает матку во время менструаций высокорезистентной к инфекциям, несмотря на нарушение целостности эндометрия. Это чрезвычайно важный защитный фактор.

РЕГУЛЯЦИЯ МЕСЯЧНОГО ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ЦИКЛА

Теперь, когда мы изучили большинство циклических изменений, происходящих во время месячного женского полового цикла, попытаемся объяснить основные ритмические механизмы, которые контролируют эту цикличность.

СЕКРЕЦИЯ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА, ОБУСЛОВЛИВАЮЩАЯ ПРОДУКЦИЮ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО И Фолликулостимулирующего ГОРМОНОВ

Как указывалось в главе 75, продукция передней долей гипофиза большинства гормонов контролируется релизинг-гормонами, которые секретируются гипоталамусом и затем транспортируются к передней доле гипофиза с помощью гипоталамо-гипофизарной портальной системы. В случае гонадотропинов важную роль играет ГРГ. Когда его выделили в очищенной форме, он оказался декапептидом:



Пulsирующая секреция гонадотропин-релизинг-гормона гипоталамусом вызывает такую же секрецию лютеинизирующего гормона передней долей гипофиза. Данные экспериментальных исследований показывают, что секреция ГРГ гипоталамусом идет в пульсирующем режиме: выделение ГРГ продолжается 5–25 мин, прерываясь интервалами длительностью от 1 до 2 час. На рис. 82–10 показан пульсирующий характер электрической активности гипоталамуса, сопровождаемый пульсирующей секрецией ГРГ. Удивительно, но на фоне непрерывного введения ГРГ, когда концентрация гормона в крови становится постоянной и теряет обычный пульсирующий характер, способность ГРГ стимулировать выделение ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза утрачивается полно-

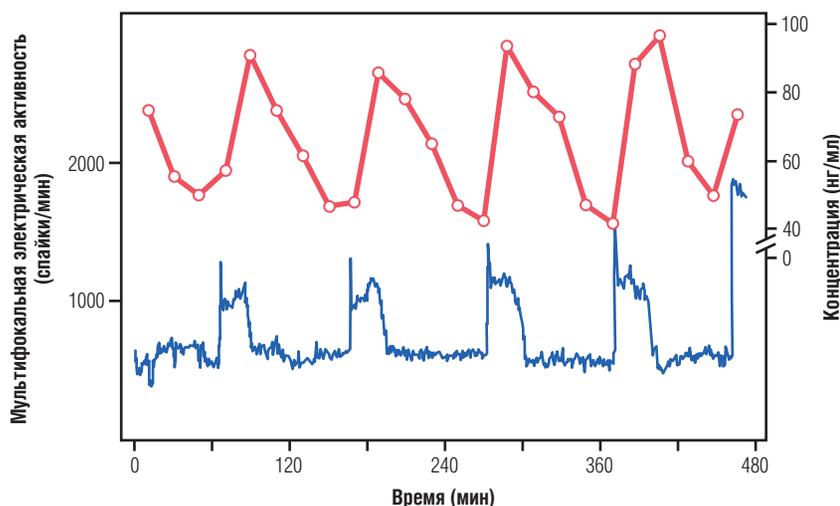


Рис. 82–10

Красная кривая: пульсирующая секреция лютеинизирующего гормона в периферической крови у наркотизированной фенобарбиталом макаки-резус с удаленными яичниками. Синяя кривая: регистрация суммарной мультифокальной электрической активности медиобазального гипоталамуса [Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al. Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology 39:256, 1984]

стью. По непонятным причинам пульсирующая секреция ГРГ является необходимым условием его стимулирующих влияний на переднюю долю гипофиза. Пульсирующая секреция ГРГ сопровождается высвобождением ЛГ с интервалами, составляющими приблизительно 90 мин, т.е. в норме выброс ЛГ также имеет ритмический характер (см. рис. 82–10).

Центры гипоталамуса, ответственные за высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона. Нервные центры, активность которых сопровождается периодическим выделением ГРГ, сосредоточены главным образом в медиобазальных отделах гипоталамуса. Особенно это касается аркуатных ядер гипоталамуса. Предполагают, что именно аркуатные ядра контролируют большинство половых функций женского организма, хотя было показано, что преоптическая область переднего гипоталамуса также способна продуцировать ГРГ в умеренном количестве. Многие нервные центры лимбической системы (функционально высокоорганизованной области мозга), которая ответственна за психические реакции, передают свои сигналы в аркуатные ядра гипоталамуса, моделируя как интенсивность продукции ГРГ аркуатными ядрами, так и частоту его ритмической активности, что объясняет влияния психогенных факторов на сексуальную активность женского организма.

ИНГИБИРОВАНИЕ ЭСТРОГЕНАМИ И ПРОГЕСТЕРОНОМ ПРОДУКЦИИ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО И Фолликулостимулирующего Гормонов

Эстрогены даже в небольших количествах оказывают мощное ингибирующее влияние на продукцию ЛГ и ФСГ. Присутствие прогестерона необходимо для усиления тормозного влияния эстрогенов (сам прогестерон имеет слабо выраженный ингибирующий эффект) (рис. 82–11). Отрицательная обратная связь, вероятно, осуществляется на уровне передней доли гипофиза и в значительно меньшей степени опосредована гипоталамусом, снижающим в этом случае продукцию ГРГ в основном за счет изменения частоты пульсирующей секреции ГРГ.

Гормон ингибин, продуцируемый желтым телом, тормозит высвобождение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Помимо механизма отрицательной обратной связи, опосредованного эстрогенами и прогестероном, существует такой же механизм, но связанный с присутствием других гормонов, особенно *ингибина*. Ингибин синтезируется клетками гранулезы в яичниках вместе со стероидными половыми гормонами, когда образуется желтое тело (см. рис. 82–11), подобно

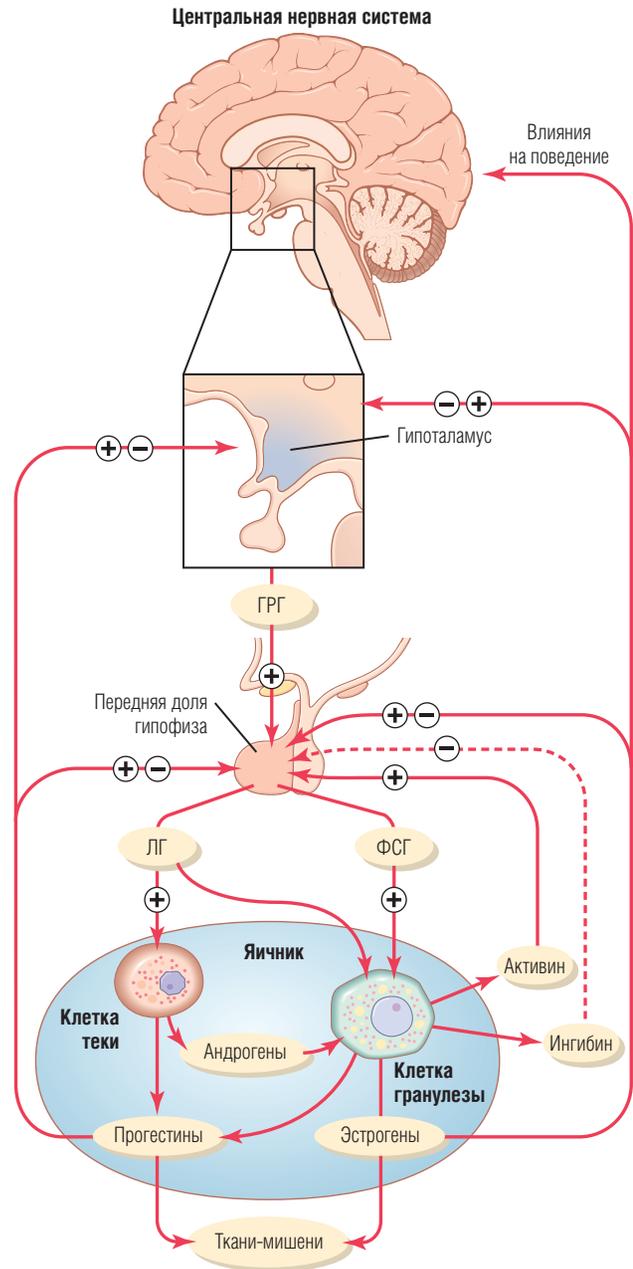


Рис. 82–11

Регуляция гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы по механизму отрицательной обратной связи (стимулирующие влияния обозначены знаком «+», ингибирующие — знаком «-»). Эстрогены и прогестины осуществляют как отрицательные, так и положительные обратные влияния на переднюю долю гипофиза и гипоталамус (в зависимости от фазы овариального цикла). Ингибин оказывает отрицательное обратное влияние на переднюю долю гипофиза, в то время как активин оказывает противоположный эффект, стимулируя секрецию ФСГ передних долей гипофиза. ГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

тому, как синтезируется ингибин в клетках Сертоли в яичках. Этот гормон оказывает одинаковое влияние в женском и мужском организме: тормозит секрецию передней долей гипофиза ФСГ и в меньшей степени ЛГ. Предполагают, что именно ингибину принадлежит решающая

роль в снижении продукции ФСГ и ЛГ в конце месячного женского полового цикла.

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ ПО МЕХАНИЗМУ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПЕРЕД ОВУЛЯЦИЕЙ

По непонятным причинам передняя доля гипофиза существенно повышает секрецию ЛГ в течение 1–2 дней за 24–48 час до овуляции. Этот эффект продемонстрирован на **рис. 82–4**, где для сравнения показано, что предовуляторное повышение концентрации ФСГ выражено в меньшей степени.

В экспериментах на животных установлено, что введение эстрогенов самкам в критический период, а именно за 2–3 дня до окончания первой половины овариального цикла, приводит к быстрому ускорению роста фолликулов в яичнике наряду с заметным ускорением продукции эстрогенов яичниками. На протяжении этого периода времени продукция ФСГ и ЛГ передней долей гипофиза сначала немного снижается, затем внезапно резко усиливается: ЛГ — в 6–8 раз, а ФСГ — почти в 2 раза. Такое увеличение ЛГ приводит к наступлению овуляции.

Причина всплеска продукции ЛГ неизвестна, однако среди возможных объяснений заслуживают внимания следующие: (1) эстрогены в этот момент цикла создают особый механизм *положительной обратной связи* по отношению к продукции ЛГ и в меньшей степени — по отношению к продукции ФСГ (см. **рис. 82–11**). Этот феномен служит разительным контрастом привычному механизму отрицательной обратной связи, действующему на протяжении оставшегося времени месячного женского полового цикла; (2) клетки гранулезы в фолликулах примерно за день до всплеска секреции ЛГ начинают продуцировать небольшое, но возрастающее количество прогестерона. Это позволило предположить, что именно нарастающая секреция этого гормона вызывает гиперпродукцию ЛГ в рассматриваемый период. Без такого всплеска продукции ЛГ овуляция наступить не может.

КОЛЕБАНИЯ АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ОВАРИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПО МЕХАНИЗМУ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

После того как мы обсудили многочисленные факты взаимодействия различных отделов женской гормональной системы, попытаемся объяснить колебания активности гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, которые обеспечивает механизм отрицательной обратной связи,

контролирующий месячный женский половой цикл. Рассмотрим три события, последовательно сменяющие друг друга.

1. *Постовуляторная секреция гормонов яичниками и подавление продукции гонадотропных гормонов передней долей гипофиза.* В период между овуляцией и началом менструации желтое тело продуцирует большие количества прогестерона и эстрогенов наряду с ингибином. Все эти гормоны обуславливают формирование отрицательной обратной связи по отношению к передней доле гипофиза и гипоталамусу, вызывая подавление продукции ФСГ и ЛГ, что приводит к снижению содержания их в крови до самого низкого уровня приблизительно за 3–4 дня до менструации. Эти изменения показаны на **рис. 82–4**.
2. *Фаза роста фолликула.* За 2–3 дня до менструации желтое тело начинает уменьшаться в размерах и почти полностью исчезает. Продукция эстрогенов, прогестерона и ингибина, секретлируемых желтым телом, снижается и практически угасает. Снижение уровня женских половых гормонов по механизму отрицательной обратной связи приводит к стимуляции гипоталамуса и передней доли гипофиза, ответственных за уровень этих гормонов в крови. К началу менструации вновь начинает расти секреция ФСГ передней долей гипофиза, увеличиваясь в 2 раза. Через несколько дней после начала менструации постепенно начинает увеличиваться и продукция ЛГ. Гормоны стимулируют рост нового фолликула и повышение продукции эстрогенов. Пик секреторной активности женских половых гормонов приходится на 12–13-й день от начала нового цикла. В течение 11–12 дней от начала роста нового фолликула уровень секреции гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) передней долей гипофиза немного снижается по механизму отрицательной обратной связи. Снижается и продукция эстрогенов. После этого периода времени внезапно и резко возрастает секреция ЛГ и в меньшей степени — ФСГ. Увеличение этих гормонов и есть предовуляторный всплеск ЛГ и ФСГ, вызывающий овуляцию.
3. *Предовуляторный всплеск ЛГ и ФСГ, вызывающий овуляцию.* Приблизительно к 12-му дню нового месячного женского полового цикла снижение секреции ФСГ и ЛГ резко прерывается. Высокий уровень эстрогенов в это время (или начавшееся постепенное увеличение секреции прогестерона фолликулом) вызывает активацию секреции передней долей гипофиза по механизму положительной обратной связи, что, в свою очередь, приводит к резкому подъему продукции ЛГ и в меньшей степени — продукции ФСГ. Что бы ни было

причиной предовуляторного всплеска секреции ЛГ и в меньшей степени ФСГ, он ведет к овуляции и последующему становлению секреторной активности желтого тела. Так гормональные системы начинают новый цикл секреции до следующей овуляции.

Ановуляторный цикл

Если предовуляторный всплеск секреции ЛГ не достигает нужного уровня, овуляция не происходит. Такой цикл называют *ановуляторным*. Фазное развитие процессов продолжается, но иным образом.

Во-первых, отсутствие овуляции приводит к прекращению развития желтого тела, которое почти не секретирует прогестерон на протяжении всей оставшейся части цикла.

Во-вторых, цикл укорачивается на несколько дней, однако это не сказывается на циклическом чередовании процессов. По этой причине можно думать, что прогестерон не участвует в поддержании самой цикличности половых функций, но может вмешиваться в регуляцию ритма месячного женского полового цикла.

В пубертатном периоде первые несколько циклов обычно являются ановуляторными. Такой же характер могут носить циклические процессы на протяжении нескольких месяцев и даже лет перед менопаузой, возможно, из-за того, что всплеск продукции ЛГ не достигает необходимого для наступления овуляции уровня.

ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД И НАЧАЛО МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Пубертатный период обозначает начало половой зрелости; *менархе* — время начала первого менструального цикла. Наступление пубертатного периода вызвано постепенным увеличением секреции гонадотропных гормонов передней долей гипофиза, начинающимся приблизительно в возрасте 8 лет (рис. 82–12) и достигающим у девочек кульминации в возрасте 11–16 лет (в среднем в 13 лет), когда начинается первая менструация.

У женщин и мужчин в детском возрасте передняя доля гипофиза и половые железы способны проявлять полноценную активность, но при соответствующей стимуляции. Однако по непонятным причинам гипоталамус в детском возрасте, особенно у мужчин, не секретирует существенного количества ГРГ.

Экспериментально доказано, что в этот период гипоталамус может продуцировать ГРГ, но сигналы из других областей головного мозга, которые стимулируют секрецию этого гормона, отсутствуют. В настоящее время полагают, что наступление пубертатного периода запускается из каких-то областей головного мозга, возмож-

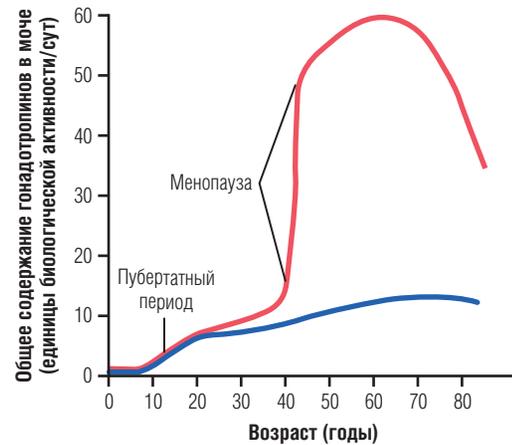


Рис. 82–12

Секреция гонадотропных гормонов на протяжении жизни мужчин (синяя кривая) и женщин (красная кривая). Показано резкое усиление секреции гонадотропинов во время менопаузы у женщин

но, из лимбической системы, в связи с созреванием этих структур мозга. На рис. 82–13 показано: (1) нарастание секреции эстрогенов в пубертатный период; (2) циклические изменения на протяжении месячного женского полового цикла; (3) дальнейшее увеличение секреции эстрогенов в течение первых нескольких лет репродуктивного периода; (4) постепенное снижение продукции эстрогенов ближе к концу репродуктивного периода; (5) почти полное прекращение секреции эстрогенов и прогестерона после менопаузы.

МЕНОПАУЗА

В возрасте 40–50 лет месячный женский половой цикл перестает быть регулярным и часто не сопровождается овуляцией, а уже через несколь-

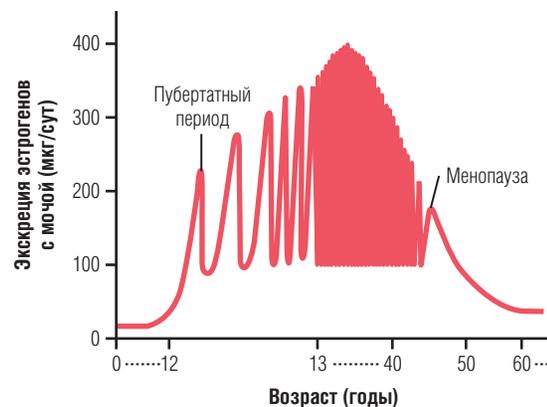


Рис. 82–13

Секреция эстрогенов на протяжении жизни женщины

ко месяцев или лет прекращается совсем (см. **рис. 82–13**). Период жизни, на протяжении которого циклическая активность отсутствует и снижается продукция женских половых гормонов вплоть до почти полного их отсутствия, называют *менопаузой*.

Причиной менопаузы является так называемое *сгорание* яичников. Во время репродуктивного периода жизни женщины около 400 примордиальных фолликулов становятся зрелыми и овулируют, а сотни и тысячи яйцеклеток дегенерируют. Приблизительно к 45 годам остаются несколько примордиальных фолликулов, которые могут стимулироваться ФСГ и ЛГ.

Как показано на **рис. 82–13**, продукция эстрогенов яичниками снижается, поскольку количество примордиальных фолликулов приближается к нулю. Когда секреция эстрогенов становится ниже критического уровня, эстрогены больше не могут сдерживать продукцию ФСГ и ЛГ. После менопаузы эти гормоны продуцируются постоянно и в больших количествах (особенно ФСГ), но в связи с тем, что оставшиеся примордиальные фолликулы становятся атретичными, продукция эстрогенов яичниками падает практически до нуля.

Отсутствие эстрогенов приводит к заметным функциональным изменениям в организме:

- ощущению сильного жара в коже (так называемые *приливы*);
- психогенному ощущению удушья;
- повышенной возбудимости;
- быстрой утомляемости;
- тревожности;
- снижению прочности и кальцификации костей.

У 15% женщин симптомы менопаузы выражены значительно и могут стать показанием к лечению. Ежедневный прием эстрогенов в малых дозах обычно смягчает симптоматику и помогает женщинам в постменопаузе практически освободиться от тягостных ощущений, но затем необходимо постепенно уменьшать дозы экзогенных гормонов.

Накопленный клинический опыт свидетельствует, что введение эстрогенов после менопаузы облегчает многие симптомы этого периода, но повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим заместительную гормональную терапию эстрогенами не следует назначать всем женщинам в постменопаузе. По данным исследований, такая терапия может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, если ее начинать в ранней постменопаузе.

В настоящее время женщинам в постменопаузе, собирающимся прибегнуть к заместительной гормональной терапии, рекомендуют предварительно обсудить с терапевтом риск такого лечения.

НАРУШЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Гипогонадизм – уменьшение секреции гормонов яичниками. Отсутствие нормальной гормональной функции яичников может быть следствием их недоразвития или отсутствия, а также генетической мутации, приводящей к снижению синтеза гормонов из-за нарушения ферментных систем. В случае врожденного отсутствия яичников либо если они не начали функционировать при наступлении пубертатного периода формируется *женский евнухоидизм*. Это состояние характеризуется врожденным отсутствием вторичных половых признаков, а половые органы сохраняют детские характеристики.

Одним из отличительных признаков женского евнухоидизма является чрезмерный рост длинных трубчатых костей, поскольку зоны роста у таких женщин не закрываются в течение более длительного времени, чем у здоровых женщин. Следовательно, женщина с евнухоидизмом оказывается такого же высокого роста, как и мужчина с подобными генетически обусловленными нарушениями (иногда даже немного выше).

В случаях задержки развития яичников задерживается и развитие половых органов и вторичных половых признаков. Так, в некоторых случаях у взрослых женщин размеры матки соответствуют размерам матки ребенка, влагалище тоже остается небольшим, а эпителиальный слой влагалища — тонким и легко повреждаемым. Молочные железы атрофируются и становятся похожи на два пустых мешочка, отмечается скудный рост волос на лобке. Аналогичные изменения происходят после менопаузы.

Нерегулярные менструации и аменорея, вызванная гипогонадизмом. Как отмечалось в разделе о менопаузе, для сохранения ритмичности месячного женского полового цикла количество эстрогенов должно превышать определенный уровень. Следовательно, гипогонадизм и состояния, сопровождающиеся снижением продукции половых гормонов по какой-либо причине, например *гипотиреоз*, нарушают циклическую работу яичников. В некоторых случаях промежутки между очередными менструациями могут увеличиваться до нескольких месяцев либо менструации прекращаются совсем (*аменорея*).

Пролонгирование овариального цикла часто сочетается с отсутствием овуляции, обусловленным, скорее всего, недостаточной продукцией ЛГ в период, когда должен наблюдаться предовуляторный всплеск секреции этого гормона, необходимый для овуляции.

Гиперсекреторные процессы в яичниках. Чрезмерная секреция гормонов яичниками наблюдается редко вследствие того, что гиперпродукция эстрогенов автоматически снижает продукцию гонадотропных гормонов передней долей гипофиза, а это сдерживает секрецию гормонов яичниками. Следовательно, избыточная продукция женских половых гормонов свидетельствует об опухолевом процессе. Опухоль, развивающаяся в яичниках из *клеток гранулезы*, обнаруживают чаще всего после менопаузы. Эта опухоль продуциру-

ет большие количества эстрогенов, что сопровождается типичными проявлениями их влияния, включая гипертрофию эндометрия и обусловленные ею нерегулярные маточные кровотечения. Эти кровотечения могут быть единственным признаком такой опухоли.

ЖЕНСКИЙ ПОЛОВОЙ АКТ

Стимуляция женского полового акта. Как и в случае мужского полового акта, женский половой акт является результатом совместного действия психогенных факторов и локальных стимулов.

Мысли на сексуальную тему могут формировать половое влечение, способствующее половому акту. Половое влечение обычно в значительной степени базируется на психологических и физиологических мотивациях, но половые мотивации возрастают пропорционально увеличению количества половых гормонов в крови. Половое влечение меняется в связи с месячным женским половым циклом, достигая пика к моменту овуляции, что, возможно, опосредовано высоким уровнем эстрогенов в этот период.

Роль местной сексуальной стимуляции у женщин близка к таковой у мужчин и вызывает массаж или иными видами стимуляции вульвы, влагалища и прочих периферических областей, ведущих к формированию полового ощущения. Головка *клитора* особенно чувствительна к сексуальным стимулам и ответственна за формирование половых ощущений.

Как и у мужчин, сексуальные сенсорные сигналы идут по срамному нерву и через сакральное сплетение поступают в сакральные сегменты спинного мозга, а уже оттуда — в головной мозг.

Интегративные реакции, опосредованные сакральными и люмбальными отделами спинного мозга, могут быть достаточными для обеспечения некоторых реакций женских половых органов.

Эрекция и обеспечение смазки половых путей у женщин. Эректильная ткань, расположенная вокруг влагалища и продолжающаяся в клитор, почти идентична эректильной ткани мужского полового члена. Эректильная ткань иннервируется парасимпатическими нервами, представленными эректильными нервами, берущими начало в крестцовом сплетении и идущими к наружным половым органам.

На ранних этапах половой стимуляции парасимпатические нервы вызывают дилатацию сосудов эректильной ткани, возможно, опосредованную ацетилхолином, вазоактивным интестинальным полипептидом и оксидом азота, которые выделяются нервными окончаниями. Расширение сосудов приводит к быстрому поступлению крови в эректильные ткани. Это со-

провождается теми же реакциями, что и в эректильных тканях пениса, когда ткани увеличиваются в объеме и становятся твердыми. Подобные изменения помогают формированию у мужчины необходимого уровня сексуального возбуждения, приводящего к эякуляции.

Парасимпатическая стимуляция влияет и на бартолиновы железы, расположенные ниже малых половых губ, и вызывает продукцию этими железами слизистого секрета. Секреты бартолиновых желез, находящихся близко к входу во влагалище, обеспечивают необходимые увлажнение и смазку половых путей во время полового акта. Довольно большое количество слизи продуцируют и эпителиоциты желез влагалища.

Кроме того, во влагалище из уретры пениса поступает небольшое количество слизи, секретруемое уретральными железами мужчины. Во время полового акта смазка необходима, т.к. она предупреждает возникновение болевых ощущений во время движений пениса во влагалище.

Ощущения, сопровождающие массирующие движения во влагалище, являются оптимальными стимулами для формирования нарастающего полового возбуждения как у мужчины, так и у женщины.

Оргазм у женщин. Когда местная сексуальная стимуляция достигает максимальной интенсивности, особенно если половые ощущения поддерживаются психогенными сигналами, идущими из головного мозга, рефлекторно формируется состояние, называемое *женским оргазмом*. Это состояние аналогично реакциям, сопровождающим эмиссию и эякуляцию у мужчин, оно помогает обеспечить зачатие. Известно, что способность женщины к зачатию значительно выше при оплодотворении естественным путем, чем с помощью искусственного осеменения. Это указывает на важную роль оргазма у женщин. Объяснением могут служить следующие моменты.

Во-первых, во время оргазма мышцы промежности женщины ритмически сокращаются, что обеспечивают рефлексы спинного мозга, аналогичные тем, которые вызывают эякуляцию у мужчин. Рефлекторные реакции усиливают сокращение матки и маточных труб, что облегчает прохождение сперматозоидов через матку вверх по направлению к яйцеклетке. Однако по этому вопросу информации недостаточно. Возможно, оргазм ведет к расширению цервикального канала в течение 30 мин, что также облегчает проникновение сперматозоидов в матку.

Во-вторых, у многих животных спаривание приводит к выделению окситоцина задней долей гипофиза. Этот эффект, вероятно, опосредован ядрами амигдалы, которые посылают сигналы гипоталамусу, что приводит к выделению этого гормона. Окситоцин усиливает ритмиче-

ские сокращения матки и маточных труб, что, вероятно, облегчает прохождение сперматозоидов через матку. Так, у коровы некоторые сперматозоиды проходят путь через маточные трубы за 5 мин со скоростью, в 10 раз превышающей скорость, которую может развить сперматозоид за счет ундулирующих движений. Наличие данного эффекта у женщин неизвестно.

В дополнение к возможным влияниям оргазма на способность женщины к зачатию можно упомянуть о том, что интенсивные сексуальные ощущения, развивающиеся в связи с оргазмом, передаются в головной мозг и вызывают сильное напряжение всех мышц тела. После кульминации полового акта следующие несколько минут сопровождаются ощущением удовлетворения, которое характеризуется расслаблением и покоем. Это состояние называют *стадией разрешения*.

СПОСОБНОСТЬ ЖЕНЩИНЫ К ЗАЧАТИЮ

Период зачатия на протяжении месячного женского полового цикла. Яйцеклетка сохраняет способность к оплодотворению в течение 24 час после ее выхода из яичника, поэтому для оплодотворения нужно присутствие сперматозоидов сразу после овуляции. Некоторые сперматозоиды могут сохранять оплодотворяющую способность, оставаясь в половых путях женщины в течение 5 дней, поэтому для оплодотворения необходимо, чтобы половой акт состоялся за 4–5 дней до наступления овуляции либо через несколько часов после нее. Итак, период, в течение которого женщина может зачать (с учетом месячного женского полового цикла), очень непродолжителен и составляет всего 4–5 дней в месяц.

Способ ритмической контрацепции. Одним из широко распространенных способов контрацепции является исключение половых актов в период, предшествующий овуляции. Трудность использования этого метода сопряжена с невозможностью точно предсказать момент овуляции. Обычно интервал от момента овуляции до наступления следующей менструации составляет 13–15 дней, поэтому, если менструальные циклы регулярны с повторяемостью, соответствующей 28 дням, овуляция обычно происходит в течение суток, приходящихся на 14-й день от начала менструации. Если периодичность цикла 40 дней, овуляция должна произойти в течение суток, приходящихся на 26-й день цикла. Если периодичность цикла равна 21 дню, овуляция должна произойти на протяжении суток, приходящихся на 7-й день цикла. Согласно этой концепции, обычно следует избегать половых актов за 4 дня до расчетного дня овуляции и еще через 3 дня после нее, чтобы исключить оплодотворение. По понятным причинам данный метод контрацепции может быть использован только при условии идеальной регулярности месячных женских половых циклов. Частота нежелательной беременности при таком варианте контрацепции составляет 20–25%.

Предупреждение оплодотворения с помощью гормонов. Известно, что введение эстрогенов или прогестерона в соответствующих количествах в первой половине месячного женского полового цикла препятствует овуляции. Это обусловлено ингибирующим влиянием любых женских половых гормонов на предовуляторный всплеск секреции ЛГ, необходимый для овуляции. Почему прогестерон и эстрогены препятствуют предовуляторному всплеску секреции ЛГ, неизвестно. Экспериментальными исследованиями показано, что предовуляторному всплеску секреции ЛГ предшествует момент, когда продукция эстрогенов овариальным фолликулом внезапно подавляется. Это служит сигналом к активации передней доли гипофиза по механизму отрицательной обратной связи, что приводит к всплеску продукции ЛГ. Введение эстрогенов или прогестерона может предупредить подавление секреции гормонов яичниками и, следовательно, предотвратить овуляцию.

Проблема метода гормонального подавления овуляции заключается в том, что трудно подобрать количество эстрогенов и прогестиннов, подавляющее овуляцию без нежелательных эффектов. Например, очень многие из этих гормонов могут стать причиной нарушения ритма циклических процессов в матке, что приводит к нерегулярному месячному женскому половому циклу. Использование вместо прогестерона синтетических прогестиннов, особенно 19-норстероидных препаратов, наряду с небольшим количеством эстрогенов обычно предотвращает овуляцию и сохраняет нормальную периодичность менструального цикла.

Почти все препараты для предупреждения нежелательной беременности представляют собой комбинацию синтетических эстрогенов и прогестиннов. Главная причина использования синтетических эстрогенов и прогестиннов заключается в том, что *натуральные гормоны* почти полностью разрушаются печенью в течение короткого периода времени после их всасывания в желудочно-кишечном тракте и попадания в воротную вену. Многие *синтетические гормоны* оказались устойчивы к разрушающему влиянию печени, что сделало возможным их пероральное введение.

Двумя наиболее часто используемыми синтетическими эстрогенами являются *этинилэстрадиол* и *местранол*. К наиболее известным синтетическим прогестинам относятся *норэтиндрон*, *норэтинодрел*, *этинодиол* и *норгестрел*. Обычно препараты начинают принимать на ранних этапах месячного женского полового цикла и продолжают прием до момента, когда в норме должна произойти овуляция. Затем прием прекращают, что дает возможность начаться менструации, а с началом нового цикла прием препарата возобновляют. Частота нежелательной беременности при гормональной контрацепции составляет 8–9%.

Нарушения, которые вызывают стерильность у женщин. Приблизительно 5–10% женщин не способны к зачатию. Иногда у них не находят нарушений женских половых органов, поэтому предполо-

лагают, что причиной бесплодия в этих случаях являются или функциональные нарушения в половой сфере, или генетические нарушения развития яйцеклетки.

Наиболее распространенной причиной бесплодия женщин является отсутствие овуляции. Это нарушение может быть результатом снижения секреции гонадотропных гормонов. В таких случаях наступление овуляции может обеспечить интенсивная гормональная стимуляция.

Возможны ановуляторные циклы, когда нарушения на уровне яичников также делают овуляцию невозможной. Например, слишком плотная капсула, окружающая яичник снаружи, затрудняет овуляцию.

Поскольку отсутствие овуляции является одной из наиболее частых причин бесплодия женщин, предложены многочисленные методы диагностики ановуляторных циклов. Данные методы базируются на обнаружении в организме изменений, обусловленных влиянием прогестерона, нормальная продукция которого во второй половине овариального цикла при ановуляторном цикле отсутствует.

Один из таких тестов заключается в определении прегнандиола в моче. Прегнандиол — конечный продукт метаболизма прогестерона, в норме присутствующий в крови во второй половине овариального цикла. Отсутствие прегнандиола в моче указывает на отсутствие овуляции.

Другой тест заключается в ежедневном измерении ректальной температуры на протяжении цикла. Продукция прогестерона во второй половине цикла служит причиной повышения базальной температуры, причем ее резкий подъем наблюдается сразу после овуляции. Температурная кривая с указанием момента овуляции приведена на **рис. 82–14**.

Отсутствие овуляции, обусловленное снижением секреции гонадотропных гормонов передней долей гипофиза, можно купировать своевременным введением *хорионического гонадотропина человека* (см. главу 83). Этот гормон обладает практически теми же эффектами, что и ЛГ, поэтому является мощным стимулятором овуляции. Однако при использовании этого гормона

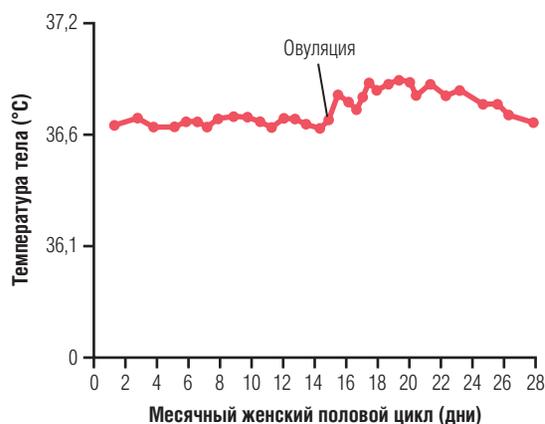


Рис. 82–14

Подъем температуры тела после овуляции

в избыточно высоких концентрациях он может вызвать овуляцию одновременно очень большого количества фолликулов, что приведет к многоплодию. Известны случаи рождения восьмерых детей (в большинстве мертворожденных) женщинами, лечившимися этим гормоном от бесплодия.

Еще одной широко распространенной причиной женского бесплодия является *эндометриоз*, при котором эндометриальная ткань, практически идентичная нормальному эндометрию матки, начинает разрастаться в брюшной полости в окружающих матку тканях, маточных трубах, яичниках и в других местах. Эктопически расположенный эндометрий может вызывать кровотечения, очень похожие на обычную менструацию. Эндометриоз является причиной образования фиброзной ткани в тазовой полости. Иногда фиброзные ткани окружают яичники так плотно, что мешают высвобождению яйцеклетки в брюшную полость. Часто эндометриоз приводит к закрытию просвета маточных труб на всем их протяжении, начиная с наружного конца, покрытого фимбриями.

Другой распространенной причиной неспособности женщины к зачатию может быть *сальпингит* (воспаление маточных труб), приводящий к фиброзным изменениям труб и закрытию их просвета. В прошлом такое воспаление развивалось в результате, как правило, гонококковой инфекции, но благодаря модификации терапии эта причина перестает превалировать среди причин женского бесплодия.

Еще одной причиной бесплодия может быть секреция шейкой матки патологической слизи. Обычно во время овуляции нормальный гормональный фон, создаваемый эстрогенами, вызывает секрецию слизи с особыми свойствами, позволяющими сперматозоидам быстро двигаться в матку: сперматозоиды как бы нанизываются на нити этой слизи, что облегчает их перемещение. Поражения шейки матки, вызванные инфекцией или воспалением с подострым течением, либо нарушение гормональной стимуляции шейки матки могут приводить к образованию вязкой слизистой пробки, мешающей оплодотворению.

Литература

- Barros RP, Gustafsson JA. Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab* 14:289, 2011.
- Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A. Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. *Mol Cell Endocrinol* 382:387, 2014.
- Blaustein JD. Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. *Endocrinology* 149:2737, 2008.
- Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 369:1344, 2013.
- Campbell RE, Herbison AE. Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol* 29C:96, 2014.
- Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:227, 2013.
- de la Iglesia HO, Schwartz WJ. Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology* 147:1148, 2006.

- Dey P, Barros RP, Warner M, et al. Insight into the mechanisms of action of estrogen receptor β in the breast, prostate, colon, and CNS. *J Mol Endocrinol* 51:T61, 2013.
- Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med* 354:1507, 2006.
- Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 363:365, 2010.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 142:68, 2014.
- Kelly MJ, Zhang C, Qiu J, Ronnekleiv OK. Pacemaking kisspeptin neurons. *Exp Physiol* 98:1535, 2013.
- Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 125:311, 2013.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 81:1535, 2001.
- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev* 80:1, 2000.
- Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 366:443, 2012.
- Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1838, 2013.
- Pfaff D, Waters E, Khan Q, et al. Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. *Endocrinology* 152:1209, 2011.
- Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 92:1235, 2012.
- Santen RJ, Kagan R, Altomare CJ, et al. Current and evolving approaches to individualizing estrogen receptor-based therapy for menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 99:733, 2014.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.



Беременность, роды и лактация

В главах 81 и 82 репродуктивные функции мужского и женского организмов описаны до момента оплодотворения яйцеклетки. После оплодотворения начинается последовательность событий, которую называют *беременностью*, или *гестацией*, когда оплодотворенная яйцеклетка развивается и превращается в полностью сформированный плод. В данной главе обсуждаются ранние стадии развития яйцеклетки после оплодотворения, а в главе 84 изложены особенности развития плода и ребенка в раннем детстве.

СОЗРЕВАНИЕ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ ЯЙЦЕКЛЕТКИ

В яичнике яйцеклетка пребывает на стадии *первичного ооцита*. Незадолго до выхода яйцеклетки из овариального фолликула ее ядро делится путем мейоза, и из ядра высвобождается *первое полярное тельце*. После этого первичный ооцит становится *вторичным ооцитом*. В ходе этого процесса каждая из 23 пар хромосом утрачивает свою пару, которая включается в первое полярное тельце и покидает клетку. Таким образом, во вторичном ооците остаются 23 *непарные* хромосомы. В это время яйцеклетка, пребывающая на стадии вторичного ооцита, после овуляции попадает в брюшную полость. Затем она практически немедленно поступает в бахромчатый конец маточной (фаллопиевой) трубы.

Попадание яйцеклетки в маточную трубу. Когда происходит овуляция, яйцеклетка вместе с множеством (сотней или более) прикрепленных к ней клеток гранулезы, образующих *лучистый венец* (*corona radiata*), выделяется непосредственно в брюшную полость и должна после этого попасть в одну из маточных труб и достичь полости матки. Бахромчатый конец каждой маточной трубы спадает, окружая яичник. Внутренняя

поверхность бахромы, расположенной на конце трубы, покрыта ресничным эпителием, *реснички которого активируются* эстрогенами яичников. Биение ресничек направлено к входу (*остимуму*) задействованной трубы.

Вместе с током жидкости яйцеклетка попадает в одну из труб. Предполагают, что яйцеклетки просто «падают» у входа в маточную трубу. Исследования, лежащие в основе этой гипотезы, показали, что около 98% яйцеклеток справляются с этой задачей успешно. Вместе с тем зарегистрировано наблюдение, когда женщина с единственным яичником и отсутствием в результате удаления маточной трубы на другой стороне родила несколько детей, что явно противоречит рассмотренной гипотезе. Таким образом, яйцеклетка может попасть в маточную трубу даже на стороне, противоположной яичнику, где произошла овуляция.

Оплодотворение яйцеклетки. Через 5–10 мин после того, как сперма во время полового акта была эякулирована во влагалище, несколько сперматозоидов успевают подняться по влагалищу в полость матки и оттуда по маточным трубам — в *ампулу маточной трубы*. Эта ампула расположена ближе к овариальному концу маточной трубы. Продвижение сперматозоидов облегчается сокращениями матки и маточных труб, стимулируемыми простагландинами, содержащимися в семенной жидкости, а также окситоцином, выделяемым задней долей гипофиза женщины во время оргазма. Из почти полумиллиона сперматозоидов, оказавшихся во влагалище, успешно достигают ампулы менее тысячи. Оплодотворение яйцеклетки обычно происходит в ампуле одной из маточных труб вскоре после того, как сперматозоиды и яйцеклетка попадут в ампулу.

Однако сперматозоид перед попаданием в яйцеклетку прежде всего должен пройти через

несколько слоев клеток гранулезы, расположенных снаружи яйцеклетки, затем через блестящую оболочку (*zona pellucida*), которая окружает яйцеклетку. Механизм, используемый для этой цели сперматозоидом, описан в главе 81.

Как только сперматозоид попадает в яйцеклетку, пребывающую на стадии вторичного ооцита, ооцит делится вновь, при этом образуются зрелая яйцеклетка и второе полярное тельце. Яйцеклетка все еще хранит в своем ядре, теперь называемом женским пронуклеусом, 23 хромосомы, одна из которых X-хромосома.

Через некоторое время сперматозоид, оплодотворивший яйцеклетку, также изменяется: головка сперматозоида набухает, образуя мужской пронуклеус (рис. 83–1Г). Затем 23 непарные хромосомы женского пронуклеуса и 23 непарные хромосомы мужского пронуклеуса выстраиваются, восстанавливая в оплодотворенной яйцеклетке (зиготе) полный набор хромосом, состоящий из 46 хромосом (23 пары) (см. рис. 83–1Д).

ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕН ПОЛ ПЛОДА?

После формирования зрелых сперматозоидов 50% их несет в своем геноме X-хромосому (женскую), половина — Y-хромосому (мужскую). Если X-хромосома сперматозоида объединяется с X-хромосомой яйцеклетки, создавая комби-

нацию XX, младенец будет женского пола (см. главу 81). Если Y-хромосома сперматозоида образует пару с X-хромосомой яйцеклетки, создавая комбинацию XY, младенец будет мужского пола.

ПРОДВИЖЕНИЕ ОПЛОДОТВОРЕННОЙ ЯЙЦЕКЛЕТКИ ПО МАТОЧНОЙ ТРУБЕ

После оплодотворения яйцеклетка в течение 3–5 дней проходит оставшийся отрезок маточной трубы и попадает в полость матки (рис. 83–2). Движение поддерживается слабым током жидкости в маточной трубе. Ток жидкости обеспечивается секреторной деятельностью эпителиоцитов и движениями ресничек эпителия, который выстилает маточную трубу (биение ресничек всегда направляет ток жидкости в трубу). Слабое сокращение маточных труб облегчает продвижение оплодотворенной яйцеклетки.

Внутренняя поверхность маточной трубы имеет складки и крипты, задерживающие продвижение в маточной трубе оплодотворенной яйцеклетки с током жидкости. Кроме того, перешеек маточной трубы (последние 2 см перед вхождением трубы в матку) остается в состоянии спастического сокращения в течение первых трех дней после овуляции. Затем быстро нарастает секреция прогестерона желтым телом яичника,

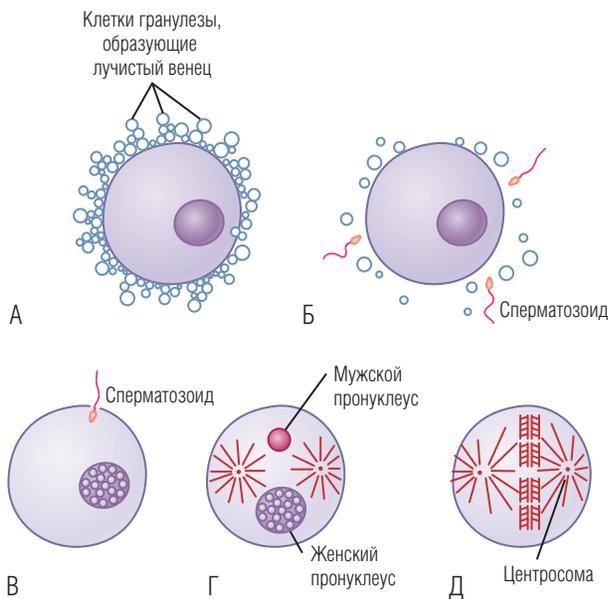


Рис. 83–1

Оплодотворение яйцеклетки. (А) Зрелая яйцеклетка, окруженная лучистым венцом. (Б) Исчезновение лучистого венца. (В) Проникновение сперматозоида. (Г) Образование мужского и женского пронуклеусов. (Д) Восстановление полного набора хромосом и начало деления яйцеклетки [Arey LB. Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974]

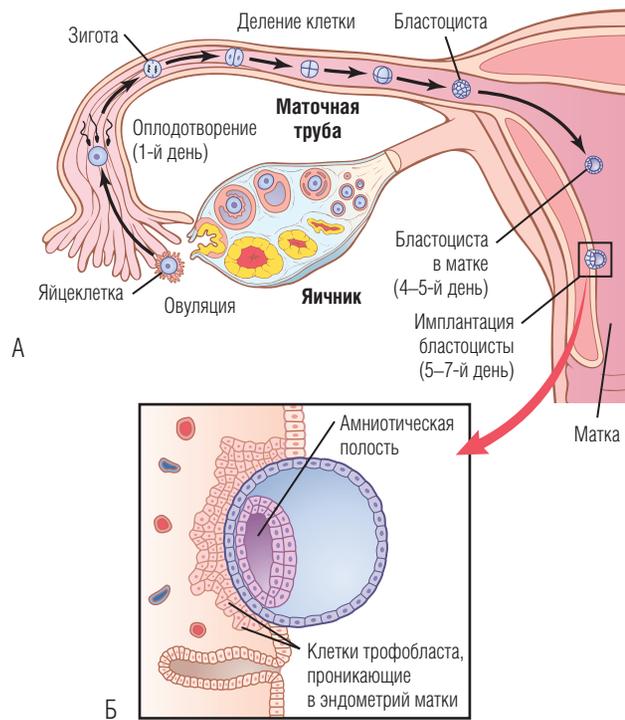


Рис. 83–2

(А) Овуляция, оплодотворение яйцеклетки в маточной трубе и имплантация бластоцисты в матку. (Б) Роль клеток трофобласта в имплантации бластоцисты в эндометрий матки

сначала обеспечивающего увеличение количества рецепторов прогестерона в гладких мышцах стенки маточной трубы. После активации прогестероном этих рецепторов, вызывающей расслабление гладких мышц маточной трубы, оплодотворенная яйцеклетка проникает в матку.

Задержка в продвижении оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе позволяет яйцеклетке пройти несколько стадий клеточного деления, прежде чем делящаяся яйцеклетка, теперь называемая *бластоцистой* и состоящая приблизительно из 100 клеток, попадет в матку. Все это время секреторный аппарат маточных труб продуцирует большое количество секрета, используемого в качестве питательного вещества развивающейся бластоцистой.

ИМПЛАНТАЦИЯ БЛАСТОЦИСТЫ В МАТКЕ

После попадания развивающейся бластоцисты в матку проходит еще 1–3 дня до того момента, когда пребывающая в матке бластоциста сможет имплантироваться в эндометрий. Имплантация обычно происходит на 5–7-й день после овуляции. Непосредственно перед имплантацией бластоциста использует питательные вещества секрета эндометрия матки, называемого *маточными белями*.

Имплантация является результатом деятельности клеток *трофобласта*, расположенного на наружной поверхности бластоцисты. Эти клетки продуцируют протеолитические ферменты, переваривают и переводят в жидкое состояние расположенные по соседству клетки эндометрия матки. Часть высвобождающихся растворенных питательных веществ транспортируется теми же клетками трофобласта в бластоцисту и служит дополнительным источником питания для растущей бластоцисты. На **рис. 83–3** показана ранняя стадия имплантации бластоцисты человека с эмбрионом внутри. Если имплантация состоялась, то клетки трофобласта и соседние клетки, развивающиеся из бластоцисты и эндометрия матки, быстро пролиферируют, формируя плаценту и различные оболочки плода.

ПИТАНИЕ ЭМБРИОНА НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ

В **главе 82** мы отмечали, что прогестерон, продуцируемый желтым телом яичника во второй половине месячного женского полового цикла, оказывает влияние на эндометрий матки, превращая клетки стромы эндометрия в большие разбухшие клетки, содержащие огромное количество гликогена, белков, липидов и даже некоторые минеральные вещества, необходимые для развития оплодотворенной яйцеклетки (*концеп-*

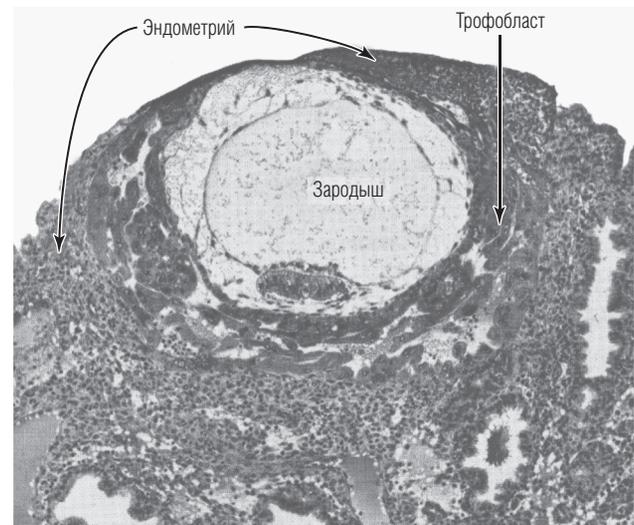


Рис. 83–3

Имплантация эмбриона человека на ранней стадии развития. Показано проникновение клеток трофобласта в эндометрий (предоставлено Arthur Hertig)

туса — эмбриона вместе с прилежащими участками эндометрия и мембранами).

После имплантации оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий продолжающаяся секреция прогестерона вызывает дальнейшее набухание клеток эндометрия, способствуя запасанию в них еще большего количества питательных веществ. Эти клетки называют *децидуальными клетками*, а их совокупность — *децидуальной оболочкой*.

Клетки трофобласта захватывают клетки децидуальной оболочки, переваривают и ассимилируют их и помогают использовать питательные вещества децидуальных клеток для роста и развития эмбриона. В течение первых 8 недель после имплантации эмбрион для своего существования может использовать только эти питательные вещества. Формирующаяся плацента начинает обеспечивать питание эмбриона приблизительно с 16-го дня после оплодотворения (чуть больше недели после имплантации).

На **рис. 83–4** показан трофобластический период питания, который постепенно сменяется питанием, обеспечиваемым плацентой.

АНАТОМИЯ И ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

Когда ворсинки трофобласта прикрепляются к матке, начинается прорастание кровеносных капилляров из сосудистой системы формирующегося эмбриона в ворсинки. К 21-му дню от момента оплодотворения сердце человеческого эмбриона уже способно перекачивать кровь.

Одновременно вокруг ворсинок трофобласта формируются *лакуны* (пространства), которые



Рис. 83–4

Питание плода на ранних стадиях эмбриогенеза обеспечивают трофобласты путем абсорбции питательных веществ из эндометрия (закрашенная область), на более поздних стадиях питание обеспечивает плацента путем диффузии (красная кривая)

заполняются эндометриальной кровью. Ворсинки трофобласта образуют ветвления, становящиеся все более многочисленными, и в итоге формируют *ворсины хориона*, в которые прорастают капилляры плода. Таким образом, ворсины хориона, несущие кровь плода, оказываются окруженными лакунами, содержащими кровь матери.

Окончательная структура плаценты показана на рис. 83–5. Обратите внимание, что кровь плода проходит через две пупочные артерии, затем следует в капилляры ворсин и в итоге возвращается к плоду по единственной *пупочной вене*. В то же время кровь матери поступает из *артерий матки* в крупные *лакуны* между ворсинами, затем по *венам матки* возвращается в материнский организм. В нижней части рис. 83–5 показаны отношения между капиллярами плода в ворсине хориона вполне сформированной плаценты.

Общая площадь поверхности ворсин зрелой плаценты составляет всего несколько квадратных метров — во много раз меньше, чем суммарная площадь поверхности всех альвеол в легких. Тем не менее питательные и другие вещества проходят через плаценту в основном путем диффузии, тем же способом, каким осуществляется диффузия через альвеолярные мембраны в организме человека.

ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ДИФFUЗИОННАЯ ПРОВОДИМОСТЬ ПЛАЦЕНТЫ

Главными функциями плаценты являются обеспечение *поступления путем диффузии питатель-*

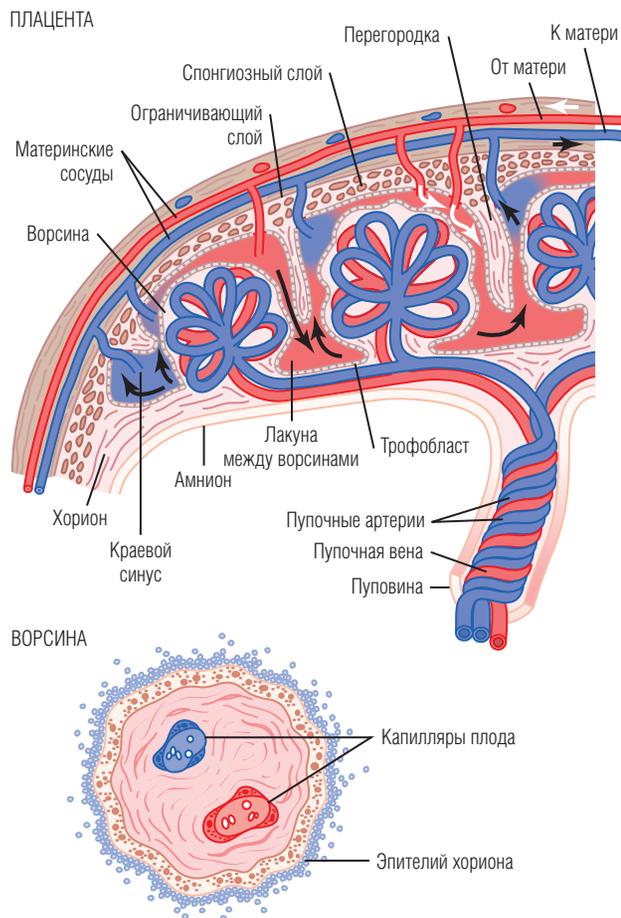


Рис. 83–5

Строение зрелой плаценты и связи между кровью плода и кровью матери в ворсине плаценты. Белые стрелки указывают на направление движения артериальной крови матери, черные стрелки — направление движения смешанной венозной крови матери

ных веществ и кислорода из материнской крови в кровь плода и наоборот — *выхода путем диффузии экскретируемых веществ* из крови плода в кровь матери.

На ранних сроках беременности поверхность плаценты все еще плотная ввиду ее незрелости, поэтому ее проницаемость остается низкой. Кроме того, площадь поверхности плаценты мала, т.к. она еще не успела вырасти, поэтому общая диффузионная проводимость на данной стадии номинальная. На поздних сроках беременности проницаемость увеличивается, поскольку толщина мембран уменьшается, а площадь поверхности резко увеличивается. Огромное увеличение проницаемости плаценты на этих сроках показано на рис. 83–4.

Обычно в результате нарушения целостности плаценты клетки крови плода попадают в кровотоки матери или наоборот. К счастью, довольно редко кровь плода смешивается с кровью матери.

Диффузия кислорода через плаценту. Принципы диффузии кислорода через плаценту те же, что и при его диффузии в легких (см. главу 40). Кислород, растворенный в крови матери, попадает в кровь плода из широких лакун путем *простой диффузии*. Причиной направленного движения кислорода из крови матери в кровь плода является градиент давления. Ближе к концу беременности парциальное давление кислорода (P_{O_2}) в крови матери в лакунах составляет почти 50 мм рт. ст., а P_{O_2} в крови плода после ее оксигенации в плаценте — около 30 мм рт. ст. Таким образом, градиент парциальных давлений, обеспечивающий движение кислорода через плаценту, составляет около 20 мм рт. ст.

Можно только удивляться, как удается обеспечивать необходимому плоду количество кислорода, если P_{O_2} в крови, поступающей плоду из плаценты, составляет всего 30 мм рт. ст. Существует три причины, по которым даже такой низкий уровень P_{O_2} способен обеспечить доставку кислорода тканям плода практически в таком же количестве, какое способна доставить кровь матери ее собственным тканям.

Во-первых, гемоглобин плода представлен *фетальным гемоглобином* — формой, синтезируемой плодом до момента рождения. На рис. 83–6 приведены кривые диссоциации оксигемоглобина матери и плода. Видно, что кривая диссоциации фетального оксигемоглобина сдвинута влево относительно кривой диссоциации оксигемоглобина матери. Это означает, что при низком P_{O_2} в крови плода фетальный гемоглобин связывает на 20–50% кислорода больше, чем может связать гемоглобин матери.

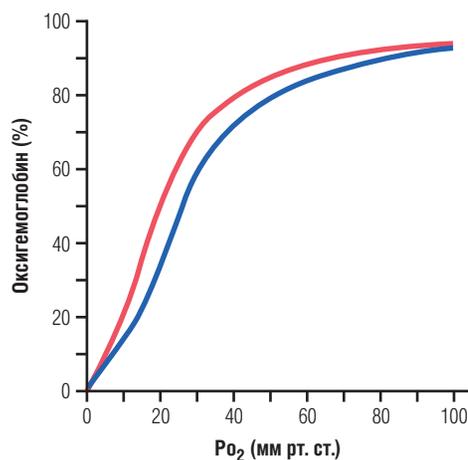


Рис. 83–6

Кривая диссоциации оксигемоглобина крови матери (синяя кривая) и плода (красная кривая). Видно, что кровь плода переносит большее количество кислорода, чем кровь матери, при одинаковых значениях P_{O_2} в крови [Metcalf J, Moll W, Bartels H. Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964]

Во-вторых, *концентрация гемоглобина в крови плода почти на 50% выше, чем в крови матери*; это является даже более важным фактором, обеспечивающим доставку большего количества кислорода тканям плода.

В-третьих, *эффект Бора*, который обсуждался в главе 41 в связи с обменом двуокиси углерода и кислорода в легких, является еще одним механизмом, который увеличивает количество кислорода, доставляемого тканям плода. Это объясняется тем, что гемоглобин переносит больше кислорода при низких значениях P_{CO_2} , чем при высоких. Кровь плода, поступающая в плаценту, содержит много двуокиси углерода, но в плаценте большое количество этого газа диффундирует из крови плода в кровь матери. Выход двуокиси углерода из крови плода делает ее более щелочной, в то время как поступление двуокиси углерода в кровь матери делает ее кровь более кислой. Эти изменения повышают способность крови плода связывать кислород, а способность крови матери к связыванию кислорода снижается. Следовательно, отдача кислорода кровью матери повышается. Таким образом, процессы, обеспечиваемые эффектом Бора, имеют разнонаправленный характер в крови матери и плода. Два процесса, которые обеспечивает эффект Бора, в 2 раза повышают его значимость для обмена кислорода на уровне плаценты по сравнению с обменом кислорода в легких; в этом случае говорят о *двойном эффекте Бора*.

Эти три причины в совокупности обеспечивают более чем достаточное поступление кислорода через плаценту в кровь плода несмотря на то, что P_{O_2} в крови, поступающей из плаценты к плоду, составляет всего 30 мм рт. ст. В целом *диффузионный коэффициент* плаценты для кислорода составляет около 1,2 мл/мин на 1 мм разницы P_{O_2} по обе стороны плаценты. Это значение сопоставимо с диффузионным коэффициентом кислорода в легких новорожденного.

Диффузия двуокиси углерода через плаценту. Двуокись углерода постоянно образуется в тканях плода. Единственный способ, каким она может покинуть организм плода, опосредован плацентой и организмом матери. P_{CO_2} в крови плода на 2–3 мм рт. ст. выше, чем в крови матери. Такой маленькой разницы давлений двуокиси углерода по обе стороны плаценты вполне достаточно для обеспечения диффузии этого газа в связи с чрезвычайно высоким коэффициентом диффузии двуокиси углерода на уровне плаценты, что делает скорость его диффузии через плаценту в 20 раз больше скорости диффузии кислорода.

Диффузия питательных веществ через плаценту. Вещества, необходимые плоду для метаболических процессов, поступают в его организм также через плаценту. Например, на поздних этапах бе-

ременности плод часто использует столько же глюкозы, сколько ее потребляет организм матери. Поступление такого большого количества глюкозы обеспечивается клетками трофобласта, расположенными в ворсинах плаценты, путем *облегченной диффузии* глюкозы через плаценту. Этот транспорт осуществляется через мембрану клеток трофобласта с помощью особых транспортных веществ. Однако даже в этом случае уровень глюкозы в крови плода на 20–30% ниже, чем в крови матери.

Жирные кислоты вследствие их высокой растворимости в мембранах клеток также способны диффундировать из крови матери через плаценту в кровь плода, но медленнее, чем глюкоза. В связи с этим в качестве питательного вещества тканями плода используется в первую очередь глюкоза. Кроме того, такие вещества, как кетонные тела, ионы калия, натрия и хлора относительно легко диффундируют через плаценту из материнской крови в кровь плода.

Экскреция конечных продуктов метаболизма через плаценту. Конечные продукты метаболизма, образующиеся в тканях плода, диффундируют через плаценту в кровь матери из крови плода. Затем они экскретируются с конечными продуктами метаболизма организма беременной женщины. Особенно это касается таких небелковых азотсодержащих метаболитов, как мочевина, мочевая кислота и креатинин.

Уровень мочевины в крови плода лишь немного выше, чем в материнской крови, поскольку мочевина легко диффундирует через плаценту. Напротив, диффузия креатинина происходит труднее, поэтому его концентрация в крови плода значительно выше, чем в крови матери. Экскреция продуктов метаболизма плода зависит главным образом от градиента concentra-

ций этих веществ в крови матери и плода и от проницаемости плаценты.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Во время беременности плацента образует большие количества гормонов, нужных для нормального протекания беременности: *хорионического гонадотропина человека* (ХГЧ), *эстрогенов*, *прогестерона* и *хорионического соматотропина человека* (ХСМ).

ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

Как правило, начало менструации у небеременной женщины приурочено к 14-му дню после овуляции. К этому времени большая часть эндометрия отслаивается от стенки матки и удаляется из нее. Если это происходит после имплантации яйцеклетки в стенку матки, наступает прерывание беременности. Выработка ХГЧ тканями развивающегося эмбриона препятствует этому.

На ранних стадиях развития эмбриона клетки синцитиального слоя трофобласта начинают продуцировать ХГЧ, который поступает в кровь матери (рис. 83–7). Секреция ХГЧ обнаруживается в крови на 8–9-й день после овуляции (немного позднее, чем бластоциста имплантируется в эндометрий). Затем скорость секреции этого гормона быстро нарастает, достигает максимума к 10–12-й нед гестации, а с 16-й до 20-й нед снижается и сохраняется до конца беременности.

Функции хорионического гонадотропина человека. ХГЧ представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 39 000. ХГЧ имеет почти такую

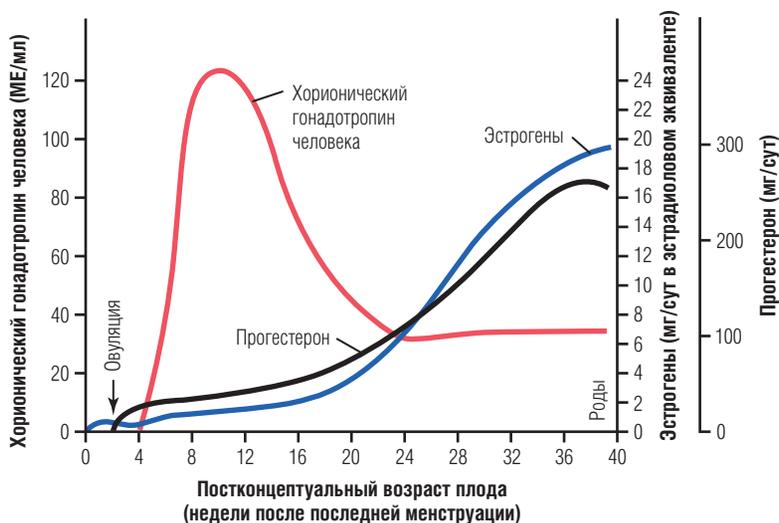


Рис. 83–7

Скорость секреции эстрогенов и прогестерона и концентрация хорионического гонадотропина человека на разных сроках гестации

же структуру и функции, что и лютеинизирующий гормон передней доли гипофиза. Кроме того, одной из наиболее важных его функций является предупреждение инволюции желтого тела, которая обычно наступает в конце месячного женского полового цикла. ХГЧ стимулирует продукцию желтым телом большого количества половых гормонов (прогестерона и эстрогенов) в течение следующих нескольких месяцев. Продуцируемые желтым телом гормоны препятствуют наступлению менструации и вызывают продолжительный рост эндометрия и накопление в нем значительного количества питательных веществ — даже больше, чем было бы накоплено к моменту менструации. В результате клетки, *похожие на децидуальные*, которые развиваются в эндометрии на протяжении обычного месячного женского полового цикла, к моменту имплантации бластоцисты превращаются в действительно *децидуальные клетки*, сильно набухающие и содержащие большое количество питательных веществ.

Под влиянием ХГЧ желтое тело в яичнике растет, почти вдвое превышая исходные размеры в течение приблизительно месяца от наступления беременности, и продолжает продуцировать прогестерон и эстрогены, поддерживая существование децидуальных клеток в эндометрии матки, что необходимо для развития плода на ранних сроках. Если желтое тело удалить до 7-й нед беременности, практически всегда происходит самопроизвольный аборт; иногда это наблюдается даже на 12-й нед. От этого срока плацента может секретировать достаточные количества прогестерона и эстрогенов для поддержания беременности. Желтое тело подвергается медленной инволюции после 13–17-й нед беременности.

Влияния хорионического гонадотропина человека на яички плода. ХГЧ оказывает стимулирующее влияние на *интерстициальные клетки яичек плода мужского пола*, вызывая в них продукцию тестостерона и поддерживая ее до момента наступления родов. Продукция тестостерона во время беременности является причиной формирования у плода мужских, а не женских половых органов. Ближе к окончанию беременности тестостерон, продуцируемый яичками плода, вызывает опускание их в мошонку.

ПРОДУКЦИЯ ЭСТРОГЕНОВ ПЛАЦЕНТОЙ

Плацента секретирует эстрогены и прогестерон подобно желтому телу. Гистохимические и физиологические исследования показывают, что данные гормоны наряду с большинством других плацентарных гормонов продуцируются *клетками синцитиального слоя трофобласта* плаценты.

На **рис. 83–7** показано, что по мере приближения к окончанию беременности суточная продукция плацентарных эстрогенов увеличивается почти в 30 раз по сравнению с исходным уровнем. Однако секреция эстрогенов плацентой отличается от секреции их яичниками: эстрогены, продуцируемые плацентой, не образуются заново из субстратов в плаценте, а практически все образуются из андрогенных стероидных гормонов *дегидроэпиандростерона* и *16-гидроксидегидроэпиандростерона*, секретируемых надпочечниками матери и плода. Кора надпочечников плода очень большая и почти на 80% состоит из *фетальной зоны*, основной функцией которой, вероятно, является секреция дегидроэпиандростерона. Затем данные слабые андрогены транспортируются кровью в плаценту и превращаются клетками трофобласта в эстрадиол, эстрон и эстриол.

Функции эстрогенов во время беременности. В **главе 82** при обсуждении эстрогенов мы указывали, что эти гормоны оказывают влияние в основном на пролиферативные функции репродуктивных и функционально связанных с ними органов материнского организма.

Во время беременности огромное количество эстрогенов вызывают: (1) увеличение размеров матки; (2) увеличение молочных желез и рост в них млечных протоков; (3) увеличение женских наружных половых органов.

Эстрогены также вызывают расслабление тазовых связок у беременной женщины, что увеличивает подвижность в крестцово-подвздошном суставе и делает более эластичным симфиз лонных костей. Эти изменения облегчают продвижение плода через родовые пути. Есть основания предполагать, что эстрогены также влияют на многие важные моменты развития плода во время беременности, например на скорость клеточного деления на ранних сроках эмбрионального развития.

ПРОДУКЦИЯ ПРОГЕСТЕРОНА ПЛАЦЕНТОЙ

По-видимому, прогестерон важен для успешного протекания беременности даже больше, чем эстрогены. В начале беременности прогестерон в умеренном количестве продуцируется желтым телом, но в огромных количествах вырабатывается позднее плацентой (см. **рис. 83–7**).

Известны особые влияния прогестерона на нормальное протекание беременности.

1. Прогестерон вызывает развитие децидуальных клеток в эндометрии матки, играющих важную роль в питании зародыша на ранних стадиях эмбрионального развития.
2. Прогестерон снижает сократительную деятельность беременной матки, что предупреждает

дает сокращения, которые могли бы вызвать спонтанное прерывание беременности.

3. Прогестерон способствует развитию зиготы до имплантации, т.к. специфически увеличивает секреторные процессы в маточных трубах и матке, что обеспечивает питательными веществами развивающиеся *морулу* (образование сферической формы, содержащее от 16 до 32 бластомеров и формирующееся до бластулы) и *бластоцисту*. Есть также основания полагать, что прогестерон влияет на процессы деления клеток на ранних стадиях эмбрионального развития.
4. Прогестерон, секретируемый во время беременности, помогает эстрогенам в подготовке молочных желез к лактации (см. далее).

ХОРИОНИЧЕСКИЙ СОМАТОМАММОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

ХСМ — это гормон, вырабатываемый плацентой приблизительно на 5-й нед беременности. Он является белком с молекулярной массой около 22 000. Продукция этого гормона растет по мере увеличения срока беременности и прямо пропорциональна массе плаценты. Хотя функция ХСМ не очевидна, он продуцируется в количестве, в несколько раз превышающем количество других гормонов, секретируемых во время беременности, вместе взятых. Известны некоторые влияния этого гормона.

Во-первых, если ввести ХСМ некоторым видам животных, можно наблюдать у них увеличение молочных желез, а в отдельных случаях и лактацию. Поскольку такое влияние было обнаружено первым, гормон назвали *плацентарным лактогенным гормоном человека* и предположили тождественность функций данного гормона и пролактина. Однако попытки вызвать лактацию у женщин с помощью этого гормона оказались безуспешными.

Во-вторых, ХСМ обладает слабым действием, похожим на действие гормона роста, стимулируя образование белка в тканях. Этот гормон имеет химическую структуру, похожую на структуру гормона роста, но для получения того же влияния на рост, какое дает гормон роста, ХСМ нужно в 100 раз больше.

В-третьих, ХСМ вызывает у матери снижение чувствительности к инсулину и уменьшение потребления глюкозы, что обеспечивает улучшение снабжения глюкозой ткани плода. В связи с тем что глюкоза является главным субстратом, используемым плодом для энергообеспечения процессов роста, важность такого гормонального эффекта очевидна.

Кроме того, ХСМ обеспечивает высвобождение свободных жирных кислот из жировых депо

материнского организма, что является альтернативным источником энергии для метаболических процессов во время беременности. Не исключено, что ХСМ — главный метаболический гормон, специфически связанный с трофическими процессами матери и плода.

Другие гормональные факторы в период беременности

Почти все эндокринные железы, деятельность которых не связана с половыми функциями, так или иначе меняют свою активность во время беременности. Это может быть вызвано возросшей нагрузкой на метаболизм организма матери, но в ряде случаев объясняется влиянием плацентарных гормонов на переднюю долю гипофиза и другие железы внутренней секреции. Обсудим некоторые из наиболее заметных влияний.

Секреторная функция передней доли гипофиза. Во время беременности передняя доля гипофиза увеличивается в размерах почти на 50% исходной величины. При этом растет продукция *адренокортикотропного гормона, тиреотропина и пролактина*. Напротив, почти полностью прекращается продукция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в результате ингибирующего влияния эстрогенов и прогестерона.

Секреция кортикостероидов. Скорость адренокортикальной секреции *глюкокортикоидов* на протяжении беременности умеренно возрастает. Возможно, что глюкокортикоиды помогают мобилизации аминокислот из тканей материнского организма при синтезе глюкозы для тканей плода.

У беременной женщины практически удваивается продукция *альдостерона*, достигая пика к концу беременности. Вместе с действием эстрогенов это вызывает даже у здоровой беременной женщины большую задержку натрия почечными канальцами и опосредованно — ретенцию воды, что иногда приводит к развитию *гипертензии, индуцированной беременностью* (см. далее).

Секреторная функция щитовидной железы. Размеры щитовидной железы у женщины во время беременности увеличиваются обычно на 50%, и, соответственно, повышается продукция тироксина. Увеличение обусловлено влиянием продуцируемых плацентой ХГЧ и небольшого количества тиреотропного гормона, называемого *хорионическим тиреотропином человека*.

Секреторная функция паращитовидных желез. Обычно во время беременности паращитовидные железы увеличиваются, особенно у матерей, находящихся на обедненной кальцием диете. Увеличение желез обуславливает вымывание кальция из костей матери, таким способом у нее поддерживается нормальная концентрация ионов кальция (Ca^{2+}) вне клетки, при том что часть кальция расходуется на оссификацию костей плода. Продукция паратиреоидного гормона во время лактации становится более интенсивной, т.к. растущему ребенку нужно гораздо больше кальция, чем растущему плоду.

Секреция релаксина яичниками и плацентой. Кроме эстрогенов и прогестерона, желтое тело и пла-

цента синтезируют и другие вещества, например гормон *релаксин*, который расслабляет шейку беременной матки во время родов. Считается, что релаксин является вазодилататором, обеспечивающим увеличение кровотока в различных тканях, включая почки, а также венозного возврата и сердечного выброса во время беременности. Продукция релаксина увеличивается благодаря стимулирующим влияниям ХГЧ одновременно с увеличением количества секретируемых прогестерона и эстрогенов.

Релаксин является полипептидом с молекулярной массой 9000 и состоит из 48 аминокислот. После введения крысам и морским свинкам гормон вызывает расслабление связок лонного сочленения. Такой эффект у беременных женщин выражен слабее либо отсутствует, возможно, эту роль выполняют эстрогены, которые также вызывают расслабление тазовых связок.

РЕАКЦИЯ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА НА БЕРЕМЕННОСТЬ

Наиболее заметной реакцией среди многих других реакций, происходящих в материнском организме в связи с наличием плода, является увеличение размеров половых органов. Например, матка увеличивает свою массу с 50 до 1100 г, молочные железы приблизительно удваивают свои размеры, влагалище становится более емким, расширяется вход во влагалище. Кроме того, присутствие гормонов может заметно изменить внешность беременной женщины, вызвав отечность, акне, маскулинизацию, иногда придавая черты акромегалии.

Увеличение массы тела у беременной женщины

Общее увеличение массы тела во время беременности составляет 10–11 кг, причем большая часть приходится на II и III триместры беременности: 3 кг — масса плода; 1,8 кг — амниотическая жидкость, плацента и оболочки плода; масса увеличившейся матки — около 0,9 кг; 0,9 кг приходится на увеличившиеся молочные железы; почти 2,7 кг составляет масса дополнительного объема крови и внеклеточной жидкости; 1,4 кг — депонированный жир. В первые дни после родов избыток жидкости удаляется с мочой вследствие прекращения действия плацентарных гормонов, задерживающих воду. Во время беременности у многих женщин значительно повышаются аппетит и потребление пищи. Отчасти это связано с извлечением питательных веществ из крови матери развивающимся плодом, а отчасти — с действием гормональных факторов. Без диетологических ограничений во время беременности прибавка массы тела может быть очень большой: до 34 кг вместо 11 кг в норме.

Метаболизм во время беременности

Вследствие увеличения во время беременности продукции многих гормонов, в т.ч. тироксина, адренокортикотропного и половых, уровень основного обмена беременной женщины во второй

половине беременности увеличивается почти на 15%. В результате у многих беременных женщин возникает ощущение, что им жарко. Кроме того, в связи с дополнительной физической нагрузкой по вынашиванию ребенка и в связи с прибавкой массы тела гораздо больше энергии тратится на работу мышц.

Питание во время беременности

Наибольший темп роста плода наблюдается во время III триместра беременности. Масса тела плода во время двух последних месяцев гестации почти удваивается. Большая часть содержащихся в рационе матери белков, кальция, фосфатов и железа идет на обеспечение чрезвычайно возросших потребностей плода. Как бы предчувствуя такое увеличение потребностей, организм матери запасает эти вещества в плаценте, однако преимущественно — в обычных депо питательных веществ организма матери.

Если необходимые количества питательных веществ и микроэлементов в рационе беременной женщины отсутствуют, у нее обнаруживают их дефицит, особенно кальция, фосфатов, железа и витаминов. Например, плоду для его гемопоза нужно почти 375 мг железа, а организму матери для образования этого дополнительного объема крови необходимо около 600 мг железа. Запас железа, не связанного с гемоглобином матери, в норме вне беременности составляет около 100 мг и никогда не превышает 700 мг, поэтому в отсутствие адекватного количества железа в рационе у беременной женщины развивается *гипохромная анемия*. Особенно важно наличие достаточного количества витамина D, поскольку при его отсутствии кальций очень плохо всасывается материнским организмом из желудочно-кишечного тракта. Наконец, незадолго до родов в рационе беременной следует увеличить количество витамина K, чтобы организм плода мог синтезировать достаточное количество протромбина для предупреждения у него кровоизлияний, особенно в головном мозге, во время рождения.

Изменения в системе гемодинамики материнского организма во время беременности

Увеличение кровотока через плаценту и сердечного выброса у беременной женщины. В течение последних месяцев беременности из материнской системы кровообращения через плаценту проходит около 625 мл крови в минуту. Это вместе с увеличением интенсивности метаболизма в организме матери к 27 нед беременности является причиной повышения сердечного выброса на 30–40% относительно исходного уровня. Затем на последних 8 нед беременности по непонятной причине сердечный выброс снижается до значений, лишь немногим превышающих исходные величины, несмотря на высокий кровоток в матке. Вероятно, снижается кровоток в каких-то тканях.

Увеличение объема крови у беременной женщины. Объем крови у матери незадолго до родов почти на 30% превышает обычное значение. Такое увеличение происходит во второй половине бере-



Рис. 83–8

Увеличение объема крови у беременной женщины

менности (рис. 83–8) по двум причинам: (1) из-за задержки воды почками вследствие присутствия альдостерона и эстрогенов, количество которых существенно возрастает во время беременности; (2) из-за заметной активации во время беременности функций костного мозга и продукции большого количества эритроцитов, что наряду с задержкой воды способствует увеличению объема циркулирующей крови. В связи с этим к моменту рождения ребенка объем крови у матери увеличивается на 1–2 л, и только 25% этого количества (в норме) теряется с кровопотерей во время родов, поэтому увеличение объема крови у беременной можно рассматривать как один из факторов надежности материнского организма.

Стимуляция дыхательной системы беременной женщины. В связи с увеличением у беременной женщины уровня основного обмена и массы тела количество потребляемого кислорода непосредственно перед родами почти на 20% выше обычного (пропорционально увеличению количества образуемой двуокиси углерода). Эти изменения приводят к увеличению минутного объема дыхания. Можно предположить, что ведущую роль в увеличении минутного объема дыхания играет прогестерон, количество которого во время беременности возрастает, т.к. прогестерон повышает чувствительность дыхательного центра к действию двуокиси углерода. Минутный объем дыхания может увеличиться на 50% исходного значения, что приводит к снижению P_{CO_2} в артериальной крови беременной женщины на несколько миллиметров ртутного столба по сравнению с P_{CO_2} в крови небеременной женщины. Одновременно дно растущей матки занимает более высокое положение, что изменяет экскурсию диафрагмы, и частота дыхательного цикла увеличивается для обеспечения высокого уровня легочной вентиляции.

Функции почек материнского организма во время беременности

Скорость образования мочи у беременной женщины обычно несколько повышена в связи с увеличением общего количества жидкости в организме и увеличением нагрузки на экскреторную систему. Кроме того, обнаруживаются специфические изменения функции почек.

Во-первых, способность почечных канальцев реабсорбировать натрий, хлор и воду возрастает

более чем на 50% в соответствии с увеличением продукции гормонов, задерживающих хлорид натрия и воду, особенно стероидных, вырабатываемых плацентой и корой надпочечников.

Во-вторых, обычно во время беременности скорость клубочковой фильтрации и почечного кровотока возрастает на 50% вследствие расширения сосудов почек. Механизм такой вазодилатации непонятен, однако некоторые исследователи предположили, что вазодилатация почечных сосудов обеспечивается повышением уровня оксида азота или гормона релаксина. Возросшая скорость клубочковой фильтрации, возможно, частично компенсирует увеличение канальцевой реабсорбции хлорида натрия и воды. В результате во время нормально протекающей беременности в организме женщины дополнительно накапливается около 2,7 л воды и хлорида натрия.

Амниотическая жидкость и ее образование

В норме объем амниотической жидкости (жидкости, в которой плавает плод внутри матки) составляет от 500 мл до 1 л. Разброс этого показателя очень велик: от нескольких миллилитров до нескольких литров. Изотопные методы исследования скорости образования амниотической жидкости показали, что вода, входящая в состав амниотической жидкости, заменяется каждые 3 час, а электролиты натрия и калий — почти каждые 15 час. Большую часть амниотической жидкости составляет жидкость, которую экскретируют почки плода. Кроме того, в состав жидкости входят вещества, поступающие из желудочно-кишечного тракта и легких плода. Даже в случае внутриутробной гибели плода обмен амниотической жидкости в какой-то степени сохраняется, что указывает на возможность ее образования и абсорбции самой околоплодной оболочкой.

Преэклампсия и эклампсия

Почти у 5% беременных женщин возникает гипертензия, индуцированная беременностью (или гипертензия беременных), — подъем артериального давления до высоких значений в течение последних месяцев беременности. Такой подъем сопровождается появлением большого количества белка в моче. Это состояние называют преэклампсией (или токсемией беременных), оно характеризуется задержкой почками больших количеств воды и хлорида натрия, избыточным увеличением массы тела, отеками и гипертензией. Кроме того, нарушается функция эндотелия сосудов, что приводит к спазму артерий во многих сосудистых бассейнах, особенно в почках, головном мозге и печени. Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации снижаются, поскольку происходят изменения, прямо противоположные тем, которые должны быть у беременной в норме. Изменения в почках включают также утолщение стенок мальпигиевых клубочков из-за белковых включений в базальной мембране.

Многочисленные попытки объяснить преэклампсию влиянием чрезмерно высокой продукции плацентарных гормонов и гормонов надпо-

чечников не располагают достаточной доказательной базой. Есть гипотеза, рассматривающая преэклампсию как результат аутоиммунного процесса или аллергии, обусловленной присутствием плода. В пользу такой точки зрения свидетельствует быстрое (в течение нескольких дней) исчезновение симптоматики преэклампсии после родов.

Также очевидно, что преэклампсия провоцируется *недостаточным кровотоком через плаценту*, приводящим к выделению плацентой веществ, вызывающих нарушения функций эндотелия сосудов во всем организме матери. При нормальном формировании плаценты клетки трофобласта прободают стенки артериол эндометрия матки и преобразуют артериолы в широкие кровеносные сосуды с низким сопротивлением кровотоку. У беременных с преэклампсией сосуды матки по непонятным причинам не претерпевают таких изменений, и кровоток в плаценте оказывается недостаточным. Недостаточное кровоснабжение, в свою очередь, вызывает выделение плацентой веществ, попадающих в кровоток матери и приводящих к нарушению функций эндотелия. Снижение почечного кровотока приводит к задержке воды и хлорида натрия и повышению кровяного давления.

Факторы, вызывающие снижение плацентарного кровотока и дисфункцию эндотелия у матери, еще не установлены, но результаты некоторых экспериментальных исследований указывают на роль повышенного количества *цитокинов воспаления*, таких как *фактор некроза опухоли α* и *интерлейкина 6*. Также выявлено, что плацентарные факторы, снижающие *ангиогенез* (т.е. рост кровеносных сосудов), приводят к повышению уровня цитокинов воспаления и преэклампсии. Например, в крови у женщин с преэклампсией повышается содержание таких ангиогенных белков, как *растворимая fms-зависимая тирозинкиназа 1* и *растворимый эндоглин*. Эти вещества выделяются плацентой в кровь матери в ответ на ишемию или гипоксию плаценты. Растворимый эндоглин и растворимая *fms-зависимая тирозинкиназа 1* обладают разнообразными влияниями, которые могут ухудшать функцию эндотелия сосудов организма матери, что приводит к гипертензии, протеинурии и прочим системным проявлениям преэклампсии. Однако конкретный вклад факторов, выделяемых ишемизированной плацентой, в развитие сердечно-сосудистых и почечных нарушений все еще не очевиден.

Эклампсия — крайняя степень преэклампсии. Она характеризуется повсеместным спазмом сосудов, клоническими судорогами у матери, иногда состоянием комы, резким падением образования мочи, снижением функции печени, часто чрезвычайно высоким уровнем кровяного давления, генерализованным токсикозом. Обычно это состояние возникает незадолго до родов. Без соответствующего лечения эклампсия дает высокий процент материнской смертности, но неотложное применение сосудорасширяющих препаратов, снижающих артериальное давление до нормы, следующее за незамедлительным родо-

разрешением путем кесарева сечения, снижает материнскую смертность от эклампсии до 1% и менее.

РОДЫ

ПОВЫШЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ МАТКИ ПЕРЕД РОДАМИ

Термин *роды* означает изгнание плода из матки. По мере приближения родов матка становится все более возбудимой, пока в ней не начнутся сильные ритмические сокращения, которые закончатся выталкиванием плода из матки. Точная причина, повышающая активность матки, неизвестна, но, по-видимому, стимулирующее действие на сокращения матки, приводящие к родам, оказывают: (1) нарастающие гормональные изменения, которые вызывают увеличение возбудимости мышц матки; (2) нарастающие механические изменения.

Гормональные факторы, повышающие сократительную деятельность матки

Повышение количественного отношения эстрогенов к прогестерону. Прогестерон тормозит сократительную деятельность матки во время беременности, препятствуя выталкиванию плода. Эстрогены, напротив, создают тенденцию к увеличению степени сокращений матки, отчасти в связи с тем, что увеличивают количество плотных контактов между соседними гладкомышечными клетками. Есть и другие механизмы влияния эстрогенов, но, к сожалению, плохо изученные. Синтез прогестерона и эстрогенов прогрессирующе увеличивается во время беременности, однако с 7-го месяца секреция эстрогенов продолжает нарастать, а секреция прогестерона остается неизменной или даже немного снижается. В связи с этим считается, что количественное отношение *эстрогенов к прогестерону* заметно нарастает по мере приближения к концу срока беременности и в итоге становится ответственным за увеличение сократительной деятельности матки.

Окситоцин вызывает сокращения матки. Окситоцин — это выделяемый задней долей гипофиза гормон, который вызывает сокращения матки (см. главу 76). Существуют четыре признака, позволяющие предположить такой эффект окситоцина: (1) в миометрии увеличивается количество рецепторов окситоцина, поэтому возрастает способность матки реагировать на введенную дозу окситоцина в последние несколько месяцев беременности; (2) скорость выделения окситоцина задней долей гипофиза значительно возрастает к моменту родов; (3) животные после гипофизэктомии способны рожать свое потомство естественным способом, однако продолжительность родоразрешения увеличивается; (4) эксперименты

на животных показали, что раздражение и растяжение шейки матки (что происходит во время родов) может стать причиной рефлекторного ответа, дуга которого включает супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса. Возбуждение этих ядер повышает высвобождение окситоцина задней долей гипофиза.

Влияние гормонов плода на матку. Гипофиз плода секреторирует все возрастающее количество окситоцина, который может участвовать в повышении возбудимости матки. Кроме того, надпочечники плода секреторируют большое количество кортизола — другого возможного стимулятора матки. Помимо этого оболочки плода во время родов выделяют много простагландинов, которые могут увеличивать интенсивность сокращений матки.

Механические факторы, повышающие сократительную деятельность матки

Растяжение миометрия матки. Простое растяжение гладких мышц обычно повышает их сокращение. Переменное растяжение, которое повторяется в матке вследствие движения плода, также может вызвать сокращение гладких мышц матки. Обратите внимание, что двойни рождаются приблизительно на 19 дней раньше, чем один плод, что подчеркивает важность механических факторов для стимуляции сокращения матки.

Растяжение и раздражение шейки матки. Считается, что для стимуляции сокращений матки особенно важно растяжение или раздражение ее шейки. Например, акушер часто запускает процесс родов, нарушая целостность околоплодных оболочек, т.к. при этом головка плода растягивает шейку матки более интенсивно, чем при растяжении шейки головкой, окруженной оболочкой.

Механизм, с помощью которого раздражение шейки матки стимулирует сокращение ее тела, пока неизвестен. Предполагают, что стимуляция нервных окончаний шейки вызывает рефлекторный ответ тела матки, хотя и не исключена возможность простой передачи сигнала по миометрию матки от шейки до тела.

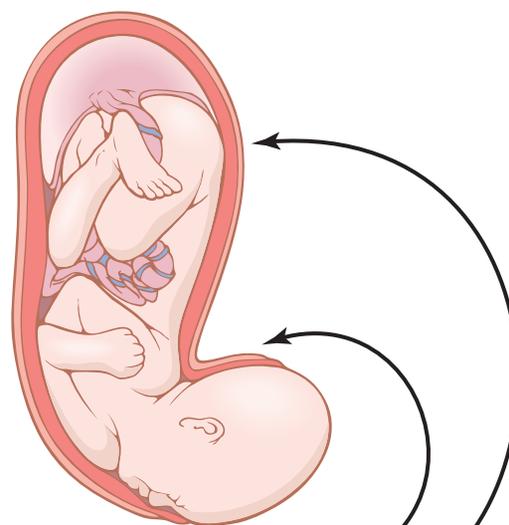
РОЛЬ МЕХАНИЗМА ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В НАСТУПЛЕНИИ РОДОВ

На протяжении большей части беременности в матке происходят слабые периодические ритмические сокращения, называемые *сокращениями Брекстона Хикса*. Эти сокращения постепенно усиливаются по мере приближения к окончанию срока беременности. К моменту родов такие сокращения внезапно сменяются чрезвычайно сильными сокращениями, которые растягивают шейку матки, затем мышечные усилия

сокращающейся матки проталкивают плод в родовую канал и вызывают начало родов. Процесс называют *актом родов*, а сильные сокращения матки в конце родов — *родовой сократительной деятельностью матки*.

Мы пока не знаем, что внезапно меняет характер активности миометрия, когда медленные и слабые ритмические сокращения матки переходят в родовую сократительную деятельность. Однако на основе изучения других физиологических регуляторных систем возникла следующая гипотеза. Согласно механизму *положительной обратной связи*, можно предположить, что растяжение шейки матки головкой плода становится в итоге достаточно сильным и вызывает рефлекторное усиление сокращения тела матки. Сокращения тела матки проталкивают плод вперед и вниз по родовым путям и приводят к дальнейшему растяжению шейки матки, запуская механизм положительной обратной связи по отношению к телу матки. Процесс повторяется до тех пор, пока не завершится изгнанием плода. Эта гипотеза проиллюстрирована на рис. 83–9, в ее пользу говорят следующие наблюдения.

Во-первых, сократительная деятельность матки в родах соответствует всем признакам механизма положительной обратной связи. Так, начальные усилия сокращающейся матки постепенно увеличиваются до критического уровня. Каждое сокращение вызывает череду сокраще-



1. Головка плода растягивает шейку матки
2. Растяжение шейки матки вызывает ее сокращение
3. Сокращение дна матки проталкивает ребенка вниз и увеличивает растяжение шейки матки
4. Цикл повторяется вновь

Рис. 83–9

Гипотеза усиления сокращений матки во время родов

ний, становящихся все более мощными, пока не будет достигнута максимальная амплитуда ответа. Возвращаясь к обсуждению положительной обратной связи как системы управления (см. главу 1), мы увидим в механизме сокращений матки во время родов точное соответствие механизму положительной обратной связи, обеспечивающей нарастающее усиление ответа до достижения предельных значений.

Во-вторых, известны два типа положительной обратной связи, увеличивающей сократительную деятельность матки в родах: (1) растяжение шейки матки, приводящее к сокращению тела матки, что, в свою очередь, вызывает дальнейшее растяжение шейки в связи с направленным вниз давлением головки плода; (2) растяжение шейки матки вызывает секрецию окситоцина задней долей гипофиза, который является дальнейшим стимулом усиления сократительной деятельности матки.

Обобщив приведенные наблюдения, можно отметить многочисленные факторы, усиливающие сократительную деятельность матки в конце беременности. Сокращения матки становятся достаточно сильными для стимуляции родовой активности, особенно в области шейки матки, а возникшая сократительная деятельность матки нарастает благодаря механизму положительной обратной связи, делающему каждое последующее сокращение сильнее предыдущего, обеспечивая таким образом усиление процесса в целом.

Можно привести многочисленные примеры ложных схваток, когда сокращения становятся все сильнее, а затем постепенно прекращаются. Напомним, что для формирования циклической последовательности событий по механизму положительной обратной связи необходимо, чтобы результат каждого нового цикла оказывался большим, чем предыдущий. Если после начала родов сокращения матки ослабли и стали недостаточными для поддержания уровня возбуждения, обеспечивающего деятельность механизма положительной обратной связи, процесс может пойти на спад и привести к слабости родовой деятельности.

СОКРАЩЕНИЯ МЫШЦ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ВО ВРЕМЯ РОДОВ

Если сокращения матки во время родов стали достаточно сильными, это приводит к появлению болевых сигналов от самой матки и от родовых путей. Данные сигналы становятся причиной рефлекторных сокращений мышц передней брюшной стенки, которые могут достигать значительной силы. Сокращения мышц передней брюшной стенки дополняют сократительную деятельность матки в формировании силы, обеспечивающей изгнание плода.

Механизм родов

Сокращения матки во время родов начинаются, как правило, на вершине дна и распространяются вниз по телу матки. Сила сокращений больше в области дна и тела матки и меньше — в нижних сегментах по соседству с шейкой, поэтому каждое сокращение матки формирует силу, продвигающую плод вниз по направлению к шейке матки.

В самом начале родов сокращение матки наблюдается приблизительно каждые 30 мин. По мере становления этого процесса периодичность сокращений приближается уже к 1–3 мин, существенно нарастает активность сокращений, которые чередуются с короткими периодами расслаблений между схватками. Одновременные сокращения матки и мышц передней брюшной стенки во время родов образуют силу, способствующую изгнанию плода. Величина этой силы приближается к 12 кг во время каждой схватки.

К счастью, во время родов периоды сокращений чередуются с периодами расслабления матки. Если бы сокращения были продолжительными, это привело бы к гибели плода, поскольку во время схваток кровотоки в плаценте снижаются и даже прекращаются. Об этом врачу следует помнить при назначении препаратов с целью повышения сократительной деятельности матки, например окситоцина. Передозировка такого препарата может вызвать продолжительный спазм миометрия матки, что приведет к гибели плода.

Почти в 95% всех родов ребенок рождается в головном предлежании (головка плода действует как клин и раскрывает родовые пути по мере продвижения плода вниз). В большинстве оставшихся 5% родов ребенок рождается в тазовом предлежании (первыми по родовым путям идут ягодицы или ножки плода).

Первым большим препятствием на пути продвижения плода становится шейка матки. Однако по мере приближения к окончанию беременности шейка матки размягчается, что позволяет ей растягиваться, когда начинается родовая деятельность. *Первый период родов* — это время, необходимое для раскрытия шейки матки, достаточно для прохождения головки плода. Этот период обычно продолжается от 8 до 24 час в случае первых родов, но может занимать всего несколько минут в случае многочисленных предшествующих родов.

Когда шейка матки раскрывается полностью, целостность оболочки плода нарушается и происходит внезапное излитие амниотической жидкости из влагалища. После этого плод быстро продвигается по родовому каналу без посторонней помощи до момента изгнания плода. Этот период называют *вторым периодом родов*. Он может продолжаться от 1 мин в случае повторных родов до 30 мин и более при первых родах.

Отслойка и рождение плаценты

На протяжении 10–45 мин после рождения ребенка сокращения матки сохраняются, постепенно ослабевая. Такие сокращения приводят к отслоению плаценты от стенки матки и отделению ее от плацентарной площадки. Во время отслой-

ки плаценты лакуны остаются открытыми, что сопровождается кровотечением. Объем кровопотери при этом приближается к 350 мл и лимитируется следующим механизмом: волокна гладких мышц миометрия распределяются вокруг кровеносных сосудов стенки матки, образуя фигуры наподобие восьмерки, и сокращения матки после рождения ребенка пережимают сосуды, которые обеспечивали плацентарный кровоток. Предполагают, что в отслаивающейся плаценте в области плацентарной площадки выделяются простагландины, также способствующие сокращению сосудов, прекращающему кровопотерю.

Боль во время родов

Во время родов каждая схватка сопровождается значительной болью у беременной. Спастические боли, возникающие во время первого периода родов, скорее всего, обусловлены гипоксией матки, наступающей в результате пережатия сосудов во время сокращений миометрия. Эти боли прекращаются после пересечения сенсорных волокон *гипогастральных нервов (nervi hypogastrici)*, по которым проходит возбуждение от внутренних органов, в т.ч. и от матки. Во время второго периода родов, когда плод идет по родовым путям, более жестокие боли возникают, по-видимому, в связи с растяжением шейки матки, разрывами промежности или стенок влагалища. Эти болевые импульсы проводятся в спинном мозге по чувствительным волокнам соматических нервов, а не по нервам, связанным с внутренними органами.

Инволюция матки после родов

В течение 4–5 нед после родов матка подвергается инволюции. За первую неделю масса матки уменьшается в 2 раза по сравнению с ее массой сразу после родов, а на протяжении еще четырех недель, если мать кормит ребенка грудью, размеры матки становятся такими же, как до беременности. Влияние лактации на размеры матки связано с подавлением продукции гонадотропных гормонов передней долей гипофиза и гормонов яичников в течение первых месяцев лактации, что будет обсуждено далее. На ранних этапах инволюции матки плацентарная площадка эндометрия подвергается аутолизу, что сопровождается выделениями из влагалища, получившими название *лохий* (кровянистые выделения, сменяющиеся серозными). Продолжительность выделений составляет около 10 дней, затем поверхность эндометрия реэпителизируется, означая готовность к половой жизни.

ЛАКТАЦИЯ

РАЗВИТИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Молочные железы (рис. 83–10) начинают развиваться в пубертатном периоде. Развитие молочных желез стимулируется эстрогенами во время женского месячного полового цикла. Эстрогены стимулируют рост *молочных желез* и отложение

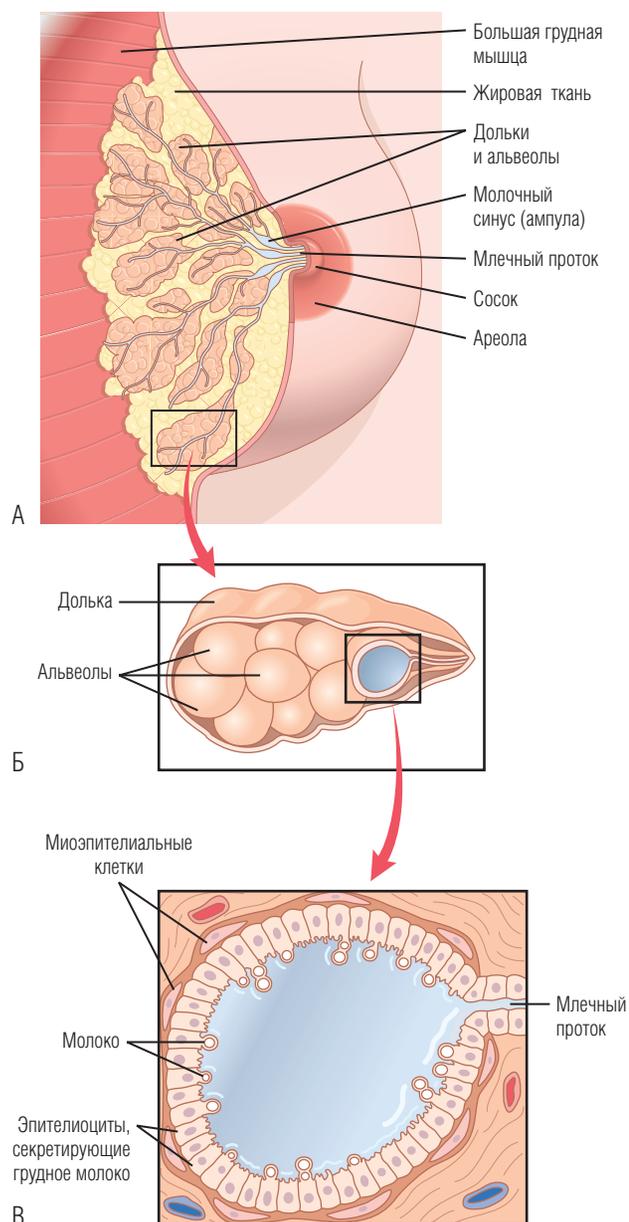


Рис. 83–10

(А) Грудь и структура молочной железы. (Б) Увеличенная долька. (В) Клетки альвеолы, секретирующие грудное молоко

жира, увеличивающего размеры груди. Быстрое увеличение молочных желез во время беременности происходит в связи с высоким уровнем эстрогенов, однако только во время беременности железистые ткани молочных желез созревают окончательно и становятся способными продуцировать грудное молоко.

Эстрогены стимулируют рост млечных протоков. На протяжении беременности плацента продуцирует большое количество эстрогенов, которые вызывают рост и ветвление млечных протоков. В то же время в молочных железах увеличивается количество стромы и жировой ткани.

Для роста млечных протоков особенно важны такие гормоны, как *гормон роста, пролактин, глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников и инсулин*. Каждый из них важен для метаболизма белка, что и объясняет влияние данных гормонов на развитие молочных желез.

Прогестерон необходим для окончательного развития долек и альвеол молочных желез. Для превращения молочных желез в органы, продуцирующие грудное молоко, необходим *прогестерон*. Как только млечные протоки сформируются, прогестерон, действуя как синергист эстрогенов и других гормонов, вызывает дополнительный рост долек молочных желез, способствуя появлению в них альвеол, состоящих из клеток, способных к секреции. Эти изменения аналогичны изменениям, происходящим под влиянием прогестерона в эндометрии матки во время второй половины месячного женского полового цикла.

СТИМУЛЯЦИЯ ЛАКТАЦИИ ПРОЛАКТИНОМ

Эстрогены и прогестерон играют главную роль в формировании и развитии молочных желез во время беременности, однако оба типа гормонов специфически подавляют *возможность секреции грудного молока*.

Секрецию грудного молока обеспечивает гормон *пролактин*, продуцируемый передней долей гипофиза. Концентрация пролактина в крови матери непрерывно повышается с 5-й нед беременности до момента родов, когда концентрация пролактина в крови в 10–20 раз превышает его уровень в крови здоровой небеременной женщины (рис. 83–11).

Кроме того, плацента продуцирует большое количество ХСМ, который, возможно, обладает лактогенными свойствами, поддерживая секре-

цию пролактина передней долей гипофиза во время беременности. Несмотря на эти влияния, ингибирующая функция эстрогенов и прогестерона на продукцию грудного молока приводит к тому, что молочные железы до родов могут выделять ежедневно лишь несколько миллилитров жидкости. Жидкость, которую вырабатывают молочные железы за несколько дней до родов и в первые дни после родов, называют *молозивом*. Оно содержит в основном белки и лактозу в такой же концентрации, что и грудное молоко, однако практически не имеет жира, а скорость секреции молозива равна 1/100 скорости секреции грудного молока.

Сразу после родов, когда из крови резко исчезают продуцируемые плацентой эстрогены и прогестерон, создается возможность для пролактина, который выделяет передняя доля гипофиза, проявить свой лактогенный эффект и взять на себя функцию, обеспечивающую образование грудного молока. В течение 1–7 дней после родов молочные железы начинают продуцировать вместо молозива большое количество грудного молока. Продукция грудного молока зависит от адекватного уровня фоновой продукции большинства других гормонов в организме матери. Особенно важную роль играют такие гормоны, как *гормон роста, паратиреоидный гормон, кортизол и инсулин*. Данные гормоны обеспечивают поступление нужных для образования грудного молока аминокислот, жирных кислот, глюкозы и кальция.

После рождения ребенка *уровень базальной секреции пролактина у матери* возвращается к уровню, регистрируемому в крови небеременной женщины. Однако каждый раз, когда мать прикладывает ребенка к груди, раздражение сосков рефлекторно увеличивает секрецию пролактина гипоталамусом в 10–20 раз. Продолжительность такого всплеска секреции — 1 час. На

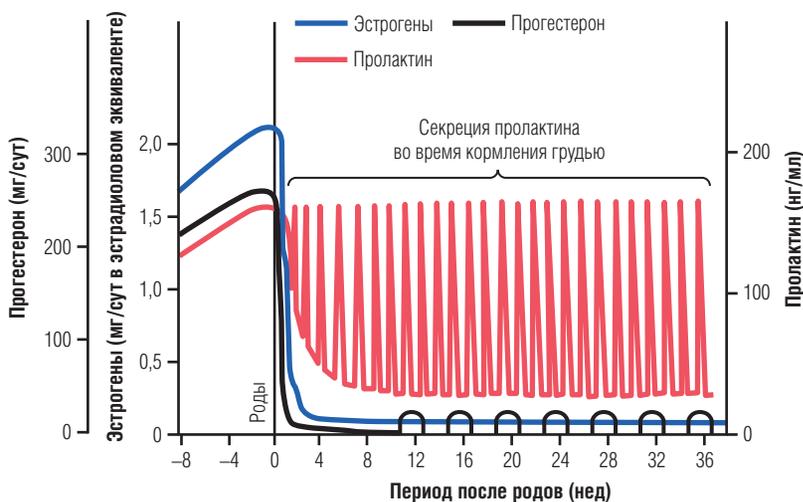


Рис. 83–11

Изменения секреции эстрогенов, прогестерона и пролактина в течение 8 нед перед родами и на протяжении 36 нед после родов. Видно снижение секреции пролактина до базального уровня в течение нескольких недель после родов, перемежающееся с периодами заметного повышения секреции (в течение 1 час) во время и после кормления грудью

протяжении нескольких недель после родов (см. **рис. 83–11**) пролактин влияет на молочные железы, поддерживая секрецию грудного молока альвеолами молочных желез соответственно продолжительности сосания ребенком груди. Если всплеск секреции пролактина отсутствует либо снижен из-за повреждения гипоталамуса или передней доли гипофиза, либо в связи с тем, что сосание недостаточно продолжительное, молочные железы примерно в течение одной недели утрачивают способность вырабатывать грудное молоко. Продукция грудного молока может сохраняться на протяжении нескольких лет, если женщина продолжает кормить ребенка грудью, хотя в норме скорость образования молока после 7–9 мес значительно снижается.

Гипоталамус секретирует пролактинингибирующий гормон. Гипоталамус играет главную роль в регуляции секреции пролактина, оказывая в основном *тормозное влияние*. Следовательно, повреждение гипоталамуса или блокада гипоталамо-гипофизарной системы часто приводит к увеличению секреции пролактина и в то же время — к подавлению продукции передней долей гипофиза других гормонов.

Полагают, что секреция пролактина полностью или почти полностью контролируется ингибирующим фактором, который образуется в гипоталамусе и транспортируется по гипоталамо-гипофизарной портальной системе в переднюю долю гипофиза. Данный фактор называют *пролактинингибирующим гормоном*. Он полностью идентичен катехоламину *дофамину*. Известно, что дофамин продуцируется аркуатными ядрами гипоталамуса и может снижать секрецию пролактина почти в 10 раз.

Подавление овариального цикла в период кормления ребенка грудью. У многих кормящих матерей овариальный цикл (и овуляция) восстанавливается только через несколько недель после прекращения грудного вскармливания. Возможно, причиной этого являются нервные сигналы, которые поступают в гипоталамус от молочной железы во время кормления грудью и приводят к всплеску секреции пролактина. Нервные сигналы непосредственно либо опосредованно (за счет повышения выработки пролактина) тормозят продукцию гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона, что подавляет продукцию гипофизом гонадотропных гормонов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего. Однако после нескольких месяцев лактации у некоторых матерей, особенно у кормящих ребенка грудью нерегулярно, гипофиз начинает секретировать гонадотропные гормоны в количестве, достаточном для возобновления месячного женского полового цикла, даже если грудное вскармливание продолжается.

ОТДЕЛЕНИЕ ГРУДНОГО МОЛОКА — ФУНКЦИЯ ОКСИТОЦИНА

Грудное молоко постоянно секретируется в альвеолах молочных желез, но не вытекает с легкостью в млечные протоки и не изливается из сосков молочных желез. Грудное молоко *выбрасывается* альвеолами в млечные протоки перед кормлением ребенка. Этот процесс обеспечивается рефлекторными и гормональными механизмами, в которые вовлекается гормон задней доли гипофиза *окситоцин*.

Когда ребенок начинает сосать, он практически не получает грудного молока в течение приблизительно 30–60 сек. Возбуждение, возникшее в области соска, передается по чувствительным волокнам соматических нервов через спинной мозг в гипоталамус, где формируются нервные сигналы, обеспечивающие одновременную секрецию окситоцина и пролактина. Окситоцин переносится кровью к молочным железам, что приводит к сокращению *миоэпителиальных клеток* вокруг наружных стенок альвеол. Это вызывает поступление грудного молока из альвеол в млечные протоки под давлением +10–20 мм рт. ст. Через 30–60 сек после начала сосания начинается процесс *отделения грудного молока*.

Сосание одной груди вызывает поступление грудного молока и во вторую. Кроме того, когда мать прикладывает ребенка к груди или просто слышит плач ребенка, это может быть для гипоталамуса достаточно сильным сигналом, сопровождаемым отделением грудного молока.

Торможение отделения грудного молока. При грудном вскармливании младенца многие психогенные факторы и генерализованное возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы матери могут стать причиной торможения секреции окситоцина и последующего подавления отделения грудного молока. По этой причине кормящие матери должны избегать стрессорных ситуаций после родов, если хотят кормить грудью своих младенцев.

СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА И ПОТЕРИ МЕТАБОЛИТОВ ПРИ ЛАКТАЦИИ

В **табл. 83–1** перечислены компоненты грудного и коровьего молока: концентрация лактозы в грудном молоке на 50% выше, чем в коровьем, однако концентрация белков в коровьем молоке обычно выше в 2 раза и более, чем в грудном. В грудном молоке зольный остаток, включающий кальций и другие минеральные вещества, составляет 30% его содержания в коровьем молоке.

На высоте лактации у женщины образуется около 1,5 л грудного молока ежедневно (и даже больше у матерей, имеющих двойни). Такой уро-

Табл. 83–1

Компоненты грудного молока и коровьего молока

Компонент	Грудное молоко (%)	Коровье молоко (%)
Вода	88,5	87,0
Жир	3,3	3,5
Лактоза	6,8	4,8
Казеин	0,9	2,7
Лактальбумин и другие белки	0,4	0,7
Зола	0,2	0,7

вень лактации приводит к огромным затратам энергии у матери: 650–750 ккал на 1 л грудного молока. Состав и калорийность его зависят от пищевого рациона матери и других факторов, например уровня лактации. Так, ежедневно в грудное молоко переходит около 50 г жира, около 100 г лактозы, которая получается путем превращений глюкозы в материнском организме. Также ежедневно теряется около 2–3 г фосфата кальция. Если мать не пьет в большом количестве молоко и не получает адекватное количество витамина D, выброс фосфата кальция лактирующей молочной железой часто оказывается большим, чем поступление этих веществ в организм матери. Чтобы обеспечить необходимую доставку фосфатов и кальция, паращитовидные железы гиперплазируют, а кости постепенно декальцифицируются. Декальцификация костей материнского организма во время беременности не представляет большой проблемы, однако может стать таковой во время лактации.

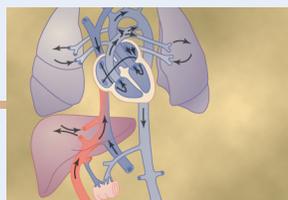
Антитела и другие противомикробные вещества в грудном молоке. Грудное молоко не только обеспечивает все потребности новорожденного в питательных веществах, но и содержит важные компоненты, защищающие ребенка от инфекций. Так, в грудном молоке присутствуют различные *антитела* и другие факторы, выполняющие защитную функцию. В грудное молоко поступают лейкоциты, например *нейтрофилы* и *макрофаги*, которые способны уничтожать смертельно опасные для новорожденного микроорганизмы. В этом смысле особенно важны антитела и ма-

крофаги, уничтожающие бактерии *Escherichia coli*, которые часто являются причиной губительной для новорожденных диареи.

Если для вскармливания новорожденного используют коровье молоко, защитные вещества, которые могут присутствовать в коровьем молоке, практически утрачивают свою значимость, поскольку в течение нескольких минут разрушаются во внутренней среде человека.

Литература

- Anand-Ivell R, Ivell R. Regulation of the reproductive cycle and early pregnancy by relaxin family peptides. *Mol Cell Endocrinol* 382:472, 2014.
- Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med* 19:548, 2013.
- August P. Preeclampsia: a "nephrocentric" view. *Adv Chronic Kidney Dis* 20:280, 2013.
- Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR. From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy. *J Physiol* 586:387, 2008.
- Bertram R, Helena CV, Gonzalez-Iglesias AE, et al. A tale of two rhythms: the emerging roles of oxytocin in rhythmic prolactin release. *J Neuroendocrinol* 22:778, 2010.
- Carter AM. Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. *Physiol Rev* 92:1543, 2010.
- Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol* 306:F1121, 2014.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 370:254, 2014.
- LaMarca B, Cornelius D, Wallace K. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. *Physiology (Bethesda)* 28: 225, 2013.
- Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest* 120:1016, 2010.
- Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.
- Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)* 208:224, 2013.
- Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* 63: 198, 2014.
- Shennan DB, Peaker M. Transport of milk constituents by the mammary gland. *Physiol Rev* 80:925, 2000.
- Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 356:271, 2007.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 24:147, 2009.



Физиология плода и новорожденного ребенка

Исчерпывающие сведения о развитии плода, функциях организма ребенка сразу после рождения, росте и развитии его в первые годы жизни излагаются в специальных курсах акушерства и педиатрии, но существуют физиологические основы и особенности организма детей раннего возраста. В этой главе рассмотрены самые важные из них.

РОСТ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДА

Начало развития плаценты и оболочек плода отсрочено относительно начала развития эмбриона фактически на 2–3 нед. После имплантации бластоцисты зародыш имеет микроскопические размеры, но через 2–3 нед (**рис. 84–1**) длина эмбриона увеличивается почти пропорционально его возрасту: в 12 нед длина плода приближается к 10 см, в 20 нед — к 25 см; ближе к родам (40 нед)

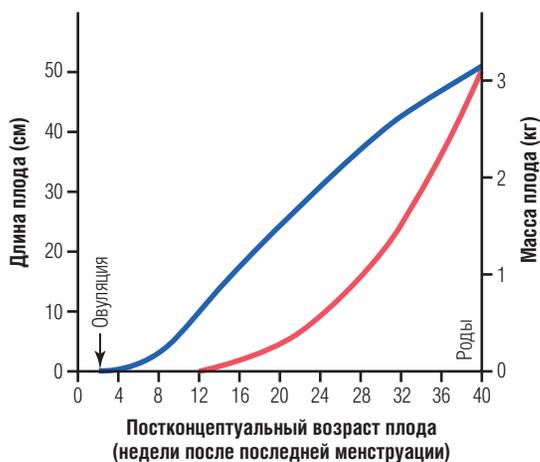


Рис. 84–1

Длина (синяя кривая) и масса (красная кривая) плода в разные сроки гестации

составляет около 53 см. Масса плода приблизительно пропорциональна длине, возведенной в третью степень. Обратите внимание, что масса плода мало меняется на протяжении 12 нед внутриутробного периода и достигает 0,45 кг только к 23-й нед гестации. Затем на протяжении III триместра беременности плод начинает быстро набирать массу, и за 2 мес до родов его масса приближается к 1,3 кг, за 1 мес до родов — к 2 кг и на момент родов составляет 3,2 кг (масса здорового доношенного новорожденного варьирует от 2 до 5 кг).

РАЗВИТИЕ СИСТЕМ ОРГАНОВ

На протяжении первого месяца после оплодотворения яйцеклетки почти все органы плода только начинают закладываться, и лишь в последующие 2–3 мес можно обнаружить основные признаки различных органов. После 4-го мес гестации основные органы плода по преимуществу уже не отличаются от органов новорожденного, однако развитие клеток органов еще не завершилось, и нужно еще около 5 мес гестации для их полного формирования. Даже после рождения некоторые органы, особенно нервная система, почки и печень, до конца не сформированы.

Система кровообращения. Сердце эмбриона человека начинает биться приблизительно на 4-й нед после оплодотворения яйцеклетки. В это время частота сердечных сокращений составляет около 65 уд/мин, к моменту рождения частота сердечных сокращений возрастает до 140 уд/мин.

Формирование клеток крови. Приблизительно на 3-й нед внутриутробного развития в фабрициевой сумке и мезотелиальном слое плаценты начинают формироваться ядросодержащие эритроциты. Неделями позднее (на 4–5-й нед) мезенхима плода и эндотелий его кровеносных сосудов образуют безядерные эритроциты. На 6-й нед образование эритроцитов перемещается в печень, а на 3-м мес гестации селезенка и другие лимфоидные ткани начинают формировать лейкоциты.

По прошествии 3 мес гестации костный мозг постепенно становится главным источником эритроцитов и большинства лейкоцитов, кроме лимфоцитов и плазматических клеток, продолжающих образовываться лимфоидной тканью.

Дыхательная система. В течение внутриутробного периода легочное дыхание у плода отсутствует, поскольку амниотическая жидкость не содержит воздуха. Однако попытки дыхательных движений плода наблюдаются в конце I триместра беременности, тактильные стимулы и асфиксия плода являются особенно мощными стимулами таких попыток дыхательных движений.

В течение последних 3–4 мес гестации дыхательные движения плода по неизвестной причине практически совсем прекращаются, и легкие пребывают в спавшемся состоянии. Торможение дыхательных движений на протяжении последних месяцев внутриутробной жизни предупреждает заполнение легких околоплодной жидкостью и поступление мекония, выделяемого желудочно-кишечным трактом плода в амниотическую жидкость. Более того, альвеолярный эпителий легких плода продуцирует небольшое количество жидкости, поступающей в легкие, и таким образом к моменту рождения в легких присутствует только эта чистая жидкость.

Нервная система. Большинство рефлексов плода обеспечиваются спинным мозгом и стволом мозга. Рефлексы присутствуют уже в периоде между 3-м и 4-м мес гестации, однако рефлекторные ответы, осуществляемые с участием коры полушарий большого мозга, находятся у ребенка в зачаточном состоянии даже на момент рождения. Миелинизация некоторых проводящих путей головного мозга полностью завершается только к первому году постнатального периода.

Желудочно-кишечный тракт. В середине гестации в желудочно-кишечный тракт плода начинает поступать и всасываться большое количество амниотической жидкости, и к последним 2–3 мес гестации желудочно-кишечный тракт плода функционально приближается к желудочно-кишечному тракту новорожденного. К этому времени в желудочно-кишечном тракте постоянно образуется небольшое количество мекония, который через анальное отверстие поступает в околоплодную жидкость. Меконий состоит из веществ, содержащихся в амниотической жидкости, проглоченной плодом, и частично — из слизи, эпителиальных клеток и других веществ, экскретиремых слизистой и железами желудочно-кишечного тракта.

Почки. Почки плода начинают экскретировать мочу во II триместре беременности. Моча плода состоит на 70–80% из амниотической жидкости. У почек с нарушениями развития экскреторная функция значительно снижена. Они не в состоянии продуцировать амниотическую жидкость, и ее количество существенно снижается (*маловодие*), что может привести к гибели плода.

Почки плода способны образовывать мочу, однако управление функциями почек еще недостаточно для регуляции электролитного баланса, объема внеклеточной жидкости и особен-

но — кислотно-щелочного равновесия. Данные функции почек практически отсутствуют до последнего периода внутриутробной жизни и не достигают полного развития еще на протяжении нескольких месяцев после рождения.

МЕТАБОЛИЗМ ПЛОДА

В качестве источника энергии плод использует в основном глюкозу и обладает высокой способностью запасать белки и жиры (главным образом жиры, которые плод синтезирует из глюкозы даже в большей степени, чем получает готовыми из крови матери). В метаболизме плода следует подчеркнуть особенности обмена кальция, фосфатов, железа и некоторых витаминов.

Метаболизм кальция и фосфатов

На рис. 84–2 показана скорость запасаания кальция и фосфатов плодом. Так, количество аккумулированного на протяжении всего периода гестации кальция составляет 22,5 г, а количество фосфора приближается к 13,5 г. Почти половину этого количества плод усваивает в последние 4 нед гестации, что соотносится с периодом быстрой оссификации костей плода и быстрого увеличения массы тела. На протяжении раннего периода гестации кости еще не начинают оссифицироваться и состоят в основном из похожего на хрящ матрикса. На рентгенограмме признаки оссификации костей плода можно обнаружить лишь на 4-м мес гестации. Отметим, что общее количество кальция и фосфатов, необходимое плоду в течение всего периода гестации, составляет только около 2% веществ, присутствующих в костях беременной женщины. Таким образом, потери этих веществ минимальны, гораздо большее их количество извлекается из организма матери при лактации.

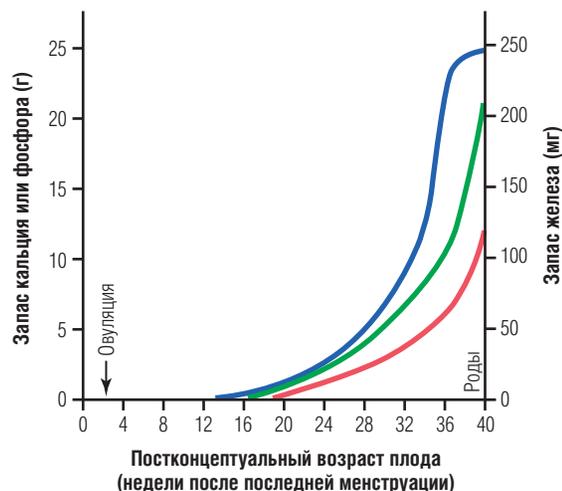


Рис. 84–2

Запас железа (синяя кривая), кальция (зеленая кривая) и фосфора (красная кривая) у плода на разных сроках гестации

Накопление железа

На рис. 84–2 показано, что скорость потребления железа плодом оказывается даже выше, чем скорость потребления кальция и фосфатов. Большая часть железа уходит на образование гемоглобина, который начинает образовываться уже на 3-й нед после оплодотворения яйцеклетки.

Небольшое количество железа накапливается эндометрием матки еще до имплантации бластоцисты. Это железо захватывается клетками трофобласта и доставляется эмбриону, который его использует для формирующихся клеток крови. Около 30% железа, присутствующего в организме вполне сформировавшегося плода, запасается в печени. Это железо может быть использовано в течение нескольких месяцев после рождения ребенка для образования дополнительного количества гемоглобина.

Использование и хранение витаминов

Плод так же, как взрослый человек, нуждается в витаминах, иногда даже в большей степени. Роль витаминов в жизни плода такая же, что и в жизни взрослых людей (см. главу 72). Тем не менее следует упомянуть о важности некоторых витаминов в метаболизме плода.

Витамины группы В, особенно витамин В₁₂ и фолиевая кислота, необходимы для образования эритроцитов и нервной ткани.

Витамин С нужен для формирования внутриклеточных структур, особенно при образовании костей и волокон соединительной ткани.

Витамин D необходим для нормального роста костей плода и, что еще важнее, — для абсорбции достаточного количества кальция в желудочно-кишечном тракте беременной. Если в ее организме содержится большое количество витамина D, часть его может запасаться в печени плода и использоваться им в течение нескольких месяцев после рождения.

Витамин Е, хотя его функция не вполне понятна, нужен для нормального развития эмбриона на ранних сроках гестации. При отсутствии витамина Е у лабораторных животных происходили самопроизвольные аборт на ранних сроках беременности.

Витамин К используется печенью плода для синтеза таких факторов свертывания крови, как фактор VII, протромбин и др. Небольшие запасы витамина К, которые будут созданы в печени плода из источника, содержащегося в крови беременной женщины, смогут предупредить появление у ребенка кровоизлияний, особенно в головной мозг, при прохождении головки плода по родовым путям.

Если в организме беременной женщины витамина К недостаточно, у нее и плода возникает дефицит фактора VII и протромбина. Поскольку большая часть витамина К образуется микрофлорой толстой кишки беременной, то у новорожденного витамин К отсутствует в течение первых недель жизни до тех пор, пока толстая кишка младенца не будет заселена нормальной микрофлорой, которая сможет продуцировать достаточное количество витамина К.

ПРИСПОСОБЛЕНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО К ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Переход к самостоятельному дыханию

Наиболее очевидным следствием родов является разрыв связи ребенка с организмом матери, которую обеспечивала плацента, и, следовательно, утрата метаболической поддержки. Одной из самых важных адаптивных реакций, реализуемых новорожденным немедленно, должен быть переход к самостоятельному дыханию.

Причина первого вдоха новорожденного. После нормальных родов, когда функции новорожденного не угнетены наркотическими препаратами, ребенок обычно начинает дышать и у него появляется нормальный ритм дыхательных движений не позднее чем через 1 мин после рождения.

Быстрота включения самостоятельного дыхания — это реакция на внезапность перехода во внешний мир, и причиной первого вдоха могут быть: (1) формирование небольшой асфиксии в связи с самим процессом родов; (2) сенсорные импульсы, идущие от охлаждаемой кожи. Если новорожденный не начинает дышать самостоятельно сразу, у него нарастают гипоксия и гиперкапния, которые обеспечивают дополнительную стимуляцию дыхательного центра и способствуют появлению первого вдоха не позднее следующей минуты после рождения.

Задержка включения самостоятельного дыхания после рождения — опасность гипоксии. Если женщина в родах находилась под действием общего наркоза, то ребенок после рождения неизбежно оказывается под влиянием наркотических препаратов. В этом случае часто наступление самостоятельного дыхания у новорожденного задерживается на несколько минут, что указывает на необходимость как можно меньшего применения при родах препаратов для анестезии.

Кроме того, многие новорожденные, получившие травму во время рождения или вследствие затянувшихся родов, не могут начать дышать самостоятельно либо у них обнаруживаются нарушения ритмичности и глубины дыхания.

Это может быть результатом: (1) резкого снижения возбудимости дыхательного центра из-за механического повреждения головки плода или кровоизлияния в головной мозг во время родов; (2) длительной *внутриутробной гипоксии* плода во время родов (что, возможно, является более серьезной причиной), приведшей к резкому снижению возбудимости дыхательного центра.

Во время родов гипоксия плода часто возникает из-за: (1) пережатия пуповины; (2) преждевременной отслойки плаценты; (3) чрезвычайно сильных сокращений матки, приводящих к прекращению кровотока через плаценту; (4) передозировки наркотических препаратов у беременной женщины.

Степень гипоксии, которую способен пережить новорожденный. Прекращение дыхания у взрослого человека на 4 мин в большинстве случаев заканчивается смертью. Новорожденные часто выживают, даже если дыхание не включается в течение 10 мин после рождения. При отсутствии дыхания

у новорожденных на протяжении 8–10 мин отмечаются хронические и очень тяжелые нарушения функции центральной нервной системы. Наиболее частые и тяжелые повреждения возникают в таламусе, нижних холмиках четверохолмия и других областях головного мозга, что чаще всего приводит к хроническим нарушениям моторных функций.

Расправление легких после рождения. Альвеолы легких плода пребывают в спавшемся состоянии из-за поверхностного натяжения пленки жидкости, заполняющей альвеолы. Чтобы противодействовать силе поверхностного натяжения в альвеолах и вызвать их расправление при первом вдохе, необходимо снизить плевральное давление приблизительно на 25 мм рт. ст. После расправления альвеол для обеспечения дальнейшего ритмического дыхания уже не нужно будет такого усилия. К счастью, организм здорового новорожденного способен создать мощное мышечное усилие при первом вдохе, приводящее к снижению плевального давления приблизительно на 60 мм рт. ст. относительно атмосферного давления. На **рис. 84–3** показаны чрезвычайно высокие значения отрицательного плевального давления, необходимые для расправления легких в момент первого вдоха. В верхней части рисунка приведена кривая «объем–давление» (кривая податливости), отражающая первый вдох. Прежде всего отметим, что нижняя часть кривой *начинается от нулевой точки давления* и смещается вправо. Кривая показывает, что объем воздуха в легких остается практически равным нулю, пока отрицательное давление не достигнет величины –40 см вод. ст. (–30 мм рт. ст.). Когда отрицательное давление приближается к –60 см вод. ст., около 40 мл воздуха поступает в легкие. Для выдоха нужно повышение давления до 40 см вод. ст., что объясняется высоким сопротивлением бронхиол, которые содержат вязкую жидкость.

Обратите внимание, что второй вдох осуществляется намного легче, т.к. для дыхательного цикла (вдох/выдох) нужны существенно меньшие отрицательное и положительное давления. Дыхание остается не вполне нормальным еще около 40 мин после рождения. Только потом форма кривой становится сопоставимой с аналогичной кривой здорового взрослого человека (**см. главу 39**).

Респираторный дистресс-синдром новорожденных, вызванный снижением продукции сурфактанта. У небольшого количества новорожденных, особенно недоношенных либо рожденных женщинами, страдающими сахарным диабетом, в течение первых часов или нескольких дней после рождения развивается тяжелый респираторный дистресс-синдром. Некоторые новорожденные не выживают.

В альвеолах умерших детей содержится большое количество белковой жидкости, как если бы плазма покинула капилляры и заполнила альвеолы. В жидкости обнаруживают слущенные клетки альвеолярного эпителия.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных также называют *болезнью гиалиновых мембран*, поскольку на микроскопических срезах лег-

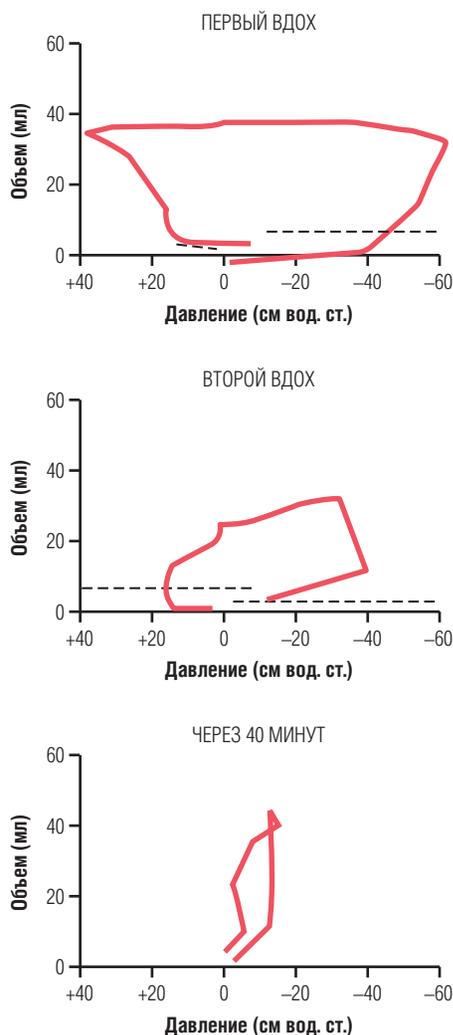


Рис. 84–3

Кривые «объем–давление» (кривые податливости) легких новорожденного ребенка сразу после рождения. Показано чрезвычайное усилие, необходимое для осуществления первых двух вдохов, и становление кривой нормальной податливости легких через 40 мин после рождения [Smith CA. The first breath. Sci Am 209:32, 1963]

ких видно, что альвеолы заполнены субстанцией, напоминающей гиалиновые мембраны.

Причиной респираторного дистресс-синдрома новорожденных является неспособность эпителиоцитов легких новорожденных секретировать необходимое количество *сурфактанта* — вещества, которое в норме поступает в альвеолы, снижает поверхностное натяжение жидкости в альвеолах и облегчает расправление легких во время вдоха.

Клетки, секретирующие сурфактант (второй тип альвеолярных эпителиальных клеток), начинают продуцировать сурфактант на последних 3 мес гестации, поэтому организм недоношенных новорожденных, а также доношенных, но с внутриутробной задержкой развития, не способен вырабатывать достаточное количество сурфактанта, что создает условия для спадения альвеол и развития отека легких. Роль сурфактанта

в предупреждении этих состояний была изложена в [главе 38](#).

Изменения в системе гемодинамики плода к моменту рождения

Адаптивные изменения, эквивалентные по значимости началу самостоятельного дыхания, обнаруживаются к моменту рождения в системе гемодинамики, что обеспечивает кровоток в легких. Кроме того, адаптивные изменения, происходящие в первые часы и дни после рождения, обеспечивают нарастающее увеличение кровотока через печень, который в момент рождения небольшой. Чтобы понять эти изменения, необходимо вернуться к описанию особенностей гемодинамики плода.

Особенности анатомической организации системы гемодинамики плода

В связи с тем что легкие во внутриутробном периоде не функционируют, а печень плода задействована лишь частично, сердцу плода не нужно перекачивать большое количество крови через легкие и печень. Однако сердце должно перекачивать большое количество крови через плаценту, поэтому особая анатомическая организация делает работу системы гемодинамики плода ([рис. 84–4](#)) совсем не похожей на работу системы гемодинамики новорожденного.

Во-первых, кровь, возвращаясь из плаценты по пупочной вене, проходит через *венозный проток* и следует далее, в основном минуя печень. Затем большая часть крови поступает в правое предсердие по нижней полой вене и направляется по прямому пути по задним отделам правого предсердия через *овальное окно* в левое предсердие. Следовательно, оксигенированная кровь из плаценты попадает в основном в левые отделы сердца, а не в правые, а затем перекачивается левым желудочком к артериям головы и верхних конечностей. Кровь, попавшая в правое предсердие по верхней полой вене, направляется прямо через трехстворчатый клапан в правый желудочек. Эта дезоксигенированная кровь, оттекающая главным образом от головки плода, перекачивается правым желудочком в легочную артерию, далее через артериальный проток — в нисходящий отдел аорты, а затем по двум пупочным артериям — в плаценту, где дезоксигенированная кровь становится оксигенированной.

На [рис. 84–5](#) представлено распределение кровотока в различных отделах системы кровообращения плода. 55% всей крови идет через плаценту и только 45% — через все ткани плода. Более того, во внутриутробном периоде только 12% крови проходит через легкие, но сразу после рождения через них начинает проходить вся кровь.

Изменения гемодинамики плода при рождении

Основные изменения гемодинамики плода при рождении обсуждены в [главе 23](#) в связи с врожденными пороками артериального (*боталлова*) протока и овального окна, которые сохраняются у некоторых людей на протяжении всей жизни.

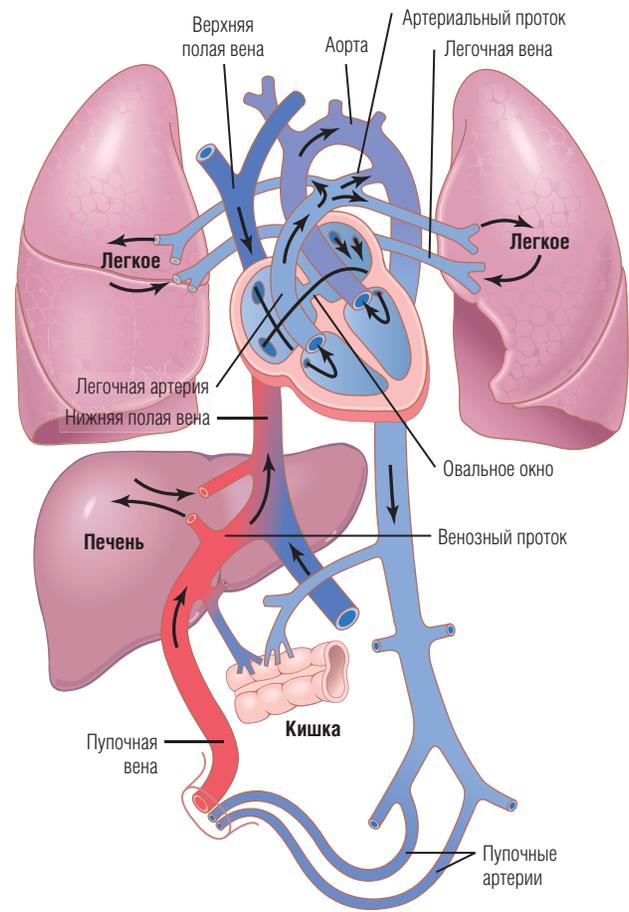


Рис. 84–4

Система кровообращения плода. Стрелками показано направление кровотока

Снижение легочного и повышение системного сосудистого сопротивления во время родов. Главные изменения гемодинамики плода при рождении заключаются, во-первых, в прекращении кровотока через плаценту, что почти в 2 раза увеличивает системное сосудистое сопротивление. Такое увеличение повышает давление в аорте, левом желудочке и левом предсердии. Во-вторых, *сопротивление легочных сосудов резко снижается* за счет расправления легких новорожденного. В нерасправленных легких плода кровеносные легочные сосуды сдавлены из-за малого объема легких. Сразу после расправления легких сосуды тоже расправляются, и сопротивление кровотоку снижается в несколько раз.

Гипоксия во внутриутробном периоде вызывает сосудистый спазм в легких, однако благодаря аэрации легких после рождения гипоксия исчезает, и сосуды расширяются.

Все эти изменения вместе снижают легочное сосудистое сопротивление более чем в 5 раз, что приводит к *снижению артериального давления в легких и давления в правом желудочке и правом предсердии*.

Закрытие овального окна. Низкое давление в правом предсердии и высокое давление в левом предсердии, возникшие вторично в ответ на измене-

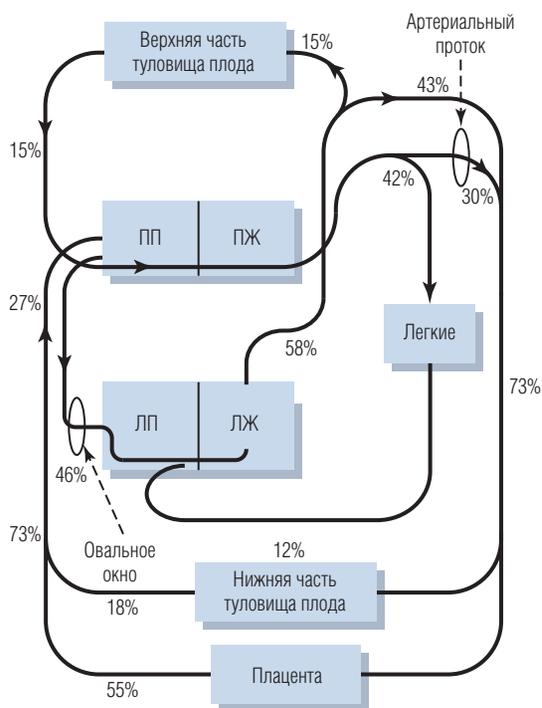


Рис. 84–5

Распределение кровотока в различных отделах системы кровообращения плода. Представлен сердечный выброс (%) из каждого отдела сердца плода, проходящий через различные части его тела. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие

ние легочного и системного сосудистого сопротивления после рождения, являются причиной того, что кровь пытается вернуться назад через овальное окно, т.е. из левого предсердия в правое (в обратном направлении относительно направления движения крови во внутриутробном периоде). Вследствие этого маленький клапан, расположенный на левой стороне межпредсердной перегородки над овальным окном, закрывается, препятствуя кровотоку через овальное окно. У 60–70% детей после рождения в течение нескольких месяцев (а иногда и лет) клапан плотно прирастает к овальному окну, образуя перегородку. Даже если перегородка не образуется (это состояние называют *открытым овальным окном*, или *незаращением овального окна*), клапан все равно закрыт в силу разности давлений между правым и левым предсердиями (в норме в течение всей жизни давление в левом предсердии остается на 2–4 мм рт. ст. выше, чем в правом), что не позволяет крови перемещаться из левого предсердия в правое.

Закрытие артериального протока. Артериальный проток также закрывается, но по другой причине. Взросшее системное сосудистое сопротивление является причиной *повышения давления в аорте*, в то время как уменьшение легочного сосудистого сопротивления снижает артериальное давление в легочной артерии. В результате этого после рождения кровь начинает двигаться

обратно из аорты в легочную артерию через артериальный проток, т.е. в направлении, противоположном тому, каким оно было до рождения. Однако через несколько часов после рождения мышечная стенка артериального протока заметно сокращается. В течение 1–8 сут сокращение стенки служит достаточным препятствием кровотоку. Этот процесс называют *функциональным закрытием артериального протока*. Затем в течение 1–4 мес артериальный проток в норме *закрывается анатомически* благодаря разрастанию фиброзной ткани в просвете артериального протока. Закрытие артериального протока связывают с повышением оксигенации крови, протекающей через проток, а также с утратой влияния *простагландина E₂*, расслабляющего сосуды. Во внутриутробном периоде парциальное давление кислорода в крови артериального протока составляет 15–20 мм рт. ст., однако после рождения повышается до 100 мм рт. ст. в течение нескольких часов. Более того, во многих экспериментах показано, что степень сокращения гладкой мышцы стенки протока тесно связана с представленностью в нем кислорода.

У одного из нескольких тысяч новорожденных стенка протока не сокращается, в результате артериальный проток остается открытым. Такое состояние называют *открытым артериальным протоком* (или *незаращением артериального протока*). Последствия такого состояния рассмотрены в *главе 23*. Невозможность закрытия артериального протока связана, вероятно, с чрезмерным его расслаблением, обусловленным влиянием простагландинов (особенно простагландина E₂), которые присутствуют в стенке артериального протока. Введение *индометацина*, блокирующего синтез простагландинов, часто помогает закрытию артериального протока.

Закрытие венозного протока. Во внутриутробном периоде кровь, оттекающая от брюшной полости плода, смешивается с кровью из пупочной вены. Затем кровь транспортируется через *венозный проток* в полую вену, впадая ниже сердца, но выше печени, таким образом минуя печень. Сразу после рождения кровотоки по пупочной вене прекращаются, но больший объем крови, протекающей по сосудам портальной системы, все еще следует через венозный проток, и только небольшое количество крови идет через синусы печени. Однако через 1–3 час после рождения мышечная стенка венозного протока сильно сокращается, и кровоток по этому участку прекращается. Вследствие этого давление в воротной вене начинает возрастать от значений, близких к нулю, до 6–10 мм рт. ст., что оказывается достаточным для обеспечения движения крови из воротной вены через синусы печени. Венозный проток редко остается открытым, однако о причинах его закрытия мы знаем недостаточно.

Питание новорожденного

До рождения плод получает почти всю необходимую энергию благодаря метаболизму глюкозы, которую он забирает из крови матери. Количество глюкозы, запасенной плодом в виде

гликогена в печени и мышцах, достаточно для обеспечения энергетических потребностей организма новорожденного всего на несколько часов после рождения. Печень плода к моменту рождения функционально еще недостаточно развита, что препятствует глюконеогенезу, поэтому концентрация глюкозы в крови новорожденного в первый день жизни быстро снижается до очень низкого уровня (около 30–40 мг/дл плазмы), что составляет менее 50% концентрации глюкозы в норме. К счастью, существует механизм, позволяющий новорожденному использовать депонированные жиры и белки для обеспечения метаболических потребностей до тех пор, пока через 2–3 сут у матери не появится грудное молоко.

Довольно часто возникают проблемы, связанные с получением достаточного количества жидкости новорожденными в связи с тем, что у них скорость обмена жидкости в 7 раз выше, чем у взрослых, а грудное молоко появляется у матери только через несколько дней. Обычно масса тела новорожденных снижается на 5–10%, а иногда даже на 20% в первые 2–3 сут внеутробной жизни. Большая часть потерянной массы тела приходится на долю воды, меньшая — на долю других веществ организма.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Важной особенностью неонатального периода является нестабильность гормональных и рефлекторных регуляторных систем. Это отчасти связано с незрелостью некоторых органов, а отчасти с тем, что сами регуляторные системы не успели приспособиться к новым условиям существования организма.

Дыхательная система

В норме частота дыхания новорожденного приближается к 40 в минуту, а дыхательный объем каждого вдоха равен в среднем 16 мл. Такая величина дыхательного объема делает объем дыхания близким к 640 мл/мин, что по отношению к массе тела почти в 2 раза превышает этот показатель у взрослых. *Функциональная остаточная емкость легких новорожденных составляет лишь 50% функциональной остаточной емкости легких взрослых в пересчете на единицу массы тела.* Такая разница объясняет очень большие колебания газового состава крови новорожденных в зависимости от фазы дыхания на фоне снижения частоты дыхания, т.к. именно функциональная остаточная емкость сглаживает изменения газового состава крови.

Гемодинамика

Объем крови. Объем крови новорожденного сразу после рождения приближается к 300 мл, но если в течение нескольких минут после рождения он сохранял связь с плацентой или кровь из пережимаемой пуповины была отжата в сосуды новорожденного, в кровеносную систему ребенка может попасть еще дополнительно около 75 мл крови, делая общий объем крови равным 375 мл.

Затем в последующие несколько часов вода из сосудов перейдет в интерстициальное пространство, что увеличит показатели гематокрита, но вернет объем крови к исходным величинам, приближенным к 300 мл. Некоторые педиатры считают, что увеличение объема крови вследствие отжатия крови из пуповины может стать причиной небольшого отека легких с формированием признаков дыхательной недостаточности, но увеличение количества эритроцитов является чрезвычайно ценным для новорожденного.

Сердечный выброс. Сердечный выброс новорожденного приближается к 500 мл/мин, что в 2 раза превосходит таковой у взрослых в пересчете на единицу массы тела. Есть клинические наблюдения, когда очень низкий сердечный выброс у новорожденных был обусловлен кровопотерей через плаценту во время родов.

Артериальное давление. Артериальное давление в первый день жизни новорожденного: систолическое — 70 мм рт. ст., диастолическое — 50 мм рт. ст. На протяжении последующих нескольких месяцев жизни артериальное давление приближается к 90/60 мм рт. ст., затем темпы прироста артериального давления снижаются. В подростковом периоде артериальное давление приблизится к значениям взрослых — 115/70 мм рт. ст.

Показатели крови. Количество эритроцитов составляет около 4 млн в 1 мм³. Если после рождения кровь из пуповины отжимают в кровоток новорожденного, это добавляет еще 0,5–0,75 млн эритроцитов в первые часы его жизни, и количество эритроцитов составляет 4,75 млн в 1 мм³ (рис. 84–6). Дополнительно к этому в первые несколько недель жизни у новорожденного образуются новые эритроциты, правда, в очень небольшом количестве, возможно, в связи с тем, что уменьшается стимулирующее влияние гипоксии на гемопоэз, оказывавшее существенное воздействие на эти процессы во внутриутробном периоде.

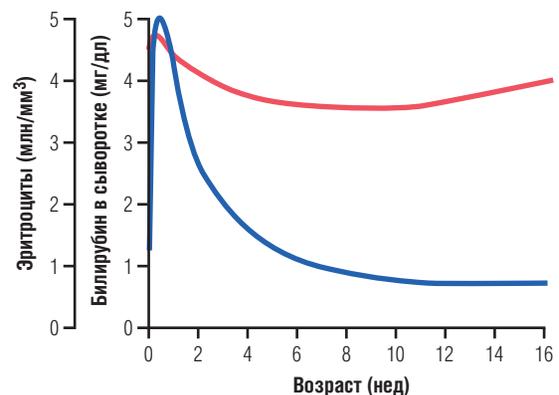


Рис. 84–6

Изменения количества эритроцитов (красная кривая) и концентрации билирубина в сыворотке крови (синяя кривая) в первые 16 нед жизни. Показана физиологическая анемия в возрасте 6–12 нед и физиологическая гипербилирубинемия в первые 2 нед жизни

В итоге количество эритроцитов в крови ребенка снижается до менее 4 млн в 1 мм³ к 6–8-й нед жизни. Начиная с этого возраста активность ребенка становится достаточным стимулом для возвращения количества эритроцитов к норме на 2–3-й мес жизни. Сразу после рождения количество лейкоцитов составляет около 45 000 в 1 мм³, что почти в 5 раз больше, чем у взрослых.

Желтуха новорожденных. Билирубин, который образуется у плода, может проходить через плаценту в кровотоки беременной женщины и экскретироваться ее печенью, однако сразу после рождения органом, освобождающим от билирубина, становится собственная печень ребенка, которая в первые недели жизни еще функционально несовершенна и не способна связывать с глюкуроновой кислотой достаточное количество билирубина, чтобы вывести его с желчью. В результате содержание билирубина в плазме крови начинает повышаться от нормального уровня, составляющего чуть менее 1 мг/дл, до почти 5 мг/дл в первые 3-е сут жизни, а затем градуально снижается до нормы по мере функционального становления печени. Этот эффект, названный *физиологической гипербилирубинемией* (см. рис. 84–6), проявляется легкой желтушностью (желтым цветом кожи и особенно склер глаз) в течение 1–2 нед.

Однако причиной выраженной желтушности новорожденных может быть гораздо более серьезное нарушение, называемое *эритробластозом плода* (см. главы 33, 36), в связи с несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору. *Эритробластоз плода* возникает, когда плод наследует от отца резус-положительные эритроциты, а мать оказывается резус-отрицательной. Организм беременной женщины формирует иммунный ответ на резус-положительные эритроциты в крови плода. Продуцируемые организмом матери антитела разрушают эритроциты плода, при этом высвобождается чрезвычайно большое количество билирубина в кровь плода. Вследствие резкого уменьшения количества эритроцитов у плода он может погибнуть. Ранее, когда не было современного уровня акушерской помощи, эритробластоз плода умеренной и тяжелой степени регистрировали приблизительно у 1 новорожденного на 50–100 детей.

Водный баланс, кислотно-щелочное равновесие и функции почек

Скорость поступления и выведения воды у новорожденных в пересчете на единицу массы тела в 7 раз выше, чем у взрослых, поэтому даже небольшое нарушение поступления или выведения воды могут привести к тяжелым последствиям.

Интенсивность метаболических процессов у новорожденных в пересчете на единицу массы тела почти в 2 раза выше, чем у взрослых, что обуславливает устойчивую тенденцию к ацидозу. Функциональное развитие почек остается недостаточным приблизительно до конца 1-го месяца жизни. По этой причине способность почек новорожденного концентрировать мочу снижена, и осмолярность образующейся мочи всего в 1,5 раза выше осмолярности плазмы, вместо нормально-

го для взрослых превышения в 3–4 раза. В связи с незрелостью почек и значительно более высокой скоростью кругооборота жидкости у новорожденных, а также большой скоростью образования кислых продуктов становится очевидным, что наиболее существенными проблемами неонатального периода жизни являются ацидоз, дегидратация и более редко — гипергидратация тканей.

Функции печени

В течение *первых нескольких дней жизни* функции печени новорожденного остаются еще значительно сниженными, что приводит к следующим последствиям.

1. Печень плохо связывает образующийся билирубин с глюкуроновой кислотой, что приводит к недостаточной экскреции билирубина с желчью.
2. Печень новорожденного образует белки плазмы крови в недостаточном количестве, поэтому их концентрация остается сниженной на 15–20% по сравнению с таковой у детей более старшего возраста. В некоторых случаях концентрация белков плазмы крови снижается столь значительно, что это ведет к развитию гипопропротеинемических отеков.
3. В печени новорожденного отмечается недостаточный глюконеогенез. В результате уровень глюкозы в крови ребенка натошак снижается до 30–40 мг/дл (около 40% нормы), и организм новорожденного начинает обеспечивать свои потребности в энергии главным образом за счет запасов жиров, пока не начнется достаточное поступление глюкозы с пищей.
4. В печени новорожденного обычно образуется очень мало факторов, необходимых для обеспечения нормальной гемокоагуляции.

Пищеварение, всасывание, обмен веществ и энергии

Способность организма новорожденного ребенка к пищеварению, всасыванию и обмену питательных веществ в основном не отличается от таковой у детей более старшего возраста, за исключением трех следующих моментов.

1. *Секреция амилазы поджелудочной железой новорожденного недостаточна*, поэтому использование крахмала у него снижено.
2. *Снижено всасывание жиров из желудочно-кишечного тракта*, поэтому молоко с высоким содержанием жира, например коровье, часто не усваивается должным образом.
3. *Концентрация глюкозы в крови нестабильная и низкая*, т.к. функции печени на протяжении первых недель жизни остаются еще несовершенными.

Организму новорожденного присуща повышенная способность к синтезу и запасанию белка. При должном питании около 90% поступающих аминокислот используется для синтеза белка тела. Этот показатель намного выше, чем у взрослых.

Повышенный основной обмен и сниженная способность терморегуляции. В норме интенсивность мета-

болических процессов в пересчете на единицу массы тела у новорожденных в 2 раза выше, чем у взрослых, что сочетается с вдвое большим сердечным выбросом и с вдвое большим минутным объемом дыхания также в пересчете на единицу массы тела новорожденного.

Вследствие большей площади поверхности, приходящейся на единицу массы тела, теплоотдача характеризуется высоким уровнем. В результате температура тела новорожденных, особенно недоношенных, снижается с чрезвычайной легкостью. На **рис. 84–7** показано, что температура тела даже у здорового доношенного новорожденного часто снижается на несколько градусов в первые часы после рождения, но возвращается к норме в течение 7–10 час. Механизмы терморегуляции в первые дни жизни остаются недостаточными, что вызывает значительные колебания температуры тела (см. **рис. 84–7**).

Потребность в питательных веществах в первые недели жизни. К моменту рождения плод получает полный набор питательных веществ при условии нормального рациона беременной женщины. Более того, функция желудочно-кишечного тракта более чем достаточна для переваривания и усвоения питательных веществ, которые необходимы новорожденному. Однако в раннем периоде вскармливания новорожденных существуют три специфические проблемы.

Потребности в кальции и витамине D. Новорожденные пребывают на стадии быстрой оссификации костей к моменту рождения, поэтому им необходимо обеспечить достаточное количество кальция на всем протяжении периода раннего детства. В случае нормального грудного вскармливания поступление кальция обеспечивается в достаточных количествах. Всасывание кальция в кишечнике при отсутствии витамина D осуществляется плохо, поэтому у новорожденных с дефицитом витамина D может развиваться тяжелый рахит уже в течение первых недель жизни. Это особен-



Рис. 84–7

Снижение температуры тела здорового доношенного новорожденного сразу после рождения и нестабильность температуры тела в течение первых дней жизни

но справедливо в отношении недоношенных детей, поскольку их желудочно-кишечный тракт обеспечивает абсорбцию кальция менее эффективно, чем доношенных.

Потребность в железе. Если в рационе беременной женщины железо присутствует в достаточном количестве, в печени новорожденных обычно запасается достаточное количество железа для того, чтобы на протяжении 4–6 мес после рождения обеспечить нормальное образование ферментных элементов крови. В случае дефицита железа в рационе беременной женщины у ребенка к 3-му мес жизни может развиваться тяжелая железодефицитная анемия. Ее возможно предупредить, вводя на ранних сроках в рацион ребенка яичный желток, содержащий достаточно большое количество железа, или давая железо в какой-либо другой форме, желательнее между 2-м и 3-м мес жизни.

Дефицит витамина С у новорожденных. Витамин С не запасается в достаточном количестве в тканях плода, но этот витамин необходим для образования хрящей, костей и межклеточных структур у новорожденного. Однако поступление достаточного количества витамина С возможно только с грудным молоком при условии, что у матери нет серьезного дефицита витамина С. Коровье молоко содержит только 25% количества витамина С, присутствующего в грудном молоке. В ряде случаев детям с дефицитом витамина С рекомендуют апельсиновый сок и другие источники этого витамина.

Иммунитет

Врожденный иммунитет новорожденного в существенной степени обусловлен получением им готовых антител из организма матери, поскольку многие антитела белковой природы могут проходить через плаценту к плоду. Организм новорожденного не способен образовывать антитела в достаточном количестве. В связи с этим к концу 1-го мес жизни ребенка количество γ -глобулинов в его крови, являющихся антителами, снижается, составляя лишь 50% исходного уровня, что, соответственно, приводит к снижению иммунитета. Впоследствии иммунная система ребенка начинает образовывать антитела, и концентрация γ -глобулинов, как правило, возвращается к норме в возрасте 12–20 мес.

Несмотря на снижение количества γ -глобулинов в крови вскоре после рождения, антитела, полученные во внутриутробном периоде, защищают грудного ребенка в течение приблизительно 6 мес от большинства детских инфекционных заболеваний, в т.ч. дифтерии, кори, полиомиелита, поэтому нет необходимости вакцинировать детей от этих болезней до 6 мес. Напротив, врожденный иммунитет к коклюшу очень слабый, в связи с чем необходимо сделать прививку от коклюша в первые месяцы жизни¹.

Аллергия. У новорожденных редко наблюдаются аллергические состояния. Однако через не-

¹ В РФ существует свой календарь прививок детей.

сколько месяцев, когда иммунная система ребенка активируется и его организм способен продуцировать антитела, возможно развитие резко выраженных аллергических состояний в виде экземы, нарушений функции желудочно-кишечного тракта и даже анафилаксии. По мере роста ребенка и развития его иммунной системы эти аллергические проявления, как правило, исчезают. О регуляции функций иммунной системы и об аллергии было рассказано в [главе 35](#).

Эндокринные проблемы

Обычно эндокринная система плода достаточно развита к моменту родов, и у новорожденных редко выявляют какие-либо эндокринные нарушения. Однако изучение эндокринной системы в неонатальном периоде важно в следующих случаях.

1. Если беременная плодом женского пола женщина получала терапию андрогенными препаратами либо у беременной женщины развивается андрогенсекретирующая опухоль, то девочка родится с высокой степенью маскулинизации ее половых органов. Такое состояние называют *гермафродитизмом*.
2. Под влиянием половых гормонов, которые секретируют плацента и железы беременной женщины, у новорожденного в первые дни жизни отмечаются выделения из молочных желез. Иногда молочные железы новорожденного воспаляются, и может развиться мастит.
3. У детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом, не получавшими терапию, может быть значительная гипертрофия и гиперфункция островков Лангерганса поджелудочной железы. Вследствие этого концентрация глюкозы в крови новорожденных может резко снижаться до значений меньше 20 мг/дл сразу после рождения. К счастью, у новорожденных инсулиновый шок или кома из-за низкого уровня глюкозы в крови развивается редко в отличие от взрослых. Сахарный диабет II типа связан с резистентностью к метаболическим эффектам инсулина и компенсаторным увеличением инсулина в плазме крови. Сахарный диабет II типа у беременной женщины в большинстве случаев приводит к рождению очень крупного ребенка. Предполагают, что высокий уровень инсулина в крови стимулирует фактор роста у плода и вызывает усиленный его рост. Увеличенное поступление глюкозы и других питательных веществ к плоду также могут обеспечить ускоренные темпы прироста массы плода, однако прибавка в большинстве случаев обусловлена депонированием жира. Обычно длина тела не слишком отличается от нормальной, но размеры некоторых органов могут заметно увеличиваться (*органомегалия*). Если у беременной сахарный диабет I типа (вызванный отсутствием продукции инсулина) и терапию она не получала, возможна задержка роста и развития тканей плода вследствие нарушений метаболизма у беременной. Отмечается высокая частота внутриутробной гибели плода, а

в случае доношенной беременности — высокая смертность ребенка во время родов. Около 70% новорожденных умирают от *респираторного дистресс-синдрома* (см. ранее).

4. Иногда у новорожденных отмечают состояние врожденной недостаточности коры надпочечников, обусловленной либо *отсутствием закладки коры надпочечников*, либо *истощением коры надпочечников* в результате повреждающего действия чрезмерной стимуляции их функций.
5. Если у беременной есть гиперфункция щитовидной железы или ее лечили большими дозами тиреоидных гормонов, у новорожденных может отмечаться временная гипофункция щитовидной железы. Напротив, в случае удаления щитовидной железы у женщины до наступления беременности передняя доля ее гипофиза секретирует огромное количество тиреотропного гормона во время беременности, в результате к моменту рождения у плода может развиваться транзиторный гипертиреоз.
6. У плода на фоне отсутствия продукции щитовидной железы замедляется рост костей и впоследствии отмечается задержка умственного развития. Данное состояние, названное *кретинизмом* (или *врожденным гипотиреозом*), обсуждалось в [главе 77](#).

ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Все отмеченные трудности периода новорожденности у недоношенных детей усугубляются из-за: (1) незрелости некоторых органов и систем; (2) нестабильности регуляторных систем гомеостаза. Вследствие этого дети, рожденные за 3 мес до нормального срока родов, выживают редко.

Признаки незрелости органов и систем

Почти все органы и системы у недоношенных детей отличаются незрелостью, но особое внимание следует уделить некоторым из них, чтобы спасти жизнь недоношенному ребенку.

Дыхательная система. Самые выраженные признаки незрелости у недоношенных детей обнаруживает дыхательная система. Жизненная емкость легких и функциональная остаточная емкость легких очень малы по сравнению с этими показателями у доношенных детей, продукция сурфактанта снижена либо отсутствует. Вследствие этого одной из наиболее частых причин смерти недоношенных новорожденных является *респираторный дистресс-синдром*. В связи со снижением функциональной остаточной емкости дыхания у таких детей носит периодический характер (дыхание Чейн–Стокса).

Функции желудочно-кишечного тракта. У недоношенных детей также есть проблемы с глотанием и всасыванием пищи. Если новорожденный родился раньше срока на 2 мес и более, функции расщепления и всасывания пищи оказываются недостаточными. Всасывание жиров у недоношенных особенно затруднено, поэтому их следует переводить на обезжиренные варианты пи-

тания. Обычно у недоношенных резко снижена абсорбция кальция, последствием бывает раннее развитие тяжелого рахита, поэтому особое внимание следует обратить на обеспечение достаточного поступления кальция и витамина D.

Функции других органов. К числу прочих органов и систем, незрелость которых сопряжена с максимальными трудностями в неонатальный период у недоношенных детей, следует отнести: (1) печень, незрелость которой в этот период сопровождается снижением интенсивности метаболизма целого ряда веществ и тенденцией к кровотечениям в связи с низким уровнем факторов свертывания крови; (2) почки, незрелость которых снижает их способность освобождать организм младенца от избытка кислых продуктов, формируя предрасположенность к развитию ацидоза; кроме того, незрелые почки не справляются с поддержанием водного баланса; (3) несовершенство гемопоэтических механизмов в связи с незрелостью костного мозга, что является причиной развития у недоношенных детей анемии; (4) снижение продукции γ -глобулинов лимфоидной системой, что приводит к снижению иммунитета и подверженности тяжелым инфекционным заболеваниям.

Нестабильность регуляторных систем гомеостаза

Незрелость многих органов и систем у недоношенных новорожденных создает у них высокую степень нестабильности гомеостатических механизмов. У таких детей возможны большие колебания кислотно-щелочного равновесия, особенно в случае нарушения режима кормлений. При низкой концентрации белков плазмы, обусловленной функциональной незрелостью печени, возможно развитие *гипопротеинемических отеков*. В связи с неспособностью организма поддерживать адекватную концентрацию ионов кальция (Ca^{2+}) в крови может развиваться *тетания* как следствие гипокальциемии. Концентрация глюкозы в крови может варьировать от 20 мг/дл до 100 мг/дл и более, что зависит от регулярности кормлений. Неудивительно, что в связи с чрезвычайной вариабельностью основных параметров гомеостаза именно среди глубоко недоношенных детей, родившихся на 3 мес и более раньше срока, отмечаются высокие показатели смертности.

Нестабильность температуры тела. Одной из тяжелых проблем выхаживания недоношенных детей является их неспособность поддерживать постоянную температуру тела. Температура таких детей напрямую зависит от температуры окружающей среды. В условиях нормальной комнатной температуры температура тела недоношенного новорожденного может быть ниже $35,5^{\circ}\text{C}$ и даже доходить до 27°C . Статистические данные свидетельствуют о том, что снижение у новорожденного температуры тела до $35,5^{\circ}\text{C}$ часто приводит к летальному исходу. Вследствие этого становится понятным обязательное использование специальных инкубаторов для выхаживания недоношенных детей.

Опасность развития слепоты у новорожденного после чрезмерной оксигенотерапии

В связи с частым развитием у недоношенных детей респираторного дистресс-синдрома в лечении используют оксигенотерапию, особенно при глубокой недоношенности. Однако в случае избыточного количества кислорода может прекратиться рост сосудов в сетчатке. Когда оксигенотерапию прекращают, сосуды пытаются наверстать упущенное и растут с огромной скоростью, прорастая в стекловидное тело, в результате блокируется прохождение света через зрачок. Очень быстро кровеносные сосуды замещаются соединительной тканью, заполняющей все пространство, где должно в норме присутствовать стекловидное тело. Это состояние, которое называют *ретролентальной фиброплазией*, приводит к необратимой слепоте. В связи с этим следует исключить применение газовых смесей с высоким содержанием кислорода в терапии неотложных состояний недоношенных детей.

Физиологические исследования показали, что для купирования дыхательной недостаточности недоношенных новорожденных достаточно применять газовые смеси, содержащие 40% кислорода, однако некоторые физиологи, изучающие физиологию детского возраста, утверждают, что безопасной является только газовая смесь с концентрацией кислорода, соответствующей представленности в воздухе.

РОСТ И РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Большинство функциональных проблем в неонатальном периоде обусловлены особенностями метаболических потребностей в связи с ростом. На **рис. 84–8** приведены показатели роста мальчиков и девочек от момента рождения до достижения ими 20-летнего возраста. Отметим параллельный ход этих кривых от момента рождения до конца первого десятилетия жизни. Между 11 и 13 годами увеличивается продукция эстрогенов в женском организме, что вызывает быстрый рост в высоту, однако в то же время приводит к закрытию зон роста костей, и приблизительно между 14 и 16 годами рост девочек в высоту прекращается. Напротив, у мальчиков период бурного роста приходится на более поздний период (13–17 лет) вследствие особенностей влияния тестостерона на развитие мужского организма. В связи с более поздним закрытием зон роста костей у мальчиков рост их в высоту продолжается дольше, поэтому в итоге средний рост мужчины оказывается больше, чем средний рост женщины.

Становление поведения

Формирование поведенческих реакций опосредовано созреванием нервной системы. Очень трудно дифференцировать созревание нервной системы, связанное с развитием анатомических структур, от созревания, обусловленного социализацией и обучением. Анатомические исследования показывают, что миелинизация основных

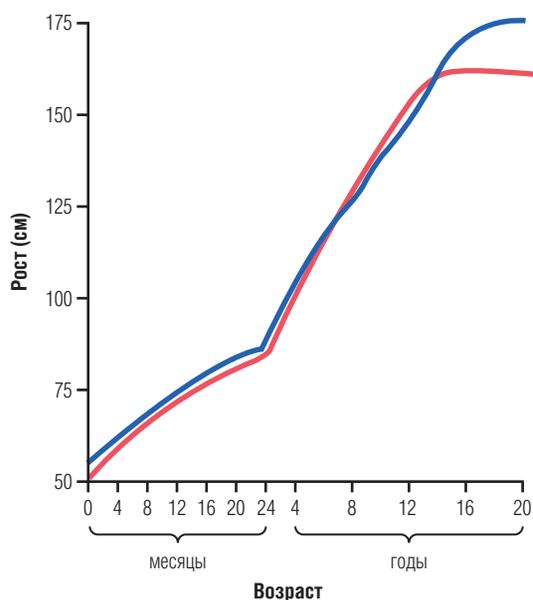


Рис. 84–8

Приблизительный рост мальчиков (синяя кривая) и девочек (красная кривая) от рождения до достижения 20 лет

проводящих путей в центральной нервной системе продолжается на протяжении первых лет жизни, т.е. к моменту рождения нервная система ребенка остается функционально несформированной. Особенно это касается коры и ее основ-



Рис. 84–9

Поведенческое развитие детей на протяжении первого года жизни

ных функций, например зрения, для окончательного становления которого понадобится еще несколько месяцев после рождения.

К моменту рождения масса головного мозга плода составляет только 26% массы головного мозга взрослого человека и 55% массы головного мозга годовалого ребенка, но уже к концу второго года жизни масса головного мозга вполне сопоставима с массой головного мозга взрослого. Это связано с закрытием родничков и швов черепа, которые давали возможность роста тканям мозга, что дополнительно увеличило его размеры на 20%. На рис. 84–9 приведена схема сроков становления некоторых поведенческих реакций у ребенка первого года жизни. Сопоставляя эту схему с реальным развитием ребенка, оценивают его умственное и поведенческое развитие.

Литература

- Brew N, Walker D, Wong FY. Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 306:R773, 2014.
- Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol* 36:92, 2012.
- Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* 221:R87, 2014.
- Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda)* 21:29, 2006.
- Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev* 90:1291, 2010.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359:61, 2008.
- Grijalva J, Vakili K. Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr Surg* 22:185, 2013.
- Hilaire G, Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Hines MH. Neonatal cardiovascular physiology. *Semin Pediatr Surg* 22:174, 2013.
- Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci* 2:475, 2001.
- Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 132:741, 2013.
- Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 382:273, 2013.
- Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 362:529, 2010.
- Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.
- Palinski W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. *Circulation* 129:2066, 2014.
- Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 17:126, 2012.
- Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, et al. Neurobiology of premature brain injury. *Nat Neurosci* 17:341, 2014.
- Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL. Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16:298, 2013.
- Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg* 22:195, 2013.



XV

ЧАСТЬ

Спортивная физиология

85 Спортивная физиология



Спортивная физиология

Среди действующих на организм нагрузок немало найдется таких, которые по степени напряжения приближаются к чрезмерному напряжению, обусловленному тяжелой физической нагрузкой. По сути, физические нагрузки высших степеней были бы фатальными, даже если они продолжались бы в течение короткого периода.

Спортивная физиология в основном изучает предельные нагрузки, которым могут подвергаться некоторые процессы в организме. Например, при предельно высокой температуре, совместимой с жизнью, интенсивность метаболизма у человека возрастает примерно на 100%, а во время марафонского бега может превысить нормальный уровень на 2000%.

СПОРТСМЕНЫ: ЖЕНЩИНЫ И МУЖЧИНЫ

В этой главе большинство количественных данных относится к молодым спортсменам (мужчинам), поскольку максимально полные измерения проведены только у них. Однако измерения у спортсменок свидетельствуют, что к ним приложимы практически те же основные физиологические принципы, за исключением количественных различий, связанных с разными размерами и составом тела, а также с присутствием или отсутствием мужского полового гормона тестостерона.

В целом большинство количественных значений для женщин (например, сила мышечного сокращения, легочная вентиляция и сердечный выброс, величина которых зависит в основном от мышечной массы) составляет примерно 65–75% значений, регистрируемых у мужчин (хотя есть исключения из этого правила). При пересчете силы на 1 см² поперечного сечения мышца женщины может достигать практически такой же максимальной силы мышечного сокращения, как и мышца мужчины, — между 3 и 4 кг/см². Следовательно, различие в общей работоспособности мышц связано главным образом с более вы-

соким процентом мышечной массы у мужчин, что отчасти объясняется эндокринными различиями, которые мы обсудим далее.

Сравнение работоспособности спортсменок и спортсменов иллюстрируется относительными скоростями во время марафонского бега. Скорость лучшей по результатам женщины на 11% меньше скорости самого быстрого мужчины. Однако иногда женщины ставят рекорды, превышающие мужские показатели, например при заплыве через Ла-Манш, когда наличие дополнительного жира, по-видимому, дает преимущество в отношении тепловой изоляции, плавучести и добавочного запаса энергии.

Тестостерон, секретируемый яичками, оказывает мощный *анаболический эффект*, способствующий значительному увеличению синтеза белка в теле повсюду, но особенно в мышцах. Мужчина, даже мало связанный со спортом, но с нормальным количеством тестостерона, имеет мышечную массу на 40% больше, чем женщина.

Женские половые гормоны *эстрогены*, вероятно, также ответственны за некоторое различие в производительности женщин и мужчин, хотя не в такой степени, как тестостерон. Известно, что эстрогены увеличивают отложение жира у женщин, особенно в молочных железах, на бедрах и в подкожной ткани. По этой причине примерно 27% состава тела женщины (не спортсменки) приходится на жир, а у мужчин, не связанных со спортом, тело содержит примерно 15% жира. Повышенное содержание жира ухудшает спортивные показатели женщины, зависящие от скорости или соотношения общей силы мышечного сокращения и массы тела.

МЫШЦЫ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Сила, мощность и выносливость мышц

Главным фактором успеха в спорте является работоспособность мышц, а именно сила, которую они могут при необходимости развить, максимальная мощность при выполнении работы и

возможная длительность поддержания активности мышц.

Сила мышечного сокращения определяется в основном размером мышцы с *максимумом силы мышечного сокращения в диапазоне 3–4 кг на 1 см²* площади поперечного сечения мышцы. Таким образом, у мужчины с высокой концентрацией тестостерона или с увеличенной мышечной массой, которую он приобрел благодаря физическим тренировкам, сила мышечного сокращения увеличена. Чтобы получить представление о силе мышечного сокращения, рассмотрим следующий пример.

У тяжелоатлета мирового класса четырехглавая мышца бедра может иметь площадь поперечного сечения до 150 см². В переводе на максимальную силу мышечного сокращения это составляет 525 кг, причем вся сила действует на сухожилие надколенника. Следовательно, возможен разрыв этого сухожилия или даже отрыв его от места прикрепления к большой берцовой кости ниже колена. Кроме того, когда такая сила развивается в сухожилиях, вращающих сустав, аналогичная сила действует на поверхность сустава и иногда на связки, раскручивающие суставы, приводя к таким нарушениям, как смещение хрящей, компрессионные переломы в области сустава и разрыв связок.

Удерживающая сила мышц примерно на 40% выше силы мышечного сокращения. Это значит, что для растяжения уже сокращающейся мышцы (как это происходит, например, при приземлении после прыжка) нужна сила, величина которой на 40% превышает развиваемую силу укорочения. Следовательно, рассчитанная ранее сила 525 кг, действующая на сухожилие надколенника во время сокращения мышцы, становится равной 735 кг во время удерживающих сокращений. Это создает дополнительные проблемы для сухожилий, суставов и связок и может привести к разрывам внутри мышцы. Действительно, сильное растяжение максимально сокращенной мышцы — самый верный способ вызвать сильнейшую мышечную боль.

Механическая работа, выполняемая мышцей, равна произведению развиваемой ею силы и расстояния, на протяжении которого она действует. *Мощность* мышечного сокращения отличается от силы мышечного сокращения, поскольку мощность является мерой работы, выполняемой в единицу времени. Следовательно, мощность мышечного сокращения определяется не только силой мышечного сокращения, но также *расстоянием сокращения и количеством сокращений в минуту*.

Мощность мышечного сокращения, как правило, измеряют в *килограммометрах (кгм) в минуту*. Например, о мышце, которая может поднимать вес, равный 1 кг, на высоту 1 м или сдвигать некий объект в сторону с силой 1 кг на расстояние 1 м за 1 мин, говорят, что мощность мышцы равна 1 кгм/мин. Максимальная мощность, развиваемая всеми мышцами очень тренированного спортсмена при условии их совместной работы, примерно следующая.

	кгм/мин
Первые 8–10 сек	7000
Следующая 1 мин	4000
Следующие 30 мин	1700

Таким образом, ясно, что человек может развивать чрезвычайную мощность в течение коротких периодов времени, например во время забега на 100 м, который полностью завершается в течение 10 сек, тогда как для долговременных нагрузок, требующих выносливости, выходная мощность мышц составляет лишь 25% первоначальной мощности. Это не означает, что спортивные возможности человека в 4 раза больше в период первичного всплеска по сравнению с возможностями в следующие 30 мин, поскольку *эффективность* при переводе мощности мышц на производительность спортсмена часто гораздо меньше во время быстрой активности, чем во время длительной, однако менее быстрой активности.

Так, скорость бега на 100 м лишь в 1,75 раза выше скорости 30-минутного бега, несмотря на четырехкратную разницу допустимой мощности мышц при кратковременном беге по сравнению с длительным.

Другим показателем мышечной деятельности является *выносливость*. Она в большой степени зависит от снабжения мышцы питательными веществами, особенно от запасов гликогена в мышцах перед сократительной активностью. Человек, находящийся на диете с высоким содержанием углеводов, накапливает в мышцах гораздо больше гликогена, чем человек на смешанной либо богатой жирами диете. Следовательно, высокое содержание углеводов в диете значительно увеличивает выносливость. Когда спортсмены бегут марафонскую дистанцию, их выносливость (измеряемая временем, в течение которого они могут бежать до полного истощения) приблизительно следующая.

	минуты
Диета с высоким содержанием углеводов	240
Смешанная диета	120
Диета с высоким содержанием жиров	85

Эти различия объясняются тем, что в мышцах до начала бега было накоплено разное количество гликогена.

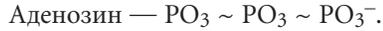
	г/кг мышцы
Диета с высоким содержанием углеводов	40
Смешанная диета	20
Диета с высоким содержанием жиров	6

Метаболические системы мышц

В мышцах присутствуют те же метаболические системы, что и в других частях тела (см. главы 68–74). Однако для понимания пределов физической активности чрезвычайно важны количе-

ственные показатели активности трех метаболических систем: (1) *фосфагенной системы*; (2) *системы гликоген — молочная кислота*; (3) *аэробной системы*.

Непосредственным источником энергии для мышечного сокращения является *аденозинтрифосфат* (АТФ), формула которого выглядит следующим образом:



Связи, прикрепляющие две последние фосфатные группы к молекуле и обозначенные символом \sim , являются *высокоэнергетическими фосфатными связями*. Каждая из этих связей хранит 7300 калорий энергии на 1 моль в стандартных условиях, в физиологических условиях этот показатель немного больше (см. главу 68).

Следовательно, при удалении одной фосфатной группы, когда АТФ превращается в *аденозиндифосфат* (АДФ), выделяется 7300 калорий, а при удалении второй фосфатной группы, когда АДФ превращается в *аденозинмонофосфат* (АМФ), становятся доступными еще 7300 калорий.

Количества АТФ в мышцах даже у хорошо тренированного спортсмена достаточно для поддержания максимальной мощности мышц лишь в течение примерно 3 сек, что может обеспечить энергией только половину забега на 50 м. Следовательно, важно постоянное образование АТФ даже при выполнении кратковременных спортивных нагрузок. На **рис. 85–1** показана общая метаболическая система, в которой в процессе разрушения АТФ до АДФ, затем АДФ — до АМФ выделяется энергия для мышечного сокращения. Слева на рисунке показаны три метаболические системы, обеспечивающие постоянное снабжение мышечных волокон АТФ.

Фосфагенная система. Фосфагенная система включает клеточные запасы АТФ и фосфокреатина. Фосфокреатин представляет собой химическое соединение с высокоэнергетической фосфатной связью, формула которого:



Фосфокреатин может распадаться на *креатин* и *ион фосфата*, как показано слева на **рис. 85–1**, при этом высвобождается большое количество энергии. Фактически высокоэнергетическая связь фосфокреатина содержит больше энергии, чем связь в АТФ: 10 300 калорий на моль вместо 7300.

Следовательно, фосфокреатин легко обеспечивает достаточное количество энергии для восстановления высокоэнергетической связи АТФ. Более того, большинство мышечных клеток содержат в 2–4 раза больше фосфокреатина, чем АТФ. Особенность передачи энергии от фосфокреатина к АТФ состоит в том, что она осуществляется в пределах долей секунды. Таким образом, вся энергия, накопленная в мышцах в виде фосфокреатина, почти мгновенно становится доступной для мышечного сокращения (почти так же, как энергия АТФ).

Фосфагенная система может обеспечить максимальную мощность мышц в течение 8–10 сек, что достаточно для 100-метрового забега. Таким образом, энергия этой системы используется для кратковременного максимального увеличения мощности мышц.

Система гликоген — молочная кислота. Накопленный в мышцах гликоген может расщепляться на глюкозу, а глюкозу затем используется для получения энергии. Начальная стадия этого процесса, называемого *гликолизом*, осуществляется без использования кислорода, поэтому ее называют *анаэробным метаболизмом* (см. главу 68).

Во время гликолиза каждая молекула глюкозы расщепляется на 2 молекулы *пировиноградной кислоты*; на каждую исходную молекулу глюкозы выделяется энергия для формирования 4 молекул АТФ (см. главу 68). Затем пировиноградная кислота обычно поступает в митохондрии мышечных клеток и реагирует с кислородом, формируя гораздо большее количество молекул АТФ.

Однако если для осуществления второго этапа метаболизма глюкозы (окислительной стадии) кислорода недостаточно, основная часть пировиноградной кислоты превращается в *молочную кислоту*, которая диффундирует из мышечных клеток в интерстициальную жидкость и кровь. Следовательно, большое количество гликогена в мышцах превращается в молочную кислоту, при этом образуется значительное количество АТФ совсем без потребления кислорода.

Другой особенностью системы гликоген — молочная кислота является возможность образования молекул АТФ примерно в 2,5 раза быстрее, чем это может делать окислительный механизм митохондрий. Следовательно, механизм анаэробного гликолиза может использоваться как быстрый источник энергии, когда нужно большое

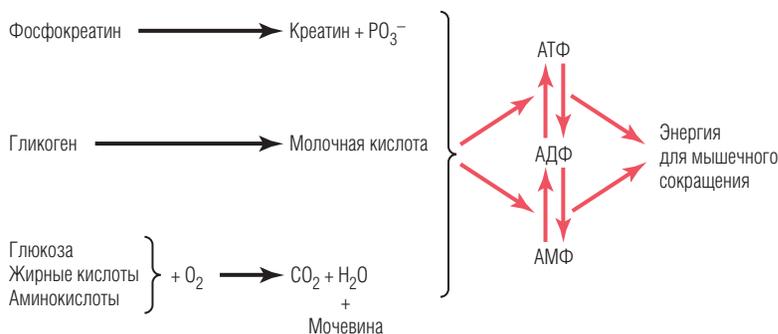


Рис. 85–1

Основные метаболические системы, предоставляющие энергию для мышечного сокращения. АДФ — аденозиндифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; АТФ — аденозинтрифосфат

количество АТФ для сравнительно коротких периодов мышечного сокращения. Однако данный механизм действует в 2 раза медленнее, чем механизм фосфагенной системы. При оптимальных условиях система гликоген — молочная кислота может обеспечить 1,3–1,6 мин максимальной мышечной активности дополнительно к 8–10 сек мышечной активности, которую обеспечивает фосфагенная система, хотя при несколько сниженной мощности мышц.

Аэробная система. Аэробные процессы заключаются в окислении питательных веществ в митохондриях для получения энергии. Это значит, что глюкоза, жирные кислоты и аминокислоты пищевых веществ, как показано слева на рис. 85–1, после некоторой промежуточной обработки соединяются с кислородом, высвобождая громадное количество энергии, которая используется для превращения АМФ и АДФ в АТФ (см. главу 68).

Сравнение механизма получения энергии аэробной системой с механизмами системы гликоген — молочная кислота и фосфагенной системы по относительной максимальной скорости генерации мощности, выраженной в молях АТФ, образующегося в минуту, дает следующий результат.

	моль АТФ/мин
Фосфагенная система	4,0
Система гликоген — молочная кислота	2,5
Аэробная система	1,0

При сравнении данных систем с точки зрения длительности обеспечиваемой ими активности относительные значения выглядят так:

	время
Фосфагенная система	8–10 сек
Система гликоген — молочная кислота	1,3–1,6 мин
Аэробная система	Неограниченное время (пока есть питательные вещества)

Легко можно понять, что фосфагенную систему мышцы используют для всплесков мощности длительностью в несколько секунд, а аэробная система необходима для длительной спортивной активности. Между ними располагается система гликоген — молочная кислота, которая особенно важна для обеспечения дополнительной мощности во время промежуточных по длительности нагрузок (например, забеги на 200 и 800 м).

Какие энергетические системы используются в разных видах спорта? Зная силу физической активности и ее длительность для разных видов спорта, легко понять, какая из энергетических систем используется для каждого из них. Примерное соответствие представлено в табл. 85–1.

Восстановление мышечных метаболических систем после физической активности. Подобно тому как энергия фосфокреатина используется для восстанов-

Табл. 85–1

Энергетические системы, используемые в разных видах спорта

Фосфагенная система (почти полностью) Бег на 100 м Прыжки Поднятие тяжестей Дайвинг Пробежки в футболе Трипл в бейсболе
Фосфагенная система и система гликоген — молочная кислота Бег на 200 м Баскетбол Пробежки в хоккее на льду
Система гликоген — молочная кислота (в основном) Бег на 400 м Плавание на 100 м Теннис Футбол
Система гликоген — молочная кислота и аэробная система Бег на 800 м Плавание на 200 м Бег на коньках на 1500 м Бокс Гребля на 2000 м Бег на 1500 м Бег на 1 милю (1652 м) Плавание на 400 м
Аэробная система Бег на коньках на 10 000 м Лыжные гонки Марафонский бег на 26,2 мили (42,195 км) Бег трусцой

ления АТФ, энергия системы гликоген — молочная кислота используется для восстановления и фосфокреатина, и АТФ. Энергия окислительного метаболизма может восстанавливать все другие системы, АТФ, фосфокреатин и систему гликоген — молочная кислота.

Восстановление молочной кислоты означает просто удаление ее избытка, накопленного в жидкостях тела. Это особенно важно, т.к. *молочная кислота вызывает чрезвычайное утомление*. При наличии достаточного количества энергии, генерируемой во время окислительного метаболизма, удаление молочной кислоты осуществляется двумя путями: (1) небольшое количество молочной кислоты снова превращается в пировиноградную кислоту и затем подвергается окислительному тканевому метаболизму; (2) остальная часть молочной кислоты вновь превращается в глюкозу, главным образом в печени. Глюкоза, в свою очередь, используется для восполнения запаса гликогена в мышцах.

Восстановление аэробной системы после физической активности. Даже на ранних этапах тяжелой физической нагрузки способность человека к синтезу энергии аэробным путем частично снижается.

Это связано с двумя эффектами: (1) *кислородным долгом*; (2) *истощением запасов гликогена* в мышцах.

Кислородный долг. В норме тело содержит около 2 л находящегося в запасе кислорода, который

может быть использован для аэробного метаболизма даже без вдыхания новых порций кислорода. В этот запас кислорода входят: (1) 0,5 л, находящиеся в воздухе легких; (2) 0,25 л, растворенные в жидкостях тела; (3) 1 л, связанный с гемоглобином крови; (4) 0,3 л, которые хранятся в мышечных волокнах, в основном в соединении с миоглобином — веществом, которое похоже на гемоглобин и подобно ему связывает кислород.

При тяжелой физической нагрузке почти весь запас кислорода используется для аэробного метаболизма в течение приблизительно 1 мин. После окончания физической нагрузки этот запас должен быть возмещен за счет вдыхания дополнительного количества кислорода по сравнению с потребностями в нем в состоянии покоя. Кроме того, около 9 л кислорода должно быть израсходовано на восстановление фосфагенной системы и молочной кислоты. Дополнительный кислород, который должен быть возмещен, называют *кислородным долгом* (около 11,5 л).

На рис. 85–2 проиллюстрировано образование кислородного долга. В течение первых 4 мин человек выполняет тяжелую физическую нагрузку, и скорость потребления кислорода возрастает более чем в 15 раз. После окончания физической нагрузки потребление кислорода еще остается выше нормы, причем сначала — значительно выше, пока восстанавливается фосфагенная система и восполняется кислородный долг, а в течение следующих 40 мин медленно удаляется молочная кислота. Раннюю порцию кислородного долга, которая составляет 3,5 л, называют *алактацидным кислородным долгом* (не связанным с молочной кислотой). Позднюю порцию кислородного долга, составляющую около 8 л, называют *лактацидным кислородным долгом* (связанным с удалением молочной кислоты).

Восстановление запаса гликогена в мышцах. Восстановление запаса гликогена — дело непростое. На это часто нужны дни, а не секунды, минуты или часы, как для восстановления компонентов фосфагенной системы и молочной кислоты. На рис. 85–3 показан процесс восстановления в трех си-

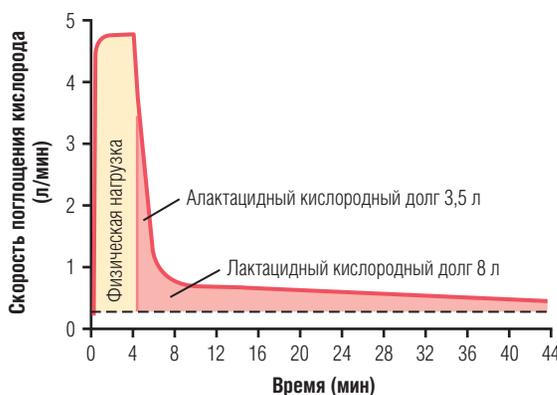


Рис. 85–2

Образование кислородного долга. Скорость поглощения кислорода легкими в течение 4 мин максимальной физической нагрузки и примерно в течение 40 мин после ее окончания

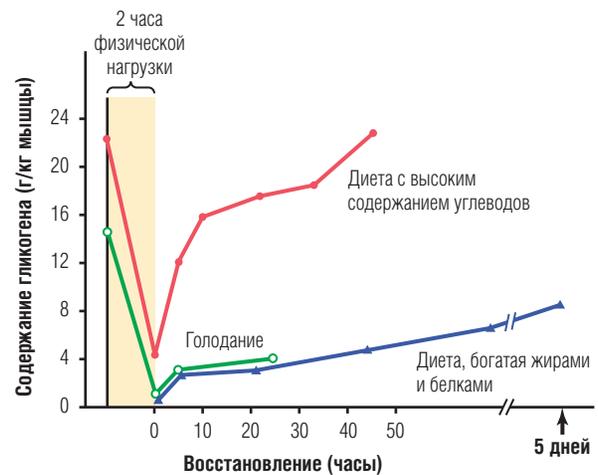


Рис. 85–3

Влияние диеты на скорость восстановления запаса гликогена в мышцах после длительной физической нагрузки [Fox EL. Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979]

туациях: (1) у людей на диете с высоким содержанием углеводов; (2) у людей, в диете которых много жиров и белков; (3) при голодании.

Обратите внимание, что у людей, в питании которых много углеводов, полное восстановление происходит примерно за 2 дня. И наоборот, у людей, потребляющих много жиров и белков или голодающих, наблюдается очень небольшое восстановление и только через 5 дней. Это сравнение свидетельствует о том, что для спортсмена важно: (1) соблюдать высокоуглеводную диету перед истощающим спортивным мероприятием; (2) не выполнять тяжелую физическую нагрузку в течение 48 час до предстоящего мероприятия.

Питательные вещества, используемые во время мышечной активности

Помимо большого количества углеводов, используемых мышцами во время физической нагрузки, особенно на ранних ее этапах, мышцы в качестве источника энергии используют большое количество жира в форме *жирных кислот* и *ацетоуксусной кислоты* (см. главу 69) и в гораздо меньшей степени — белки в форме *аминокислот*.

Фактически даже в самых лучших условиях при длительных спортивных нагрузках, продолжительных 4–5 час, запасы гликогена в мышцах истощаются практически полностью и в дальнейшем мало участвуют в обеспечении энергией мышечных сокращений. В этих случаях работа мышц зависит от других источников энергии, главным образом от жиров.

На рис. 85–4 представлены данные об относительном использовании углеводов и жиров в качестве источника энергии во время длительной истощающей физической нагрузки при трех типах диеты: высокоуглеводной, смешанной и богатой жирами. Видно, что в первые секунды или минуты нагрузки основным поставщиком энергии являются углеводы, но ко времени истощения до 60–85% энергии извлекается из жиров, а не из углеводов.

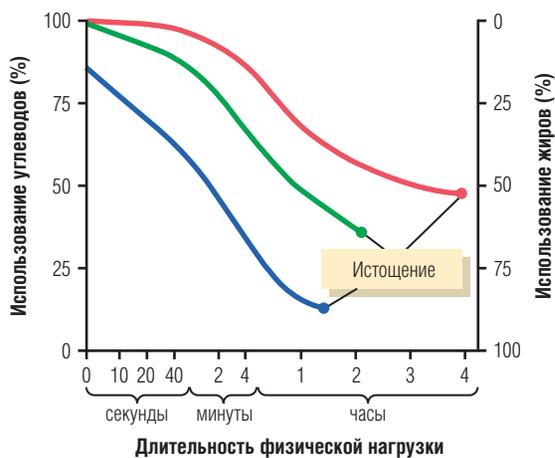


Рис. 85-4

Влияние длительности физической нагрузки и типа диеты (красная кривая — диета с высоким содержанием углеводов; зеленая кривая — смешанная диета; синяя кривая — диета, богатая жирами) на количество углеводов или жиров, используемых мышцами в качестве источника энергии [Fox E.L. Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979]

Не вся энергия углеводов извлекается из запасов гликогена в мышцах. На самом деле почти столько же гликогена хранится в печени, откуда он может выделяться в кровь в форме глюкозы и захватываться мышцами для использования в качестве источника энергии. Кроме того, растворы глюкозы, которые дают пить спортсменам в ходе спортивного мероприятия, могут обеспечить 30–40% энергии, необходимой во время длительных физических нагрузок, например при марафонском беге.

Следовательно, при наличии гликогена в мышцах и глюкозы в крови именно они являются основными питательными веществами, используемыми в качестве источника энергии для интенсивной мышечной активности. Даже в этом случае для обеспечения энергией в течение долгой тяжелой нагрузки обычно примерно через 3–4 часа после начала работы источником более 50% необходимой энергии являются жиры.

Влияние спортивных тренировок на мышцы и их производительность

Важность тренировок с максимальной нагрузкой. Один из кардинальных принципов развития мышц во время спортивных тренировок следующий. Сила мышц, функционирующих без нагрузки, даже если они сокращаются бесконечно долго, практически не возрастает. С другой стороны, если мышцы сокращаются в режиме, превышающем 50% максимальной силы мышечного сокращения, мышечная сила быстро нарастает, даже если сокращения выполняются лишь несколько раз в день. Основанные на этом принципе эксперименты по развитию мышц показали, что комплекс упражнений, состоящий из 6 мышечных сокращений с максимальной нагрузкой, выполняемых по 3 раза в день 3 дня в неделю, дает оптимальное увеличение мышечной силы без развития длительного мышечного утомления.

Верхняя кривая на рис. 85-5 показывает увеличение мышечной силы, которого можно достичь с помощью такой программы тренировок с максимальной нагрузкой у нетренированного молодого человека. Видно, что мышечная сила увеличивается примерно на 30% во время первых 6–8 нед, однако затем практически не меняется (плато на кривой). Наряду с увеличением силы примерно на такой же процент возрастает мышечная масса, что называется *мышечной гипертрофией*.

В пожилом возрасте многие люди так мало двигаются, что их мышцы чрезвычайно атрофируются, но физические тренировки могут увеличить мышечную силу более чем на 100%.

Мышечная гипертрофия. Средний размер мышц человека определяется в большей степени наследственностью и уровнем секреции тестостерона, с которым связан тот факт, что мышечная масса у мужчин значительно больше, чем у женщин. При тренировке мышцы могут гипертрофироваться дополнительно на 30–60%. Основная часть этой гипертрофии обусловлена не увеличением количества мышечных волокон, а увеличением их диаметра. Полагают, небольшая часть сильно увеличенных волокон расщепляется по середине по всей длине мышцы, образуя совершенно новые волокна, что немного увеличивает их количество.

В гипертрофированных мышечных волокнах происходят следующие изменения: (1) число миофибрилл увеличивается пропорционально степени гипертрофии; (2) до 120% возрастает количество митохондриальных ферментов; (3) на 60–80% увеличивается количество компонентов фосфатной системы, включая АТФ и фосфокреатин; (4) на 50% возрастают запасы гликогена; (5) на 75–100% увеличиваются запасы триглицеридов (жиров). Все эти изменения повышают возможности и аэробной, и анаэробной метаболических систем, при этом особенно увеличиваются максимальная скорость окисления и эффективность окислительной метаболической системы, которые возрастают на 45%.

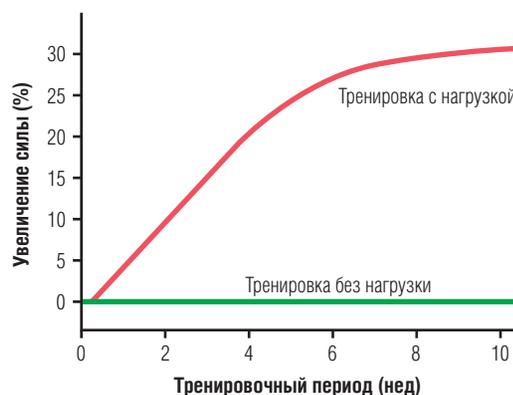


Рис. 85-5

Влияние физической тренировки с оптимальной нагрузкой на увеличение мышечной силы в течение 10-недельного тренировочного периода (аппроксимированные данные)

Быстрые и медленные мышечные волокна. У человека все мышцы содержат разное количество *быстро сокращающихся* и *медленно сокращающихся мышечных волокон*. Например, в икроножной мышце больше быстрых мышечных волокон, что дает ей возможность мощно и быстро сокращаться, например при прыжках. Наоборот, в камбаловидной мышце больше медленных мышечных волокон, следовательно, эта мышца в большей степени используется при длительной активности мышц нижних конечностей.

Основные различия между быстрыми и медленными волокнами следующие.

1. Быстрые мышечные волокна имеют в 2 раза больший диаметр, чем медленные волокна.
2. Ферменты, способствующие высвобождению энергии из фосфагенной системы и системы гликоген — молочная кислота, в 2–3 раза более активны в быстрых волокнах, чем в медленных. В результате максимальная мощность, которую могут развивать быстрые волокна за очень короткий период времени, в 2 раза выше, чем это возможно в медленных волокнах.
3. Медленные мышечные волокна в основном приспособлены для длительной работы, следовательно, для генерации аэробной энергии. Они имеют гораздо больше митохондрий, чем быстрые волокна. Кроме того, содержат значительно больше миоглобина — белка, подобного гемоглобину, который связывает кислород внутри мышечного волокна. Дополнительный миоглобин увеличивает скорость диффузии кислорода в волокне путем перемещения кислорода от одной молекулы миоглобина к следующей молекуле. К тому же в медленных волокнах ферменты аэробной метаболической системы значительно более активны, чем в быстрых волокнах.
4. Количество капилляров вокруг медленных волокон выше, чем в окружении быстрых волокон.

В целом быстрые волокна могут развивать чрезвычайную мощность в течение периода от нескольких секунд до 1 мин. Наоборот, медленные мышечные волокна обеспечивают длительные сокращения, развивающие силу в течение нескольких минут или часов.

Врожденные различия по количеству быстрых и медленных мышечных волокон. Одни люди имеют значительно больше быстрых волокон, чем медленных, а другие — наоборот. В некоторой степени это предопределяет их спортивные возможности. Однако не выявлено прямой связи между спортивными тренировками и соотношением быстрых и медленных волокон, когда спортсмен меняет один вид спорта на другой.

Скорее всего, это соотношение практически полностью зависит от генетических особенностей, которые определяют, какой вид спорта наиболее подходит конкретному человеку: вероятно, одни люди рождаются марафонцами, другие — спринтерами и прыгунами. Далее представлена информация о соотношении быстрых и медленных волокон в четырехглавых мышцах спортсменов, которые занимаются разными видами спорта.

	Быстрые волокна (%)	Медленные волокна (%)
Марафонец	18	82
Пловец	26	74
Нетренированный здоровый мужчина	55	45
Тяжелоатлет	55	45
Спринтер	63	37
Прыгун	63	37

ДЫХАНИЕ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

В видах спорта, связанных со спринтерскими нагрузками, результативность мало зависит от дыхательной функции спортсмена, однако в видах спорта, сопряженных с длительной максимальной физической нагрузкой, дыхательная функция является решающей.

Потребление кислорода и легочная вентиляция при физической нагрузке. Нормальное потребление кислорода для молодого человека в покое составляет около 250 мл/мин, но при максимальной нагрузке этот показатель может возрасти до следующих средних уровней.

	мл/мин
Нетренированный здоровый мужчина	3600
Тренированный спортсмен	4000
Мужчина-марафонец	5100

На рис. 85–6 показана зависимость между потреблением кислорода и общей легочной вентиляцией при разных уровнях нагрузки. На рисунке видно, что эта зависимость — линейная. У хорошо тренированного спортсмена и потребление кислорода, и общая легочная вентиляция увеличиваются примерно в 20 раз при изменении интенсивности физической нагрузки от состояния покоя до максимального уровня.

Пределы легочной вентиляции. Каковы максимальные возможности дыхательной системы во время мышечной деятельности? Ответом на этот

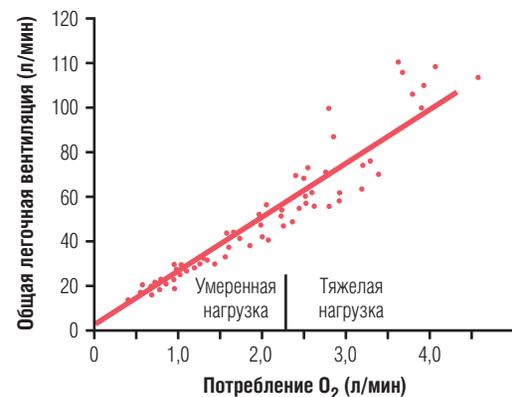


Рис. 85–6

Влияние физической нагрузки на потребление кислорода и общую легочную вентиляцию [Gray JS. Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950]

вопрос может служить сравнение следующих показателей у здорового молодого человека.

	л/мин
Легочная вентиляция при максимальной физической нагрузке	100–110
Максимальное усиление дыхания	150–170

Таким образом, максимальные возможности дыхательной системы примерно на 50% выше, чем истинное усиление дыхания во время максимальной мышечной работы. Этот некий элемент надежности обеспечивает спортсменов дополнительной легочной вентиляцией, которая может стать необходимой при: (1) мышечной работе на большой высоте; (2) физических нагрузках при очень высокой температуре окружающей среды; (3) патологии дыхательной системы.

Важно отметить, что *дыхательная система в норме — не главный ограничивающий фактор в доставке кислорода к мышцам во время их максимального аэробного метаболизма*. Мы вскоре увидим, что обычно более значимым ограничивающим фактором является способность сердца доставлять кровь к мышцам.

Влияние тренировок на максимальную скорость потребления кислорода. Максимальную скорость потребления кислорода при аэробном метаболизме обозначают $\dot{V}O_{2max}$. На рис. 85–7 показано постепенное влияние спортивных тренировок на $\dot{V}O_{2max}$. Данные получены в результате наблюдений людей, уровень тренированности которых в начале исследования был нулевым. Участники выполняли тренировочную программу в течение 7–13 нед. Удивительным был факт повышения показателя $\dot{V}O_{2max}$ только на 10%. Более того, частота тренировок (2 или 5 раз в неделю) мало влияла на увеличение $\dot{V}O_{2max}$. Однако, как указывалось ранее, $\dot{V}O_{2max}$ марафонца примерно на 45% выше, чем у нетренированного человека. Частично большая величина $\dot{V}O_{2max}$ у марафонца обусловлена генетически, т.е. большой размер грудной клетки по отношению к размеру тела и

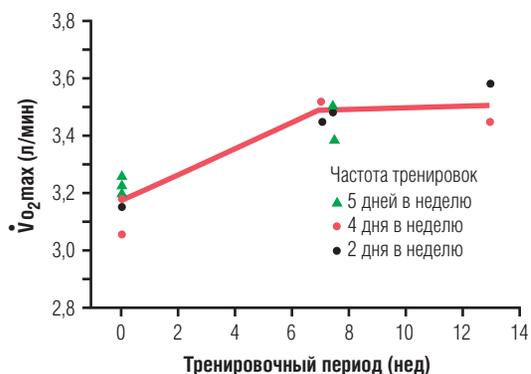


Рис. 85–7

Увеличение $\dot{V}O_{2max}$ в течение 7–13 нед спортивных тренировок [Fox EL. Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979]

более сильные дыхательные мышцы у этих людей позволяют им стать марафонцами. Однако также вероятно, что у них многолетние тренировки повышают $\dot{V}O_{2max}$ на величину, значительно большую, чем 10%, которые были зарегистрированы в таких кратковременных экспериментах, как на рис. 85–7.

Диффузионная способность кислорода у спортсменов.

Диффузионная способность кислорода является мерой скорости диффузии кислорода из легочных альвеол в кровь. Величина этого показателя выражается в миллилитрах кислорода, способного диффундировать в 1 мин при разности парциального давления кислорода между альвеолами и кровью в легочных капиллярах, равной 1 мм рт. ст. Следовательно, если парциальное давление кислорода в альвеолах равно 91 мм рт. ст., а давление кислорода в крови составляет 90 мм рт. ст., количество кислорода, которое диффундирует через дыхательную мембрану каждую минуту, равно диффузионной способности кислорода.

Приведем значения диффузионной способности кислорода в различных условиях.

	мл/мин
Нетренированный здоровый человек	23
Нетренированный здоровый человек при максимальной нагрузке	48
Конькобежец-спринтер при максимальной нагрузке	64
Пловец при максимальной нагрузке	71
Гребец при максимальной нагрузке	80

Самое удивительное в этих результатах — увеличение в несколько раз диффузионной способности в состоянии максимальной физической нагрузки по сравнению с состоянием покоя. Это связано главным образом с тем, что в покое во многих легочных капиллярах кровотока снижен или даже практически отсутствует, тогда как при максимальной мышечной работе увеличение легочного кровотока ведет к максимальной скорости перфузии всех легочных капилляров, что обеспечивает гораздо большую площадь поверхности, через которую кислород может диффундировать в кровь.

Из этих значений также ясно, что спортсмены с большей минутной потребностью в кислороде имеют более высокую диффузионную способность. Связано ли это с тем, что люди с врожденной повышенной диффузионной способностью выбирают данные типы спорта, или с тем, что каким-то образом процесс тренировки увеличивает диффузионную способность? Ответ неизбежен, но очень вероятно, что тренировки, особенно на выносливость, действительно играют в этом важную роль.

Газовый состав крови во время физической нагрузки.

Поскольку при физической нагрузке потребление кислорода мышцами возрастает, ожидается, что давление кислорода в артериальной крови при чрезмерных нагрузках должно заметно снизиться, а давление двуокиси углерода в венозной крови — вырасти намного выше нормы. Однако

этого не происходит. Оба показателя остаются практически нормальными, что свидетельствует о способности дыхательной системы обеспечивать адекватную аэрацию крови даже при тяжелой мышечной работе.

Это указывает на еще одну важную особенность: для стимуляции дыхания во время физической работы не обязательно должны изменяться показатели газового состава крови. Как обсуждалось в главе 42, во время мышечной работы дыхание стимулируется в основном нейрогенными механизмами. Частично эта стимуляция связана с прямой стимуляцией дыхательного центра теми же нервными сигналами, которые передаются от мозга к мышцам для управления их деятельностью. Предполагают, что дополнительную роль играют сенсорные сигналы, передаваемые в дыхательный центр от сокращающихся мышц и движущихся суставов. Этой нервной стимуляции дыхательного центра в норме достаточно для адекватного увеличения легочной вентиляции, чтобы поддерживать соотношение кислорода и двуокси углерода в крови практически на нормальном уровне.

Влияние курения на легочную вентиляцию при физической нагрузке. Всем известно, что курение снижает эффективность процессов дыхания. Это происходит по многим причинам. Во-первых, одним из эффектов никотина является сужение терминальных бронхиол легких, что увеличивает сопротивление потоку воздуха в легкие и из них. Во-вторых, раздражающее влияние дыма увеличивает секрецию жидкости в бронхиальном дереве, а также некоторую степень отека эпителиального покрытия. В-третьих, никотин парализует на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей реснички, которые в норме постоянно колеблются, удаляя избыток жидкости и инородные частицы из дыхательных путей. В результате в них скапливается много «мусора», и дыхание затрудняется еще больше. Общий эффект указанных факторов ведет к тому, что даже редко курящий человек при максимальной физической нагрузке часто испытывает проблемы с дыханием.

Однако гораздо сильнее на легочную вентиляцию влияет постоянное курение. У большинства длительно и активно курящих лиц развивается эмфизема легких. Это заболевание сопровождается: (1) хроническим бронхитом; (2) обструкцией значительного количества терминальных бронхиол; (3) разрушением множества стенок альвеол. При тяжелой эмфиземе легких может разрушиться до 80% поверхности дыхательной мембраны. В этой ситуации самая легкая физическая нагрузка вызывает дыхательную недостаточность. Большинство больных не могут даже просто пройти по комнате без одышки.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Кровоток в мышцах. Главным в функции сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке является обеспечение доставки необходимого количества кислорода и других питательных веществ

к работающим мышцам. В связи с этим кровоток в мышцах во время физической нагрузки чрезвычайно возрастает. На рис. 85–8 показана регистрация кровотока в икроножной мышце человека во время ее умеренно сильных ритмических сокращений в течение 6 мин. Отмечается не только значительное (примерно в 13 раз) увеличение кровотока в мышцах, но и его снижение во время каждого мышечного сокращения, поскольку сокращающаяся мышца сдавливает внутримышечные кровеносные сосуды.

Следовательно, сильные тонические мышечные сокращения могут вызвать быстрое утомление мышц из-за отсутствия доставки достаточного количества кислорода и других питательных веществ во время непрерывного мышечного сокращения, поэтому в промежутках между сокращениями кровотока к мышцам заметно возрастает. Приведем данные об увеличении кровотока у хорошо тренированного спортсмена.

	мл/мин/100 г ткани
Кровоток в покое	3,6
Кровоток во время максимальной нагрузки	90

Таким образом, при самой энергичной физической нагрузке кровоток в мышцах может увеличиться максимально примерно в 25 раз. Почти 50% увеличения связано с расширением внутримышечных сосудов в результате прямого влияния увеличенного мышечного метаболизма (см. главу 21). Остальное увеличение является результатом действия многих факторов, наиболее важным из которых, вероятно, является умеренное увеличение артериального давления (приблизительно на 30%), происходящее при физической нагрузке. Повышение давления не только способствует большему кровотоку через кровеносные

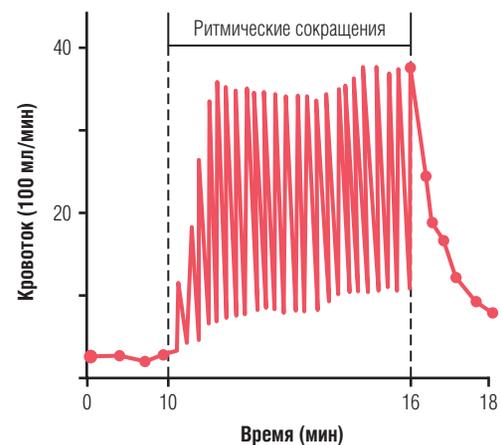


Рис. 85–8

Влияние мышечной активности на кровоток в икроножной мышце во время сильных ритмических сокращений. Кровоток во время сокращений гораздо меньше, чем в промежутках между ними [Barcroft H, Dornhorst AC. The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949]

сосуды, но и растягивает стенки артериол, что дополнительно снижает сосудистое сопротивление. Следовательно, повышение кровяного давления на 30% часто может увеличить кровоток более чем в 2 раза; при этом повышение кровотока, вызванное метаболическим расширением сосудов, возрастает по крайней мере еще в 2 раза.

Работа мышц, потребление кислорода и сердечный выброс при физической нагрузке. На рис. 85–9 показано соотношение между мышечной работой, потреблением кислорода и сердечным выбросом во время физической нагрузки. Неудивительно, что все эти показатели связаны между собой линейными отношениями, поскольку мышечная работа увеличивает потребность в кислороде, а это, в свою очередь, ведет к расширению кровеносных сосудов мышц, увеличивая венозный возврат и сердечный выброс. Далее приведены типичные показатели сердечного выброса при нескольких уровнях физической нагрузки.

	л/мин
Сердечный выброс у молодых людей в покое	5,5
Максимальный сердечный выброс во время физической нагрузки у молодого нетренированного человека	23
Максимальный сердечный выброс во время физической нагрузки у мужчины-марафонца	30

Итак, у нетренированного здорового человека сердечный выброс может увеличиваться немногим более чем в 4 раза, а у хорошо тренированного спортсмена — примерно в 6 раз. Некоторые марафонцы на финише имели показатели сердечного выброса 35–40 л/мин, что в 7–8 раз больше, чем в покое.

Влияние тренировок на гипертрофию сердца и сердечный выброс. Исходя из приведенных данных, максимальный сердечный выброс у марафонцев может достигать значений, на 40% превышающих максимальный сердечный выброс у нетренированных людей. Это в основном обусловлено

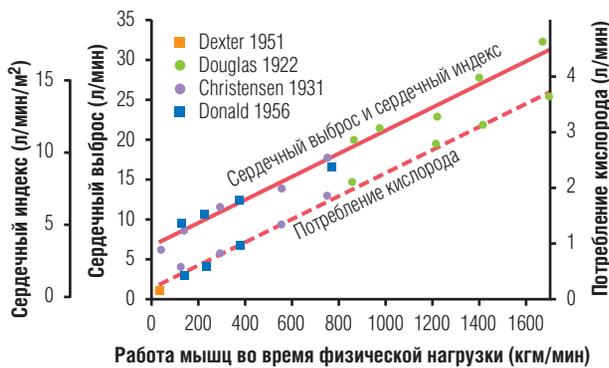


Рис. 85–9

Соотношение между сердечным выбросом и работой мышц (сплошная линия) и между потреблением кислорода и работой мышц (пунктирная линия) при разных уровнях физической нагрузки (по данным различных исследований) [Guyton AC, Jones CE, Coleman TB. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973]

тем, что у марафонцев полости сердца и его масса на 40% больше. Таким образом, физические нагрузки ведут к гипертрофии не только скелетных мышц, но и сердечной мышцы. Однако увеличение сердца и его насосной функции происходит почти исключительно при длительных, развивающих выносливость спортивных тренировках.

Сердце марафонца значительно больше, чем у обычного человека, но сердечный выброс в покое у обоих практически одинаков. Нормальный сердечный выброс у марафонца обеспечивается за счет повышенного ударного объема при сниженной частоте сердечных сокращений. В табл. 85–2 сравниваются ударный объем и частота сердечных сокращений у нетренированного человека и марафонца.

Таким образом, при соответствующем снижении частоты сердечных сокращений эффективность насосной функции каждого удара сердца очень тренированного спортсмена на 40–50% выше, чем у нетренированного человека.

Роль ударного объема и частоты сердечных сокращений в увеличении сердечного выброса. На рис. 85–10

Табл. 85–2

Сравнение сердечной функции нетренированного здорового человека и марафонца

	Ударный объем (мл)	Частота сокращений (уд/мин)
В покое		
Нетренированный здоровый человек	75	75
Марафонец	105	50
Максимальная нагрузка		
Нетренированный здоровый человек	110	195
Марафонец	162	185

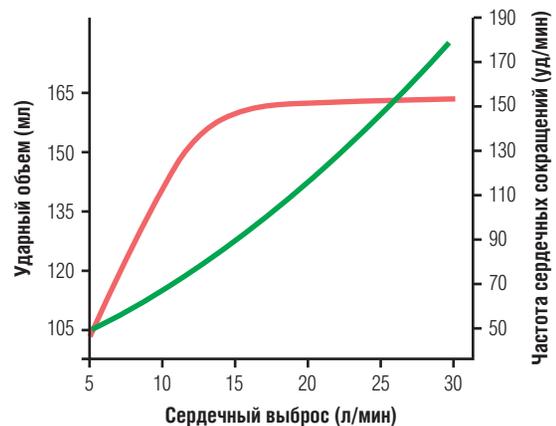


Рис. 85–10

Усредненные показатели ударного объема (красная кривая) и частоты сердечных сокращений (зеленая кривая) при разных уровнях сердечного выброса у марафонца (аппроксимированные кривые)

показаны приблизительные изменения ударного объема и частоты сердечных сокращений у марафонца при увеличении сердечного выброса от приблизительно 5,5 л/мин в состоянии покоя до 30 л/мин. Ударный объем увеличивается со 105 до 162 мл, т.е. примерно на 50%, а частота сердечных сокращений — с 50 до 185 уд/мин, т.е. на 270%. Следовательно, при активной физической нагрузке долевой вклад изменения частоты сердечных сокращений в увеличение сердечного выброса выше долевого вклада ударного объема. Ударный объем в норме достигает максимального уровня к моменту, когда сердечный выброс увеличивается только до 50% своего максимума. Любое дополнительное увеличение сердечного выброса возможно лишь через повышение частоты сердечных сокращений.

Отношение производительности сердца к $\dot{V}O_{2max}$. Во время максимальной физической нагрузки частота сердечных сокращений и ударный объем увеличиваются примерно до 95% их максимума. Поскольку сердечный выброс равен *произведению* ударного объема на частоту сердечных сокращений, легко понять, что он составляет примерно 90% максимально возможного сердечного выброса. Сравните: повышение легочной вентиляции составляет примерно 65% ее максимума.

Таким образом, сердечно-сосудистая система больше ограничивает $\dot{V}O_{2max}$, чем дыхательная система, т.к. утилизация кислорода никогда не может быть больше скорости транспорта кислорода к тканям сердечно-сосудистой системой.

По этой причине часто утверждают, что максимальный уровень производительности марафонца в основном зависит от работоспособности его сердца, поскольку это является самым ограничивающим звеном в доставке адекватного количества кислорода к работающим мышцам.

Итак, самым важным физиологическим преимуществом тренировочной программы марафонца является возможность его организма при максимальной физической нагрузке увеличивать сердечный выброс на 40% по сравнению с сердечным выбросом нетренированного здорового мужчины.

Влияние заболеваний сердца и возраста на спортивные результаты. В связи с критической ролью сердечно-сосудистой системы в ограничении максимальной производительности в видах спорта, требующих выносливости, ясно, что любая болезнь сердца, приводящая к снижению максимального сердечного выброса, вызовет практически такое же снижение максимальной мощности мышц.

Пациенту с хронической сердечной недостаточностью часто трудно выполнить даже такое простое действие, как встать с постели, еще труднее сделать несколько шагов. У пожилых людей максимальный сердечный выброс также значительно снижен. В период от 18 до 80 лет сердечный выброс уменьшается до 50%, еще больше снижается максимальный дыхательный объем. По этим причинам, а также в связи со снижением массы скелетных мышц в старости максимальная мощность мышц значительно снижается.

ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Почти вся энергия, выделяемая в процессе метаболизма питательных веществ, в итоге превращается в тепло. Это в равной мере относится к энергии, обеспечивающей мышечное сокращение, по следующим причинам. Во-первых, максимальный коэффициент полезного действия превращения энергии питательных веществ в мышечную работу даже при самых лучших условиях составляет лишь 20–25%; остальная энергия конвертируется в тепло в ходе внутриклеточных химических реакций. Во-вторых, почти вся энергия, которая действительно идет на мышечную работу, тем не менее становится теплом тела, т.к. эта энергия, кроме ее небольшой части, используется на: (1) преодоление вязкостного сопротивления движения мышц и суставов; (2) преодоление трения крови, текущей через кровеносные сосуды; (3) другие подобные эффекты, в результате которых энергия мышечных сокращений превращается в тепло.

Известно, что у тренированного спортсмена потребление кислорода может возрастать в 20 раз и количество высвобождаемого тепла практически пропорционально потреблению кислорода (см. главу 73), поэтому легко понять, какое громадное количество тепла поступает во внутренние ткани организма во время длительных спортивных состязаний. При большой скорости теплопродукции в очень жаркий и влажный день, когда организм не может удалить тепло с помощью механизма потоотделения, может развиться тяжелое и даже летальное состояние, называемое *тепловым ударом*.

Тепловой удар. Во время длительных состязаний даже при нормальных условиях окружающей среды температура тела спортсмена часто поднимается до 40°C. В условиях жары и большой влажности или при избытке одежды на человеке температура «ядра» тела может подняться до 41–42°C. Такой подъем температуры разрушителен для клеток всех тканей, но особенно головного мозга. Когда это происходит, появляются различные симптомы: предельная слабость, изменение, нарушение походки, головная боль, головокружение, тошнота, профузное потоотделение, помрачение сознания, острая сосудистая недостаточность (коллапс) и потеря сознания. Весь этот комплекс симптомов называют *тепловым ударом*, и при отсутствии помощи он может быстро привести к летальному исходу.

Даже если человек прекратил физическую нагрузку, температура не может снизиться сама по себе. Одной из причин является нарушение механизма терморегуляции, что часто наблюдается при высокой температуре (см. главу 74). Вторая причина связана с тем, что при тепловом ударе очень высокая температура тела удваивает скорость всех внутриклеточных химических реакций, что ведет к еще большему высвобождению тепла.

При тепловом ударе нужно как можно быстрее снизить температуру тела. Наиболее эффективным способом является удаление всей одеж-

ды, длительное орошение всей поверхности тела холодной водой или непрерывное обтирание и обдувание воздухом с помощью вентилятора. Эксперименты показали, что эти действия снижают температуру тела практически так же быстро, как любая другая процедура, хотя некоторые врачи предпочитают (если это возможно) погружение всего тела в воду, содержащую кашицеобразную массу дробленого льда.

ПОТЕРИ ЖИДКОСТИ И ХЛОРИДА НАТРИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Во время длительных соревнований в жарких и влажных условиях у спортсменов была зарегистрирована потеря массы тела от 2 до 4,5 кг в течение 1 час. В основном это является результатом потоотделения. Выделение пота в количестве, достаточном для уменьшения массы тела лишь на 3%, может существенно снизить работоспособность человека, а быстрое снижение массы на 5–10% часто ведет к тяжелым последствиям в виде мышечных судорог, тошноты и других эффектов. Следовательно, очень важно возмещать жидкость по мере ее потери.

Возмещение потерь хлорида натрия и калия. Пот содержит большое количество хлорида натрия, в связи с чем спортсменам рекомендуют принимать солевые таблетки при физических нагрузках в жарких и влажных условиях. Однако чрезмерное употребление солевых таблеток нередко приносит вред. Более того, если до начала соревнований спортсмен акклиматизируется в течение 1–2 нед, потовые железы адаптируются, и количество хлорида натрия, теряемого с потом, снижается до значений, составляющих лишь небольшой процент от потерь хлорида натрия без акклиматизации. Адаптация потовых желез связана главным образом с увеличением секреции альдостерона корой надпочечников. Альдостерон оказывает прямой эффект на потовые железы, увеличивая реабсорбцию хлорида натрия из пота, прежде чем хлорид натрия выделится из протоков потовых желез на поверхность кожи. После акклиматизации лишь в редких случаях следует считать обоснованным прием солевых таблеток во время соревнований.

Иногда после длительного физического напряжения может развиваться *гипонатриемия*. Как отмечалось в [главе 25](#), тяжелая гипонатриемия ведет к отеку тканей, особенно головного мозга, что может стать фатальным. Главной причиной развития угрожающей жизни гипонатриемии в связи с тяжелой физической нагрузкой является не только потеря натрия при потоотделении. Гипонатриемия у спортсменов часто развивается из-за употребления ими гипотонической жидкости (воды или специальных напитков с концентрацией натрия менее 18 ммоль/л) в количествах, превышающих потерю жидкости с потом, мочой и неощутимые потери (главным образом через дыхательные пути). Обычно такие напитки используют на соревнованиях по марафону, триатлону и другим видам спорта, связанным с длительными и тяжелыми физическими нагрузками.

Избыточное употребление жидкости может быть вызвано жаждой, а также следованием рекомендациям по употреблению жидкости во время нагрузки для предотвращения дегидратации.

Опыт воинских подразделений, бойцы которых выполняли тяжелую физическую нагрузку в условиях пустыни, продемонстрировал еще одну проблему — потерю калия. Потеря калия иногда происходит в результате увеличенной секреции альдостерона во время акклиматизации к теплу, что сопровождается повышением выделения калия с мочой и потом. В связи с этим некоторые из жидкостей-добавок для спортсменов, обычно в форме фруктовых соков, наряду с натрием содержат калий в надлежащих количественных соотношениях.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СПОРТСМЕНАМИ

Некоторые спортсмены считают, что *кофеин* повышает спортивные показатели. В одном эксперименте использование кофеина в количестве, эквивалентном его содержанию в 1–3 чашках кофе, позволило марафонцу снизить время преодоления марафонской дистанции на 7%. Однако в других экспериментах не удалось выявить каких-либо преимуществ, поэтому данный результат остается сомнительным.

Использование *андрогенов* (мужских половых гормонов) или других анаболических стероидов для увеличения мышечной силы при некоторых условиях, несомненно, может увеличить спортивные показатели у мужчин и особенно у женщин. Однако анаболические стероиды значительно увеличивают риск сердечно-сосудистых событий, поскольку часто вызывают гипертензию и снижают уровень липопротеидов высокой плотности. Все это приводит к сердечным приступам и инсультам.

Кроме того, у мужчин любой *андроген* ведет к снижению тестикулярной функции, включая уменьшение формирования спермы и уменьшение секреции эндогенного тестостерона, причем остаточные эффекты могут наблюдаться в течение многих месяцев, иногда даже неограниченно долго. У женщин, поскольку их организм в норме не адаптирован к мужским половым гормонам, возможны более тяжелые эффекты: прекращение менструаций, рост волос на лице, снижение тембра голоса и др.

Другие вещества, например *амфетамины* и *кокаин*, хорошо себя зарекомендовали в отношении повышения спортивных показателей, однако злоупотребление этими средствами может снизить спортивные показатели. Более того, в экспериментах не удалось доказать иного эффекта этих средств, кроме как психических стимуляторов. Известно, что некоторые спортсмены умирают во время спортивных соревнований из-за взаимодействия таких средств с норадреналином и адреналином, высвобождаемыми симпатическим отделом вегетативной нервной системы во время физической нагрузки. Одной из возможных причин внезапной смерти в этих случаях

является перевозбуждение сердца, приводящее к фибрилляции желудочков.

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВАННОСТИ ТЕЛА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Многочисленные исследования показывают, что люди, поддерживающие соответствующее физическое состояние тела, используя разумный режим физических упражнений и контроль массы тела, имеют преимущества относительно продолжительности жизни: в возрастном периоде от 50 до 70 лет смертность среди людей в хорошей физической форме в 3 раза ниже по сравнению со смертностью среди менее тренированных людей. Почему тренированность организма продлевает жизнь? Приведем наиболее очевидные причины.

Во-первых, хорошее физическое состояние и контроль массы тела снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано с поддержанием умеренно низкого артериального давления, снижением уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови и увеличением уровня липопротеинов высокой плотности. Как уже говорилось ранее, все это снижает риск сердечного приступа, инсульта и болезней почек.

Во-вторых, организм тренированного человека имеет больше резервов, помогающих справиться с болезнью. Например, у 80-летнего нетренированного человека дыхательная система может ограничить доставку кислорода до 1 л/мин. Это означает, что *дыхательный резерв* позволяет увеличить снабжение организма кислородом *не более чем в 3–4 раза*. Однако организм тренированного пожилого человека может иметь в 2 раза больший дыхательный резерв. Это особенно важно для сохранения жизни при развитии такого заболевания, как пневмония, когда может понадобиться весь дыхательный резерв. Кроме того, организм тренированного пожилого человека может увеличить сердечный выброс на 50% больше, чем организм нетренированного человека.

Физическая нагрузка и общее хорошее физическое состояние организма также снижают риск развития метаболических нарушений, связанных с ожирением, например инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа. По данным клинических наблюдений, у больных сахарным диабетом II типа умеренная физическая нагрузка даже в отсутствие значимой потери массы тела

повышает чувствительность к инсулину и снижает, а в некоторых случаях устраняет необходимость терапии инсулином.

Оздоровительные физические занятия также снижают риск развития некоторых злокачественных заболеваний, включая рак молочной железы, простаты и толстой кишки.

Многие положительные эффекты физических тренировок ассоциируются с уменьшением ожирения. В экспериментах на животных и в клинических наблюдениях людей показано, что регулярные физические занятия снижают риск многих хронических заболеваний. Механизм этого пока непонятен, но известно, что он не сопряжен с механизмами регуляции массы тела.

Литература

- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88:287, 2008.
- Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol* 111:1497, 2011.
- Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol* 590:6321, 2012.
- González-Alonso J. Human thermoregulation and the cardiovascular system. *Exp Physiol* 97:340, 2012.
- Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* 587:5551, 2009.
- Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A. Skeletal muscle fatigue. *Compr Physiol* 2:997, 2012.
- Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 63:1345, 2014.
- Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 88:1243, 2008.
- Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology (Bethesda)* 29:27, 2014.
- Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia. *Semin Nephrol* 29:271, 2009.
- Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)* 23:160, 2008.
- Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J* 280:4294, 2013.
- Seals DR, Edward F. Adolph Distinguished Lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol* 117:425, 2014.
- Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev* 92:157, 2012.

Предметный указатель

- 1,25-Дигидроксихолекальциферол, 1137
ионы кальция, 1137
лечение при гипопаратиреозе, 1144
16-Гидроксидегидроэпиандростерон, 1197
25-Гидроксихолекальциферол, 1136
 α -Амилаза, 923, 940
 α -Глицерофосфат, 975, 979
 α -Декстриназа, 940
 α -Мотонейроны и γ -мотонейроны, коактивация, 786
Aplysia улитка, 840
Area postrema, гематоэнцефалический барьер, 892
 β -Липотропин, 1103
 β -Окисление жирных кислот, 977, 998
 γ -Мотонейроны и α -мотонейроны, коактивация, 786
Helicobacter pylori, 953
I-полоски скелетной мышцы, 81
J-рецепторы, 615
J-точка, 164
L-Депренил, 826
L-Допа, 826, 866
Macula densa, 232, 365, 384, 397
скорость клубочковой фильтрации, 384
Nucleus ambiguus, 608
Nucleus retroambiguus, 608
Organum vasculosum, 1072
рН см. Водородный показатель
QRS-вектор усредненный, 154
Re-entry см. Повторный вход, импульс
Rh-ответ иммунный, 537
Rh-фактор см. Резус-фактор
Streptococcus mutans, кариес, 1148
ТАТА-бокс, 40
Vo₂max
влияние тренировки, 1230
производительность сердца, 1233
Zona pellucida см. Блестящая оболочка яйцеклетки
- А**
Аберрация хроматическая, 755
Авиация
вдыхаемый и выдыхаемый воздух, 632
действие сил ускорения на тело, 636
острая гипоксия, 633
силы торможения, 638
Автономная нервная система см. Вегетативная нервная система
Агглютинация, 527
Агглютинины, 536, 537
Агглютиногены, 535
Агнозия, 824
Адаптация
вкусовая, 772
нервная, 736
обонятельных ощущений, 775
световая и темновая, 735
сенсорных рецепторов, 674
Адаптивный иммунитет см. Иммунитет, приобретенный
Аддисонический криз, 1104
Аденилатциклаза
адренергические рецепторы, 874
адренокортикотропный гормон, 1101
антидиуретический гормон, 1071
в обонятельной ресничке, 774
гормон роста, 1068
гормональные влияния, 1056
секреция тиреоидных гормонов, 1084
фермент-сопряженные рецепторы, 1054
Аденилциклаза, память, 841
Аденин, 32, 36
Аденогипофиз см. Гипофиз, передняя доля
Аденозин
в регуляции кровотока, 229
контроль кровотока
в кишечной стенке, 907
в мышце
сердечной, 295
скелетной, 292
коронарная ишемия, 297
необратимая стадия шока, 334
Аденозиндифосфат
влияние на процесс гликолиза, 968
высвобождение энергии, 1025
конверсия в АТФ, 961
в митохондриях, 967
потребление кислорода, 601
тромбоцит, 543
Аденозинмонофосфат, 962
Аденозинтрифосфат, 26, 27
в активном транспорте, 60
ионы кальция, 61
в мышце
гладкой, 107
сердечной, 297
скелетной, 83
как вазодилатор, 292
спортсменов, 1225
в обонятельных ресничках, 774
в окончаниях постганглионарных нервов, 872
в почечных канальцах, 389
в синтезе белков, 38
движение ресничек, 29
использование, 26
истощение на необратимой стадии шока, 334
как «энергетическая валюта», 961, 1021
активный транспорт, 1022
анаэробный путь получения энергии в сравнении с аэробным путем, 1022
максимальное количество в мышце, 1023
мышечное сокращение, 1021
при окислении углеводов, жиров и белков, 1021
проведение возбуждения по нервам, 1022
секреция железами, 1022
синтез клеточных компонентов, 1021
фосфокреатин, 1022
калорий на моль, 961
макроэргические связи, 27, 961, 1022
образование, 965
ацетилкоэнзим А, 965
гликолиз, 965
окислительное фосфорилирование, 967
цикл Кребса, 966
потребление кислорода, 601
при окислении жирных кислот, 977
секреция в желудочно-кишечном тракте, 922
синтез в митохондриях, 19
система гликоген — молочная кислота, 1225
тромбоцит, 543
участие в контроле гликолиза, 968
фосфокреатин, 1225
функциональные характеристики, 26
химическая структура, 962
химические реакции, 26
циклический, 1068

- адренергические рецепторы, 874
 активация
 ферментов, 41
 фосфорилазы, 964
 альдостерон, 1096
 в гладкой мышце, 116
 в постсинаптическом нейроне, 659
 как вторичный посредник, 1056
 память, 840
 паратиреоидный гормон, 1141
 секреция гормонов, 1050
 стимулирующий эффект
 тиреотропного гормона, 1083
 хлорные каналы, 947
- Аденозинтрифосфатаза
 активность миомиоцита, 85
 активный транспорт, 60
 в почках, 389
 водородная, 389, 465
 водородно-калиевая, 389
 реабсорбция калия, 436
 секреция соляной кислоты
 в желудке, 926
 кальциевая, 389
 митохондриальная, 967
 натрий-калиевая, 1095
 в сердечной мышце, 125
 активность дигиталиса, 309
 всасывание в тонкой кишке, 954
 реабсорбция в почках, 389, 391
 в дистальном канальце, 397
 в петле Генле, 395–397
 в собирательных трубочках, 397, 406
 ионов гидрокарбоната, 463
 секреция
 калия, 435, 436, 440
 соляной кислоты в желудке, 926, 927
 тиреоидные гормоны, 1075–1079
- Адипокины, 1047
 Адипоциты, 19, 976, 1010
 дефицит, 976
 ожирение, 1011
 продуцируемые цитокиновые гормоны, 1047
- Адреналин, 568
 адренергические рецепторы, 874
 активация фосфорилазы, 964
 вазодилатация в скелетных мышцах, 292
 гладкие мышцы кишечника, 899
 доступность глюкозы, 964
 как вазоконстриктор, 238
 в скелетной мышце, 292
 как симпатомиметический препарат, 881
 коронарный кровоток, 297
 мобилизация жирных кислот, связанная с, 981
 потовые железы, 1034
 при шоке, 336
 секреция
 инсулина, 1119
 мозговым веществом надпочечников, 871, 874, 877, 1089
- базальная, 878
 гиповолемический шок, 330
 синтез, 873, 1050
 скорость
 клубочковой фильтрации, 381
 теплопродукции, 1031
 теплопродукция, 1037
- Азатиоприн, 540
- Азот
 выделение из организма, 645
 высокое давление, 642
 наркотический эффект, 642
 небелковый
 диффузия через плаценту, 1196
 хроническая болезнь почек, 488
- оксид
 как вазодилатор, 232
 как низкомолекулярный быстродействующий медиатор, 661
 синтаза, 232
 скорость клубочковой фильтрации, 382
 эрекция пениса, 1158
- растворенный в жидкостях тела, 644. *См. также* Болезнь, декомпрессионная экскреция, 1005
- Азотистый баланс отрицательный, 1005
- Аквапорины, 53, 1071
 аквапорин 2, антидиуретический гормон, 406
- Акинезия, 826
- Аклиматизация, 613
 к высоте
 изменения периферического кровообращения, 634
 парциальное давление кислорода в альвеолах, 632
 работоспособность, 635
 увеличенная диффузионная способность, 634
- к теплу, 1042
 потоотделение, 1035
- к холоду, химический термогенез, 1038
 действие на организм, 1042
 тиреотропин-релизинг-гормон, 1084
 тиреотропный гормон, 1038, 1084
- Аккомодация
 глаза
 механизм, 719
 парасимпатические нервы, 720
 реакция зрачка, 755
 регуляция вегетативной нервной системой, 754
 механорецепторов, 674
- Акромегалия, 1069
 сахарный диабет, 1124
- Акросома, 1152, 1156
- Аксон, 656
- Аксонема, 29
- Акт
 глотания *см.* Проглатывание
 половой
 женский, 1186
- мужской, 1157, 1158
- Активатор
 плазминогена тканевый, лечение внутрисосудистых тромбов, 552
 протромбина, 545
 влияние активированного фактора X, 548
 образование, 548, 549
- Активность
 двигательная желудочно-кишечного тракта
 гастроинтестинальные рефлекс, 902
 гормональный контроль, 902
 основные принципы, 897
 парасимпатический тонус, 878
 сенсорные афферентные нервные волокна, 903
 симпатическая стимуляция, 876
 тиреоидные гормоны, 1082
 импульсная ритмическая, 682
 сексуальная, 855
- Актин
 F-актин, 85
 G-актин, 85
 в кишечных микроворсинках, 944
 гладкой мышцы, 107
 окаймленные ямки, 22
 при амебoidном движении, 27
 при митозе, 44
 при фагоцитозе, 22
 скелетной мышцы
 гипертрофия, 94
 напряжение, 88
 теория храпового механизма, 86
 тромбоцитов, 543
- Аланин, 990
 глюкагон, 1120
- Алкалоз
 выделение ионов гидрокарбоната, 463, 468
 генерализованные клонико-тонические эпилептические приступы, 864
 дыхательный, 471
 клинические причины, 471
 секреция ионов водорода, 470
 избыток альдостерона, 469
 кальций
 реабсорбция, 442
 связанный с белками, 441
 коррекция почками, 470
 лечение, 472
 метаболический, 470
 выделение ионов гидрокарбоната, 465
 калий, 434
 клинические причины, 471
 определение, 459
 при избытке альдостерона, 1094
 рвота как причина, 472, 956
 секреция ионов водорода, 470
 определение, 456
 синаптическое проведение, 668
 характеристики, 470
- Алкоголь
 всасывание гастроинтестинальное, 943

- гастрит, 951
головная боль, 709
панкреатит, 954
пептическая язва, 953
- Аллергия, 532
у новорожденных, 1217
- Аллотрансплантат, 539
- Альбумин *см. также* Белок(ки), плазмы крови
для измерения объема плазмы, 346
клубочковая фильтрация, 373
коллоидно-осмотическое давление, 989
плазмы крови, 219
транспорт жирных кислот, 975
- Альвеолы, 1212
воспаление легких и жидкость в, 623
кровь в легочных капиллярах, диффузия газов, 584
окклюзия, давление в, 562
парциальное давление двуокиси углерода, 587
кислорода, 586
спадение, 562, 623
- Альвеолярные ходы, 588
- Альдостерон, 1058, 1089, 1093
ангиотензин II, 265
антагонисты, 398
беременность, 1198
влияние на почки, 1093
выделительная функция почек, 450
гемодинамика, 1093
гиперсекреция, 450
избыток, 1093
алкалоз, 469, 472, 1094
гипернатриемия, 352
гипертензия, 489
- калий, 433
секреция почками, 405, 438, 1093
кортизол, 1093
механизм действия, 1095
натрий
всасывание в кишечнике, 945
содержание во внеклеточной жидкости, 429
негеномные эффекты, 1096
ожирение, 270
осмолярность внеклеточной жидкости, 430
потовые железы, 1095
потоотделение
при акклиматизации, 1035
при сердечной недостаточности, 311
радиоиммунологический анализ, 1059
реабсорбция
в почках, 405
натрия, 393, 406, 450, 1093
регуляция
артериального давления, 265, 272
секреции, 1096
слюнные железы, 1095
- Альтернативная электрическая, 174
- Амелобласты, 1146
- Аменорея, 1083, 1185
- Амигдала *см.* Миндалины
- Амилаза панкреатическая, 930, 940
у новорожденных, 1216
- Амилин, 1109
- Амилоидоз, нефротический синдром, 486
- Амилорид, 398, 479
синдром Лиддла, 492
- Аминоацидурия, 491
- Аминокислоты
активный транспорт в клетки, 989
в крови, 987
в синтезе белка, транспортная РНК, 35
глюкоза, 970
гормон роста, 1064
дезаминирование, 991, 998
заменимые, 990
запасание, 989
из желудочно-кишечного тракта, 988
инсулин, 1115
секреция, 1118
использование, 1227
как основные компоненты белков, 987
как продукты расщепления белков в процессе пищеварения, 941
кодоны РНК, 35
концентрация в плазме, 989
кортизол, 1098
котранспорт натрия, 63, 948
метаболизм, 1117
незаменимые, 990
облегченная диффузия, 56
почечный порог, 989
реабсорбция в почках, 371, 390
секреция глюкагона, 1120
- Аминопептидаза, 941
- Аминотрансферазы, 991
- Амитриптилин, 866
- Аммиак
образование мочевины, 998, 1021
печеночная кома, 991
при дезаминировании аминокислот, 991
- Аммоний
ион
как буферное соединение, 466
образование и секреция, 467
хлорид при алкалозе, 473
- Амнезия, 843, 854
- Аморфосинтез, 692
- Ампула полукружных каналов, 805
- Ампулярный гребешок, 805
- Амфетамины, 1013, 1234
- Анастомоз артериовенозный, 1032
гемодинамические изменения, 287
сердечная недостаточность, 315
сердечный выброс, 280, 287
- Анафаза, 42, 44
- Анафилактическая субстанция
медленно действующая, 534
- Анаэробный путь
метаболизма, 893, 1225
получения энергии, 969, 1022
при гипоксии, 1023
- Ангиогенез, 234, 634
- Ангиопластика коронарных артерий, 303
- Ангиостатин, 235
- Ангиотензин
I, 264
II, 265, 1096
внеклеточная жидкость
концентрация натрия, 431
осмолярность, 431
гипертензия, вовлекающая, 268
жажда, 428
изменения артериального давления, 265
как вазоконстриктор, 237
ожирение, 270
почки
влияние на, 265
выделительная функция, 449
реабсорбция в почках, 405–407, 452
при гиповолемическом шоке, 328
секреция альдостерона, 1090, 1096
скорость клубочковой фильтрации, 381
- Ангиотензиназы, 264
- Ангиотензиноген, 264
- Андрогены
коры надпочечников, 1104
беременность, 1197
секреция, 1159
спортивные показатели, 1234
химическая структура, 1160
- Андростендион
секреция, 1090
синтез в яичниках, 1175
- Анемия, 279, 505
апластическая, 505
влияние на систему кровообращения, 506
гематокрит, 343
гемолитическая, 505
гипоксия, 506
гипохромная, 504, 1199
макроцитарная, 1017
мегалобластная, 505
микроцитарная, 505
особенности эритроцитов, 500
пернициозная, 502, 505, 927, 952, 1017
связанная с потерей крови, 505
серповидно-клеточная, 506
гемоглобин, 503
у новорожденных, 1217
хроническая болезнь почек, 489
- Анестезия
дыхание, 616
нарушение акта глотания, 951
общая и нейрогенный шок, 335
остановка сердца во время, 183
спинальная
нейрогенный шок, 335
сердечный выброс, 287
- Анестетики
влияние на синаптическое проведение, 668
локальные
мембраностабилизирующие, 79
- Анкилозирующий спондилит, 1133
- Анорекция, 1013

- Антагонист рецептора ангиотензина II, 450
- Антиаритмические препараты при синдроме удлиненного интервала QT, 176
- Антигены
D, 538
Rh, 537
аутоантиген, 523
в клетках крови, 535
иммунизация, 532
иммунные реакции крови, 535
приобретенный иммунитет, 522
резус-фактор, 537
- Антидепрессанты трициклические, 866
- Антидиурез, 1071
- Антикоагулянты, 545, 553
- Антикодоны, 35
- Антимускариновые лекарственные препараты, 882
- Антионкогены, 47
- Антиперистальтика, 956
- Антипиретики, 1041
- Антипириин, 346
- Антитела, 512, 526
анти-D, 538
в грудном молоке, 1207
в слюне, 924
классы, 527
механизм действия, 527
природа, 526
прямое воздействие, 527
сенсibilизирующие, 533
специфичность, 527
у новорожденных, 1217
формирование плазматическими клетками, 525
- Антигиперлипидные препараты, 1084
- Антитромбин III, 550
- Антитромбин-гепариновый кофактор, 550
- Анtrum, 912
- Анурия, 480
- Аорта, коарктация, 268, 323
- Аплазия костного мозга, 505
- Апноэ во время сна, 616, 617
- Аполипопротеины, 985
В, 973
мутации, 983
- Е
болезнь Альцгеймера, 867
удаление хиломикронов из крови, 975
- Апоптоз, 46
- Апоферритин, 999
- Аппарат вестибулярный *см.* Вестибулярный аппарат
- Гольджи, 17
желудочно-кишечная секреция, 923
особые функции, 24
переработка веществ эндоплазматического ретикулума, 24
секреторные пузырьки, 25
тромбоциты, 543
- опорно-двигательный, гомеостатические функции, 6
«сердце–легкие», 325
юктагломерулярный, 232
клетки, 264, 384
- Аппетит солевой, 431
- Апраксия моторная, 797
- Аргинин
глюкагон, 1120
секреция инсулина, 1118
- Аритмия сердечная, 171
блокада
атриовентрикулярная, 172
неполная внутрижелудочковая, 174
синоатриальная, 172
гипертрофия сердца, ведущая к, 325
остановка сердца, 183
при синдроме удлиненного интервала QT, 176
причины, 171
ритм синусового узла, нарушения, 171
синусовая, 172
тахикардия
наджелудочковая, 178
пароксизмальная, 177
желудочковая, 178
предсердная, 177
пируэтная желудочковая (torsades de pointes), 176
трепетание предсердий, 183
фибрилляция
желудочков, 178
предсердий, 182
- Ароматаза, 1175, 1176
- Арренобластома, 1160
- Артериальное давление
антидиуретический гормон, 427
во время физической нагрузки, 245
увеличение, 293
волны, 251, 252
гипоталамус, 850
диурез, 404
долговременная регуляция, барорецепторы, 248
жажда, 428
контроль
альдостерон, 1093
многокомпонентная система регуляции, 271
нервный, 245, 448
влияние стимуляции парасимпатической, 876
симпатической, 876
ствол мозга, 881
почечная система регуляции объема жидкости, 255
общее периферическое сосудистое сопротивление, 259
прессорный диурез, 255
хроническая гипертензия, 261
с участием ренин-ангиотензиновой системы, 263
гипертензия, 266
- Кровоток
ауторегуляция, 197, 231, 260, 887
мозговой, 887
почечный, 382, 384
механизм обратной связи почечной системы регуляции объема жидкости, 446
многокомпонентная система регуляции, 271
объем внеклеточной жидкости, 259
почечная регуляция, 362
пульсовые колебания, 201–203
реакция
барорецепторов, 246
центральной нервной системы на ишемию, 250
рефлекторные механизмы в, 245
сердечный выброс, 135, 259, 278
систолическое, 203–205
скелетные мышцы и соматические нервы, 251
сосудистая система, 190
сосудистое сопротивление, 197
тиреоидные гормоны, 1082
у новорожденных, 1215
увеличение, связанное с физической нагрузкой, 293
шок, 327
гиповолемический, 328
кардиогенный, 310
- Артериола(ы), 188, 211
выносящая, 363
ангиотензин II, 406
гломерулотубулярный механизм обратной связи, 384
скорость клубочковой фильтрации, 377
физиологическая регуляция, 380
головного мозга, 885, 888
пенетрирующие, 885
печеночные, 995
почечные приносящие, 363
механизм
гломерулотубулярный обратной связи, 383
миогенный, 385
скорость клубочковой фильтрации, 377
физиологический контроль, 380
расширение, брадикинин, 238
симпатическая иннервация, 241
симпатический тонус, 878
сопротивление, 195
эфферентная *см.* Артериола(ы), выносящая
- Артериосклероз, 1133
атеросклероз, 985
определение, 983
пульсовые колебания давления в аорте, 201
сахарный диабет, 1126
- Артерия(и)
артериолы пенетрирующие, 885
коронарные, 294
коллатеральный кровоток, 298
острая коронарная окклюзия, 298.
См. также Инфаркт, миокарда
как причина летального исхода, 299

- повреждение, 294
 при катетеризации, 303
 расположение внутри сердечной
 мышцы, 295
 тромбоз
 вторичный спазм, ведущий к,
 298
 развитие коллатеральных
 сосудов после, 236
 легочные, 573
 давление, 189, 574
 артериальное, рефлекс
 в регуляции, 248, 249
 заклинивания, 574
 поражение митрального
 клапана, 322
 клапан, 129
 аортальный, 129
 второй тон сердца, 129, 317
 массивная эмболия, 552
 рефлекс в регуляции
 артериального давления, 248
 мозговая, блокада, 888, 889
 печени, 996
 пиальные, 885
 почечная, стеноз, 267, 268, 490
 пупочная, 1193, 1194, 1213
 растяжимость, 199
 сетчатки центральная, 731
 симпатическая иннервация, 241
 скорость кровотока, 188
 функциональное значение, 187
 Ассоциативная зона, 831
 зернистые нейроны, 829
 лимбическая, 831
 область Вернике, 833
 префронтальная, 831
 теменно-затылочно-височная, 831
 хвостатое ядро, 823
 Ассоциативная слуховая область, 765
 Ассоциативная соматосенсорная
 область, 692
 Астения, 1124
 Астигматизм, 722
 Астма, 534, 621, 624, 625
 Астроциты, 886
 Асцит, 356, 358, 997
 Атаксия, 821
 Ателектаз, 623, 643
 Атеросклероз, 983
 болезнь Альцгеймера, 867
 гипотиреоз, 1088
 коронарных сосудов, 298
 коллатеральный кровоток, 298
 операция шунтирования, 302
 острая коронарная окклюзия, 298
 повышение систолического
 давления, 204
 почечные артерии, 484
 профилактика, 985
 сахарный диабет, 1123
 факторы риска, 985
 холестерол, 985
 Атетоз, 823
 Атлеты
 брадикардия, 171
 диффузионная способность
 кислорода, 1230
 лекарственные препараты, 1234
 Атропин, 568
 Атрофия
 истощения, 1218
 скелетной мышцы, 94
 слизистой желудка, 951
 АТФ-синтаза, 26, 968
 Аудиограмма при глухоте, 767, 768
 Аудиометр, 767
 Аускультативный метод, 203
 Аускультация сердечных тонов, 318
 Аутоантигены, 523
 Аутолиз, 23
 Ауторегуляция кровотока, 197, 231,
 260
 мозгового, 887
 почечного, 382
 Аутотрансплантат, 539
 Аутофагия, 23
 Афазия, 837
 Ахалазия, 911, 951
 Ахлоргидрия, 927, 952
 Ацетазоламид, 479
 Ацетилкоэнзим А, 998
 в результате β -окисления жирных
 кислот, 977
 в синтезе ацетилхолина, 872
 в цикле Кребса, 965
 образование ацетоуксусной
 кислоты из, 978
 превращение аминокислот в, 980
 превращение пировиноградной
 кислоты в, 965
 синтез
 жирных кислот из, 979
 холестерина из, 982
 Ацетилхолин
 болезнь Гентингтона, 826
 в базальных ганглиях, 825
 в мембране постсинаптического
 нейрона, 99
 в нервно-мышечном соединении
 секреция, 97
 синтез, 97
 влияние на сердце, 142
 гладкие мышцы кишечника, 899
 как нейромедиатор, 113, 739
 низкомолекулярный
 быстродействующий, 661
 канал ацетилхолин-управляемый,
 55
 коронарный кровоток, 296
 молекулярная биология, 100
 молекулярная структура, 872
 парасимпатическое сокращение
 бронхиол, 568
 ретикулярных нейронов ствола
 мозга, 845, 865
 секреция
 желудочная, 927
 панкреатическая, 931
 постганглионарными нервными
 окончаниями, 872
 синтез, разрушение после
 секреции и длительность
 действия, 872
 холинергических нервных
 волокон, 872
 блокирующие лекарственные
 препараты, 882
 Ацетилхолинэстераза, 661
 ацетилхолин, 872
 в нервно-мышечном соединении, 97
 ингибиторы, 882
 Ацетон, 978
 кетоз, 978
 при дыхании, 1126
 Ацидоз
 в неонатальный период, 1219
 глюконат натрия, 473
 дефицит инсулина, 1115
 дыхательный, 459, 462, 471
 клинические причины, 471
 коррекция почками, 469
 секреция ионов водорода, 468
 кальций
 реабсорбция, 442
 связанный белками, 441
 коррекция почками, 469
 лактат натрия, 473
 лечение, 472
 метаболический, 470
 анионный интервал, 475
 гиперхлоремический, 475
 калий, 434
 клинические причины, 471
 коррекция почками, 469
 определение, 459
 определение, 455
 почечный, 472, 491
 при хронической болезни почек,
 489
 при шоке, 333
 реабсорбция ионов
 гидрокарбоната, 463, 468
 сахарный диабет, 1123
 секреция
 ионов водорода, 468
 калия, 437
 синаптическое проведение, 668
 характеристика, 470
 хронический, экскреция аммония
 при, 467, 470
 Ацидурия β -аминоизомасляная, 491
 Ацинусы
 поджелудочной железы, 921, 929,
 1109
 слюнных желез, 921
 Аэробный путь получения энергии,
 1022
Б
 Базофилы, 518
 активация, 528
 гепарин, продуцируемый, 550
 фактор хемотаксиса эозинофилов,
 517
 Бактерии
 в толстой кишке, 949, 1018
 в фекалиях, 949
 кариес, 1148
 лихорадка, 1040
 фагоцитоз, 22
 Баланс
 азотистый отрицательный, 1005
 водный у новорожденных, 1216

- Барабанная струна, 772
 Барорецепторы
 аортальные, 246
 буферная функция, 248
 в долговременной регуляции артериального давления, 248
 каротидные, 246
 механизмы регуляции артериального давления, 272
 острая нейрогенная гипертензия, 269
 положение тела, 247
 реакция на артериальное давление, 246
 сосудистые рефлексы, 247
 структурно-функциональная характеристика и иннервация, 246
 Барьер
 гематоэнцефалический, 892
 желудочный, 927, 952
 Батородопсин, 732
 Бели маточные, 1193
 Белок(ки), 25
 G-белки, 1053
 в обонятельных ресничках, 774
 ингибиторные, 1054
 постинаптический нейрон, 658
 связанные гормональные рецепторы, 1053
 система аденилатциклаза–цАМФ, 1056
 стимулирующие, 1054
 агути-родственный, 1007
 белки-каналы, 52, 53
 воротный механизм, 53–56
 избирательная проницаемость, 53–55
 белки-переносчики, 16
 ионов гидрокарбоната и хлора, 604
 облегченная диффузия, 56
 транспорт через клеточную мембрану, 51
 буферные системы, 460
 гемоглибиновая, 460, 497
 в интерстициальной жидкости, 223
 вымывание как препятствие развитию отеков, 357, 358
 в клетке
 снижение, 1098
 функциональные, 13
 в клеточной мембране, 14
 в липопротеинах, 975
 в пищевом рационе
 выделение гастрина, 928
 метаболический расход, 1004
 неполноценные в сравнении с полноценными, 992
 в фекалиях, 949
 влияние на поступление тестостерон, 1223
 эстроген, 1178
 всасывание, 948
 гидролиз, 939
 главного комплекса гистосовместимости, 529
 ГТФ-связывающие белки
 см. Белок(ки), G-белки
 дефицит, 1067
 динамическое равновесие, 990
 запасание
 верхний предел, 989
 инсулин, 1115, 1116
 у новорожденных, 1216
 интегральные клеточной мембраны, 15, 16
 истощение
 во время голодания, 1014
 сахарный диабет, 1123
 как основания, 455
 катаболизм, 1116
 метаболизм, 987–993
 гормональная регуляция, 992
 кортизол, 1098
 печень, 997–999
 эксекреция азота, 1005
 митохондриальный разобщающий, 1038
 неполноценные, 1003
 образование
 тестостерон, 1162
 шероховатым эндоплазматическим ретикуломом, 24
 обязательная потеря, 992
 окисление, 1004, 1021
 основной главный, 517
 переваривание, 941
 панкреатические ферменты, 930, 941
 энтерогастральные рефлексы, 914
 периферический клеточной мембраны, 15
 плазмы крови см. также Альбумин
 белки-переносчики, 1079
 гемоглобин, 604
 заменитель, 336
 как источник аминокислот, 990
 кальций, связанный с, 442
 катионы межклеточной жидкости, 343–345
 кишечная непроходимость и потеря, 334
 клубочковая фильтрация, 374.
 См. также Протеинурия
 коллоидно-осмотическое давление, 219
 кортизол, 1098
 магний, связанный с, 443, 444
 непроницаемость капилляров, 5
 нефротический синдром, 453, 486
 образование, 990
 объем, измерение, 346
 основные группы, 989
 отеки, связанные с уменьшением концентрации, 355
 нефротический синдром, 453
 цирроз, 990
 переливание, 336
 равновесие между белками тканей, 990
 транспорт гормонов, 1052
 у новорожденных, 1216
 функциональное предназначение, 989–992
 цирроз, 453
 прогрессирующего анкилоза, 1133
 распад, влияние голодания, 992
 реабсорбция в почках, 391
 свойства, 987
 синтез
 генетический контроль, 31–48
 и АТФ, 1021
 инсулин, 1115, 1116
 стадии, 38, 39
 тепло, 1025
 скорость клубочковой фильтрации, 385
 с негемовым железом, 967
 специфическое динамическое действие пищи, 1028
 средняя суточная потребность, 1003
 структурные, 31
 триглицериды, синтез, 979
 фибриллярные, 14
 характеристики, 941
 энергия из, 991, 992, 1003, 1004
 Белые клетки крови см. Лейкоциты
 Беременность
 гормональные факторы, 1196–1199
 изменения в системе гемодинамики матери во время, 1199, 1200
 метаболизм, 1199
 объем крови у беременной, 1199
 паращитовидные железы, 1141
 секреторная функция, 1198
 питание, 1199
 поздний токсикоз, 269
 реакция организма матери на, 1199
 релаксин, 1198, 1199
 секреторная функция
 передней доли гипофиза, 1198
 щитовидной железы, 1198
 секреция кортикостероидов, 1198
 стимуляция дыхательной системы матери, 1200
 увеличение массы тела, 1199
 функции почек матери, 1200
 хорионический гонадотропин человека, 1196, 1197
 эстроген, 1197
 Бесплодие женское, 1187
 Биливердин, 999
 Билирубин, 505, 933
 желтуха, 1000
 концентрация в желчи, 934
 конъюгированный, 1000
 неконъюгированный, 1000
 образование и экскреция, 1000
 определение, 999
 у плода, 1216
 цвет фекалий, 949
 энцефалопатия, 538
 Бинокулярный параллакс см. Стереопсис
 Бластоциста, 1193
 Бледный шар, 821, 825
 болезнь Гентингтона, 826
 нейромедиаторы, 825
 поражения, 823
 Блестящая оболочка яйцеклетки, 1156, 1192
 Близорукость, 721

- Блокада
 атриовентрикулярная
 второй степени, 173
 ишемия, 172
 первой степени, 173
 полная, 173
 третьей степени, 173
 эктопический водитель ритма сердца, 142
 внутрижелудочковая неполная, 174
 ножки АВ-пучка
 отклонение электрической оси сердца, 161
 удлинение комплекса QRS, 161
 синоатриальная, 172
- Блокатор
 β-блокатор при стенокардии, 302
 натриевых каналов, 397, 398, 480
- Бляшка
 амилоидная, 867
 атеросклеротическая, 888
 атеросклеротическая, 983
 Пейерова, 510
- Боковые рога, 869
- Болезнь
 Аддисона, 431, 1104
 гиперкалиемия, 433, 438
 гипонатриемия, 351
 снижение объема, 450
 солевой аппетит, 431
 Альцгеймера, 867
 бери-бери, 625, 1016
 периферическая вазодилатация, 1016
 периферический кровоток, 230
 сердечная недостаточность, ассоциированная с, 315, 1016
 сердечный выброс, 280
 Виллебранда, 551, 552
 Гентингтона, 826
 гиалиновых мембран, 624, 1212
 Гиршпрунга, 955
 горная, 635, 636
 Грейвса, 1085
 декомпрессионная, 644
 ишемическая сердца, 297.
См. также Ишемия, миокарда
 боль, 302
 легких рестриктивная, 621
 минимальных изменений, 375, 486
 морская, 957
 Паркинсона, 825, 866
 Педжета, кальцитонин, 1143
 печени жировая неалкогольная, 996
 почек хроническая, 482
 анемия, 489
 гломерулонефрит, 485
 остеомаляция, 489
 сосудистые поражения, 484
 терминальная стадия, 483.
См. также Недостаточность, почечная, хроническая
 диализ, 492
 трансплантация, 492
 функция нефрона, 486
 сердечно-сосудистой системы, деменция, 867
- сердца
 ишемическая, 297, 302.
См. также Ишемия, миокарда
 объем
 внеклеточной жидкости, 452
 крови, 452
 спортивные показатели, 1233
 Хашимото, 1086
- Боль
 абдоминальная и торакальная, парietальный путь проведения, 707
 быстрая, 699
 неоспиналтамический тракт, 701
 сигналы, 701
 способность нервной системы к локализации, 702
 висцеральная, 705–710
 во время родов, 1204
 возбуждающая область ствола мозга, 845
 гипералгезия, 707
 гиперчувствительность, 707
 головная, 708–710
 два пути передачи, 701
 хирургическое прерывание, 703
 ишемия ткани, 700
 клинические нарушения, 707
 медленная, 699
 сигналы, 702
 мышечный спазм, 700
 невралгия тройничного нерва, 707
 недостаточность коронарного кровоснабжения, 302
 обезболивающая система головного и спинного мозга, 703
 опоясывающий лишай, 707
 острая в области сердца, 326
 отраженная, 705
 внутричерепная, 708
 головная боль, 708
 локализация, 706, 707
 механизм, 705
 парietальная, 706
 повреждение ткани, 700
 синдром Броун–Секара, 708
 тактильные чувствительные пути, 704
 типы и особенности, 699
 хирургическое прерывание, 703
 электрическая стимуляция, 704
- Большая эпилепсия
см. Генерализованные клонико-тонические эпилептические приступы
- Большой мозг, кора полушарий
 боль, 702
 возбуждающие сигналы из ствола мозга, 845
 гистологическая структура, 829
 лимбическая, 848, 856
 мышление, 838
 речь, 832, 835
 система эфферентных γ-волокон, 786
 слои, 829
 слуховые области, 765
 состояние равновесия, 808
- сосудодвигательный центр, влияние, 243
 таламус, 830
 физиологическая анатомия, 829
 функциональные регионы, 795, 830
 в недоминантном полушарии, 835
 распознавания лиц, 833
 Бора эффект, 601
 двойной, 1195
 кровь плода, 1195
 Борозда
 коры полушарий большого мозга
 центральная, 689
 шпорная, 745
 Ботулиновый токсин, 100
 Боумена капсула, 364, 370, 373, 376
 Брадикардия, 171, 172
 Брадикинин, 238
 в кишечной стенке, 905
 в слюнных железах, 924
 из тучных клеток и базофилов, 518
 поражение тканей, 700
 скорость клубочковой фильтрации, 382
 Брекстона Хикса сокращения, 1202
 Бродмана поля, 689
 Брока область, 797, 833
 Бронхи, 567, 568
 Бронхиолы, 567
 дыхательные, 588
 мышечная стенка, 568
 симпатическое расширение, 568
 сокращение, 568
 парасимпатическое, 568
 спазматическое гладких мышц, 624
 Бугор серый, 1064
 Буметанид, 396, 478
 Буфер, белки и гемоглобин, 497
- В**
 Вазопрессин *см.* Гормон(ы), антидиуретический
 Варикоз вен, 207
 расширение нервных окончаний, 872
 Варолиев мост
 глотание, 910, 911
 дыхательный центр, 607
 ретикулярная формация, 845
 Варфарин, 553
 Вдох, 608
 емкость, 564
 резервный объем, 564
 Вегетативная нервная система, 6, 652, 869
 влияния на висцеральные функции, 869
 гипоталамус, 880
 дисфункция, 1123
 общая организация, 869
 парасимпатический отдел анатомия физиологическая, 871
 глаза, 871
 денервационная чувствительность, 879

- контроль сократительной функции сердца, 133
 локальные реакции, 880
 образование смазки при половом акте, 1158
 регуляция желудочно-кишечного тракта
 дефекация, 879
 психогенная диарея, 955
 секреция слизи в толстой кишке, 937
 секреция в желудочно-кишечном тракте, 921, 927
 слюнные железы, 924
 стимуляция желудочно-кишечного тракта, 901
 дефекация, 902
 кровоснабжение, 907
 перистальтика, 904
 эрекция мужского полового члена, 1158
 у женщин, 1186
 потоотделение, 1034
 регуляция кровообращения, 241
 продолговатым мозгом, мостом и средним мозгом, 881
 стволом мозга, 881
 секреция инсулина, 1118
 симпатический отдел анатомия физиологическая, 869–871
 гиперчувствительность после денервации, 879
 депо крови, 209
 доступность глюкозы, 964
 клубочковая фильтрация, 380
 массивный разряд, 880
 мобилизация жирных кислот, 981
 мозговой кровотока, 888
 недрожательный термогенез, 1028
 потовые железы, 870, 876, 1034
 реабсорбция натрия, 407
 реакция стрессорная, 880
 регуляция желудочно-кишечного тракта, 922, 936
 кровообращения, 241
 теплопроводения, 1033
 сегментарное распределение нервных волокон, 870, 871
 сердечная недостаточность, 311
 слюнные железы, 924, 925
 стимуляция желудочно-кишечного тракта, 901, 902, 908
 сердечный выброс, 287, 288
 среднее системное давление наполнения, 283
 среднее циркуляторное давление наполнения, 283
 тахикардия, 171
 функции, 877, 878
 почечные, 448, 449
 циркуляторный шок, 331
 фармакология, 881
 характеристики, 872
 возбуждение и торможение, 874
- рецепторы в эффекторных органах, 873
 специфические органы, 876
 тонус в, 878
 холинергические и адренергические волокна, 872
 частота стимуляции, 878
 Везикулы, 660, 661
 пищеварительные, 23, 512
 синаптические, 97
 фагоцитарные, 512
 Векторкардиограмма QRS, 158, 159
 зубец Т, 165
 Вена(ы), 199–201, 205–209
 варикозные, 207
 водяные, 726
 воротная, 905, 996
 легочные, 573
 давление, 574
 пупочная, 1194
 симпатическая иннервация, 241
 сопротивление, 205, 206
 функция депо крови, 209
 Венозные синусы, отрицательное давление, 207
 Вентиляционно-перфузионное отношение, 590
 влияние на концентрацию газа в альвеолах, 591, 592
 отклонение, 593
 Вентиляция альвеолярная, 566
 величина, 567
 кислотно-щелочное равновесие, 461
 концентрация двуокиси углерода и парциальное давление двуокиси углерода, 587
 мертвое пространство, 566
 совместное влияние парциального давления двуокиси углерода, рН, парциального давления кислорода, 613
 легких искусственная, 627, 628
 легочная во время физической нагрузки, 614, 615, 1229
 курение, влияние, 1231
 дыхательные пути размер захваченных частиц, 569
 слизистая оболочка, 568, 569
 функции, 567–570
 измерение объемов и емкостей, 563, 564
 механика, 559–563
 минутный объем дыхания, 566
 нарушения кислотно-щелочного равновесия, 471
 определение, 559
 пределы, 1229, 1230
 регистрация изменений, 563, 564
 увеличение на большой высоте, 633
 Веретено(а) митотическое, 14, 20
- мышечные, 695, 783–789
 непрерывный разряд, 785
 обратная связь с моторной зоной, 800
 окончания, 784
 произвольная двигательная активность, 786
 рефлекс растяжения мышцы, 785, 801
 клиническое использование, 787
 рецепторная функция, 787
 сенсорная иннервация, 784
 сигналы, 813
 статический ответ, 784
 структура и моторная иннервация, 783
 функции в регуляции двигательной активности, 789
 Вестибулоцеребеллум, 817
 Вестибулярный аппарат, 804–806
 линейное ускорение, 806
 повороты головы, 806, 807
 связи с центральной нервной системой, 808, 809
 статическое равновесие, 806
 Вещество(а) Р, 702
 анорексигенные, 1012
 зобогенные, 1087
 межклеточное основное, 24
 мозговое кровотока, 421
 надпочечников, 1089. *См. также* Адреналин; Норадреналин гиповолемический шок, 329
 симпатические нервные волокна, 871
 сосудосуживающие симпатические нервы, 244
 физическая нагрузка, использование жиров, 981
 функция, 877
 базальная секреция, 878
 минеральные, метаболизм, 1018
 состав тела, 1019
 суточная потребность, 1019
 непроницающее, 348
 орексигенные, 1006, 1007, 1012
 серое околопроводное, 702
 черное, 821, 822
 болезнь Гентингтона, 826
 болезнь Паркинсона, 825, 826
 дофаминовая система, 847, 848
 нейромедиаторы, 825
 чужеродные, выделение почками, 361, 371
 Вибрация восприятие, 687
 ощущение, 694
 тактильное, 685
 Виллизиев круг, 885
 Вилочковая железа *см.* Тимус
 Вирус(ы), 21
 иммунодефицита человека, хелперные Т-клетки, 530
 нейтрализация, 527
 Висцеральные ощущения, 685

- Витамин(ы), 1015–1018
 А, 731–733, 1015
 В, 625
 В₁, 1015
 бактерии толстой кишки, 949
 дефицит, 1015
 периферическая вазодилатация, 1016
 расстройство функций желудочно-кишечного тракта, 1016
 центральная и периферическая нервные системы, поражения, 1015
 В₂, 1016
 В₆, 1016
 В₁₂, 1017
 бактерии толстой кишки, 949
 внутренний фактор, 927, 952
 нервные волокна, демиелинизация, 1017
 пернициозная анемия, 1017
 созревание эритроцитов, 502, 505
 у плода, 1211
 С, 1017
 дефицит у новорожденных, 1217
 коллагеновые волокна, ослабление, 1017
 у плода, 1211
 цинга, 1017
 D, 1017, 1136–1138
 влияние, 1137
 во время беременности, 1199
 гипопаратиреоз, 1144
 гормоноподобная активность, 1138
 дефицит
 вторичный гиперпаратиреоз, 1145
 рахит, 1145
 кальций, 1137
 всасывание, 947
 реабсорбция в почках, 442
 экскреция, 1138
 кости, 1138
 образование в коже, 1137
 потребность новорожденных, 1217
 почечная регуляция, 362
 у плода, 1211
 фосфат
 всасывание, 1138
 экскреция, 1138
 хроническая болезнь почек, 489
 Е, 1018
 у плода, 1211
 К, 546, 1018
 бактерии толстой кишки, 949
 варфарин, 553
 во время беременности, 1199
 дефицит, факторы свертывания, 551, 1018
 нарушение всасывания, 954
 необходимость для печени, 999
 у плода, 1211
 дефицит
 вазодилатация, 229, 230
 голодание, 1014
 комплексный, 1016
 запасы, 1015
 использование плодом, 1211
 потребность
 повышенная, 1081
 суточная, 1015
 родопсин, 732, 733
 Вкус, 769–773
 горький, 770
 кислый, 769
 передача сигнала в центральную нервную систему, 772
 секреция слюны, 924, 925
 сладкий, 769, 770
 соленый, 769
 юмами, 770
 Влага водянистая, 725, 726
 Влагалище, 1169
 Внешняя работа сердца, 129
 Внутренние органы, нечувствительные к боли, 706
 Вода
 в клетке, 13
 в секрете
 желудочно-кишечного тракта, 923, 931, 932
 поджелудочной железы, 931
 в фекалиях, 949
 в эритроцитах, 604
 всасывание в кишке
 толстой, 948
 тонкой, 945
 давление
 паров, 584
 большая высота, 631, 632
 растворенных газов, 584
 диффузия
 общая, 58, 59
 через клеточную мембрану, 52, 53, 347
 через стенку капилляра, 212
 кишечная секреция, 938
 общее содержание в организме
 измерение, 346
 регуляция, 413
 поступление суточное, 341
 потеря
 незаметная, 341
 суточная, 341, 342
 почечная регуляция, 361, 362
 реабсорбция в почках, 389, 393
 ангиотензин II, 405, 406
 антидиуретический гормон, 406, 407, 851
 концентрация инулина, 400, 401
 петля Генле, 395, 396
 предсердный натрийуретический пептид, 407
 экскреция, 413
 почечная, гипоталамус, 851
 Водитель ритма
 гладкомышечных клеток
 желудочно-кишечного тракта, 899
 сердца, 141
 аритмия, 171
 истинный, 142
 пароксизмальная тахикардия, 177
 эктопический, 142
 Водород
 атомы
 в результате окисления жирных кислот, 977
 в результате пентозофосфатного пути, 969
 окисление, 967
 в толстой кишке, 957
 ионы
 активность дыхательного центра, 609
 буферизация, 457
 в окислительном фосфорилировании, 967
 влияние на альвеолярную вентиляцию, 610
 возбуждение нейронов хемочувствительной зоны, 610
 кислоты, 455
 кислый вкус, 769
 контртранспорт с натрием, 63, 391
 концентрация в жидких средах организма, 456
 точная регуляция, 455
 эффективность регуляции дыхания, 462
 мозговой кровотока, 886
 первично активный транспорт, 62
 почечная экскреция при падении скорости клубочковой фильтрации, 486
 при диссоциации угольной кислоты, 604
 расширение или сужение артериол, 239
 секреция
 канальцевая, избыток альдостерона, 1094
 почечная, 371, 391, 398
 реабсорбция ионов гидрокарбоната, 463, 469
 факторы, влияющие, 469
 хеморецепторы, 612
 перекись, окисление, 18
 в нейтрофилах и макрофагах, 512
 высокое парциальное давление кислорода, 642
 ионы йода, 1077
 Водородный показатель *см. также* Водород, ионы; Регуляция, кислотно-щелочного равновесия альвеолярная вентиляция, комбинированные эффекты, 613
 гидрокарбонатная буферная система, 459
 жидких сред организма, 456
 крови
 определение, 619
 при нарушениях дыхания, 619
 определение, 456
 секретов желудочно-кишечного тракта, 923
 Водянистая влага, 725
 формирование ресничным телом, 726

- Возбудимость нейрональная, внутренний постоянный разряд, 682
- Возбуждение
интерференционное, 753
нейронов, 678
порог, 664
сексуальное, гипоталамус, 852
- Возврат венозный, сопротивление, 284, 285
влияние на кривую венозного возврата, 285
- Возвышение срединное, 1063
- Воздух, 585, 587
- Возраст
остеопороз, 1146
спортивные показатели, 1223
- Вокализация, 570
- Волны
 α -волны, 861
 β -волны, 861
 δ -волны, 861
 θ -волны, 861
деполяризации, 145
медленное распространение, зубец Т, 168
дыхательные, 252
желудочные пристальтические, 912
медленные
в гладкой мышце желудочно-кишечного тракта, 897–899
в стенке желудка, 912, 913
в тонкой кишке, 916
Мейера, 252
мочеиспускательные, 368
перемешивающие, 912
перистальтические, 912
реполяризации, 145–147
сосудодвигательные, 252
- Волокна
А-волокна, 782
С-волокна, 869
 γ -волокна, 785
адренергические, 872
вестибуломожечковые, 813
гладкомышечные циркулярные, 720
коленчато-шпорные, 745
коллагеновые, пучки, 215
кортикофугальные, 746
лазающие, 815
меридиональные, 720
мозжечка параллельные, 816
мостомозжечковые, 798
мшистые, 816
мышечные
быстрые, 91, 1229
интрафузальные, 783
красные, 91
медленно сокращающиеся, 1229
медленные, 91
с ядерной сумкой, 784
с ядерной почкой, 784
нервные, 676
С-волокна симпатические, 869
 γ -волокна двигательные, 785
- альтернативная классификация, используемая в сенсорной физиологии, 676
болевые, 677, 700
двигательные, 782
зрительные, 740
классификация, 676
мембрана, 68
миелинизированные, 77, 78, 676
немиелинизированные, 77, 676
скорость проведения, 78
рецепторное поле, 677
оливо мозжечковые, 799
проприоспинальные, 783
Пуркинье, 140
быстрое проведение, 140
в сердечной мышце, 124
частота импульсов, 142
эктопический водитель ритма сердца, 142
ретiculo мозжечковые, 813
скелетных мышц, 81
экстрафузальные, 783
спинного мозга переднебокового пути, 696
фибрина, 545
холинергические, 872
к потовым железам, 1034
- Волоски вкусовые, 771, 772
- Волчанка красная системная, 532
хронический гломерулонефрит, 485
- Ворота каналов, 55
- Ворсинки
кишечные
всасывание воды
и электролитов, 936, 937
глутеновая энтеропатия, 954
мышечные волокна, 916
организация, 945
противоточный кровоток, 907
центрального млечного лимфатического сосуда, 944
эпителия, 936
паутинной оболочки, 890
давление спинномозговой жидкости, 891
плаценты, 1193, 1194
- Ворсины хориона, 1194
диффузия глюкозы, 1196
- Воспаление, 514
атеросклероз, 985
внутриклеточный отек, вторичный к, 353, 354
кортизол, 1100
маточных труб, женское бесплодие, 1188
нейтрофилы и макрофаги, 515
отгораживающий эффект, 515
система комплемента, 529
стадии, 1100
факторы, анорексия и кахексия, 1014
- Восприятие
глубины, 724, 753
сенсорное, широкий диапазон интенсивности, 695
синего цвета, ослабление, 737
- Воспроизведение, гомеостатическая функция, 7
- Время
кровотечения, 554
протромбиновое, 554, 555
свертывания крови, 554
- Всасывание, нарушение, 954
- Вход повторный, импульс, 179
фибриляция, 179, 180
- Выброс сердечный, 134, 190, 275
анемия, 279, 506
артериальное давление, 135, 259
во время физической нагрузки, 251, 276, 279, 293, 1232
спортивные тренировки, 1232
гипертензия, вызванная нагрузкой объемом, 263
кривые, 277, 281
давление на сердце среды, окружающей его, 281
действие нескольких факторов, 282
и кривые венозного возврата, 285
при гиповолемическом шоке, 329
физическая нагрузка, 293
методы измерений, 288
нормальный, 275
общее периферическое сосудистое сопротивление, 277, 279
объем
крови, 286
ударный, 1232
патологически высокий, 279
патологически низкий, 279
после инфаркта миокарда, 300
предел увеличения, 277
при артериовенозном анастомозе, 279, 287
регуляция
количественный анализ, 281.
См. также Кривая, сердечного выброса местным кровотоком, 276
нервной системой, 278
связь с местным кровотоком в тканях, 189
симпатические влияния
ослабление, 287
стимуляция, 286
сокращение скелетных мышц, 251
тиреоидные гормоны, 1082
у новорожденных, 1215
фракция, 128
частота сердечных сокращений, 1232
шок
гиповолемический, 328
не связанный с уменьшением сердечного выброса, 327
связанный с уменьшением сердечного выброса, 327
септический, 335
- Выделение энергии
путем гликолиза, 1023
регуляция, 1024
скорость, 1025. *См. также*
Интенсивность метаболизма тепло как конечный продукт, 1025

- Выдох форсированный, объем за первую секунду, 621
- Выпадение желудочковых комплексов, 173
- Выпот, 358
- плевральный, 163, 581
- Высота
- акклиматизация
 - парциальное давление кислорода в альвеолах, 632
 - работоспособность, 635
 - барометрическое давление, 631
 - горная болезнь, 635
 - насыщение артериальной крови кислородом, 632
 - острые эффекты гипоксии, 633
 - парциальное давление в альвеолах двуокси углерода, 631
 - кислорода, 632
 - акклиматизация
 - коренных жителей высокогорья, 634
 - на клеточном уровне, 634
 - дыхание чистым кислородом, 632
 - полицитемия, 506
 - продукция эритроцитов, 500
 - работоспособность, 635
 - физиологические эффекты низкого давления кислорода, 631–636
- Высотная болезнь *см.* Болезнь, горная
- Высотные боли *см.* Болезнь, декомпрессионная
- Г**
- Габитуация, 840, 854
- Газовый состав крови
- во время физической нагрузки, 1230
 - дыхание, 1231
 - исследование, 619
- Газообмен *см.* Вентиляционно-перфузионное отношение; Мембрана, дыхательная
- Газы
- диффузия
 - в тканях, 585
 - коэффициент, 590
 - молекулярная основа, 583
 - физические основы, 583
 - через дыхательную мембрану, 583–593
 - через жидкости, 584
 - желудочно-кишечные, 949, 957
 - парциальное давление, 583
- Галактоза, 940
- в клетках печени, 962
 - всасывание, 947
- Галлюцинации, 854
- Ганглий(и)
- базальные, 821
 - анатомические связи, 821
 - в регуляции двигательных функций, 811
 - измерение временных характеристик, 824
- как вспомогательная система двигательного контроля, 821
 - клинические синдромы при поражении, 825
 - болезнь Гентингтона, 826
 - болезнь Паркинсона, 825
 - масштабирование движений, 823
 - нейромедиаторы, 825
 - нейрональные контуры, 822
 - скорлупы, 823
 - хвостатого ядра, 824
 - планирование последовательных движений, 824
 - синдром пространственного игнорирования, 824
 - система
 - дофаминовая, 847
 - регуляции, интеграция, 827
 - эфферентных γ -волокон, 786
 - сопряжение функций, 827
 - брыжечные, 901
 - вегетативной нервной системы
 - ганглиоблокаторы, 882
 - никотиновые рецепторы, 874
 - периферические симпатические, 870
 - превертебральные, 869
 - симпатическая цепочка, 869
 - превертебральные, 869
 - ресничный, 754
 - спиральный, 760
 - чревный, 869, 901
- Гангрена газовая, гипербарическая оксигенация, 647
- Гаптоглобин, 539
- Гастрин, 903
- желудочная кислота, 925
 - опорожнение желудка, 914
 - перистальтические волны в тонкой кишке, 916
 - секреция, 925, 929
 - химический состав, 929
- Гастрит, 951
- Гастропластика рукавная при ожирении, 1013
- Гаустрации, 917
- Гексокиназа, 963
- Гелиево-кислородные смеси, 645
- Гелий при глубоководных погружениях, 645
- Геликотрема, «бегущая» волна в направлении к ней, 759
- Гематокрит, 196, 343
- вязкость крови, 196
 - измерение объема крови, 346
 - селезенка как депо эритроцитов, 209
- Гемералопия *см.* Слепота, ночная
- Гемианопсия, 750
- Гемибаллизм, 823
- Гемоглобин, 1019
- S, 506
 - белки плазмы, 604
 - буферный эффект, 600
 - кислородно-буферная функция, 7
 - кислотно-щелочной буфер, 460, 497
 - количество в эритроцитах, 497
 - концентрация, 633
- насыщение кислородом, 632
 - обратимая связь кислорода с, 598
 - парциальное давление кислорода в альвеолах, 642
 - в тканях, 600
 - процентная доля, 598
 - с окисью углерода, 602
 - связывание с кислородом, 503, 605
 - синтез, 502
 - структура, 503
 - транспорт, 497
 - кислорода, 598
 - фетальный, 1195
 - формирование, 502
- Гемолиз, 537
- Гемолизины, 537
- Гемосидерин, 504
- Гемостаз *см. также* Свертывание, крови
- определение, 543
 - растворение кровяного сгустка, 545
 - свертывание крови в разорванном сосуде, 544
 - сужение сосуда, 543
 - формирование тромбоцитарной пробки, 543
- Гемофилия, 548, 551
- Генерализованные клонико-тонические эпилептические приступы, 864
- Генетический код, 33
- Генотипы, 536
- Гены
- гены-супрессоры, 47
 - экспрессия, 31
 - промотор, 40
 - регуляция, 40
 - микро-РНК, 37
- ядро, 20
- Гепарин, 550
- внутривенное введение, 553
 - из тучных клеток и базофилов, 550
 - клиническое использование, 553
- Гепариназа, 553
- Гепатит, 1000
- Гепатоциты
- секреция желчи, 933
 - фактор роста, 997
- Гермафродитизм, 1218
- Герминативный эпителий, опухоли, 1166
- Гиалуронидаза
- в акросоме, 1156
 - в сперматозоиде, 1153
- Гигантизм, 1069
- Гидроксипататит, 1132
- Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза, статины, 986
- Гидролазы лизосом кислые, 23
- Гидролиз, 939–943
- белков, 939
 - жиров, 939
- Гидронефроз, 377
- Гидроцефалия, 891
- Гинекомастия, опухоли, 1166
- Гиперадренализм, 1105
- Гипералгезия, 700, 707
- отраженная, механизм, 703

- Гиперальдостеронизм первичный, 1105, 1106
 гиперкалиемия, 437
 гипертензия, 263
- Гипербаризм, 641
- Гипербилирубинемия, 1216
- Гипервентиляция, 1035
 дыхательный алкалоз, 471
- Гипергидратация
 гипернатриемия, вызывающая, 352, 353
 гипонатриемия при, 351
- Гипергликемия при гигантизме, 1069
- Гипергонадизм у мужчин, 1166
- Гиперемия, 230
 активная, 230
 легочная
 левожелудочковая
 недостаточность, 309, 310
 открытый артериальный проток, 324
 реактивная, 230
- Гиперинсулинемия, 1124
- Гиперкалиемия, 433
 ацидоз вторичный, 469
 дефицит
 альдостерона, 1094
 минералокортикоидов, 1093
- Гиперкальциемия, 491, 1129
 гиперпаратиреоз, 1144
 мышечная активность, 1131
 нервная система, 1131
 паратиреоидный гормон, 1138
- Гиперкапния, 627
- Гиперлипидемия, 985
- Гипернатриемия, 351
- Гиперофия, 721
- Гиперпаратиреоз, 489, 1145
 вторичный, 1145
 гиперкальциемия, 1144
 лечение, 1144
 образование камней в почках, 1145
 первичный, 1144
- Гиперпирексия, 1042
- Гиперплазия фибромышечная, 484
- Гиперполяризация, 77, 733
 волокон синусового узла, 139
 гладкой мышцы, 116
 кишечника, 899
 мембраны постсинаптического нейрона, 664
 палочек сетчатки, 733
- Гипертензия
 атеросклероз, 985
 болезнь Альцгеймера, 867
 болезнь почек, 268, 489
 диализ, 263
 нефросклероз, 484
 терминальная стадия, 483
 вызванная нагрузкой объемом, 263
 генетические причины, 269
 гипертрофия левого желудочка, 160
 Гольдבלата, 267, 484
 избыточный объем внеклеточной жидкости, 261
 в сочетании с вазоконстрикцией, 268
- индуцированная беременностью, 1200
- ишемия почек, 266
- коарктация аорты, 268
- легочная
 блокаторы рецепторов
 эндотелина, 233
 эмфизема легких, 622
 мозговой кровотока, 887
 острая нейрогенная, 269
 первичная см. Гипертензия, эссенциальная
- первичный гиперальдостеронизм, 263
- поражение коронарных сосудов, 985
- портальная, 996, 997
- преэклампсия, 269
- ренин-ангиотензиновая система, 266
- стеноз почечной артерии, 270
- хроническая
 летальный исход, 261
 нарушение функции почек, 261
 определение, 261
 эссенциальная, 270
 лечение, 271
- Гипертиреоз, 1085
 сердечный выброс, 279
 у новорожденных, 1218
- Гипертрофия
 левого желудочка
 порок сердца, 321
 электрокардиограмма, 160
 мышечная, 1228
 сердца, 325
 врожденный порок, 325
 клапанный порок, 325
 сердечный выброс, 277
- Гиперфагия, 1005
- Гиперхолестеринемия семейная, 985
- Гиперчувствительность, 532
 боль, 707
 денервационная, 879
- Гиперэстринизм, 1177
- Гипоадренализм, 1104. *См. также* Болезнь Аддисона
- Гипогликемия
 инсулиновый шок, 1126
 фактор роста, 1067
- Гипогонадизм
 женский, 1185
 мужской, 1165
- Гипокалиемия, 433
 вторичный ацидоз, 469
 избыток альдостерона, 1094
- Гипокальциемия, 441, 1129
 паратиреоидный гормон, 1138
- Гипоксия, 625
 анаэробный путь получения энергии, 1023
 атмосферная, 626
 гиповентиляционная, 626
 «главный включатель», 634
 оксигенотерапия, 626
 острая, на большой высоте, 633
 после рождения, 1211
 при анемии, 506
 секреция эритропоэтина, 362, 501
 синаптическое проведение, 668
- Гипонатриемия, 351, 1234
 набухание клеток мозга, 352
- Гипоосмотический раствор
 см. Раствор, гипосмолярный
- Гипопаратиреоз, 1144
 заболевания костей, 1144
 лечение, 1144
- Гипоталамус, 848, 1007
 гематоэнцефалический барьер, 892
 гипоталамические рилизинг-гормоны и ингибирующие гормоны, регуляция, 1064
- гипофиз
 задняя доля, 1062, 1070
 передняя доля, 852, 1063
 секреция, 1062
 контроль вегетативных и эндокринных функций, 850
 миндалины, 855
 осморцепторы, 427, 1072
 поведенческие функции, 852
 поражения, 852
 пролактинингибирующий гормон, 1206
 регуляция
 вегетативной нервной системой, 881
 мужских половых функций, 1163
 температуры см. Температура, тела, гипоталамус как регулирующая система
 секреция гонадотропин-рилизинг-гормона, 1181
 сон, 858, 859
 сосудорасширяющие симпатические нервы, 244
 центр(ы)
 вознаграждения и наказания, 852
 голода и насыщения, 1005
 анорексия, 1013
 лептин, 1010
 нейроны и нейромедиаторы, 1006
 ожирение, 1012, 1013
 сосудодвигательный, регуляция, 244
- Гипотермия
 искусственная, 1043
 терморепторы глубоких тканей, 1036
- Гипотиреоз, 1086
 диагностика, 1088
 лечение, 1088
 сердечный выброс, 281
 физиологические признаки, 1087
- Гипотония
 глубокие ядра мозжечка, 821
 поражения моторной зоны, 801
- Гипофиз, 1061
 аденома, 1105
 задняя доля, 1061, 1062
 гипоталамус, 1070–1072
 клетки, 1062
 передняя доля, 1061, 1062, 1105
 гипоталамус, 852
 гормоны, 1061
 подавление секреции, 1163

- кровеносные сосуды
 гипоталамо-гипофизарной
 портальной системы, 1063
 регуляция мужских половых
 функций, 1163–1165
 типы клеток, 1062
 промежуточная часть, 1061, 1103
 секреторная активность,
 гипоталамус, 1062–1064
 секреция лютеинизирующего
 и фолликулостимулирующего
 гормонов, 1182
 Гипофосфатемия
 врожденная, 1146
 почечная, 491
 Гипохлоридрия, 952
 Гиппокамп, 854
 обонятельная область, 776, 777
 обучение, 854
 хранилище памяти, 842, 855
 шизофрения, 867
 Гистамин
 выделение из тучных клеток
 и базофилов, 518
 как вазодилататор, 238
 секреция соляной кислоты
 в желудке, 928, 953
 шок, 335
 Гистиоциты, 513, 514
 Гистоны, 41
 Глаза
 вегетативная нервная система, 754
 контроль, 875, 876
 вестибулярные механизмы
 для стабилизации, 807
 головная боль, связанная
 с поражением, 709
 движения, 750
 мышцы управляющие, 750
 оптикокинетиические, 752
 произвольные, премоторная
 область, 797
 саккадические, 752
 фиксационные, 751
 диаметр зрачка, 720
 оптика, 719
 восприятие глубины, 724
 диаметр зрачка, 720
 как фотокамера, 719
 острота зрения, 723
 преломляющие поверхности, 719
 резкость, 720
 отток водянистой влаги, 727
 поддержание равновесия, 808
 при гипертиреозе, 1086
 регуляция аккомодации, 754
 рецептор, 729–743
 система жидкостей, 725
 собственно сосудистая оболочка,
 731
 хрусталик *см.* Линзы
 эмметропические, 725
 Глаукома, 727
 Гликоген, 14, 963, 1110, 1119
 анаэробный путь получения
 энергии, 1022
 в печени, 1228
 в скелетной мышце, 89, 979
 восстановление, 1227
 после физической нагрузки, 1226
 как депо глюкозы, 963, 970, 1113
 в сравнении с депо жиров, 981
 Гликогенез, 964
 Гликогенолиз, 964
 глюкагон, 1119
 Гликокаликс, 16
 Гликолиз, 26, 965
 анаэробный, 969, 1023
 в мышце
 сердечной, 297
 скелетной, 89, 1225
 в тканях при шоке, 333
 регуляция по механизму обратной
 связи, 968
 Гликолипиды клеточной мембраны,
 16
 Гликопротеины, 544
 клеточной мембраны, 16
 Глицерол, 939, 973, 1114
 гидролиз триглицеридов, 977
 глюкоза из, 971
 для энергии, 976
 эферы в плазме крови, 975
 Глицерол-3-фосфат, 977
 Глицин как нейромедиатор, 739
 низкомолекулярный
 быстродействующий, 661
 Глицинурия, 491
 Глобулин, 989
 β -глобулин, 1160
 γ -глобулины, 1217
 гормонсвязывающий половой, 1160
 тироксинсвязывающий, 1051, 1078
 Гломерулонефрит, 532
 острый, 481
 терминальная стадия болезни
 почек, 483
 хронический, 485
 гипертензия, 490
 нефротический синдром, 486
 Гломерулосклероз, 484
 Глотание *см.* Проглатывание
 Глоточно-пищеводный сфинктер
 см. Сфинктер, пищеводный
 верхний
 Глубина, восприятие, 724, 753
 Глубоководное погружение
 см. Погружение глубоководное
 Глутамат
 L-глутамат, вкус юмами, 770
 в базальных ганглиях, 825
 в болевых волокнах A δ , 702
 зернистых нейронов, 829
 как медиатор
 низкомолекулярный
 быстродействующий, 661
 фоторецепторов, 739
 шизофрения, 866
 Глутамин
 ион аммония, получаемый из, 467
 как хранилище аминокрупп, 990
 Глухота, 767, 768
 Глюкоза, 1109
 активация фосфоорилазы, 984
 гликогенолиз, 1119
 глюконеогенез, 1119
 и метаболизм глюкозы, 1119
 инсулин, 1118
 липаза в жировых клетках, 1120
 моторика тонкой кишки, 916
 регуляция секреции, 1120
 аминокислоты в крови, 1120
 глюкоза в крови, 1120
 соматостатин, 1121
 физическая нагрузка, 1121
 функции, 1119
 Глюкоза
 в жидкости
 внеклеточной, диапазон
 нормальных значений, 8
 спинномозговой, 890
 в результате переваривания
 углеводов, 940
 вазодилатация, связанная
 с дефицитом, 229
 всасывание, 947
 высвобождение энергии из, 964
 ацетилкоэнзим А, 965
 гликолиз, 965
 окислительное
 фосфорилирование, 967
 пентозофосфатным путем, 969
 цикл Кребса, 965
 эффективность, 968
 гормон роста, 1121
 диффузия
 облегченная, 57, 963
 инсулин, 963
 реабсорбция в почках, 390, 391
 через плаценту, 1196
 для клеток мозга, 893
 для спортсменов, 1228
 жирные кислоты
 образующиеся из, 970
 превращение в, 1113
 ключевая роль, 962
 кортизол, 1121
 потребление, 1097
 котранспорт, 62
 с натрием, 63, 390, 947, 963
 крови
 выделение с мочой, 391, 392
 гипогликемия, 1121
 глюкагон, 1120
 глюконеогенез, 998
 голод, 1009
 дегидратация, 1122
 инсулин, 1117, 1121
 моча, 1122
 натощак, 1125
 норма, 971
 печень, 998, 1113
 почечный кровоток, 385
 при сахарном диабете, 1122
 регуляция, 1121
 у новорожденного, 1215
 недоношенного, 1219
 при сахарном диабете
 у беременной, 1218
 метаболизм, глюкагон, 1119
 повреждение тканей, 1123
 повышение концентрации, 1098
 поступление, депонирование
 и использование, 1112

- растворы, 351
 изотонический, 348
 реабсорбция в почках, 371, 390
 максимальный транспорт, 391
 синтез, АТФ, 1021
 транспорт через клеточную мембрану, 963
 инсулин, 963, 1112
 транспортеры, 4, 57, 390.
См. также Котранспорт, с натрием
 у плода, 1214
 фосфорилирование, 963
 циркуляторный шок, 333, 337
 Глюкозо-6-фосфат, 962
 гликоген, 963
 Глюкозо-6-фосфатаза, 962, 1113
 Глюкозурия, 491
 Глюкокиназа, 963, 1116
 инсулин, 1112
 Глюкокортикоид-реактивный элемент, 1101
 Глюкокортикоиды, 1092. *См. также* Кортизол
 беременность, 1198
 в метаболизме белков, 992
 глюконеогенез, 970
 дефицит, 1104
 избыток, инсулинорезистентность, 1125
 иммуносупрессивная терапия, 540
 кетогенное влияние, 981
 секреция, 1102
 функции, 1096
 шок, 337
 Глюконат натрия при ацидозе, 473
 Глюконеогенез, 970, 992
 в почках, 362
 глюкагон, 1119
 инсулин, 1113, 1115
 концентрация глюкозы в крови, 998
 регуляция, 971
 стимуляция, 1097
 у новорожденных, 1216
 Гной, 517
 Голова
 ориентация
 макулы, 804
 полукружные каналы, 806
 поворот
 вестибулярная система, 806
 кортикальный контроль, 797
 Головка пениса, 1157
 Голод, 1005
 гипоталамус, 852
 центр, 925, 1005
 гипоталамус, 1005
 желудочная секреция, 928
 нервные центры выше гипоталамуса, 1008
 Голодание, 1014
 дефицит витаминов, 1014
 жирные кислоты в крови, 975
 запасы питательных веществ, истощение, 1014
 кетоз, 978, 979
 секреция гормона роста, 1067
 триглицериды в печени, 976
 Голосовые связки, 570
 Голосовые складки, 570
 Голубое пятно, 847
 Гольджи
 аппарат, 17
 желудочно-кишечная секреция, 923
 особые функции, 24
 переработка веществ
 эндоплазматического ретикулума, 24
 секреторные пузырьки, 25
 тромбоциты, 543
 органы сухожильные, 783–789
 нервные волокна от, 788
 регуляция двигательной активности, 789
 Гольдмана уравнение, 66
 Гольдмана–Ходжкина–Катца уравнение, 66
 Гомеостаз, 4
 воспроизведение, 7
 защита организма, 7
 питательные вещества, 4
 у недоношенных новорожденных, 1218, 1219
 Гонадотропин хорионический человека
 во время беременности, 1196
 женское бесплодие, 1188
 функция, 1196
 яички плода, 1165, 1197
 Гонадотропы, 1062, 1164
 Гормон(ы) *см. также* Железа(ы), эндокринные
 адренотропный, 1047, 1061, 1090
 глюконеогенез, 971
 избыточная продукция, 1105
 кетогенное влияние, 981
 клетки коры надпочечников, активация, 1101
 регуляция гипоталамусом, 1101
 секреция кортизола, 1101
 синтез и секреция, 1102
 физиологический стресс, 1102
 химическая структура, 1101
 андрогенстимулирующий кортикальный, 1090
 антидиуретический, 1061, 1071.
См. также Диабет, несахарный
 артериальное давление, 427, 1072
 выделение воды почками, 450
 гипернатриемия, 352
 гипонатриемия, 352
 гипоталамус, 426, 851
 как вазоконстриктор, 237, 1072
 концентрирование мочи, 413, 416, 419
 мочевина, 419, 423
 кровяное давление, 1072
 нарушение секреции, 424
 объем
 внеклеточной жидкости, 449
 крови, 427, 1072
 осморцепторы, 1072
 предсердные рефлексy, 250
 при гиповолемическом шоке, 328
 при сердечной недостаточности, 311
 реабсорбция воды, 406, 1071
 регуляция, 428
 осмолярность внеклеточной жидкости, 1072
 синтез и выделение, 426
 система осморцепторы–АДГ с обратной связью, 425
 соль, 261
 физиологические функции, 1071
 химическая структура, 1071
 белковой природы, 1048
 секреторные пузырьки, 1050
 водорастворимые, 1052
 гипоталамические
 ингибирующие, 1062
 секреция передней долей гипофиза, 1064
 релизинг-гормоны, 1062
 секреция передней долей гипофиза, 1064
 гонадотропин-релизинг-гормон, 1064
 гипоталамус, 1181
 и лютеинизирующий гормон, секреция, 1163
 регуляция мужских половых функций, 1163
 у женщин, 1171
 фолликулостимулирующий гормон, 1163
 гонадотропные, 1164. *См. также* Гормон(ы), лютеинизирующий; Гормон(ы), фолликулостимулирующий
 месячный женский половой цикл, 1172
 опускание яичек, 1161
 яичники, 1172
 гормон-амин, производный тирозина, 1051
 гормон роста-ингибирующий гормон, 1049, 1064, 1067, 1068, 1121
 глюкагон, 1121
 секреция
 желудочная, 929
 инсулина, 1121
 гормон роста-релизинг-гормон, 1064
 концентрация в крови, 1051
 определение, 1059
 кортикотропин-релизинг-гормон, 1010, 1064
 коры надпочечников
 метаболизм в печени, 1092
 нарушения секреции, 1104
 связанные с белками плазмы крови, 1092
 синтез и секреция, 1090
 стероидные, 1090
 лютеинизирующий, 1061, 1163
 положительная обратная связь, 1051
 у женщин, 1171
 желтое тело, высокая секреторная активность, 1175

- лютеинизирующая функция, 1175
 предовуляторный всплеск, 1183
 при овуляции, 1174
 фолликулы, 1172
 яичники, 1172
- у мужчин
 гонадотропин-рилизинг-гормон, 1163
 продукция тестостерона, регуляция, 1164
 сперматогенез, 1153
- меланоцитостимулирующий, 1103
 α, 1007
 ожирение, 1011, 1012
- механизмы действия, 1052
 внутриклеточная передача сигнала, 1053
 вторичные посредники, 1056
 и клетки, 1058
- паратиреоидный, 1138
 1,25-дигидроксисхолекальциферол, 1137
 витамин D, 1138
 заболевания, 1144
 избыток при хронической болезни почек, 489
 использование в лечении, 1144
 кальций, 441
 всасывание, 947, 1141, 1144
 вымывание фосфатов, 1140
 экскреция, 1140
 лактация, 1205
 остеолит, 1140
 реабсорбция в почках, 441
 регуляция секреции, 1141
 резорбция костей, 1134, 1135
 фосфаты, 443
 всасывание, 1141
 экскреция, 1140
 химическая структура, 1139
 циклический
 аденозинмонофосфат, 1141
 эффект, 1139
- плацентарный лактогенный человека, 1198
- половые мужские, 1159–1165
 интенсивность метаболизма, 1027
 секреция, метаболизм
 и химическая структура, 1159
 продолжительность действия, 1051
 пролактинингибирующий, 1064
 разрушение, 1051
 реабсорбция в почках, 405
 регуляция функций организма, 6
 рецепторы, активация, 1052
 внутри клеток, 1056
 количество и чувствительность, 1053
 локализация, 1053
- рилизинг-гормоны
 гипоталамические, 1062
 секреция передней долей гипофиза, 1064
- роста, 1047, 1061
 избыточный
 инсулинорезистентность, 1125
 кетогенное влияние, 1066
- инсулин, 1116, 1118
 интенсивность метаболизма, 1027
 использование углеводов, 1066
 кетогенное влияние, 981
 кратковременность действия, 1067
 лактация, 1205
 накопление белков, 1065
 рост тканей тела, 1064, 1065
 секреция
 нарушения, 1069
 регуляция, 1067
 синтез белков, 992
 соматомедины, 1066
 сперматогенез, 1153
 старение, 1070
 терапия
 гипофизарный нанизм, 1069
 у пожилых людей, 1070
 утилизация жира, активация, 1066
 физиологические функции, 1064
 человека, 1069
- эффект
 диабетогенный, 1066
 метаболический, 1065
 эффективное действие, 1066
- секреция, 1051
 в ответ на стимуляцию, 1051
 регуляция по механизму обратной связи, 1051
 скорость, 1051
 циклические колебания, 1052
- стероидные, 1050, 1051, 1058
 синтез белков, 1058
 транспорт, 1052
 холестерол, 982, 983, 1050
- тиреоидные
 возбуждающее влияние
 на центральную нервную систему, 1082
 другие эндокринные железы, 1083
 интенсивность метаболизма, 1027
 механизм обратной связи, 1083
 мобилизация жира, 981
 негеномные эффекты, 1079
 образование, 1077
 продолжительность действия, 1078
 пропилтиоурацил, 1084
 рецепторы в ядре, 1079
 секреция, регуляция, 1083
 синтез и секреция, 1075
 антитиреоидные препараты, 1084
 сон, 1082
 транскрипция генов, 1058, 1079
 транспорт, 1052
 тремор мышц, 1082
 функции
 мышцы, 1082
 половые, 1083
 физиологические, 1079
- тиреостимулирующий
 см. Гормон, тиреотропный
- тиреотропин-рилизинг-гормон, 1038, 1064, 1084
 холодовые и нейрогенные стимулы, 1084
 тиреотропный, 1061, 1075
- захват ионов йода, 1076
 секреция
 передней долей гипофиза, 1084
 щитовидной железой, 1083
 тиреоидные гормоны, 1084
 холодовые и нейрогенные стимулы, 1084
 циклический
 аденозинмонофосфат, 1083
- транспорт, 1051
 с кровью, 1052
 фолликулостимулирующий, 1061, 1163
 гонадотропин-рилизинг-гормон, 1163
 сперматогенез, 1154
 регуляция, 1164
 у женщин, 1171
 в фолликулярной фазе, 1172
 яичники, 1172
 химическая структура и синтез, 1048
 химические посредники, 1047
 яичников, 1047. *См. также* Прогестины; Эстроген
- Гормон-реактивный элемент, 1055
 для тиреоидных гормонов, 1079
- Гортань, 570
- Градиент
 давления
 венозный возврат, 284, 285
 кровотоков, 190
 концентрации, влияние, 583
- Градиент-времязависимый транспорт, 392
- Грамм-калория, 1025
- Гранулеза, клетки, 1170, 1172, 1175
 опухоль, 1185
- Гранулоциты, 509
 продукция, 516
- Гребешок ампулярный, 805
- Громкость, определение, 763
- Грудная клетка, растяжимость легких, 563
- Грудное молоко
 антитела, 1207
 выделение, 1072, 1206
 торможение, 1206
 противомикробные агенты, 1207
 состав, 1206
- Группы крови, 535
 0-A-B, 535
 несовместимые, 539
 резус-фактор, 537
 системы Rh, 537–539
 эритробластоз плода, 537–539, 1216
- Гуанин, 32
- Гуанозиндифосфат, 658
 G-белок-связанные рецепторы, 1053
- Гуанозинмонофосфат циклический, 1055
 в гладкой мышце, 116
 в постсинаптическом нейроне, 659
 натриевые каналы, 733
 оксид азота, 232
 эрекция пениса, 1158, 1166
- Гуанозинтрифосфат, 659, 962, 1021
 G-белок-связанные рецепторы, 1053

Д

Давление

альвеолярное, 560, 562
 аортальное, 189
 инцизура на кривой, 129
 артериальное *см.* Артериальное давление
 барометрическое, 631
 в легочных венах, 574
 в предсердии
 левом, 574
 правом, 205–208
 измерение, 208
 нормальное, 205
 периферическое венозное давление, 206
 сердечная недостаточность декомпенсированная, 308
 компенсированная, 307, 308
 физическая нагрузка, 295
 в системе кровообращения, 208
 венозное, 207
 центральное, 205
 внутрибрюшное, давление в нижних конечностях, 206
 внутриглазное, 727
 внутривенное, кривые сердечного выброса, 281
 гидростатическое венозное давление, 206
 интерстициальной жидкости, 217
 отрицательное, 217, 225
 в потенциальных полостях, 358
 отек, 356, 358
 крови в капилляре, 216
 метод канюлирования, 216
 отек, связанный с повышением, 355
 увеличение объема крови, 286
 кровотоков в легких, 575, 576
 реабсорбция в почках, 402
 гравитационное венозное давление, 206
 точка отсчета, 208
 градиент венозный возврат, 284, 285
 кровотоков, 190
 диастолическое измерение, 203
 кривая, 130
 заклинивания легочной артерии, 574
 закрытия, критический уровень, 198
 интерстициальной жидкости в плотных тканях, 218
 измерение, 217, 218
 метод канюлирования, 217, 218
 коллоидно-осмотическое, 215
 альбумин, 989
 интерстициальной жидкости, 219
 белки плазмы, 219
 подкожная ткань, 218
 плазмы, 218
 альбумин, 219
 заменители, 336
 реабсорбция в почках, 402

конечно-диастолическое, 130
 кровяное *см.* Кровяное давление на подошвы стоп, 808
 наполнения системное среднее, 283
 нейрогенный шок, 335
 сердечная недостаточность, 305
 декомпенсированная, 314
 задержка жидкости, 306, 308
 левожелудочковая, 309
 физическая нагрузка, 294
 циркуляторное среднее, 283
 низкое, рецепторы, 249
 осмотическое, 59, 347. *См. также* Давление, коллоидно-осмотическое спинномозговой жидкости, 890
 парциальное в альвеолах, газообмен, 592
 газа, 583
 двуокиси углерода в альвеолах, 587
 вентиляционно-перфузионное отношение, 591
 при погружении на большую глубину, 643
 в жидкости внеклеточной, 459, 461
 при алкалозе, 469
 при ацидозе, 468
 интерстициальной, 597
 влияние количественное, 610
 совместное на альвеолярную вентиляцию, 612
 выдыхаемый воздух, 587
 кровь мозговой кровотоков, 885
 определение, 619
 кислорода в альвеолах большая высота, 631
 вентиляция, 613
 во время физической нагрузки, 1230
 в артериальной крови низкое, эффект, 612
 в крови, определение, 619
 в тканях мозговой кровотоков, 886
 парциальное давление кислорода в альвеолах, 642
 внутриклеточное, потребление кислорода, 601
 выдыхаемый воздух, 587
 высокий уровень, 642
 гемоглобин, 599
 общая диффузия, 584, 585
 плазмы крови коллоидно-осмотическое, 218, 219
 альбумин, 219, 990
 плевральное, 560
 плевральной жидкости отрицательное, 580
 предсердное в сердечном цикле, 126
 функциональные кривые желудочков, 132

пульсовые колебания, 201
 распространение, 202, 203
 рисунок, 202
 реабсорбционное результирующее, 220
 систолическое, кривая, 130
 артериальное, 203–205
 спинномозговой жидкости, 891
 высокое, патологические состояния, 891
 измерение, 891
 кровяное давление, 251
 низкое, головная боль, связанная с, 709
 нормальное, 891
 транспульмональное, 561
 фильтрационное результирующее, 216
 в клубочках, 375, 376
 эластической отдачи, 561
 Дайвинг *см.* Погружение глубоководное
 Дайсер фермент, 37
 Дальзоркость, 721
 Двигательный образ, 818
 Движение(я) амебное, 27
 баллистические, 819
 возбуждения круговое, 179
 после инфаркта миокарда, 300
 глаз, 750
 мышцы управляющие, 750
 оптикокинетические, 752
 произвольные, премоторная область, 797
 саккадические, 752
 фиксационные, 751
 маятниковые, 819
 мимо цели, 821
 регуляция, 827
 следящее, 753
 шагательные, 792
 Двуокись углерода в толстой кишке, 957
 во внеклеточной жидкости диапазон нормальных значений, 8
 регуляция, 7
 выведение легкими, 6
 высвобождение, 966
 диффузионная емкость, 590
 диффузия *см. также* Диффузия, газов из клеток периферических тканей, 597
 через мембраны эндотелиальных клеток капилляров, 213
 через плаценту, 1195
 как вазодилататор, 239
 в скелетных мышцах, 291
 как вазоконстриктор, 239
 кислотно-щелочное равновесие, 461
 кривая диссоциации, 604
 кровь, определение, 619
 парциальное давление в альвеолах, 587
 вентиляционно-перфузионное отношение, 591

- при погружении на большую глубину, 643
- в жидкости
- внеклеточной, 459, 461
 - при алалозе, 469
 - при ацидозе, 468
 - интерстициальной, 597
- выдыхаемый воздух, 587
- влияние
- количественное, 610
 - совместное на альвеолярную вентиляцию, 612
- кровь
- мозговой кровотока, 885
 - определение, 619
- растворимость в липидах, 53
- регуляция активности
- дыхательного центра, 609
- стимулирующий эффект, 610
- стимуляция хемочувствительной зоны, 610
- транспорт
- в виде иона гидрокарбоната, 604
 - в крови, 603
 - в растворенном виде, 603
 - совместно с гемоглобином и белками плазмы, 604
 - химические формы, 603
- хеморецепторы, 612
- Дегидратация
- гипернатриемия, 352
 - гиповолемический шок, 334, 336
 - гипонатриемия, 351
 - диарея, 947
 - сахарный диабет, 1123
 - секреция альдостерона, 946
- Дегидрогеназы, 966
- Дегидроэпиандростерон, 1090, 1104, 1197
- Дезаминирование аминокислот, 991, 998
- Дезоксигемоглобин, 887
- Дезоксирибоза, 32
- Дейодиназа фермент, 1078
- Дейтераноп, 737
- Декарбоксилазы, 967
- Декомпрессия, 644
- с помощью барокамеры, 645
- Дексаметазон, 1092
- тест, 1105
- Декстрана раствор, 336
- Деление клеток, 31, 44
- контроль, 47
- Деменция, 865
- болезни сердечно-сосудистой системы, 867
 - болезнь Альцгеймера, 867
 - болезнь Гентингтона, 826
- Демиелинизация
- дефицит витамина В₁₂, 1017
 - осмотически опосредованная, 352
- Дендриты, 656
- затухание электротонического проведения, 666
 - пространственное поле для возбуждения, 666
 - суммация возбуждения и торможения в, 667
- функции для возбуждения нейронов, 666
- Денервация скелетных мышц, 95
- Дентин зуба, 1147
- Деполаризация
- волны, 145
 - медленное распространение, зубец Т, 168
 - стадия, потенциал действия, 69
- Депрессия психическая, психоз, 866
- Дерматомы, 698
- Десмопрессин, 424
- Детоксикация, ферменты, 24
- Детренированность сердечно-сосудистая, 639
- Дефекация, рефлекс, 901, 918, 955
- парасимпатические, 919
 - спинного мозга, 901
- Дефибриляция, 181
- Дефицит пульса, экстрасистолы, 175
- Диабет
- несахарный, 352, 424, 491
 - сахарный, 1109, 1122
 - I типа, 1122
 - внутриутробная гибель плода, 1218
 - II типа
 - акромегалия, 1124
 - инсулинорезистентность, 1124
 - крупные младенцы, 1218
 - ожирение, 1124
 - развитие, 1125
 - синдром
 - Кушинга, 1124
 - метаболический, 1124
 - поликистозных яичников, 1124
- атеросклероз, 985
- ацидоз, 472
- метаболический, 1123
- гиперинсулинизм, 1126
- гиперкалиемия, 433
- глюкоза крови, 1122
- дегидратация, 1123
 - моча, 1122
 - повреждение тканей, 1123
 - экскреция с мочой, 392
- дефицит белка, 1123
- диурез, 477
- жирные кислоты в крови, 975
 - жиры, использование, 1123
 - кетоз, 978
- концентрация ферментов, 1024
- лечение, 1122, 1126
- метаболизм головного мозга, 893
- метаболическая утилизация углеводов, 1005
- при гигантизме, 1069
- скорость клубочковой фильтрации, 385
- терминальная стадия болезни почек, 483
- триглицериды в печени, 976
- у беременной, 1218
- функциональная диагностика, 1125
- стероидный, 1098
- Диаграмма «объем–давление» для сердечной мышцы, 130, 131
- Диализ, 492
- гипертензия, вызванная, 263
 - диализирующий раствор, 493
 - принципы, 492
- Диаметр зрачка, регуляция, 755
- Диапедез, 499
- лимфоцитов, 511
 - моноцитов, 511
 - нейтрофилов, 511
- Диарея, 955
- абсорбционная способность кишечника, 949
 - в ответ на раздражение, 938
 - гипонатриемия, 351
 - метаболический ацидоз, 472
 - психогенная, 955
 - тяжелая, 949
- Диастола, 126
- наполнение желудочков, 127
- Диафрагма уrogenитальная, 367
- Диацилглицерол, 1057
- Дигидротестостерон, 1160, 1163
- Дигиталис
- диурез, связанный с, 315
 - желудочковая тахикардия, 178
 - кардиогенный шок, 310
 - сердечная недостаточность, 309
 - декомпенсированная, 315
 - острый отек легких, 312
 - токсическая доза, зубец Т, 168
- Дизартрия, 821
- Диизопропилфторфосфат, 101
- Динамика обмена интерстициальной жидкости в легких, 578
- Динамический ответ, мышечное веретено, 784
- Динейн ресничек, 29
- Диоптрия, 718
- Дипальмитоилфосфатидилхолин, 562
- Дипептидазы, 941
- Дипептидилпептидаза 4, 1125
- Дисахариды
- в пище, 939
 - всасывание, 937
 - гидролиз, 939
- Дисбаризм *см.* Болезнь, декомпрессионная
- Дисдиадохокinesis, 821
- Диски
- вставочные, 122
 - в волокнах Пуркинье, 140
 - Меркеля, 686
- Дислексия, 834, 837
- Дисметрия, 821
- Диспноэ *см.* Одышка
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание при септическом шоке, 336
- Дистресс-синдром респираторный новорожденных, 333, 562, 624, 1212
- Дистрофин, 95
- Дистрофия мышечная, 95
- Дисфункция эректильная, 1166
- Диурез
- артериальное давление, 404
 - осмотический, 1122

- почечный, кривые, 256, 270, 271
ангиотензин II, 265
механизм обратной связи
с неограниченным временем
действия, 256, 257
определяющие факторы
давления, 257
при хронических состояниях,
258
прессорный, 255–261, 383, 404,
445–447
антидиуретический гормон, 450
гиперсекреция альдостерона,
450, 1094
- Диуретики, 477
гипонатриемия, 351
метаболический алкалоз, 472
осмотические, 478
петлевые, 396, 478
сердечная недостаточность, 309
острый отек легких, 312
тиазидные, 397, 479
эссенциальная гипертензия, 271
- Дифференцировка клеток, 45
гемопоэтических стволовых,
индукторы, 498
- Диффузия
газов *см. также* Двуокись
углерода, диффузия;
Кислород, диффузия
физические основы, 583
через дыхательную мембрану,
583
облегченная, 57
в реабсорбции
глюкозы, 391
натрия, 389
через плаценту, 1196
общая, 57
воды, 58
осмос, 347
с белком-переносчиком, 56
через мембрану
дыхательную, 583. *См. также*
Двуокись углерода, диффузия;
Кислород, диффузия
клеточную, 52
в сравнении с активным
транспортом, 52
воды, 53
облегченная, 56
в реабсорбции глюкозы, 391
в реабсорбции натрия, 391
общая диффузия, 57
простая, 52
через белковые поры
и белки-каналы, 53
через стенки капилляров, 5
воды, 58
- ДНК-лигаза, 43
ДНК-полимераза, 42
- Доля
клочково-узелковая, 808, 812
вестибулярные ядра, 814
повреждение, 821
равновесие, 818
теменная
соматосенсорные сигналы, 690
- задняя часть
локус пространственных
координат тела, 824, 831, 832
поражения, 824
- Дофамин
в базальных ганглиях, 825
в синтезе норадреналина, 872
как нейромедиатор, 739
низкомолекулярный
быстродействующий, 661
лактация, 1206
шизофрения, 866
- Дрожь мышечная
первичный моторный центр, 1038
стимуляция гипоталамусом, 1038
установочная точка, 1039
- Дыхание
J-рецепторы, 615
во время беременности, 1200
во время физической нагрузки,
614, 1229–1231
газовый состав крови, 1231
волевое управление, 615
ирритантные рецепторы, 615
искусственное, 627, 628
кривая сердечного выброса, 282
минутный объем, 566
нарушения
гиперкапния, 627
гипоксия, 625–627
методы исследования, 619–621
газовый состав крови
и рН крови, 619
максимальный экспираторный
поток, 620, 621
объем форсированного
выдоха, 621
форсированная жизненная
емкость легких, 621
обструкция дыхательных путей,
620
одышка, 627
оксигенотерапия, 625–627
рестрикция легких, 620
специфические,
патофизиология, 621–625
астма, 624, 625
ателектаз, 623, 624
пневмония, 623
туберкулез, 625
эмфизема легких, 621, 622
цианоз, 626
низкий уровень кислорода, 613
обезболивание, 616
периодическое, 616
периферические хеморецепторы,
611–614
приступ апноэ во время сна, 617
работа, 563
регуляция ритма, 608, 609
тиреоидные гормоны, 1080
у недоношенного новорожденного,
1218
химическая регуляция, 609–611
факторы
влияющие, 615
химические и нервные, 614, 615
Чейн–Стокса, 616
- энергия необходимая, 563
- Дыхательные пути, 341
обструкция, 621
коллапс легких, 624
кривая отношения
максимальный экспираторный
поток/объем, 620
объем форсированного выдоха
за первую секунду, 621
эмфизема легких, 621
размер захваченных частиц, 569
слизистая оболочка, 568, 569
сопротивление, 568
гипоксия, 625
обструкция бронхиол, 622
преодоление, 563
при астме, 624
увлажнение, 586
функции, 567–570
- Е**
- Евнухоидизм, 1165
женский, 1178, 1185
- Единица(ы)
децибельная, 763
дыхательная, 588
макромоторные, 95
моторные, 91, 782
периферического сопротивления,
194
- Емкость(и)
вдоха, 564
легких
жизненная, 564
общая, 564, 565
форсированная жизненная, 621
легочные, 564
сосудов, 199
симпатический контроль, 200
функциональная остаточная, 564,
586
определение, 565
у новорожденных, 1218
- Ж**
- Жажда
механизм, 428, 851
осмолярность внеклеточной
жидкости, 428–431
регуляция гипоталамусом, 851
чувство, порог, 429
- Жевание, 909
- Железа(ы)
апокриновые, 876
Бруннера, 936, 953
бульбоуретральные, 366, 1151
желудочные, 925, 926
главные клетки, образующие
ферменты, 925
типичные, 925
молочные
новорожденных, 1218
прогестерон, 1179
развитие, 1204
система млечных протоков, 1204
эстроген, 1178, 1204
носовые, 876
околоушные, 923, 940

- паразитовидные, 1138
пилорические, 925–928
поджелудочная
β-клетки, 1122
ацинусы, 922, 930
островки, 1118
проток, 930
функциональная анатомия, 1109
подчелюстные, 923
подъязычные, 923
потовые
альдостерон, 1095
врожденное отсутствие, 1034
контроль вегетативной нервной системой, 869, 876
предстательная, 366
злокачественная опухоль, 1165
нарушения, 1165
функция, 1155
слезные, 876
слизистые, 921
пищевода, 925
слюнные, 921, 924, 925
альдостерон, 1095
контроль вегетативной нервной системой, 880
кроснабжение, 925
нервные сигналы, 924, 925
регуляция, 924, 925
трубчатые, 921
ультимобранхиальные, 1142
шишковидная
гематоэнцефалический барьер, 892
мелатонин, 1167
фертильность соответственно времени года, 1167
щечные, 923
щитовидная, 1075
аденома, 1085
анатомия, 1075
высвобождение тироксина и трийодтиронина, 1078
гипертиреоз, 1085
гипотиреоз, 1086
коллоид, 1075
коллоидный зоб, 1086, 1087
эндокринные
анатомическое расположение, 1047
плода и новорожденных, 1218
регуляция функций организма, 6
тиреоидные гормоны, 1083
функции и структура, 1049
энергия АТФ, 1023
Железо, 503, 1019
атеросклероз, 985
в печени, 999
всасывание, 504, 947
ежедневная потеря, 504
метаболизм, 503
накопление у плода, 1211
общее содержание, регуляция, 504
потребность, пищевой рацион, 1217
транспорт и накопление, 503
Желобок синаптический, 97
Желтуха, 1000
гемолитическая, 1000
обструктивная, 1000
при трансфузионных реакциях, 539
у новорожденных, 1216
ядерная, 538
Желудок
анатомия, 912
атрофия слизистой, 951
волны перемешивающие, 912
всасывание, 943, 944
моторные функции, 912–915
накопление пищи, 912
нарушения, 951, 952
опорожнение, 913
замедление, 929
пептическая язва, 953
регуляция, 913, 914
переваривание
жира, 943
крахмала, 940
перемешивание и продвижение пищи, 912, 913
перистальтика, 912
опорожнение, 913, 914
рецептивное расслабление, 911
секреция
гастрина, 902–904
мотилина, 904
язва, 952
Желудочек сердца
комплексы, выпадение, 173
левый, гипертрофия
кривые «объем–давление», 130
порок сердца, 321
электрокардиограмма, 160
правый
внешняя работа, 129
гипертрофия, электрокардиограмма, 161
давление, 574
максимальное систолическое, 130
экстрасистолия, 175
Желудочно-кишечный тракт, 897
аминокислоты, всасываемые из, 988
гладкие мышцы
как синцитий, 897
симпатический отдел
вегетативной нервной системы, 902
тоническое сокращение, 899
электрическая активность, 898
гормоны, 902
желудочная секреция, 922
опорожнение желудка, 929
двигательная активность
виды, 904
гастроинтестинальные рефлексы, 902
гормональный контроль, 902
основные принципы, 897
парасимпатический тонус, 878
сенсорные афферентные нервные волокна, 903
симпатическая стимуляция, 876
тиреоидные гормоны, 1082
железы *см. также* Железа(ы),
желудочные
механизм секреции, 922
сложные, 921
стимуляция, 922
структура клетки, 921
типы, 921
как источник поступления кислорода и питательных веществ во внеклеточную жидкость, 5
клетки бокаловидные, 921
в криптах Либеркюна, 936
контроль вегетативной нервной системой, 901
железы, 876, 879
рефлексы
активность кишечника, 919
железы, 879
кровооток
активность кишечника, 906
артериальный, 905
во время тяжелой физической нагрузки или при циркуляторном шоке, 908
нервная регуляция, 907
через кишечные ворсинки, 906
чревое кровообращение, 905
непроходимость, 957
общие нарушения, 956
рефлексы, 902
слизистый секрет, 921, 923
в желудке, 925
в кишке
толстой, 937
тонкой, 936
в слюне, 923
стенка, 897
у плода, 1210
удаление конечных продуктов обмена, 6
функции
секреторные, 921
специфические, 897
у недоношенных новорожденных, 1218
чувствительные нервные волокна, 902
Желчь, 932
в двенадцатиперстной кишке, 933
накопление и концентрация, 933
секреция, 933
секретин, 935
состав, 933
функции, 932
эксекреция гормонов в, 1052
Жидкие среды организма, 342.
См. также Жидкость,
внеклеточная; Жидкость,
внутриклеточная;
Полость, потенциальная
измерение объема, 345
Жидкость
амниотическая, 1200, 1210
в капиллярах, реабсорбция, 216
внеклеточная, 342. *См. также*
Жидкость, интерстициальная;
Плазма
рН, 8, 456. *См. также* Регуляция,
кислотно-щелочного
равновесия

- введение раствора хлорида натрия, 349
- внутриклеточная жидкость, 3
обмен между средами, 347
осмотическое равновесие, 348
- измерение, 346
- как внутренняя среда, 3
- кальций *см.* Кальций,
во внеклеточной жидкости
- компоненты, диапазон
нормальных значений
и физические свойства, 8
- концентрация калия в, 437
- натрий *см.* Натрий,
в жидкости, внеклеточной
- объем *см. также* Объем(ы),
крови
- альдостерон, 1093
- антидиуретический гормон, 450
- артериальное давление, 259
- ангиотензин II, 265, 449
- гипертензия, 261
- диуретики, 477
- жажда, 428
- при патологии, 349
- регуляция, 443
- снижение, вторичный алкалоз,
469
- солевой аппетит, 431
- состояния, вызывающие
большое увеличение, 452
- хлорид натрия, 260
- осмолярность
при патологических
состояниях, 349
- распределение калия, 434
- регуляция 413, 425
- ангиотензин II
и альдостерон, 430
- жажда, 428, 430
- секреция АДГ, 1072
- система осморцепторы–
АДГ с обратной связью,
425
- перемещение, 5
- питательные вещества,
источники, 5
- при хронической болезни почек,
488
- распределение между
межклеточным пространством
и сосудистой системой, 448
- регуляция, 7
- состав, 51, 343
- транспорт, 5
- внутриглазная, 725
- механизм очищения, 727
- внутриклеточная, 3, 343
- pH, 456
- буферы в, 456, 457
- внеклеточная жидкость, 3
обмен между жидкими
средами, 347
- осмотическое равновесие, 348
- компоненты, 345
- осмолярность, 347
при патологии, 349
- расчет объема, 346
- при патологии, 349
- состав, 51, 343
- задержка почками, 306, 314
- декомпенсированная, 308, 314
- периферические отеки, 310
- с высоким сердечным выбросом,
315
- интерстициальная, 211–226, 342.
См. также Лимфатическая
система
- pH, 456
- давление на ток лимфы, 223
- концентрация белков, 223
- обмен воды, питательных
веществ, 213
- объем, 225
- расчет, 346
- осмолярность, 347
- парциальное давление
двуокси углерода, 597
- кислорода, 597
- почек, физические силы,
действующие, 402
- состав, 343
- костная, 1140
- перемещение через стенку
капилляров, 273
- плевральная, 560
- поступление и выделение, 341
- спинномозговая, 889
- абсорбция, 889
- барьер между кровью, 892
- блокада тока, 891
- давление, 891
- высокое, патологические
состояния, 891
- измерение, 891
- кровяное, 251
- низкое, головная боль,
связанная с, 709
- нормальное, 891
- движение, 889
- жажда в регуляции
осмолярности, 428
- защитная функция, 889
- образование, 889
- общее количество, 889
- периваскулярные пространства,
890
- фльтрация через капилляры, 215
- Жир
- бурый, 1038
- симпатическая стимуляция, 1028
- нейтральный *см.* Триглицериды
- Жирные кислоты
- β -окисление, 977
- в плазме
- гормон роста, 1066
- связывающие белки, 374
- всасывание
- прямое, 948
- соли желчных кислот, 935
- вход в митохондрии, 977
- диффузия через плаценту, 1196
- для сердечной мышцы, 297
- как источник энергии, 976
- в крови
- транспорт, 975
- форма, 975
- в отсутствие углеводов, 980
- мобилизация, кортизол, 1098
- насыщенные, холестерол в крови,
983
- ненасыщенные
- в печени, 976
- витамин E, 1018
- предупреждение атеросклероза,
985, 986
- холестерол в крови, 983
- неэстерифицированные, 975
- при гидролизе триглицеридов, 939,
943
- расщепление, 977
- свободные
- в жировой ткани, 980
- в крови, 975
- во время физической
нагрузки, 981
- сжигание, 1021
- синтез, 980
- триглицеридов, 948, 973
- стимуляция холецистокинином, 934
- типичные, 973
- хиломикроны, 973
- Жировая ткань, 976
- жирные кислоты
- мобилизация, 981
- транспорт, 974, 975
- липаза, 976, 981
- триглицериды
- синтез, 979
- хранение, 979
- Жировые клетки *см.* Адипоциты
- Жиры, 1003
- в каловых массах, 949
- в пище
- расход, 1004
- энергия из, 1003
- всасывание, 948
- нарушенное, 954
- соли желчных кислот, 935
- у новорожденных, 1216
- высокое содержание, рацион, 978
- гидролиз, 939
- депонирование, 976, 1011
- инсулин, 1114
- глюкозы как, 970
- эстроген, 1178, 1223
- диета, желчные камни, 936
- избыточное потребление, 1115
- изолирующие свойства, 1032
- использование, сахарный диабет,
1123
- как источник энергии
- гормон роста, 1066
- гормональная регуляция, 981
- для спортсменов, 1227
- печень, 976
- при богатой жирами диете, 979
- как «сберегатели белков», 1004
- метаболизм
- инсулин, 1114
- кортизол, 1097
- печень, 998
- тиреоидные гормоны, 1079
- мобилизация, 1105

- окисление, 1004
 опорожнение желудка, 915
 переваривание, 942
 в желудке, 942
 желчные кислоты, 935
 соли, 935
 опорожнение желчного пузыря, 934
 панкреатические ферменты, 930
 превращение глюкозы в, 970
 синтез, инсулин, 1114
 эмульгирование, 942
- З**
- Заболевания *см. также* Болезнь
 аутоиммунные, 532
 инфекция
 кортизол, 1101
 клостридиальная, гипербарическая оксигенация, 647
 стрептококковая,
 гломерулонефрит, 485
 почек, 480. *См. также*
 Недостаточность, почечная
 анемия, 362
 артериальная гипертензия, 489
 нефросклероз, 485
 терминальная стадия болезни
 почек, 483
 нефротический синдром, 486
 отеки, 355
 патология почечных канальцев,
 491
 Задержка жидкости почками, 306, 314
 декомпенсированная, 308, 314
 периферические отеки, 310
 с высоким сердечным выбросом,
 315
 Закон
 Бойля–Мариотта, 641
 Вебера–Фехнера, 695
 кишки, 905
 Ома, 190, 277
 преломления, 716
 Пуазейля, 194, 195
 степенной, 695, 763
 Эйнтховена, 150
 Запасание энергии, регуляция, 1005
 Запоминание, 854
 Запор, 954
 Зачатие, 1187
 Зоб
 анти тиреоидные препараты, 1084
 коллоидный
 идиопатический нетоксический,
 1087
 эндемический, 1086
 Зона *см. также* Область(и)
 ассоциативная *см.* Ассоциативная
 зона
 возбуждаемая, 679
 зрительная, 745, 746
 вертикальные колонки
 нейронов, 748
 организация и функция, 746–748
 ориентация линий и границ, 749
 сложные клетки, 749
 цветовые шарика, 748
- клубочковая, 1090
 опухоль, 1105
 коры надпочечников фетальная,
 1197
 лимбическая, 849, 856
 моторная, 690, 795–802. *См. также*
 Область(и), моторная, дополни-
 тельная; Премоторная область
 базальные ганглии, 823
 вертикальные колонки
 нейронов, 800
 возбуждение
 сосудодвигательного центра,
 244
 спинного мозга, 800
 двигательный контроль, 827
 подзоны, 795
 поражения, 801
 представительство тела, 795
 префронтальная зона, 832
 произвольные движения, 795
 пути, 798
 красное ядро, 799
 передачи в мозжечок, 813
 сенсорных волокон, 799
 речь, 837
 соматосенсорная обратная связь,
 800
 специализированные области, 797
 церебродвигательная, 819
 облегчаемая, 679
 префронтальная, 832, 833, 835, 836
 шизофрения, 866, 867
 пучковая, 1090
 распознавания лиц, 833
 рвотная хеморецепторная
 пусковая, 956
 сенсорная, 243
 сетчатая, 1090
 слуховая
 ассоциативная, 765
 первичная, 765
 речь, 832
 соматосенсорная, 689–692
 базальные ганглии, 823
 вертикальные колонки, 692
 мозжечок, 813
 моторная зона, 795
 слои и функции, 691, 692
 сосудорасширяющая, 243
 сосудосуживающая, 242, 243
 теменно-затылочно-височная, 831,
 835
 префронтальная зона, 832
 тормозная, 679
 хемочувствительная, 609
 Зрачок
 расширение, 755
 регуляция диаметра, 755
 рефлекс на свет, 755
 Зрелость половая мужчин, 1165
 Зрение
 бинокулярный параллакс, 725
 нормальное, 721
 острота, 723, 724
 клинический метод, 724
 поля, 750
 цветовое, 736
- белый цвет, 737
 ганглиозные клетки и волокна
 зрительного нерва, 740
 центральная нейрофизиология,
 745–756
 Зрительная зона *см.* Зона, зрительная
 Зрительная информация
 анализ, 748, 749
 интерпретация, 833, 834
 Зрительная лучистость, 745
 Зрительный образ
 анализ
 контраста, 748, 749
 особенности стимуляции
 нейронов, 748–750
 подавление, 754
 слияние, 753
 Зрительный перекрест, 745, 750
 Зубец
 P, 145
 сердечный цикл, 127
 сокращение предсердий, 145
 Q, 145
 R, 145
 S, 145
 T, 145
 векторный анализ, 156–158
 изменения, 167, 168
 монофазный потенциал
 действия, 146, 147
 предсердный, 147
 сердечная мышца, 124
 Зубы, 1146–1149
 Зуд, восприятие, 687, 792
- И**
- Игго купол, 686
 Извилина
 постцентральная, 690
 угловая, 832
 Изгнание, 128
 Излучение
 инфракрасное, 1033
 ионизирующее и злокачественные
 заболевания, 47
 Изменение
 положения тела в пространстве
 рефлексы, 792
 функции барорецепторов, 247
 размеров клеток, связанное
 с гипернатриемией, 353
 Извольюмическое расслабление, 130
 Извольюмическое сокращение, 128,
 130
 Изогидрическое правило, 460
 Изогравиметрический метод
 измерения давления в капиллярах,
 217
 Изомальтаза, 937
 Изопропилнорадреналин, 874
 Изостенурия, 488
 Изотрансплантат, 539
 Исоцитрат, 1114
 Имипрамин, 866
 Иммунизация, 521, 526
 путем введения антигенов, 532
 Иммунитет, 521
 активный, 532

- врожденный, 521
гуморальный, 522, 525
клеточно-опосредованный, 522, 529
пассивный, 532
приобретенный, 521
инициированный антигенами, 521
основные типы, 521
пассивный, 532
толерантность к собственным тканям при, 531
у новорожденных, 1217
Иммунный Rh-ответ, 537
Имуноглобулин(ы), 526.
См. также Антитела
A, 527
D, 527
E, 527
атопические аллергические реакции, 532
G, 527
M, 536
Rh-имуноглобулин, 538, 539
тиреоидстимулирующие, 1085
Иммунологическая толерантность, 531
Иммуносупрессивная терапия с использованием антител, 548
Имуноферментный анализ, 1059
Импедансы, согласование, 757
Имплантиция, 1193
эмбриона, питание на ранних стадиях развития, 1193
эндометрий как питательная среда, 1180
Импульс
в миокарде желудочков сердца, 141
мышечный, 74
нервный, 78. См. также Потенциал(ы), действия
Ингибин
активность семенных канальцев, 1164
у женщин, 1175, 1182
Ингибитор(ы)
ангиотензинпревращающего фермента, 450
ацетилхолинэстеразы, 882
трипсина, 930
фосфодиэстеразы 5 при эректильной дисфункции, 1167
Индекс
массы тела, 1011
«напряжение–время», 132
сердечный, 275
Индифферентный электрод, 150
Индоламин как нейромедиатор, 739
Индометацин, 1214
Индукторы
дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток, 498
роста, 498
Индукцируемый гипоксией фактор, 634
Инкретины, 1118
Иннервация реципрокная, 791, 801
Инозитол, синтез кефалина, 982
Инозитолтрифосфат, 1057
Инсулин, 1109, 1114, 1115
аминокислоты, 1116
аппетит, 1009
белок
запасание, 1115
истощение запасов, 1116
синтез, 992, 1115
влияние, 1112
глюкоза
крови, 1117
поступление
в мышцы, 1112
использование головным мозгом, 1113
превращение в жирные кислоты, 1113
транспорт в клетки, 963
усвоение печенью, 1112
гормон роста, 1066, 1116
жир
запасание, 1114
метаболизм, 1114
синтез, 980, 1114
калий, 434
клеточный рост, 1115
концентрация фосфолипидов, 1115
лактация, 1205
липолиз, 1114
метаболические эффекты, 1109
отсутствие, 1114
использование жиров, 1114
продукция, 1122
передозировка, 893
«переключение» метаболизма углеводов и липидов, 1119
перистальтические волны в тонкой кишке, 916
рецепторы клеток-мишеней, активация, 1111
сахарный диабет, 1125
секреция
механизм, 1116
регуляция, 1117
аминокислоты, 1118
вегетативная нервная система, 1118
глюкоза крови, 1117
гормоны желудочно-кишечного тракта, 1118
соматостатин, 1121
синтез, 1110
углеводы
метаболизм, 1112
отсутствие, 980
химическая структура, 1110
холестерол, 1115
крови, 983
хорионический соматомаммотропин человека, 1198
шок, 1127
циркуляторный, 333
энергетическое изобилие, 1110
Инсулиназа, 1111
Инсулиновый рецептор, субстрат, 1111
Инсулинома, 1127
Инсулиноподобные факторы роста, 1066
Инсулинорезистентность, 1124
индуцированная гормоном роста, 1066
Инсульт
блокада мозговых сосудов, 888, 889
гипертензия, 261
система регуляции движений, 801
ударный объем и сердечный выброс, 1232, 1233
Интегральные белки клеточных мембран, 15
Интеллект, 833
Интенсивность метаболизма, 1025
адреналин, 877
кровоток в тканях, 281
низкие температуры, 1038
оценка, 1025
тепло как конечный продукт, 1025
у новорожденных, 1216
Интенционный тремор, 819, 821, 826
Интервал
PQ, 147
PR, 147
удлиненный, 173
QT, 147
удлиненный, синдром, 176
анионный, 475
Интерлейкины, 1047
интерлейкин 1, 525
лихорадка, 1040, 1041
при воспалении, 516
интерлейкин 2, 530
интерлейкин 3, гемопоэтические стволовые клетки, 498
Интерстиций, 215
гель в, 215
мозговое вещество почки, 416, 417
свободная жидкость в, 215, 357
Интерфаза, 43
Интерференционное возбуждение, 753
Интрамуральное нервное сплетение, 867
Интрафузальные мышечные волокна, 783
Инулин
клиренс, 408, 411
реабсорбция воды, 400, 401
Инулиновое пространство, 346
Инфаркт миокарда, 299
восстановление
замещение некротизированного миокарда рубцовой тканью, 301
миокард, 307
покой во время, 301
стадии, 301
функция сердца, 302, 307
кардиогенный шок, 310
низкоамплитудная электрокардиограмма, 162
острый
задней стенки, 166
восстановление, 167
передней стенки, 165
восстановление, 167
причины летального исхода, 299

- субэндокардиальный, 299
 Инфракрасное излучение, 1033
 Инцизура на кривой аортального давления, 129
 Ион(ы)
 в клетке, 13
 влияние на сосуды, 239
 водорода
 активность дыхательного центра, 609
 буферизация, 457
 в окислительном фосфорилировании, 967
 влияние на альвеолярную вентиляцию, 610
 возбуждение нейронов хемочувствительной зоны, 610
 кислоты, 455
 кислый вкус, 769
 контртранспорт с натрием, 63, 391
 концентрация в жидких средах организма, 456
 точная регуляция, 455
 эффективность регуляции дыхания, 462
 мозговой кровотока, 886
 первично активный транспорт, 62
 почечная экскреция при падении скорости клубочковой фильтрации, 486
 при диссоциации угольной кислоты, 604
 расширение или сужение артериол, 239
 секреция
 канальцевая, избыток альдостерона, 1094
 почечная, 371, 391, 398
 реабсорбция ионов гидрокарбоната, 463, 469
 факторы, влияющие, 469
 хеморецепторы, 612
 гидроксильные нейтрофилов и макрофагов, 512, 513
 карбоната в кости, 1132
 оксалата, 549
 как антикоагулянт, 554
 транспорт, тиреоидные гормоны, 1080
 хлора *см. также* Натрия хлорид
 анионный интервал, 475
 в жидкости
 внеклеточной, диапазон нормальных значений, 8
 спинномозговой, 889
 в мембране сомы нейрона, 662
 в слюне, 924
 в составе пота, 1034
 в кишке, 946, 949
 всасывание в кишечнике, 946, 949
 концентрация в плазме при сниженной скорости клубочковой фильтрации, 487
 реабсорбция в почках, 393
 секреция
 воды в кишечнике, 931
 кислоты в желудке, 927
- Ионизирующее излучение и злокачественные заболевания, 47
 Искусственная вентиляция легких, 627, 628
 Искусственное кровообращение, 325
 Испарение, потеря тепла, 1034.
См. также Потоотделение при одышке, 1035
 при очень высокой температуре воздуха, 1034
 Истощение, 1006, 1013
 Ишемическая ткань, высвобождение токсинов, 332
 Ишемия
 головного мозга, 335
 реакция артериального давления на, 250
 как болевой стимул, 705
 миокарда
 метаболизм, 297
 признаки на электрокардиограмме, 165
 спастический характер, 297
 почки
 гипертензия, 489, 490
 острое поражение, 481, 482
 хроническая болезнь почек, 484
 реакция центральной нервной системы, 250, 272
 периодическая активность, 252
 при гиповолемическом шоке, 328
 при острой сердечной недостаточности, 306
 умеренная, 168
- Й**
 Йод, 1019
 дефицит в пищевом рационе, 1086
 для тироксина, 1075
 ион, окисление, 1077
 поступивший с пищей, 1075
 при высокой концентрации, 1085
 радиоактивный при гипертиреозе, 1086
 Йодная «ловушка», 1076, 1083
 тиоцианат, 1085
- К**
 Кавеолин, 212
 Кавеолы
 в гладкой мышце, 111
 эндотелиальных клеток капилляров, 212
 Каемка щеточная в кишечнике, 940, 944
 Калий
 в жидкости
 внеклеточной
 диапазон нормальных значений, 8
 развитие фибрилляции, 300
 регуляция, 433–440
 спинномозговой, 890
 в костной ткани, 1132
 в поте, 1034, 1035
 в скелетной мышце, 291, 292
 в слюне, 923–925
 вазодилатация, связанная с, 239
- возмещение, 1234
 всасывание в кишечнике, 954
 мембраны сомы нейронов, 622
 поступление с пищей, 440
 проведение возбуждения, 1022
 реабсорбция в почках, 395, 396, 435
 регуляция распределения, 434
 секреция
 альдостерона, 1093
 в почках, 371, 372, 398, 399, 436
 альдостерон, 405, 438
 ацидоз, 437, 440
 концентрация во внеклеточной жидкости, 437–439
 скорость тока в дистальных канальцах, 439, 440
 соляной кислоты в желудке, 927
 функция сердца, 134
 экскреция почками, 433–440
 Калийсберегающие мочегонные препараты, 397, 398, 479
 Каллидин, 238, 907
 Калликреин, 238
 в слюнных железах, 924
 Калориметрия, 1025
 Калорический эквивалент кислорода, 1026
 Калория, 1025
 Кальбайндин, 1138
 Кальмодулин, 110, 1058
 Кальсеквестрин, 103
 Кальций, 562, 1019
 активация актинового нити, 87
 белки плазмы, связывающие, 374
 буферная система, 1143
 в дентине, 1147
 в мышце
 гладкой, 107
 кишечника, 899
 регуляция сокращений, 110
 сердечной, 124
 скелетной, 86
 в плазме и интерстициальной жидкости, 1129
 влияния, 134
 во внеклеточной жидкости, 111
 диапазон нормальных значений, 8
 избыток, 441
 паратиреоидный гормон, 1139
 регуляция, 1129
 всасывание в кишечнике, 947, 1131
 витамин D, 947, 1017, 1137
 паратиреоидный гормон, 947, 1141
 выделение с фекалиями, 441, 1131
 изменение концентрации, 1130
 источники, вызывающие сокращение, 110
 кальцитонин, 1143
 концентрация ионов, 1129
 костная система, 1132
 метаболизм у плода, 1210
 насос
 в почках, АТФаза, 442
 гладкой мышцы, 111
 натриевые каналы, 73
 натриевый контртранспорт, 63

- обмен, 1133
отложение, 1132
первично активный транспорт, 62
постганглионарные нервные окончания, 872
потенциал действия, 73
в гладкой мышце кишечника, 899
потребность у новорожденных, 1217
реабсорбция в почках, 407, 442
регуляция, 440
гормональная, 1143
роль, 549
свертывание крови, предупреждение, 553
секреция
паратиреоидного гормона, регуляция, 1141
полипептидных гормонов, 1048
экзоцитоз, 23
в секретирующей желудочно-кишечного тракта, 922
эксекреция почками, 441, 1131
витамин D, 1138
паратиреоидный гормон, 1140
Кальциноз метастатический, 1145
Кальцитонин, 1075, 1142
и кальций, 1142
реабсорбция кальция в почках, 442
секреция, 1142
Кальцитриол, 362
Кальция карбонат, макула, 804
Камни
в почках при гиперпаратиреозе, 1145
желчные, 936
обструкция фатерова сосочка, 953
Канал(ы)
анионные, 657
ацетилхолин-управляемые, 99
везикулярные, 212
ворота, 55
гаверсов, 1135
ионные
адренергических и холинергических рецепторов, 874
в мембране постсинаптического нейрона, 658
рецепторы, связанные с, 1053
интерстициальных клеток Кахаля, 898
разность концентраций, 662
калиевые, 54
АТФ-чувствительные, 1117
изменения проводимости, 71
память, 841
потенциал-зависимые, 70–72
с доменом тандемных пор, 68
структура, 54
кальциевые, 102
выброс при возбуждении, 103
высвобождение, 102
медленные, 73
в сердечной мышце, 124, 125
миофибриллярная жидкость после сокращения, 103
потенциал-зависимые, 73
в нервно-мышечном соединении, 97
в пресинаптической терминали, 657
сердечной мышцы, 123
система памяти улитки *Aplysia*, 840
катионные, 657
лиганд-зависимые, 53
натриевые, 54
ацетилхолин-управляемые, 84
белки, альдостерон, 1095, 1096
блокаторы, 397, 398, 480
быстрые, 73
в сердечной мышце, 123
в обонятельной ресничке, 774
потенциал-зависимые, 83
активация, 70–72
инактивация, 71
концентрация ионов кальция, 73
механизм положительной обратной связи, 74
потенциал действия, 69–74
характеристики, 71
натрий-кальциевые медленные, сердечная мышца, 138
желудочковый потенциал действия, 137, 138
полукружные, 804–806
клочково-узелковые доли, 808, 818
потенциал-зависимые, 53
рианодинового рецептора в мышце сердечной, 124
скелетной, 102
хемоуправляемые, 53
хлорные
кишечные, 946
диарея, 947
мембраны постсинаптического нейрона, 657
шлеммов, 726
Каналец(ы)
дентинные, 1147
дистальные, 365. *См. также*
Плотное пятно
концентрирование мочи, 415, 417–419, 422, 423
особенности транспорта, 397
разводящий мочу сегмент, 397
реабсорбция кальция, 442
секреция калия, 436, 439
желчные, 933, 995
почечные
ионы водорода, 62
котранспортеры, 390
прелимфатические, 221
проксимальный, 364
гломерулотубулярное равновесие, 401, 402
концентрирование мочи, 413, 421
реабсорбция, 394, 395
аминокислот, 390
воды, 392, 393
глюкозы, 390
калия, 434, 435
кальция, 442
натрия, 392
фосфата, 443
секреция, 395
семенные, 1151
Канцерогены, 47
Капилляры, 188, 211
анализ сил реабсорбции в венозной части, 220
влияние диффузионного расстояния, 602
давление, 188
диффузия через стенку, 213
жирорастворимые вещества, 213
размер молекул, 214
разность концентраций, 214
клубочковые, 363, 370, 374
давление
гидростатическое, 216, 373, 377
коллоидно-осмотическое, 378
продольные поры, 374
фенестры, 213, 374
фильтрационная способность, 374
кровоток, 213
легочные, 578
давление, 188, 189, 574
диффузия кислорода из альвеолярного воздуха, 595
«слой» текущей крови, 588
лимфатические, 221, 224
насосная функция, 224
межклеточные промежутки, 212
мозговые, 885, 888
барьеры, 892
отек, 892
обмен жидкости через, 219
околососочковые, 363, 370
реабсорбция, 387
физические силы, 402, 403
периферические, диффузия кислорода в тканевую жидкость из, 597
площадь поверхности, 214
поры, 188, 211
диффузия через, 5, 213
фильтрация жидкости, 216
проницаемость
снижение, 1100
увеличение
брадикинин, 238
отек, вызванный, 354
при циркуляторном шоке, 332
скелетных мышц, 291
стенка, строение 212
фильтрация жидкости через, 216
артериальная часть, 219
избыток, вызывающий отек, 354
потенциальные полости, 358
Капсула
Боумена, 364, 370, 373, 376
мозга внутренняя, 822
Карбахол, 101
Карбоангидраза, 604
в почках, 457
реабсорбция ионов гидрокарбоната, 464
в эритроцитах, 497
влияние, 604

- ингибиторы, 479
секреция
 кислоты в желудке, 927
 панкреатическая, 931
цинк в, 1019
Карбоксиполипептидаза, 930, 941
Карбонат кальция, макула, 804
Карбоната ионы в кости, 1132
Кардиотахометр, 172
Кардиотонические лекарственные препараты, 309, 312
Кардиохирургия, 325
Кариес, 1148
Карликовость *см.* Нанизм гипофизарный
Карман Ратке, 1061
Карнитин, 977
Каротидные тельца, 249, 611
Каскад усиления, 734
Каспазы, 46
Каталазы, 643
Катаракты, 723
Катетер венозный центральный, 208
Катетеризация сердца, 175
Катехол-О-метилтрансфераза, 873
Катехоламины, 1051
Кахексия, 1013
Кашлевый рефлекс, 569
Квашиоркор, 1004, 1016, 1068
Кератоконус, 723
Кессонная болезнь *см.* Болезнь декомпрессионная
Кетогенез, 992
Кетоз, 978
 гормонально вызванный, 1066
 дефицит инсулина, 1115
 при голодании, 1014
Кетокислота в синтезе аминокислот, 990
Кетоновые тела, 978, 1115
 при голодании, 1014
Кефалин
 тромбопластин, 982
 химическая формула, 982
Киллерные клетки
 Т-клетки, 531
 натуральные, 521
Килокалория, 1025
Киназа легких цепей миозина, 110, 1058
Кинезиология, 94
Кинестезия, 695
Киноцилия, 804
Кислород
 в головном мозге, особая потребность, 893
 во внеклеточной жидкости диапазон нормальных значений, 8
 регуляция, 7
 высвобождаемый гемоглобином, 599
 давление
 высокое, 642
 парциальное
 в альвеолах
 большая высота, 631
 вентиляция, 613
 во время физической нагрузки, 1230
 в крови
 артериальной низкое, эффект, 612
 определение, 619
 в тканях
 мозговой кровотока, 886
 парциальное давление кислорода в альвеолах, 642
 внутриклеточное, потребление кислорода, 601
 выдыхаемый воздух, 587
 высокий уровень, 642
 гемоглобин, 599
дефицит
 мозговой кровотока, 886
 хеморецепторы, 612
диффузионная емкость, 590
диффузионная способность, 1230
диффузия
 из периферических капилляров в интерстициальную жидкость, 596
 в клетки тканей, 597
 через мембраны эндотелиальных клеток капилляров, 213
 через плаценту, 1196
дыхание чистым, 632
жирорастворимые вещества, 53
калорический эквивалент, 1026
концентрация в альвеолах, 586, 587
коронарный кровотока, 296
максимальное количество, 599
местные ткани, 115
насыщение артериальной крови местный кровотока, 228, 229
на разных высотах, 631
неспособность тканей адекватно использовать, 625
отравление острое, 643
перемещение, 602
пониженное содержание, 613
потребление
 во время физической нагрузки, 1229
 работа мышц, 1232
клеточный метаболизм, 597, 601
сердечный выброс, 276
сердцем, 131
расход, основной обмен, 1026
регуляция
 дыхательной активности, 611
 кровотока, 292
 долгосрочная, 235
 краткосрочная, 228
с гемоглобином, 605
 обратимая связь, 598
сердечная недостаточность, 312
сердечной мышцы, 299
токсичность, 642, 643
транспорт
 в растворенном виде, 602
 во время тяжелой физической нагрузки, 599
 гемоглобин, 598
 значение, 600
 из легких в ткани тела, 595–603
Кислородный долг, 1023, 1226, 1227
Кислота(ы)
 β-гидроксимасляная, 978, 1115
 кетоз, 978
арахидоновая, 1057
ацетоуксусная, 978, 998, 1115
 использование, 1227
 при сахарном диабете, 472
гамма-аминомасляная
 в базальных ганглиях, 825
 болезнь Гентингтона, 826
зернистых нейронов, 829
как нейромедиатор, 739
низкомолекулярный
 быстродействующий, 661
гиалуриновая, 24
 филаменты протеогликана, 215
глюкуроновая, конъюгированная
 форма стероидов, 1092
глутаминовая, 991
дезоксирибонуклеиновая, 31.
 См. также Транскрипция код в клеточном ядре, 34
 коррекция, 43
 метилирование, 40
 репарация, 43
 репликация, 42
 структура, 31
 основные элементы, 32
желчные *см. также* Соль(и), желчных кислот
 функция, 932
 холестерол, 982, 986
жирные *см.* Жирные кислоты
 кислый вкус, 769
лимонная в семенных пузырьках, 1154
молочная
 в результате анаэробного гликолиза, 969, 1023
 в скелетной мышце, 89
 как вазодилатор, 292
 в составе пота, 1034
 из гликогена в мышцах, 1225
 как источник энергии для сердечной мышцы, 969
 обратное превращение в пировиноградную кислоту, 969
 удаление, 1226
 шок, 333
мочевая, диффузия
 через плаценту, 1196
нелетучие, 462, 468
 анионный интервал, 475
никотиновая, 1018
 дефицит, 1018
олеиновая, 973
определение, 455
основания, количественная оценка, 468
пальмитиновая, 973
пантотеновая, 965, 1016
парааминогиппуровая, 395
клиренс, 411
почечный плазмоток, 409
пировиноградная, 1022, 1023, 1225
 аланин, 990

- из гликолиза, 964, 965
 превращение в ацетил-КоА, 965
 глюкозу, 971
 молочную кислоту, 969
 рибонуклеиновая, 31
 активация нуклеотидов, 34
 выключающая, 37
 интерферирующая, 37
 кодоны, 35
 малая ядерная, 35
 матричная, 35
 предшественник, 35
 трансляция, инсулин, 1115
 не кодирующая, 37
 основные структурные элементы, 34
 рибосомная, 36, 37
 синтез, 34
 типы, 35
 транспортная, 35
 усиление трансляции, гормон роста, 1065
 сильные и слабые, 456
 соляная желудочная
 рН, 456, 926
 активность пепсина, 941
 выброс секрета, связанный с, 932
 пептическая язва, 952
 лечение, 953
 переваривание белков, 941
 секреция, 925
 пепсиногена, 927
 сниженная, 952
 стимуляция, 928
 эмоциональные стимулы, 929
 стеариновая, 973
 АТФ при окислении, 978
 угольная, 604
 всасывание ионов гидрокарбоната в кишечнике, 946
 диссоциация, 604
 мозговой кровотока, 885
 панкреатическая секреция, 929
 фолиевая, 1017
 дефицит, 502
 снижение всасывания, 954
 созревание эритроцитов, 501, 505, 1017
 у плода, 1211
 фосфорная как основной структурный элемент ДНК, 32
 хенодеоксихолевая, 935
 холевая, 935, 982
 щавелево-уксусная, 966
 жирные кислоты, 977, 978
 этакриновая, 478
 экскреция, 468
 Кислотно-щелочное равновесие см. Равновесие, кислотно-щелочное
 Кифоз, 621, 1070
 Кишечник, щеточная каемка, 940, 944
 Кишка
 двенадцатиперстная
 опорожнение желудка, 913
 пептическая язва, 953
 секреция слизи, 936
 слепая, илеоцекальный сфинктер, 916
 толстая
 всасывание, 948, 949
 максимальный объем, 949
 натрия, 945, 949
 хлора, 946, 949
 всасывающий отдел, 948
 газы, 949, 957
 деятельность бактерий, 949, 957
 метан, 957
 накопительный отдел, 948
 нарушения, 955. *См. также* Диарея
 непроходимость, 957
 продольные мышцы, 917
 секреция
 ионы гидрокарбоната, 946
 слизь, 937
 сокращения форсированные, 918
 функции, 917
 накопительная, 948
 тонкая
 всасывание
 анатомические основы, 943–945
 воды, 945
 всасывающая способность, 945
 ионов, 945–947
 нарушения, 954
 общая поверхность, 944
 питательных веществ, 947
 железистые клетки, 921
 непроходимость, 957
 пептическая язва, 952
 переваривание белков, 941
 жиров *см.* Жиры, переваривание
 углеводов, 939
 секреция, 936, 937
 ферменты, 940
 пищеварительные, 937
 функция
 моторная, 915–917
 нарушения, 953
 Клапан(ы)
 аортальный, 128
 второй тон сердца, 317
 кривая аортального давления, 129
 атриовентрикулярные, 128.
См. также Клапан(ы), митральный
 первый тон сердца, 129
 илеоцекальный
 обратный ток из толстой кишки в тонкую кишку, 916
 перистальтика в подвздошной кишке, 917
 сфинктер, 901
 легочной артерии, 129
 второй тон сердца, 129, 317
 митральный, 128
 первый тон сердца, 317
 полулунные, 129
 второй тон сердца, 317
 сердца, порок гемодинамика, 321
 гипертрофия, 325
 препятствие обратному кровотоку во время систолы, 128
 ревматические, 319
 рубцовая деформация, 319, 320
 физическая нагрузка, 322
 шумы, связанные с, 320
 Клатрин, 22
 в нервно-мышечном соединении, 101
 Клетка(и), 3, 13
 В-клетки, 522
 клетки памяти, 526
 предварительная обработка, 523
 реакция на специфические антигены, 524
 характерные признаки, 525
 хелперные Т-клетки, 525
 G-клетки, секреция соляной кислоты в желудке, 928
 I-клетки кишечные, 932
 M-клетки ганглиозные, 741
 NK-клетки, 521
 P-клетки ганглиозные, 741
 S-клетки кишечные, 932
 T-клетки, 521–523
 активированные, 529
 аллергические реакции замедленного типа, 532, 533
 выделение, 529
 антигенпредставляющие клетки, белки МНС и антигенные рецепторы, 529
 высокоспецифическая реакция на антигены, 524
 клетки памяти, 529
 предварительная обработка, 523
 отбор клонов, 531
 регуляторные, 531
 специфические функции, 529
 супрессорные, 529–531
 типы и функции, 530, 531
 хелперные, 525, 530
 стимулирующее влияние по механизму обратной связи, 531
 цитотоксические, 529
 стимуляция роста и пролиферации, 530
 W-клетки ганглиозные, 740, 741
 X-клетки ганглиозные, 740
 Y-клетки ганглиозные, 740
 амакриновые, 737
 зрительный контраст, 739
 зрительный путь, 738
 функции, 740
 антигенпредставляющие, 529
 апоптоз, 46
 Беца, 798. *См. также* Клетка(и), пирамидные, гигантские биохимические функции, 39
 биполярные, 730, 737
 деполяризующиеся и гиперполяризующиеся, 740
 бокаловидные желудочно-кишечного тракта, 921
 в криптах Либержюна, 936

- веретенообразные, 830
 вкусовые, 771, 772
 волосковые
 вестибулярного аппарата, 804
 улитки, 758, 761
 вставочные почечные, 398
 реабсорбция калия, 436
 секреция ионов водорода, 62, 398, 465
 ганглиозные
 М-клетки, 741
 Р-клетки, 741
 сетчатки, 738, 740
 возбуждение, 741
 зрительный путь, 738
 ответ on-off и off-on, 742
 поля, 741
 проведение цветовых сигналов, 743
 три типа, 743
 гастриновые, 928
 главные
 паразитовидных желез, 1138
 почечные, 397, 398
 альдостерон, 405
 калий, 436
 гломусные, 612
 глубокого ядра, 815, 818
 горизонтальные, 730, 737
 функция, 739
 гранулы, 1170, 1172, 1175
 опухоль, 1185
 гранулярные в обонятельной луковице, 775, 777
 движения, 27
 деление, 31, 44
 контроль, 47
 дендритные, 529
 децидуальные, 1193, 1197
 дифференцировка, 45
 дофаминсекретирующие плода, 826
 желтого тела, 1175
 животная в сравнении
 с доклеточными формами жизни, 21
 звездчатые мозжечка, 816
 интерплексиформные, 738
 интерстициальные
 Кахалы, 898
 Лейдига
 опухоли, 1166
 секреция тестостерона, 1159, 1164
 киллерные, 521
 клетки-предшественники
 остеобластов, 1136
 клеточный цикл, 42
 количество, 3
 корзинчатые, 816
 крови *см. также* Лейкоциты;
 Эритроциты
 происхождение, 498, 510
 у плода, 1209
 Купфера, 514, 996
 лизис, внеклеточная концентрация
 калия, 434
 мембранные образования, 14
 метаболическая активность,
 тиреоидные гормоны, 1079
 митральные, 776
 мозга, набухание при гипонатриемии, 352
 мозжечка
 звездчатые, 816
 зернистые, 815
 обонятельные, 773, 776
 стимуляция, 774
 объем
 Na⁺/K⁺-насос, 61
 осмотическое равновесие, 348
 при внутриклеточном отеке, 353
 связанные с гипернатриемией
 изменения, 352
 оксифильные, 1138, 1139
 органеллы, 14
 основные вещества, 13
 памяти
 реакция образования антител,
 526
 формирование, 529
 парафолликулярные, 1142
 париетальные, 926
 секреция
 внутреннего фактора, 927
 соляной кислоты, 928
 стимуляция, 927
 пенистые, 984
 пептические, 925
 пирамидные
 в коре полушарий большого мозга, 829
 в моторной зоне, 799, 800
 соматосенсорная обратная связь, 800, 801
 гигантские, 798
 плазматические, 509
 антитела, 526, 530
 повреждение, лизосомы, 23
 поддерживающие
 вкусовых почек, 771, 772
 обонятельной мембраны, 773
 полиморфные, 830
 простые зрительной зоны, 749
 Пуркинью, 815, 816
 пучковые, 776, 777
 размер
 изменение, связанное
 с гипернатриемией, 353
 регуляция, 45
 Реншоу, 783
 ретикулоэндотелиальные
 печеночных синусоидов, 905, 995, 996
 селезенки, 209
 секреторные пузырьки, 18
 Сертоли, 1152
 синтез веществ, 39
 слизистые
 желудка
 поверхностные, 925, 927
 щечные, 925
 желудочно-кишечного тракта,
 921
 пилорических желез, 927
 сложные зрительной зоны, 749
 створчатые, 498, 499, 510, 511
 строение, 13
 структуры, 14
 трофобласта, 1193
 секреция
 хорионического
 гонадотропина человека, 1196
 эстрогена и прогестерона, 1197
 тучные, 518
 активация системой комплемента,
 528
 продукция гепарина, 518, 550
 фактор хемотаксиса
 эозинофилов, 517
 функциональные системы, 21
 характеристики общие, 3
 хелперные Т-клетки, 525, 530
 стимулирующее влияние
 по механизму обратной связи,
 531
 цитоплазма, 13
 цитоскелет, микротрубочки, 14
 шванновские, 77, 78
 в нервно-мышечном
 соединении, 97
 эндотелиальные
 артерии и артериолы, 233
 капилляры, 211
 лимфатические, 221
 печеночные синусоиды, 995
 энтерохромаффиноподобные, 928
 юкстагломерулярного аппарата,
 264, 384
 ядерная оболочка, 13, 20
 ядро, 13, 20
 Климакс
 женский *см.* Менопауза
 мужской, 1165
 Клиренс
 араминогиппуровой кислоты, 411
 инулина, 408, 411
 почечный, 407
 свободной воды, 424
 Клонус, 787
 Клубочек(ки)
 в обонятельной луковице, 776
 потеря с возрастом, 484
 почки, 364
 Клубочковая фильтрация, 370
 различных веществ, 388
 скорость, 373
 ауторегуляция, 382
 во время беременности, 1200
 выделительная функция почек,
 382
 оценка, 408
 сердечная недостаточность, 311
 старение организма, 484
 факторы, определяющие, 374–379
 физиологический контроль, 380
 фракция фильтрации, 373
 хроническая болезнь почек, 485
 Клювера–Бьюси синдром, 855
 Коактивация α -мотонейронов
 и γ -мотонейронов, 786
 Код генетический, 33
 Кодоны, 34
 РНК, 35

- Кожа
защита от инфекции, 521
как защита организма, 7
незаметная потеря воды, 341
образование холекальциферола, 1136, 1137
регуляция кровотока в, 232
температура, 1031
вазодилатация, 1037
вазоконстрикция, 1037
местные рефлексы, 1040
нормальная, 1031
установочная точка, 1039, 1040
теплоотдача
физические способы, 1033, 1034
через кровотока, 1032, 1033
тканевые макрофаги, 513
утолщение, тестостерон, 1161, 1162
холестерол, 983
эстроген, 1179
- Кокаин, спортивные достижения, 1234
- Колбочки, 729, 737
в центральной ямке, 740
путь к ганглиозным клеткам, 738
слепота на отдельные цвета, 737
спектральная чувствительность, 736
фотохимия зрения, 731
электротоническое проведение, 739
- Колит язвенный, 918, 955
- Коллаген
волокон
аскорбиновая кислота, 1017
пучки, 215
легких, 561
переваривание, 941
- Коллоид щитовидной железы, 1075
- Колхицин, 45
- Кома
в сравнении со сном, 857
диабетическая, 1123
печеночная, 991
- Компенсаторная пауза, 175
- Комплекс(ы)
QRS, 145, 156
влияние токов повреждения, 163, 164
монофазный потенциал действия, 146, 147
резкие изменения, 163
удлиненный, 163
сердечный цикл, 127
сокращение желудочков, 147
удлиненный
желудочковые экстрасистолы, 175
инфаркт миокарда, 162
выключения гена РНК-индуцируемый, 37
гистосовместимости главный, белки, 529
желудочковые, выпадение, 173
литический, 528, 537
микропроцессинговый, 37
миоэлектрические
межпищеварительные, 904
таламуса вентробазальный, 696
тропонин-тропомиозиновый, 86
«человеческие лейкоцитарные антигены», 540
- Комплемент, система, 527
каскад, 512
классический путь, 528
опсонизация, 528
- Конвергенция, 716
механизмы нервной регуляции, 755
сигналов, 679
- Константа
ассоциаций, 527
диссоциации, 458
- Контейнеры силиконовые, 553, 554
- Контрацепция, 1187
- Контроль
артериального давления, механизмы, 7
кровотока, 228
гуморальный, 237
местный
ауторегуляция, 231
в зависимости от потребностей ткани, 227
долговременная, 228, 233
значение, 228
краткосрочная, 228
механизмы, 228
потребности ткани, 189
- Контртранспорт
в почечных канальцах, 390
с натрием, 62, 63
- Контур(ы)
нейрональный
в системе задние столбы — медиальная петля, 693
нестабильность и стабильность, 682
постоянная импульсная активность, 681
с возбуждающими и тормозными сигналами на выходе, 680
ревербирующие, 680, 681
локальные при фокальных эпилептических приступах, 863
непрерывные сигналы, 682
последствие, 680, 681
тормозные, 683
хвостатого ядра, 823
- Координация тела пространственная
задняя часть теменной доли, 824, 825, 831, 832
префронтальная зона, 832, 833
- Кора
надпочечников, 1089
аденома, 1105
гипофункция у новорожденных, 1218
слои, 1090
холестерол, 982
полушарий большого мозга
боль, 702
борозда центральная, 689
возбуждающие сигналы из ствола мозга, 845
гистологическая структура, 829
лимбическая, 848, 856
мышление, 838
речь, 832, 835
система эфферентных γ -волокон, 786
слои, 829
слуховые области, 765
состояние равновесия, 808
сосудодвигательный центр, влияние, 243
таламус, 830
физиологическая анатомия, 829
функциональные регионы, 795, 830
в недоминантном полушарии, 835
распознавания лиц, 833
- Коронарный кровоток, 294
в состоянии покоя, 295
венозный, 294
во время физической нагрузки, 295
при гиповолевемическом шоке, 329
регуляция, 296
связь с повреждением аортального клапана, 321
фазовые изменения, 295
эпикардиальный и субэндокардиальный, 295
- Короткова тоны, 203
- Корти
орган, 758
ретроградные пути, 767
функция, 760
столбы, 760, 761
- Кортизол, 1090, 1091
адренокортикотропный гормон, 1101
аминокислоты, 1098
в плазме крови и в печени, 1098
воспаление, 1100
глюконеогенез, 971
жирные кислоты, мобилизация, 1098
иммунитет при инфекционных заболеваниях, 1101
лактация, 1205
лизосомы, 1100
метаболизм
белков, 1098
жиров, 1098
углеводов, 1097
механизм действия, 1101
минералокортикоидные рецепторы, 1093
ожирение, 1099
противовоспалительный эффект, 1099
стресс и воспаление, 1099
тормозное влияние на гипоталамус, 1102
уменьшение белков в клетке, 1098
- Кортизон, 1092
- Кортикотропин *см.* Гормон(ы), адренокортикотропный
- Кортикотропы, 1062
- Космический корабль
герметичный, искусственный климат, 638, 639
невесомость, 639, 640

- силы ускорения, 636–638
Косоглазие, 753
Кость
 болезнь, 1144
 при гипопаратиреозе, 1144
 витамин D, 1138
 гормон роста, 1065
 губчатая, 1069
 детренированность, невесомость, 639
 кальций, 1132
 буферная система, 1143
 внеклеточная жидкость, обмен между, 1133
 отложение и вымывание, 1132
 кальцификация, механизм, 1132
 кретинизм, 1087
 матрикс
 тестостерон, 1162
 органический, 1132
 уменьшение, 1146
нагрузка, 1135
остеолиз, 1140
передача звука через, 758
перелом, мышечный спазм, 792
растяжение и компрессия, 1132
рахит, 1145
резорбция, 1133
 медленная фаза, 1140
 ремоделирование, 1133
 соли, 1132
 структура, 1135
 у плода, 1210
 формирование, 1133
 резорбция, равновесие, 1134
фосфат, 1132
Котранспорт, 62
 натрия и глюкозы, 390
 натрия, калия, хлора, петлевые диуретики, 478, 479
 с натрием
 аминокислот, 63
 и пептидов, 948
 глюкозы, 62, 63, 947, 948, 962
Котранспортеры
 в почечных каналах, 390
 натрия и хлора, тиазидные диуретики, 479
Кофеин, 668
 спортивные достижения, 1234
«Кошачье мурлыканье»
 при аортальном стенозе, 320
Коэнзим А, 1016
Коэффициент
 дыхательный, 605, 1004
 надежности регуляторных систем, 9
 системы терморегуляции, 1039
 осмотический, 347
 утилизации, 599
 фильтрации в капиллярах, 216, 221
 клубочковых, 374, 376
 перитубулярных, 402
Крапивница, 533
Краситель метиленовый синий, 346
Красные клетки крови
 см. Эритроциты
Крахмал
 в растительной пище, 940
переваривание, 940
Креатинин
 выделение, 393
 при уменьшенной скорости клубочковой фильтрации, 486
 диффузия через плаценту, 1196
 клиренс, 409
 концентрация в плазме, 409
 при уменьшенной скорости клубочковой фильтрации, 486
 хроническая болезнь почек, 489
Креатинфосфат см. Фосфокреатин
Кребса цикл, оксалоацетат, 979
Кретинизм, 1087
Кривая
 венозного возврата, 282–285
 нормальная, 282, 283
 плато, 283
 характерные особенности, 285
давления
 аортального, работа сердечной мышцы, 129
 диастолического, 130
 систолического, 130
диссоциации
 двуокси углерода, 604
 оксигемоглобина, 598, 1195
 при высоком давлении, 642
 сдвиг вправо
 влияние дисфосфоглицерата, 601
 во время физической нагрузки, 601
 у людей, родившихся и постоянно живущих в условиях высокогорья, 634
 увеличенная доставка кислорода к тканям, 600
 факторы сдвигающие, 600
«объем–давление», 200, 1212
отношения максимальный экспираторный поток/объем, отклонения, 620
почечного диуреза, 256, 270, 271
ангиотензин II, 265
механизм обратной связи с неограниченным временем действия, 256, 257
определяющие факторы давления, 257
при хронических состояниях, 258, 259
почечной функции при солевой нагрузке, 271
сердечного выброса, 277, 281
давление на сердце среды, окружающей его, 281
действие нескольких факторов, 282
и кривые венозного возврата, 285
при гиповолемическом шоке, 329
физическая нагрузка, 293
темновой адаптации, 735
функциональные желудочков сердца, 132
Кризис лихорадки, 1042
Крипторхизм, 1156
Крипты Либеркюна, 921, 936
толстой кишки, 937
диарея, 955
Кровообращение, 5. См. также Кровоток
 большой круг, 187
 гуморальная регуляция, 237
 искусственное, 325
 легочное см. Легочное кровообращение
 микроциркуляция, 211
 нервная регуляция, 241
 объем крови, 453
 остановка, 337
 сосудистая недостаточность, 331
отделы, 187
 давление, 188
 объем крови, 188
 площадь поперечного сечения, 188
 периферическое, 187
 система, давление, 208
 системное, 187
 давление в разных отделах, 188
 объем крови, 187
 теоретические основы, 189
 у новорожденных
 изменения, 1213
 функциональные проблемы, 1215
 чревое, 905–908
 вазоконстрикция при физической нагрузке или шоке, 908
Кровотечение
 анемия, вторичная к, 505
 время, 554
 дефицит витамина К, 551
 емкость сосудистого русла, 200
 недостаточность факторов свертывания, 551
 объем крови, 449
 ренин-ангиотензиновая система, 264
 тромбоцитопения, 552
Кровоток
 в мозговом веществе, 421
 коллатеральный
 регуляция за счет развития, 235
 сердца, 298
 контроль, 228
 гуморальный, 237
 местный
 ауторегуляция, 231
 в зависимости
 от потребностей ткани, 227
 долговременный, 228, 233
 значение, 228
 краткосрочный, 228
 механизмы, 228
 потребности ткани, 189
 коронарный см. Коронарный кровоток
 мозговой, 885
 ауторегуляция, 887
 блокада, 888. См. также Инсульт
 измерение, 887
 локальные изменения
 нейрональной активности, 887
 микроциркуляция в, 888
 нормальный, 885

- прекращение, 885
 при гиповолемическом шоке, 329
 регуляция, 885
 строение кровеносных сосудов, 885
 объемный, 190
 артериальное давление, 197
 ауторегуляция, 260
 в аппарате «искусственная почка», 493
 в перитубулярных капиллярах, 388
 в разных тканях и органах, 227
 в сосудистой системе, 190
 единицы, 193
 ламинарный, 191
 параболический профиль
 распределения скоростей, 192
 легочный *см.* Легочное кровообращение
 локальный, сердечный выброс, 276
 методы измерения, 190
 определение, 190
 параболический профиль, 192
 парциальное давление
 в интерстициальной жидкости
 двуокиси углерода, 597
 кислорода, 596
 площадь поперечного сечения, 188
 потребление кислорода
 в метаболических процессах, 602
 потребности тканей, 227
 разность давлений, 190
 сердечный выброс, 189
 скорость, 188
 сопротивление
см. Сопротивление, сосудистое
 теплоотдача с поверхности кожи, 1033
 тиреоидные гормоны, 1082
 турбулентный, 192
 почечный, 377, 379, 380. *См. также* Ишемия, почки
 ауторегуляция, 382–386
 во время беременности, 1200
 возрастные изменения, 484, 485
 мозгового вещества, 380
 определяющие факторы, 379
 оценка, 408
 физиологический контроль, 380
- Кровь**
 аминокислоты в, 987
 артериальная, транспорт
 кислорода, 596
 в легочных капиллярах, альвеолы, 584
 вязкость, 192
 анемия, 506
 гематокрит, 196
 при полицитемии, 506
 уменьшение объема плазмы, 334
 газовый состав
 во время физической нагрузки, 1230
- дыхание, 1231
 исследование, 619
 гидростатическое давление
 в капилляре, 216
 метод канюлирования, 216
 отек, связанный с повышением, 355
 увеличение объема крови, 286
 глюкоза
 гипогликемия, 1121
 глюкагон, 1120
 глюконеогенез, 998
 голод, 1009
 дегидратация, 1122
 инсулин, 1117, 1121
 моча, 1122
 норма, 971
 печень
 высвобождение из, 1113
 концентрация, 998
 почечный кровоток, 385
 при сахарном диабете, 1122
 регуляция, 1121
 важность, 1122
 у новорожденного, 1215
 недоношенного, 1219
 при сахарном диабете
 у беременной, 1218
- группы, 535
 0-A-B, 535
 несовместимые, 539
 определение, 537
 резус-фактор, 537
 децо, 209
 клетки *см. также* Лейкоциты;
 Эритроциты
 происхождение, 498, 510
 у плода, 1209
 ламинарное течение, 191
 объем, 343. *См. также* Объем(ы),
 внеклеточной жидкости
 антидиуретический гормон, 427,
 1072
 в легочных капиллярах, 188, 574
 венозный возврат, 285
 гиповолемический шок, 328
 и объем внеклеточной жидкости,
 448
 измерение, 346
 поражение митрального
 клапана, 322
 предсердные рефлексy, 249
 предсердный натрийуретический
 пептид, 451
 приобретенные пороки сердца,
 321
 регуляция, 447
 сердечный выброс, 281, 286
 среднее циркуляторное давление
 наполнения, 283
 у новорожденных, 1215
 условия, приводящие
 к значительному увеличению,
 452
 очищение селезенкой, 209
 переливание, 336
 агглютинация, 536
 группы крови, 535
- трансфузионные реакции,
 связанные с резус-фактором,
 538
 показатели у новорожденных, 1215
 сброс справа налево, 324, 325.
См. также Открытый
 артериальный проток
 тетрада Фалло, 324, 325
 свертывание
 в разорванном сосуде, 544
 вне тела, 553
 время, 554
 гемофилия, 551
 инициация, 547
 кровотоочивость, 551
 механизм, 545
 оценка, 554
 печень, 999
 разность давлений, 190
 тромбоцитопения, 552
 у новорожденных, 1216
 факторы, 10, 545, 547
 сгущение
 септический шок, 335, 336
 циркуляторный шок, 332
 транспорт двуокиси углерода, 603
 турбулентное течение, 192, 193
 цельная свежая, переливание, 552
- Кровяное давление, 193
 антидиуретический гормон, 1072
 артериальное
 кровотока
 ауторегуляция, 197, 887
 мозговой, 887
 почечный, 382, 384
 сосудистая система, 190
 сосудистое сопротивление, 197
 в разных отделах системы
 кровообращения, 189
 единицы измерения, 193
 кровотока, 190
 определение, 193
 Круговое движение возбуждения, 179
 после инфаркта миокарда, 300
 Ксенотрансплантат, 539
 Кумарины, 553
 Купол Игго, 686
 Купула, 805
 Купферовы железы *см.* Железа(ы),
 бульбоуретральные
 Кураре, 100
 Курареподобные вещества, 101
 Курение
 атеросклероз, 985
 легочная вентиляция во время
 физической нагрузки, 1231
 пептическая язва, 952, 953
 Куриная слепота *см.* Слепота, ночная
- Л**
 Лабиринт
 костный, 758, 804
 перепончатый, 804–806
 Лактаза, 937, 940
 Лактат натрия при ацидозе, 473
 Лактатдегидрогеназа, цинк, 1019
 Лактация, 1204
 окситоцин, 1072

- парацитовидные железы, 1141
 потери метаболитов организмом матери, 1206
 пролактин, 1205
- Лактоза, 940
 Лактотропы, 1062
 Лангерганса островки, 1109
 β-клетки, 1109
 связи между клетками, 1109
- Легкие
 гемодинамика, 324
 давление в, 560
 интерстициальной жидкости, 578
 емкость
 жизненная, 564
 форсированная, 621
 общая, 564, 565
 искусственная вентиляция, 627
 как депо крови, 209, 575
 легочные капилляры
 обмен жидкости, 578
 объем крови, 188, 574
 отек *см.* Отек(и), легких
 податливость, 561
 и грудная клетка, 563
 расправление при рождении, 1212
 рестриктивные болезни, 621
 сокращения и символы
 в исследовании функций, 564
 циркуляторный шок, 333
 эластин, 561
 эластические силы, 560
 эмфизема, 163, 1231
 площадь поверхности
 дыхательной мембраны, 589
 хроническая, 622
- Легочное кровообращение, 187
 анатомия физиологическая, 573
 давление, 188, 189, 574
 кровоток
 динамика в легочных
 капиллярах, 578
 распределение, 575
 гидростатическое давление,
 575–578
 зоны 1, 2 и 3, 576, 577
 концентрация кислорода
 в альвеолах, 575
 левожелудочковая
 недостаточность, 577, 578
 общий объем крови, 187
 патология сердца, 575
 физическая нагрузка, 577, 578
- Лейкоз, 518
 влияние на организм, 519
- Лейкопения, 518
 Лейкоррея, 1181
 Лейкоциты, 509–511
 амебоидное движение, 511
 время жизни, 511
 диапедез, 511
 концентрация в крови, 509, 510
 образование, 510
 общая характеристика, 509
 типы, 509
 хемотаксис, 511
- Лептин, 1010
 ожирение, 1011, 1012, 1028
- резистентность, 1010
 рецепторы, 1054
 стимуляция, 1010
- Лестница
 барабанная улитки, 758
 Боудича, 93
 вестибулярная улитки, 758
 средняя улитки, 758
- Лецитин
 в желчи, 933, 942
 химическая структура, 981
- Либеркюна крипты, 921, 936
 толстой кишки, 937
 диарея, 955
- Лиганды, 16
 рецептора активатора ядерного фактора κВ, резорбция костей, 1134, 1135
- Лиддла синдром, 492
 Лидокаин при пароксизмальной тахикардии, 178
- Лизин, секреция инсулина, 1118
- Лизис
 клеточный, внеклеточная
 концентрация калия, 434
 системой комплемента, 528, 537
- Лизосомы, 18
 в выделении тиреоидных
 гормонов, 1078
 везикулы, формируемые, 25
 кортизол, 1100
 циркуляторный шок, 332
 глюкокортикоиды, 337
- Лизоферрин, 23
 Лизоцим, 23, 521
 в слоне, 924
- Лимбическая система, 848
 болезнь Альцгеймера, 867
 болезнь Паркинсона, 825
 маниакально-депрессивный
 психоз, 866
 мотивационные системы, 828
 обонятельная область, 776
 психомоторный приступ, 864
 центры вознаграждения
 и наказания, 852
 шизофрения, 866
- Лимитирование скорости, 1024
- Лимфа
 лимфатические сосуды, 221
 образование, 223
 скорость, 223
- Лимфатическая система, 221
 интерстициальная жидкость
 концентрация белков, 225
 отрицательное давление, 218
 кишечные ворсинки, 916
 легочная, 573, 574
 отека, 354, 355
 специализированная головного
 мозга, 891
 эффективная фильтрация, 220
- Лимфедема, 354
 Лимфобласты, 525
 Лимфоидные ткани, 522
 активированные Т-клетки, 529
 специфические типы лимфоцитов,
 хранение, 524
- Лимфокины, 515, 525, 530, 1047
 специфические регуляторные
 функции, 530
- Лимфолейкозы, 518
 Лимфоциты, 509. *См. также*
 Клетка(и), В-клетки; Клетка(и),
 Т-клетки
- клоны
 активация, 525
 происхождение, 524
 пирогены, 1040
 предварительная обработка, 523
 толерантность, 531
 приобретенный иммунитет, 522
 продолжительность жизни, 511
 специфические типы, 524
- Линзы
 аккомодация, утрата, 720
 вогнутые, 716
 выпуклые, 716
 формирование изображения,
 718
 диаметр зрачка, 720
 законы преломления, 716
 комбинация двух цилиндрических,
 717
 контактные, 723
 коррекция миопии и гиперопии,
 722
 нарушения рефракции, 721
 непрозрачные области, 723
 преломляющая сила, 718
 сферические, 716
 фокусировка хрусталика,
 регуляция вегетативной нервной
 системой, 876
 фокусное расстояние, 717
 цилиндрические, 716
 коррекция астигматизма, 722
- Липаза, 1114
 в жировой ткани, 976, 981
 в макрофагах, 512
 гормон-чувствительная, 981
 инсулин, 1114
 кишечная, 937, 943
 лингвальная, 942
 панкреатическая, 930, 943
 энтерическая, 943
- Липидные полосы, 984
 Липидный бислой, 15, 51
 диффузия жирорастворимых
 веществ через, 53
- Липиды, 25
 в клетках, 14
 всасывание и соли желчных
 кислот, 935
 классификация, 973
 клеточной мембраны, 14
 гликолипиды, 16
 метаболизм, 973
 синтез, 24
 транспорт в жидких средах
 организма, 973
- Липодистрофия, 976
 Липолиз, инсулин, 1114
 Липопротенин (а), 985
 Липопротеинлипаза, 974
 инсулин, 1114

- Липопротеины, 975
 высокой плотности, 975
 атеросклероз, 985
 низкой плотности, 975
 атеросклероз, 983
 рецепторы
 мутации, 983
 статины, 986
 стероиды, 1090
 очень низкой плотности, 975, 976
 промежуточной плотности, 975
 фосфолипиды в, 975
- Лихорадка, 1040
 интенсивность метаболизма, 1027
 кортизол, 1100
 кризис, 1042
 озноб, 1041
 пирогены, механизм действия, 1041
 повреждение головного мозга, 1041
 при септическом шоке, 336
 признаки, 1041
 приступ, 1041, 1042
 установочная точка, 1041
- Лишай опоясывающий, 707
- Лоботомия префронтальная, 835
- Локомоция, рефлекс, 791
- Лохии, 1204
- Луковица обонятельная, 776
 гранулярные клетки, 775
- Лучистость зрительная, 745
- Лучистый венец, 1174, 1191
- Люмиродопсин, 732
- Лютеинизация, 1175
- М**
- Магний, 1018
 в кости, 1132
 всасывание в кишечнике, 947
 концентрация во внеклеточной
 жидкости, 443
 почечная экскреция, 444
 расширение сосудов, 239
- Макрофаги, 512
 альвеолярные, 513, 569
 атеросклероз, 983
 в лимфатических узлах, 513
 в молоке, 1207
 в моноцитарно-макрофагальной
 системе, 513
 в печеночных синусоидах, 514
 в процессе активации макрофа-
 гальной системы, 525, 530
 воспаленные ткани, 516
 печеночные, 997
 пиноцитоз, 21, 22
 пирогены, 1040
 разрушение гемоглобина, 505
 регуляция по механизму обратной
 связи, 516
 селезенки и костного мозга, 514
 тканевые
 амебоидное движение, 28
 из моноцитов, 511
 против инфекции, 515
 фагоцитоз, 512
- Макроциты, 502
- Макула, 804
 волосковые клетки, 804
- линейное ускорение, 806
 микрофотография, 730
- Малая эпилепсия *см.* Приступ(ы),
 эпилептические
- Маловодие, 1210
- Малонил-КоА, 979, 1114
- Мальабсорбция *см.* Нарушение,
 всасывания
- Мальтаза, 937, 940
- Мальтоза, 940
- Маннитол при отеке головного
 мозга, 892
- Масса тела
 гипертензия, 270
 индекс, 1011
 потеря
 при ожирении, 1012
 связанная с диетой, 1012
 чрезмерная, 1013
 тиреоидные гормоны, 1081
- Матка, 1169
 гормоны плода, 1202
 имплантация бластоцисты, 1193
 инволюция, 1204
 миометрий, растяжение, 1202
 прогестерон, секреторная фаза, 1179
 сократительная деятельность
 гипоталамус, 851
 количественное отношение
 эстрогена к прогестерону, 1201
 факторы
 гормональные, 1201
 механические, 1202
- сокращения
 механизм положительной
 обратной связи, 1202
 окситоцин, 1072, 1186, 1187,
 1201, 1202
 увеличение возбудимости, 1202
 шейка, растяжение, 1202
 эстроген, 1177, 1178
- Маточные трубы, 1169
 воспаление, 1188
 прогестерон, 1179
 продвижение сперматозоида, 1191
 расслабление, 1193
 эстроген, 1178
- яйцеклетка
 вход в, 1191
 оплодотворенная, продвижение
 по, 1192
- Мегакариоциты, 510, 543
- Мегаколон, 955
- Медиатор(ы), 655–657, 1047
 в базальных ганглиях, 825
 в энтеральной нервной системе, 901
 возбуждающий, 658
 нейронов сетчатки, 739
 низкомолекулярные
 быстродействующие, 660, 661
 регуляция мозговой активности,
 847
 синаптические, 660–662
 тормозные, 658
- Международное нормализованное
 отношение, 555
- Мейоз
 в яйцеклетке, 1191
- сперматогенез, 1152
- Мейсснера тельца, 685
 восприятие вибрации, 687
- Меконий, 1210
- Меланин, 730
 болезнь Аддисона, 1104
- Меланопсин, 741
- Мелатонин из шишковидной
 железы, 1167
- Мембрана
 альвеолярная, 5
 базиллярная улитки, 759
 «бегущая» волна, 760
 особенности вибрации, 759
 вестибулярная, 758
 дыхательная, 588
 градиент давлений, 590
 диффузионная емкость, 590
 диффузия газов, 583–593
 площадь поверхности, 588
 толщина, 588
- капилляров базальная, 212
- клеточная, 13
 рецепторы, 16
 пиноцитоз, 22
 фагоцитоз, 22
 секреторные пузырьки внутри
 клетки, 25
 строение, 17
 фосфолипиды, 981
 холестерол в, 14, 985
- нервного волокна
 диффузия натрия, 68
 утечка калия, 68
- обонятельная, 773, 776
- плазматическая, 81
- покровная, 761
- рейснерова, 758
- Менархе *см.* Цикл, менструальный,
 первый
- Менингит, головная боль, 708
- Менопауза, 1184
 остеопороз, 1178
- Меноррагия, 1083
- Менструация, 1179
 лейкоррея, 1181
 нерегулярность, 1185
 хорионический гонадотропин
 человека, 1196
- цикл, 1172
 ановуляторный, 1184
 первый, 1172
 пубертатный период, 1184
- Метаболизм
 интенсивность, 1025
 адреналин, 877
 кровотоков в тканях, 228, 281
 низкие температуры, 1038
 оценка, 1025
 тепло как конечный продукт, 1025
 у новорожденных, 1216
 мозговой кровотоков, 885
 окислительный в скелетных
 мышцах, 89
 сердечной мышцы, 297
- Метаболическое очищение, скорость,
 1052
- Метан в толстой кишке, 957

- Метародопсин, 732, 734
 Метартериолы, 211
 вазомоция, 213, 229
 регуляция локального кровотока, 229
 симпатическая иннервация, 241
 Метафаза, 44
 Метахолин, 101
 Метеоризм, 949, 957
 Метилмеркаптан, 775
 Метод(ы)
 аускультативный, 203
 изогравиметрический измерения давления в капиллярах, 217
 почечного клиренса, 407
 пэтч-кламп, 56
 разведения
 гелия, 565
 индикатора, 288, 289, 345
 Фика, 288
 фиксации потенциала, 71, 72
 Механизм
 гломерулотубулярный обратной связи, 232, 383
 миогенный, 384
 почечный кровоток, 384
 фиксации глаз
 непроизвольной, 752
 произвольной, 751, 752
 Франка–Старлинга, 132, 276
 хемиосмотический, 27, 968
 окислительного
 фосфорилирования, 977
 Механорецепторы, 671
 адаптация, 674
 Миастения гравис, 101, 532
 Мидриаз *см.* Расширение, зрачка
 Микроворсинки
 вкусовой почки, 771
 кишечные, 941, 944
 глутен, 954
 Микрогравитация, 639
 Микро-РНК, 37
 Микротрубочки, 20
 митотического аппарата, 43, 44
 ресничек, 29
 Микроциркуляция, 211
 Микроэлементы, 1019
 Микседема, 1087
 Миндалины, 855
 передняя комиссура, 838
 пищевое поведение, 1008
 Минералокортикоиды, 1091
 дефицит, 1093
 рецепторы, 1058, 1093
 антагонисты, 479
 кортизол, 1093
 функции, 1093
 Миоглобин, 91, 1227, 1229
 Миозин
 в амебoidном движении, 27
 как фермент, расщепляющий АТФ, 1021
 легкие цепи
 киназа, 110, 1058
 фосфатаза, 112
 мышцы
 гладкой, 107
 поперечные мостики,
 медленная циклическая
 активность, 109
 сердечной, 121
 механизм Франка–Старлинга,
 132
 скелетной
 гипертрофия, 94
 механизм сокращения, 84
 напряжение, 87
 окаймленные ямки, 22
 при митозе, 44
 тромбоцитов, 543
 Миокард
 желудочков сердца, импульс, 141
 инфаркт *см.* Инфаркт миокарда
 ишемия
 метаболизм сердечной мышцы,
 297
 признаки на электрокардио-
 грамме, 165
 спастический характер, 297
 токсическое повреждение, 1094
 Миопия, 721
 Миофибриллы скелетной мышцы,
 81, 83
 Т-трубочки, 102
 Митоз, 20, 43
 предупреждение колхицином, 45
 Митохондрии, 19
 быстрые мышечные волокна, 91
 жирные кислоты, 977
 извлечение энергии
 из питательных веществ, 25
 кальций, 1143
 окислительное фосфорилирование,
 967
 пресинаптических терминалей, 657
 структура, 19
 тиреоидные гормоны, 1079, 1080
 тромбоцитов, 543
 цикл Кребса, 965
 Михаэлиса–Ментена уравнение,
 1024
 Мицеллы, 935, 943, 948
 Мозг
 большой, кора полушарий
 см. Большой мозг, кора
 полушарий
 внутренняя капсула, 822
 головной
 вегетативные функции, 848
 влияние остановки
 кровообращения, 337
 высшие отделы, 654
 глюкоза, 1113, 1122
 давление интерстициальной
 жидкости, 218
 двуокись углерода в крови, 239
 ишемия, 335
 реакция артериального
 давления на, 250
 капилляры, плотные контакты,
 212
 метаболизм, 893
 низшие уровни, 654
 отеки, 892
 острый на большой высоте, 635
 повреждение со стороны удара,
 889
 развитие у детей, 1219
 регуляция кровотока, 232
 рост и созревание, 1081
 система
 активирующая, 845
 нейрогормональная, 847
 норадрениновая, 847
 подавления боли, 703
 сотрясение, 892
 теменная доля, соматосенсорные
 сигналы, 690
 тормозная область
 ретиккулярной формации, 846
 травма, 335
 центры наказания, 852, 853
 память, 843
 костный
 аплазия, 505
 лейкопения, 518
 макрофаги, 514
 предварительная обработка
 В-клеток, 524
 лимфоцитов, 531
 продолговатый *см.* Продолговатый
 мозг
 ромбовидный, регуляция
 двигательной активности, 827
 спинной
 волокна переднебокового пути,
 696
 два пути передачи болевых
 сигналов, 701–703
 двигательные функции, 781–794
 возбуждение моторных
 областей, 800, 801
 организация, 781–783
 мужской половой акт, 1158
 перерезка, 793, 794
 повреждения, нарушение
 дефекации, 955, 956
 мочеиспускания, 369, 370
 регуляция
 двигательной активности, 827
 температуры, 1040
 рефлекс
 вегетативный, 793
 дефекации, 918, 919
 нарушение, 955, 956
 мышечный спазм, 792
 нейрональный контур, 785
 память, 839
 перекрестный разгибательный,
 790
 позный и локомоторный, 791
 растяжения мышцы, 785
 сгибательный, 789
 спинальный шок, 793
 сужившего органа Гольджи,
 788
 у плода, 1210
 чесательный, 792
 сигналы, 813, 814
 система
 моторная, 800
 обезболивающая, 703–705
 уровень, 654

- участие вестибулоцеребеллюма, 818
- средний
- двигательная функция, 802
 - ретикулярная формация, 845
- ствол
- активность полушарий большого мозга, 845
 - афферентные пути, 813
 - базальные ганглии, 825
 - гастроинтестинальные рефлексy, 902
 - гипоталамус, 850
 - глотание, 909
 - жевание, 909
 - интеграция вкусовых рефлексов, 772
 - неоспиналамический тракт, 701
 - пути передачи сигналов болевых, 701–703
 - от мозжечка, 814
 - рвотный центр, 956
 - регуляция вегетативных центров, 881
 - сигналы медленной боли, 702
 - система
 - активирующая, 845
 - лимбическая, 850
 - функции, 802
 - вестибулоцеребеллюма, 818
 - двигательные, 802
 - анэнцефалия, 809
 - рефлекс растяжения мышц, 787
 - система эфферентных γ -волокон, 786
 - ядра
 - вестибулярные, 808
 - слюноотделительные, 924
- Мозжечок, 811
- анатомические и функциональные области, 812
 - анатомическое деление на доли, 811
 - базальные ганглии, 822
 - волокна
 - от моторной зоны, ведущие в, 798
 - параллельные, 816
 - глубокие ядра, 814, 816
 - поражения, 821
 - движения
 - баллистические, 819
 - сглаживание, 819
 - звездчатые клетки, 816
 - интеграция системы регуляции движений, 827
 - коррекция двигательных ошибок, 817
 - механизм
 - вестибулярный, 807
 - «включение–выключение» и «выключение–включение» выходящих сигналов, 816, 827
 - молекулярный слой, 815
 - нарушения
 - клинические, 820
 - плавного развития движений, 820
 - представительство тела в, 812
 - пути передачи к, 813
 - пути передачи от, 814
 - система
 - двигательного контроля, 817
 - эфферентных γ -волокон, 786
 - слой
 - зернистых клеток, 815
 - молекулярный, 815
 - сопряженные функции, 827
 - тормозной сигнал, 816
 - функциональная единица, 815
 - ядро шатра, 813
 - поражения, 821
 - язычок, 808
- Молекулы
- G-актина, 85
 - размер для прохождения через поры, 214
- Молозиво, 1205
- Молоко грудное
- антитела, 1207
 - выделение, 1072, 1206
 - торможение, 1206
 - противоинфекционные агенты, 1207
 - состав, 1206
- Молоточек (ушная косточка), 757
- Моноаминоксидаза
- адренергических нервных окончаний, 873
 - ингибиторы, 866
- Моноглицериды, 943
- всасывание, 948
 - соли желчных кислот, 935
 - накопление, соли желчных кислот, 943
 - триглицериды, 948
 - ресинтез, 973
- Моносахариды, 939
- в клетках печени, 962
 - всасывание, 947, 948
- Моноциты, 509
- атеросклероз, 983
 - диапедез, 511
- Морула, 1198
- Мотилин, 904
- перистальтика в тонкой кишке, 916
- Мотонейрон(ы)
- двигательные передние, 782
 - γ -волокна, 782, 786
 - волокна типа A α , 782, 786
 - клетки Реншоу, 783
 - кортикоспинальный тракт, 797
 - пути конвергирующие, 801
 - тракт
 - кортикоспинальный, 797
 - ретикулоспинальный моста, 803
 - переднего рога, 656
- Моторика рук мелкая, 797
- Моча, 1005
- pH, 456
 - максимально кислой, 466
 - глюкоза, 1123
 - сахарный диабет, 1125
 - движение из почки к мочевому пузырю, 367, 368
 - концентрация, 413–431
 - дистальный каналец
 - и собирательные протоки, 418
 - количественный анализ, 423, 424
 - мочевина, 419, 420
 - нарушение, 424
 - обязательный объем, 415, 429
 - плотность, 416
 - протivotочно-множительный механизм, 416, 417
 - протivotочный обмен, 421, 422
 - условия, 416, 417
 - недержание вследствие переполнения мочевого пузыря, 369
 - образование, 370–372. *См. также*
 - Почка(и), реабсорбция;
 - Почка(и), секреция
 - объем обязательный, 415, 416, 429
 - осмолярность, плотность, 416
 - плотность, 416
 - потеря воды, 341, 342
 - при хронической болезни почек, 489
 - разведение, 414, 415
 - количественный анализ, 423–424
 - нарушение, 424
 - хроническая болезнь почек, 488
 - сахарный диабет, 1123
- Мочевина
- в крови плода, 1196
 - в поте, 1034, 1035
 - диффузия
 - через белковые каналы, 53
 - через плаценту, 1196
 - искусственная почка, 493
 - концентрация, 419, 420, 423
 - кругооборот, 420
 - образование в печени, 991
 - расход АТФ, 1021
 - повторное использование, 422
 - реабсорбция, 393, 400
 - транспортеры, 393, 400, 419, 420, 423
 - хроническая болезнь почек, 489
- Мочегонные препараты, 271
- калийсберегающие, 397, 398, 479
- Мочеиспускание, 366
- нарушения, 369
 - рефлекс, 366, 368
 - управление головным мозгом, 369
- Мочеиспускательный канал
- см.* Уретра
- Мочеточник, 368
- ощущение боли, 368
- Мукополисахариды, Т-трубочки, 125
- Мукоцит *см.* Клетка(и), слизистые
- Мутация, 43
- злокачественное перерождение клеток, 47
- Муцин, 923
- Мышление, 838–843
- область Вернике, 833, 837
 - префронтальная зона, 833, 836
 - развитие мыслительных процессов, 833, 836
 - холистическая теория, 839
- Мышца(ы)
- брюшного пресса
 - во время выдоха, 560

- спазм при перитоните, 793
 быстрые и медленные мышечные волокна, 1229
 гладкие
 в сравнении со скелетной мышцей, 109, 110
 висцеральные, 108. *См. также* Мышца(ы), гладкие, унитарные возбуждение, 115, 116
 желудочно-кишечного тракта как синцитий, 897
 симпатический отдел вегетативной нервной системы, 902
 тоническое сокращение, 899
 электрическая активность, 898
 кальциевые каналы, 114
 кальциевый насос, 111
 латентный период, 111
 мембранные потенциалы, 114
 метартериолы, 211, 212, 229
 механизм защелки, 110, 112
 мультиунитарные, 107, 113–115
 нервно-мышечные соединения, 113
 перистальтика, 904, 905
 прекапиллярные сфинктеры, 211, 229
 релаксация напряжения, 110
 обратная, 110
 сокращение, 108–110
 влияние гормонов, 115
 замедленность начала, 109
 ионы кальция, 108
 максимальная сила, 109, 110
 местные тканевые химические факторы, 115
 морфологическая основа, 108
 нервная и гормональная регуляция, 112–117
 химическая основа, 108
 энергия для, 109
 сосудов
 ауторегуляция кровотока, 231
 собственный тонус, 878, 879
 стимулы, 116
 типы, 107, 108
 унитарные, 107, 108
 потенциалы, 114, 115
 гликоген, 963, 1112
 во время физической нагрузки, 1227
 восстановление, 1227
 глюкоза, инсулин, 1112
 детренированность, 639
 диффузия жирных кислот, 974
 дыхательные, 563
 икроножные, 1229
 мышца-детрузор, 366
 парасимпатические волокна, 367
 рефлекс мочеиспускания, 368
 напрягающая барабанную перепонку, 757
 папиллярные, 128
 поднимающие волос, 870
 продольные толстой кишки, 917
 развитие, 1162
 расширение и сжатие легких, 559
 ресничная, 720
 регуляция, 876
 рефлекс растяжения, 785
 в сглаживании мышечного сокращения, 786
 динамический, 785
 клиническое использование, 787
 нейрональный контур, 785
 сердечная
 гипертрофия, 325. *См. также* Гипертрофия, сердца
 гистологическое строение, 121
 двойная спираль, 141
 инфаркт, 299
 как синцитий, 122
 метаболизм, 297
 механизм Франка–Старлинга, 132
 регистрация электрических потенциалов от, 148
 регуляция коронарного кровотока, 296
 рефрактерный период, 124
 связь возбуждения и сокращения, 124
 скорость проведения импульса, 124
 волокнами Пуркинью, 140
 сократимость, температура, 134
 сокращение
 длительность, 125
 химическая энергия для, 131
 эффективность, 132
 стимуляция парасимпатических нервных волокон в составе блуждающих нервов, 123
 симпатическая, 143
 физиология, 121
 система
 гликоген — молочная кислота, 1225
 восстановление, 1226
 метаболическая
 активность, питательные вещества, используемые во время, 1227
 восстановление, 1226
 спорт, 1226
 фосфагенная, 1225
 скелетные *см. также* Функции, двигательные; Нервно-мышечное соединение
 А-полоска, 81
 I-полоски, 81
 T-трубочки, 102
 атрофия, 94
 в сравнении с гладкими мышцами, 105, 106
 волокна, 81–83
 быстрые в сравнении с медленными, 91
 гиперплазия, 95
 гипертрофия, 94
 гликоген, 89
 денервация, 95
 длина, приспособление, 94, 95
 источники энергии мышечного сокращения, 87
 капиллярные поры, проницаемость, 214
 контрактура, 95
 кровоток, 291–294
 во время ритмических сокращений, 291, 1231
 во время физической нагрузки, 1231, 1232
 регуляция, 292
 скорость, 291
 миофибриллы, 81, 83
 T-трубочки, 102
 моторные единицы, 92
 напряжение развиваемое, 87–89
 организация, 82
 основной обмен, 1026, 1027
 перестройка, 94–96
 полиомиелит, 95
 последовательные этапы, 83, 84
 потенциал концевой пластинки и возбуждение, 100
 производительность, 89
 рычажные системы, 93, 94
 связь между скоростью сокращения и нагрузкой, 88
 сила, 88
 максимальная, 93
 сокращение, 81–96
 механика, 91–94
 молекулярные механизмы, 84–89
 скорость, 88
 суммация, 92
 характеристики, 90–96
 энергия, 89, 90
 эффективность, 90
 сопряжение возбуждения и сокращения, 102–105
 тетанизация, 92
 тонус, 93
 тропомиозин, 86
 уменьшение массы, 281
 утомление, 93
 физиологическая анатомия, 81–83
 эффект лестницы, 93
 слизистой оболочке, 916
 стремянная, 758
 судороги, 793
 тиреоидные гормоны, 1058
 тремор, 1058
 удерживающая сила, 1224
- ## Н
- Набухание клеток мозга при гипонатриемии, 352
 Нагрузка физическая
 анаэробный гликолиз, 1023
 артериальное давление, увеличение, 279
 вазоконстрикция в желудочно-кишечном тракте, 908
 влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы, 292
 газовый состав крови во время, 1230
 гиперкалиемия, связанная с, 434
 глюкагон, 1121

- глюкоза, 1112
 гормон роста, 1067
 дисфункция клапанов сердца, 322
 диффузионная емкость, 590
 для ожирения, 1013
 дыхание, 1229
 регуляция, 614
 использование жиров, 981
 кислородный долг, 1023
 кровоток
 коронарный, 295
 регуляция в скелетной мышце, 291
 лимфатический насос во время, 223
 максимальная, тренировки, 1228
 насыщение крови легких
 кислородом, 596
 нейрогенный фактор регуляции
 вентиляции, 615
 образование молочной кислоты, 969
 потовые железы, 1034
 потребление кислорода, 1232
 расход энергии, 1027
 сдвиг кривой диссоциации
 оксигемоглобина вправо, 601
 сердечный выброс, 276, 278, 293, 1232
 спортивные тренировки, 1232
 система
 аэробная, восстановление после, 1226
 кровообращения, перестройка, 292
 метаболическая мышц, 1224
 восстановление после, 1226
 сердечно-сосудистая, 1231
 спортивные показатели, 1234
 температура тела, 1233
 «ядра», повышение, 1031
 транспорт кислорода, 599
 Надпочечники, 1089
 кора, 1089
 аденома, 1105
 гипофункция у новорожденных, 1218
 слои, 1090
 холестерол, 982
 фетальная зона, 1197
 мозговое вещество, 1089.
 См. также Адреналин;
 Норадреналин
 гиповолемический шок, 329
 симпатические нервные волокна, 871
 сосудосуживающие
 симпатические нервы, 244
 физическая нагрузка,
 использование жиров, 981
 функция, 877
 базальная секреция, 878
 секреция андрогенов, 1159
 стероиды, 1092
 пути синтеза, 1090
 Наковальня, 757
 Нанизм гипофизарный, 1069
 лечение гормоном роста, 1069
 Нарушение
 всасывания, 954
 дыхания
 гиперкапния, 627
 гипоксия, 625–627
 методы исследования, 619–621
 газовый состав крови
 и рН крови, 619
 максимальный экспираторный
 поток, 620, 621
 объем форсированного
 выдоха, 621
 форсированная жизненная
 емкость легких, 621
 обструкция дыхательных путей,
 620
 одышка, 627
 оксигенотерапия, 625–627
 рестрикция легких, 620
 специфические, патофизиология,
 621–625
 астма, 624, 625
 ателектаз, 623, 624
 пневмония, 623
 туберкулез, 625
 эмфизема легких, 621, 622
 цианоз, 626
 прикуса, 1148
 сумеречного зрения *см.* Слепота,
 ночная
 Насос
 венозный, 207
 кальциевый
 в почках, АТФаза, 442
 гладкой мышцы, 111
 лимфатический, 223
 натрий-калиевый
 вклад, 68
 восстановление разности
 концентраций, 75
 мембранный потенциал покоя, 68
 Насыщение, чувство, 852, 1006
 Натрий
 адаптация почек к потреблению, 361
 в жидкости
 внеклеточной, 413, 425
 ангиотензин II и альдостерон,
 430, 431
 диапазон нормальных
 значений, 8
 жажда, 428, 429
 система осморцепторы–АДГ,
 425, 426, 429
 солевой аппетит, 431
 спинномозговой, 890
 в кости, 1132
 в пищевом рационе
 потребление калия, 440
 рекомендации, 440
 в слюне, 923–925
 всасывание в тонкой кишке, 945, 949
 диффузия, 214
 комплексные реакции, 451, 452
 концентрация в плазме
 альдостерон, 1093
 сниженная скорость
 клубочковой фильтрации,
 486–488
 объем внеклеточной жидкости, 444
 по обе стороны мембраны сомы
 нейрона, 662
 постсинаптический потенциал,
 665
 почечная экскреция *см. также*
 Натрийурез прессиорный
 ангиотензин II, 449
 мочегонные препараты, 477
 поступление, 444
 регуляция, 445
 проведение возбуждения, 1022
 реабсорбция в почках, 388
 альдостерон, 392, 405, 450
 ангиотензин II, 265, 405
 артериальное давление, 424
 главные клетки, 397
 градиент-времязависимый
 транспорт, 392
 ионы водорода, 391, 396, 468
 ионы хлора, 393
 концентрирование мочи, 424
 максимальный транспорт, 392
 потребление кислорода, 379
 предсердный натрийуретический
 пептид, 407
 реабсорбция воды, 392
 симпатическая активация, 407
 секреция в тонкой кишке, 937
 соленый вкус, 769
 Натрийурез прессиорный, 255, 258,
 259, 383, 404, 445
 ангиотензин II, 450
 антидиуретический гормон, 450
 гиперсекреция альдостерона, 450,
 1094
 ожирение, 270, 271
 Натрия гидрокарбонат, 473
 Натрия хлорид
 в поте, 1034
 гломерулотубулярный механизм
 обратной связи, 383
 дефицит минералокортикоидов,
 1093–1096
 концентрирование мочи, 417, 418,
 421
 потери
 возмещение, 1234
 дефицит минералокортикоидов,
 1093
 при диарее, 947
 транспорт в дистальном канальце,
 397
 Натяжение поверхностное, 562, 563
 принцип, 562, 563
 эластическая сила, 562, 563
 Невесомость, 639, 640
 Невралгия тройничного нерва, 707
 Недержание мочи, 369
 Недоношенные новорожденные,
 1219
 признаки незрелости, 1218
 ретролентальная фиброплазия,
 235, 1219
 слепота, 1219
 функции органов, 1219
 Недостаточность
 дыхательная, 619–628

- почечная
 влияние на жидкие среды организма, 488, 489
 диализ, 492
 острая, 480
 при трансфузионных реакциях, 539
 трансплантация, 492, 493
 хроническая, 482. *См. также*
 Терминальная стадия болезни почек
 метаболический ацидоз, 474
- сердечная, 305
 гипертония, 261
 гипертрофия, ведущая к, 326
 графический метод анализа, 313
 дефицит тиамина, 316, 1015
 затраты энергии, 131
 изменения гемодинамики, 305
 графический метод анализа, 313
 декомпенсация, 308, 314, 315
 долгосрочные, 306
 компенсаторные, 305, 307, 313
 острые, 305, 313
- левых отделов сердца
 левожелудочковая, 309
 легочное кровообращение, 577
 отек легких, 310
- односторонняя, 309
- определение, 305
- острая
 при анемии, 506
 сердечный выброс, 313
- отек
 легких, 307
 декомпенсация, 309
 левожелудочковая недостаточность, 310
 острый, 312
 периферический, 310
- причины, 305
- продукция эритроцитов, 500
- с высоким сердечным выбросом, 316
- с низким сердечным выбросом, 310
- хроническая, 450
- Нейрогипофиз *см.* Гипофиз, задняя доля
- Нейрогормоны, 1047
- Нейрон(ы) *см. также* Аксон;
 Дендриты; Синапсы; Сомы нейрона
 возбужденное состояние, 667
 временная суммация, 666
 вставочные, 782
 тормозной, ревербирующий контур, 680
 гигантоклеточные, 426, 848
 дыхательные, 607, 608
 зеркальные, 796
 зернистые, 829
 инспираторные, потенциалы действия, 607
 интенсивность метаболизма, 893
 мембранный потенциал покоя сомы, 662
 облегченные, 666, 678
- память, 653, 841
- пороговый уровень для возбуждения, 666
- постганглионарные мускариновые рецепторы, 874
 парасимпатические, 882
 энтеральная нервная система, 901, 902
 препараты, 882
 симпатические, 869–871
 желудочно-кишечный тракт, 901, 902
- постсинаптические, 656, 659
 система вторичных посредников, 658
- преганглионарные как холинергические нейроны, 872
 парасимпатические, 874
 симпатические, 869–871
- пресинаптические, 656
- пространственная суммация, 665
- сома, 656
 однородное распределение, 663
- таламические, 696
- тормозное состояние, 667
- центральной нервной системы, 651
- чувствительные к теплу и холоду, 1036
- электрические явления во время возбуждения, 662
 торможения, 664
- Нейрональный пул, сигналы дивергенция, 679
 организация для передачи, 678
 передача и обработка, 678
 продление, 680
- Нейропептиды, 661
 Y, 1007, 1010
- Нейрофизины, 1071
- Нейтрофилия, 515
- Нейтрофилы, 512
 в крови, 515
 в молоке, 1207
 воспаление, 514
 диapedез, 511
 защита от инфекции, 511
 реакции, 516, 517
 фагоцитоз, 512
- Некроз
 клетка, 46
 почечных канальцев острый, 482
 при циркуляторном шоке, 332, 333
- Неокортекс, 849
- Неостигмин, 101
 миастения гравис, 101
- Непроходимость кишечная, потеря плазмы, 334. *См. также*
 Желудочно-кишечный тракт, непроходимость
- Нерв(ы)
 блуждающие
 аортальные барорецепторы, 246
 артериальное давление, 877
 атриовентрикулярная блокада, 172, 173
 брадикардия, 171, 172
 вкусовые сигналы, 772
- влияние парасимпатической стимуляции на частоту сердечных сокращений, 241
 глотание, 911
 иннервация кишечника, 901
 рефлекс, 902
 контроль сердца, 133
 коронарный кровоток, 296
 опорожнение желудка, 914
 парасимпатические нервные волокна, 871
 прием пищи, 1008, 1009
 секреция
 желудочная, 928
 пепсиноген, 928
 язвы, 953
 панкреатическая, 931
 хеморецепторы, 249
 буферные от барорецепторов, 248
 вестибулярный, 804–806
- Геринга
 каротидные барорецепторы, 246
 хеморецепторы, 249
- зрительные, 745, 750
 обонятельный, 774
 подчревные, мочевого пузыря, 367
- симпатические
 активность, ожирение, 270
 сердца, 134
 контроль сократительной функции, 133
 сосудорасширяющие, 244
 сосудосуживающие, 292
 стимулирующее влияние, 133
 эмиссия и эякуляция, 1158
- спинальные
 парасимпатические волокна, 871
 симпатические цепочки, 869
- срамной, наружный сфинктер анальный, 918, 919
 мочевого пузыря, 367
- тазовые
 крестцовые парасимпатические, 901
 мочевого пузыря, 367
 парасимпатическая иннервация, 919, 937
- черепные, V пара, 846
- языкоглоточный
 вкусовые сигналы, 772
 глотание, 911
 каротидные барорецепторы, 246
 невралгия, 707
 регуляция дыхания, 611
- Нервно-мышечное соединение
 мышцы
 гладкой, 113
 скелетной, 97
 лекарственные препараты, усиливающие или блокирующие передачу, 101
 миастения гравис, 101
 проведение импульсов от нервных окончаний к, 97
 структура, 97
 утомляемость, 100
 физиологическая анатомия, 81
 плотные полоски, 98

- Нервные окончания свободные
 механорецепторные, восприятие
 щекотки и зуда, 687
 пространственная суммация, 677
 рецепторы
 болевые, 699
 тактильные, 685
- Нервные стволы, 77
- Нервный импульс, 78. *См. также*
 Потенциал(ы), действия
- Нестероидные противовоспалитель-
 ные препараты, слизистая желудка,
 953
- Неустойчивость постуральная, 826
- Нефрит интерстициальный, 485
- Нефрон(ы), 364. *См. также*
 Каналец(ьцы), дистальные;
 Каналец(ьцы), проксимальный;
 Петля, Генле;
 корковый, 365
 потеря
 с возрастом, 484
 функциональных, 486
 реабсорбция и секреция в разных
 отделах, 393
 юкстамедуллярные, 365
 протivotочно-множительный
 механизм, 416
- Нефросклероз, 484
- Ниацин *см.* Кислота, никотиновая
- Никотин, 101
 эффект, 1231
- Никотинамидадениндинуклеотид,
 966, 1018
 окисление жирных кислот, 977
 пентозофосфатный путь, 969
 формирование молочной кислоты,
 969
- Никотинамидадениндинуклеотид-
 фосфат, 1018
 синтез жирных кислот, 979
- Никотиновые препараты, 882
- Нистагм мозжечковый, 821
- Нитраты при стенокардии, 302
- Новорожденные
 аллергия, 1217
 бурый жир, 1028
 водный баланс, 1216
 всасывание, 1216
 дыхательная система, 1215
 желтуха, 1216
 изменения в системе гемодинамики
 плода, 1213
 иммунитет, 1217
 интенсивность метаболизма, 1216
 кислотно-щелочное равновесие,
 1216
 кровообращение, 1215
 масса
 головного мозга, 1220
 тела, потеря, 1215
 начало дыхания, 1211
 недоношенные *см.* Недоношенные
 новорожденные
 обмен веществ и энергии, 1216
 питание, 1214
 пищеварение, 1216
 приспособление, 1211
- способность терморегуляции, 1216
- термогенез, 1038
- функции
 печени, 1216
 почек, 1216
- функциональные проблемы, 1215
- эндокринные проблемы, 1218
- Ножки
 АВ-пучка, 140
 астроцитов концевые, 886
 отклонение электрической оси
 сердца, 161
 удлинение комплекса QRS, 161
 глиальные, 888. *См. также*
 Ножки, астроцитов концевые
- Норадреналин, 568
 адренергические нервные волокна,
 872
 адренергические рецепторы, 874
 в базальных ганглиях, 825
 влияние симпатических нервов, 143
 гладкие мышцы кишечника, 899
 депрессия, 866
 интенсивность метаболизма, 1031
 как вазоконстриктор, 237, 244
 в скелетной мышце, 292
 как медиатор
 для гладких мышц, 113
 низкомолекулярный
 быстродействующий, 661
 как симпатомиметический
 препарат, 881
 коронарный кровоток, 296
 мобилизация жирных кислот, 981
 молекулярная структура, 872
 потовые железы, 1034
 препараты
 блокирующие выделение, 882
 вызывающие выделение, 881
 нарушающие синтез, 882
 при шоке, 337
 секреция, 873
 мозговым веществом
 надпочечников, 871, 874, 877,
 1089
 синтез, 1051
 удаление и длительность
 действия, 873
 скорость клубочковой
 фильтрации, 381
 теплопродукция, 1038
- Нос, 569
- Носовые пазухи, головная боль,
 связанная с, 709
- Ноцицепторы, 671
- Нуклеотид(ы), 32
 дезоксирибоза, 33
 пиррофосфатаза/фосфодиэстераза,
 1133
 РНК, 34
-
- Область(и) *см. также* Зона
 Брока, 797, 833
 бульборетикулярная
 возбуждающая, 845
 облегчающая, 786
 Вернике, 832–835
- афазия, 837
 в доминантном полушарии, 834
 зрительная информация, 834
 слуховые области, 837
- зрительная
 вторичная, 747
 первичная, 746
 шесть слоев, 747, 748
 эффект удаления, 749, 750
 зрительной обработки слов, 832
- моторная
 дополнительная, 797, 798, 831
 базальные ганглии, 822, 823
 первичная, 795
 удаление, 802
- обонятельная
 гиппокамп, 855
 латеральная, 776
 медиальная, 776
- премоторная, 796, 831
 базальные ганглии, 822–824
 мелкая моторика, 797
 мозжечок, 813, 817
 область Брока, 797, 833, 834
 область произвольных
 движений глаз, 797
- слуховая
 ассоциативная, 765
 первичная, 765
 речь, 832
- соматосенсорная
 I, 690
 пространственная организация
 сигналов, 690, 691
 функции, 691
 II, 690
 ассоциативная, 692
 эффект удаления, 692
- Облысение, 1161
- Обмен
 интерстициальной жидкости
 в легких, динамика, 578
 основной, 1026
 тестостерон, 1162
 тиреоидные гормоны, 1081
- Обменник
 натрий-водородный в почках, 463
 натрий-кальциевый
 в почках, 442
 в сердечной мышце, 125
 активность дигиталиса, 309
 хлор-гидрокарбонатный, 946
- Обморок
 вазовагальный, 244, 245
 острое расширение вен, 280
- синдром
 Стокса–Адамса, 174
 удлиненного интервала QT, 177
 эмоциональный, 244
- Ободочная кишка *см.* Кишка, толстая
- Оболочка
 блестящая яйцеклетки, 1156, 1192
 децидуальная, 1193
 миелиновая, 77
 дефицит тиамина, 1015, 1016
 сфингомиелин, 982
 мозговая мягкая, 890
 паутинная, ворсинки, 890

- давление спинномозговой жидкости, 891
- слизистая
мочевого пузыря, складки, 366
мышцы, 916
собственно сосудистая глаза, 731
ядерная, 13, 20
- Обоняние, 773–777
адаптация, 775
интенсивность запаха, 775
миндалина, 855
обонятельная мембрана, 773
первичные ощущения, 775
передача сигналов в центральную нервную систему, 775–777
порог, 775
стимуляция обонятельных клеток, 774, 775
чувство вкуса, 769
эмоциональная природа, 775
- Обонятельная луковица, 776
гранулярные клетки, 775
- Обонятельные реснички, 773
- Обратная связь
ингибирование ферментов, 41
коэффициент надежности, 9
отрицательная, 9
в гормональных системах, 1051
запаздывающая, 11
регуляция артериального давления, 8
положительная, 9
всплеск продукции гормонов, 1051, 1052
при формировании кровяного сгустка, 547
- Обструкция дыхательных путей, 621
коллапс легких, 624
кривая отношения максимальный экспираторный поток/объем, 620
объем форсированного выдоха за первую секунду, 621
эмфизема легких, 621
- Обучение
вознаграждение и наказание, 853
рефлективное, 843
роль гиппокампа, 854
связи нейронов, 842
- Объем(ы)
внечелюстной жидкости *см. также*
Объем(ы), крови
альдостерон, 1093
антидиуретический гормон, 450
артериальное давление, 259
ангиотензин II, 265, 449
гипертензия, 261
диуретики, 477
жажда, 428
при патологии, 349
регуляция, 443
снижение, вторичный алкалоз, 469
солевой аппетит, 431
состояния, вызывающие
большое увеличение, 452
хлорид натрия, 260
дыхания минутный, 566
дыхательный, 564
- клеток
Na⁺/K⁺-насос, 61
осмотическое равновесие, 348
при внутриклеточном отеке, 353
связанные с гипернатриемией изменения, 352
- конечно-диастолический, 128
конечно-систолический, 128
крови, 343. *См. также* Объем(ы),
внечелюстной жидкости
антидиуретический гормон, 427, 1072
в легочных капиллярах, 188, 574
венозный возврат, 285
гиповолемический шок, 328
и объем внечелюстной жидкости, 448
измерение, 346
поражение митрального клапана, 322
предсердные рефлексы, 249
предсердный натрийуретический пептид, 451
приобретенные пороки сердца, 321
регуляция, 447
сердечный выброс, 281, 286
среднее циркуляторное давление наполнения, 283
у новорожденных, 1215
условия, приводящие
к значительному увеличению, 452
- легочные, 564
мертвого пространства, 566
остаточный, 564, 565
резервный, 564
сердца ударный, 128, 321
пульсовые колебания
артериального давления, 199–201
форсированного выдоха за первую секунду, 621
- Овальное окно
закрытие, 1213
открытое, 1214
у плода, 1213
улитки, 757
- Овуляция, 1171, 1174, 1191
гормон
гонадотропный, 1172
лютеинизирующий, 1174
секретируемый гипоталамусом, 1181
инициация, 1174
нарушение, 1188
- Одонтобласты, 1147
- Одышка, 627
- Ожирение, 1011
атеросклероз, 985
генетические факторы, 1012
лептин, 1012
меланокортиновая система, 1014
у грызунов, 981
гиперпластическая форма, 1011
гипертензия, 270
гипертрофическая форма, 1011
депонирование жиров, 981
- диабет II типа, 1124
кортизол, 1099
лечение, 1012
недрожательный термогенез, 1028
причины, 1011, 1012
терминальная стадия болезни почек, 484
- Ожоги
потеря воды, связанная, 341
уменьшение объема плазмы, 334
- Оксигемоглобин с, 602
диффузионная способность, 591
- Окно овальное *см.* Овальное окно
- Окончания Руффини, 686
- Окоченение трупное, 95
- Оксалат, ион, 549
как антикоагулянт, 554
- Оксалоацетат в цикле Кребса, 979
- Оксигемоглобин, 887
кривая диссоциации, 598, 1195
при высоком давлении, 642
родившиеся и постоянно живущие в условиях высокогорья, 634
сдвиг вправо, 600, 601
- Оксигенотерапия
гипербарическая оксигенация, 647
нарушения дыхания, 625–627
недоношенные новорожденные, 1219
причины гипоксии, 626
шок, 337
- Оксид азота
как вазодилатор, 232
как низкомолекулярный
быстродействующий медиатор, 661
синтаза, 232
скорость клубочковой фильтрации, 382
эрекция пениса, 1158
- Оксидазы, пероксисомы, 18
- Окситоцин, 1062, 1071
гипоталамус, 851
матка, 1200
оплодотворение, 1191
отделение грудного молока, 1206
роды, 1072
сокращения матки, 1186
физиологические функции, 1072
химическая структура, 1071
- Олива
верхняя, медиальное ядро, 766
нижняя
базальные ганглии, 822
мозжечок, 813, 815
ядро, 799, 814
- Олигогидрамнион, 1210
- Олигоменорея, 1083
- Олигурия, 480
- Оогенез 1170
- Ооцит, 1170, 1191
- Оплодотворение, 1191, 1193
- Опорожнение желудка, 913
замедление, 929
пептическая язва, 953
регуляция, 913, 914

- Опоясывающий лишай, 707
Опсонизация, 22, 512
 фагоцитоз, 528
Оптика
 глаза, 719
 основы, 715
Опухоли ацидофильные, 1062, 1069
Оргазм
 женский, 1186
 мужской, 1159
Орган(ы)
 внутренние, нечувствительные
 к боли, 706
 Корти, 758
 ретроградные пути, 767
 функция, 760
 половые
 женские, 1169
 мужские, 1151
 полый, перерастяжение,
 висцеральная боль, 706
 сосудистый, 1072
 сухожильный Гольджи, 783–789
 нервные волокна от, 788
 регуляция двигательной
 активности, 789
 рефлекс, 788
Ориентация головы
 макулы, 804
 полукружные каналы, 806
Орлистат, 1013
Ортостатическая проба
 см. Изменение положения тела
 в пространстве
Освещенность, интенсивность, 742
Осмоли, 59, 347
Осмоляльность, 59, 347
 жидких сред организма, 347
 химуса, 914
Осмолярное очищение, 424
Осмолярность, 60, 347
 внеклеточной жидкости
 распределение калия, 434
 регуляция 413, 425
 ангиотензин II и альдостерон,
 430
 жажда, 428, 430
 секреция АДГ, 1072
 система осморцепторы–АДГ
 с обратной связью, 425
 жидких сред организма, 347
 плазмы, 347
 оценка по концентрации натрия,
 351, 425
 порог, вызывающий чувство
 жажды, 429
Осморецепторы, 425, 1072
Осмоз, 58, 347
 Na⁺/K⁺-насос, 61
 активный транспорт, 64
 воды в тонкой кишке, 946
 реабсорбция в почках, 389, 392, 393
 через избирательно проницаемые
 мембраны, 58
Основания
 и кислоты, количественная оценка,
 468
 определение, 455
 сильные и слабые, 456
Основной обмен, 1026
 тестостерон, 1162
 тиреоидные гормоны, 1081
Остановка
 кровообращения, 337
 сосудистая недостаточность, 331
 сердца, 183
 остановка кровообращения, 337
Остеобласты, 1065
 заживление перелома, 1136
 клетки-предшественники, 1136
 формирование костей, 1133
Остеодистрофия паратиреоидная,
 1144
Остеоид, 1132
Остеокласты, 1065
 активация, 1140
 резорбция костной ткани, 1134
Остеолиз, 1140
Остеомаляция, 1146
 болезнь почек, 489, 1146
Остеон, 1135
Остеопороз, 1146, 1178
Остеопрогениторные клетки
 см. Клетка(и), клетки-предшествен-
 ники остеобластов
Остеопротегерин, 1135
 лиганд, 1134, 1140
Остеоциты, 1132, 1133
 мембранная система, 1140
Островки Лангерганса, 1109
Осциллирующий контур
 см. Контур(ы), ревербирующие
Осциллоскоп, измерение
 мембранных потенциалов, 67
Ось электрическая сердца, 159
 причины отклонения, 160
Отведения
 грудные, 150
 от конечностей
 двухполюсные, 149
 векторный анализ, 154, 158
 увеличение вольтажа, 162
 однополюсные
 векторный анализ, 154, 155
 усиленные, 151, 152
 прекордиальные, 150
Отек(и), 353
 болезнь почек, 488
 в потенциальных полостях, 358
 внеклеточный, 354
 избыток жидкости, 448
 механизмы предупреждения, 356
 почечная экскреция, 355
 причины, 354
 сердечная недостаточность, 355
 снижение концентрации белков
 в плазме, 355
 цирроз, 356
 внутриклеточный, 353
 гипопротеинемический, 1216, 1219
 гистамин, 238
 головного мозга, 892
 острый на большой высоте, 635
 легких, 579, 580
 декомпрессионная болезнь, 644
 инфаркт миокарда, 300
 на большой высоте, 635, 636
 открытый артериальный проток,
 324
 поражение клапанов сердца, 321
 сердечная недостаточность, 307,
 355
 декомпенсированная, 308
 левожелудочковая, 309, 310
 острый отек, 312
 токсичность кислорода, 643
 циркуляторный шок, 334, 335
 микседема, 1087
 нефротический синдром, 453
 свободная жидкость, 357
 ямки, 357
Открытый артериальный проток,
 323, 1204
 гемодинамика, 322
 рисунок пульсового колебания
 давления, 202
 шум сердца, 324
Отморожения, 1042
 вызванная холодом вазодилатация,
 1043
Отосклероз, 768
Отравление цианидом, 625
Отрицательная G, влияние
 на организм, 637
Отрицательная обратная связь, 9
 в гормональных системах, 1051
 запаздывающая, 11
 регуляция артериального
 давления, 8
Отслойка сетчатки, 731
Офтальмоскоп, 725
Очищение
 метаболическое, скорость, 1052
 осмолярное, 424
Ощущение(я)
 болевое, 685
 висцеральные, 685
 давления, 685
 на подошвы стоп, равновесие, 808
 модальность, 671, 672
 передача изменяющихся
 и повторяющихся, 694
 половое, 1157
 сегментарные зоны, 698
 скорости движения, 685
 соматические
 классификация, 685
 механорецептивные, 685
 определение, 685
 таламус, функция, 697
 тактильные, восприятие
 и передача, 685–688
 температурные, 710, 711
 терморецептивные, 685
 локализация, 691
 экстероцептивные, 685
- П**
Пазухи носовые, головная боль, 709
Палеокортекс, 849
Палочки, 729, 730, 737
 возбуждение, 732–735
 родопсин, 734, 735
 путь к ганглиозным клеткам, 738

- темновая адаптация, 735
 фотохимия зрения, 731–736
 Память, 653, 838–843
 болезнь Альцгеймера, 867
 вознаграждение и наказание, 853
 гиппокамп, 842, 854
 декларативная, 839
 долговременная, 839, 841
 промежуточная, 854, 855
 таламус, 846
 классификация, 839
 клетки
 реакция образования антител, 526
 формирование, 529
 кратковременная, 840
 консолидация, 842
 область Вернике, 833
 процедурная, 839
 рабочая, 836
 следы, 839
 химические изменения
 в пресинаптических терминалях,
 мембране постсинаптических
 нейронов, 840
 Пангипопитуитаризм, 1069
 Панкреатит, 934
 острый, 930
 Парадоксальный сон *см.* Сон
 с быстрым движением глаз
 Паралич дайвера *см.* Болезнь,
 декомпрессионная
 Параллакс бинокулярный, 724, 725
 Парасимпатический отдел
 вегетативной нервной системы
см. Вегетативная нервная система,
 парасимпатический отдел
 Парасимпатомиметические
 препараты, 882
 Парашютные прыжки,
 силы торможения, 638
 Паротит эпидемический, мужская
 фертильность, 1156
 Пачини тельце, 686
 восприятие вибрации, 687
 рецепторный потенциал, 673
 Пейсмекер *см.* Водитель ритма
 Пеллагра, 1018
 детская, 1004, 1016, 1068
 Пендрин, 1076, 1077
 Пенис, головка, 1157
 Пентагастрин, 929
 Пепсин, 927, 941
 избыток, 953
 снижение секреции, 952
 Пепсиноген, 925
 регуляция секреции, 928
 Пептид
 β-амилоидный, 867
 С-пептид, 1110
 ΥΥ, 1009
 гастронингибиторный, 903
 желудочная секреция, 929
 опорожнение желудка, 915
 глюкагоноподобный
 аппетит, 1009
 пептид 1, 1118
 инсулинотропный глюкозозависимый, 903
 опорожнение желудка, 915
 секреция
 желудочная, 929
 инсулина, 1118
 натрийуретический предсердный
 объем крови, 451
 почки
 выделительная функция, 451
 реабсорбция, 407
 при сердечной недостаточности,
 312
 связующий, 1110
 Пептидазы
 цинк в, 1019
 энтероцитов, 936, 941
 Пептидилтрансфераза, 39
 Пептоны, 932, 941
 Переваривание, 939
 белков, 941
 панкреатические ферменты, 930,
 941
 энтерогастральные рефлексy, 914
 жиров, 942
 углеводов, 939
 ферменты, 930, 939
 Переднебоковая система, 687
 Переднебоковой путь, 696
 Переднемозговой пучок
 медиальный, 850, 853
 Передняя спайка, 838
 Перекись водорода, окисление, 18
 в нейтрофилах и макрофагах, 512
 высокое парциальное давление
 кислорода, 642
 ионы йода, 1077
 Перекрест зрительный, 745, 750
 Переливание крови, 336
 агглютинация, 536
 группы крови, 535
 свежей цельной, 552
 трансфузионные реакции,
 связанные с резус-фактором, 538
 Перелом, заживление, 1136
 Перемешивающие волны в желудке,
 912
 Перемешивающие сокращения
 желудочно-кишечного тракта, 905
 кишки
 толстой, 917
 тонкой, 915
 Перепонка барабанная, 757, 758
 Перепончатый лабиринт, 804
 Перерастяжение полого органа,
 висцеральная боль, 706
 Перехваты Ранвье, 78
 Перилимфа, 762
 Периметрия, 750
 Период
 быстрого изгнания, 128
 пубертатный
 ановуляторный цикл, 1184
 женщин, 1172
 мейотическое деление
 первичного ооцита, 1171
 первый менструальный цикл,
 1184
 регуляция начала, 1165
 рефрактерный, 124
 после потенциала действия, 79
 сердечной мышцы, 124
 Периодическое дыхание, 616
 Периодонт, 1147
 Перистальтика, 904
 глотки, 911
 желудка, 911
 опорожнение, 915
 кишки
 подвздошной, 917
 прямой, 918
 толстой, 918
 тонкой, 916
 контроль, 916
 пищевода, 911
 усиленная, 916
 Перистальтические желудочные
 волны, 912
 Перистальтический рефлекс, 905
 Перитонит
 парез кишки, 919
 септический шок вторичный, 336
 спазм брюшных мышц, 793
 Периферическое кровообращение,
 187
 Периферическое сопротивление, 194
 Peroксидазы, 643
 окисление ионов йода, 1077
 Peroксидный радикал, 643
 Peroкисомы, 18, 512
 Перстневидный хрящ, 570
 Перфорины, 531
 Петля
 Генле, 364
 гломерулотубулярное равновесие,
 401
 концентрирование мочи, 414, 421
 гиперосмолярная межклеточная
 жидкость мозгового
 вещества, 418
 особые свойства, 417
 реабсорбция
 кальция, 442
 магния, 407
 транспорт воды и растворенных
 веществ, 395
 латеральная, 764
 Печеночная кома, 991
 Печеночные артериолы, 995
 Печеночные пластинки, 995
 Печеночные синусоиды, 995
 Печень, 995
 анатомия, 995
 ацетоуксусная кислота, образование,
 978
 гликоген, 963
 глюкоза, 1112
 депо
 витаминов, 999
 крови, 209, 996
 доля, 995
 жиры в, 976
 жиры, тиреоидные гормоны, 1081
 запасы аминокислот, 989
 как способ хранения железа, 999
 кортизол, 1098
 кровоток, 996
 моносахариды в, 964

- образование
 белков плазмы крови, 990
 мочевины, 991
- предварительная обработка
 В-клеток, 524
- разрушение эстрогена, 1177
- расщепление жирных кислот, 978
- регенерация, 997
- секреция желчи, 932
- синтез солей желчных кислот, 935
- синусоиды, 905
- система
 лимфатическая, 996
 печеночных макрофагов, 997
 сосудистая, 996
- сопротивление сосудов, 996
- у новорожденных, 1216
- удаление конечных продуктов
 метаболизма, 6
- факторы свертывания крови, 999
- фибриноген, 546
- функция
 буферная по отношению
 к глюкозе, 998
 дезинтоксикации, 999
 метаболическая, 6, 996
 циркуляторный шок, 332
- Пигментация зубов, 1148, 1149
- Пигментная дегенерация сетчатки
см. Ретинопатия пигментная
- Пигменты каротиноидные, 1015
- Пиелонефрит, 485, 486
- Пилорус *см.* Привратник
- Пилоэрекция, 1037
- Пиноцитоз, 22
 в кишечнике, 944, 945
 реабсорбция белка в почках, 391
- Пиноцитозные пузырьки, 22, 944
- Пиридоксальфосфат, 1016
- Пиридоксин *см.* Витамин(ы), В₆
- Пиримидины, 32
- Пирогены, 1040, 1041
- Пирофосфат, 1132, 1133
- Питание недостаточное,
 интенсивность метаболизма, 1027
- Питуиты, 1070
- Пища
 высвобождение энергии из, 961
 глотание, 909–913
 жевание, 909
 использование в метаболизме, 1004
 объем, опорожнение желудка, 914
 регуляция потребления, 1005
 кратковременная, 1008
 гормоны желудочно-
 кишечного тракта, 1009
 грелин в, 1009
 значение, 1010
 наполненность желудочно-
 кишечного тракта, 1008
 рецепторы полости рта, 1009
 нервные центры, 1005
 акт еды, 1008
 промежуточная и долговремен-
 ная, 1009
 жировая ткань, сигналы
 обратной связи от, 1010
 значение, 1010
- концентрация в крови
 глюкозы, аминокислот,
 жиров, 1009
 терморегуляция, 1010
- факторы, 1008
- содержание белков, жиров
 и углеводов, 1004
- термогенный эффект, 1028, 1032
- энергия, 1003
- Пищевод, 951
- секреция, 925
- Плазма *см. также* Жидкость,
 внеклеточная
 вязкость, 196, 197
 гиповолемический шок при потере,
 334
 как жидкая среда организма, 342
 как часть крови, 5
 осмолярность, 347
 оценка по концентрации натрия,
 351, 425
 состав, 343–345
 тиреоидные гормоны, 1081–1083
- Плазмалемма, эндотелиальные
 клетки, 212
- Плазмин, 550, 551
- Плазминоген, 550, 551
- Плазмобласты, 525
- Пластина
 ретикулярная, 761
 решетчатая, 776
- Пластинка
 концевая двигательная, 97
 печеночная, 995
- Плацента
 анатомия и функция, 1193–1196
 диффузионная проводимость,
 1194–1196
 диффузионный коэффициент,
 1195
 диффузия
 двуокиси углерода, 1195
 кислорода, 1195
 питательных веществ, 1195, 1196
 кровотока через, 1199
 отслойка и рождение, 1203, 1204
 преэклампсия, 1200, 1201
 проницаемость, 1194–1196
 секреция
 прогестерона, 1197
 релаксина, 1198, 1199
 эстрогенов, 1196
 экскреция конечных продуктов
 метаболизма через, 1196
- Плеврит фибротический, 621
- Плод *см. также* Эмбрион
 гемоглобин, 1195
 гемодинамика, 1213
 изменения при рождении, 1213
 гормоны, 1202
 желудочно-кишечный тракт, 1210
 клетки крови, 1209
 кровотока, 1194
 метаболизм, 1210
 питание, 1197
 пол, 1192
 почки, 1210
 рост и развитие, 1209
- система
 дыхательная, 1210
 кровообращения, 1209
 нервная, 1210
 органов, 1209
 эритробластоз, 506, 538, 1216
 влияние антител матери на плод,
 538
 клиническая картина, 538
 лечение новорожденных с, 538
 профилактика, 538
- Плотное пятно, 232, 365, 384, 397
- скорость клубочковой
 фильтрации, 384
- Плотные тельца, гладкая мышца, 108
- Пневмония, 623
- Повторный вход, импульс, 179
 фибрилляция, 179, 180
- Погружение глубоководное
 высокое парциальное давление, 642
 наркотический эффект азота, 642
 токсичность
 двуокиси углерода, 643
 кислорода, 642
 глубина, 641
 декомпрессия, 644
 с аквалангом, 646
 сатурационное, 645
- Податливость
 легких, 561
 и грудной клетки, 563
 работа, 563
 сосудистой стенки, 199, 200
- Подводная лодка, 646, 647
- Подоциты, 373
- Показатель водородный
см. Водородный показатель
- Покровы тела, защита организма, 7
- Пол плода, 1192
- Поле(я)
 Бродмана, 689
 влияния, 678
 зрения, 750
- Полименорея, 1083
- Полиневрит, 1016
- Полиомиелит, мышечное сокращение,
 95
- Полипептид, 521, 1048
 интестинальный вазоактивный,
 660, 901, 907, 929, 1158, 1186
 панкреатический, 1109
 при переваривании белков, 941
 секреторные пузырьки, 1048–1050
- Полирибосомы, 38
- Полисахариды, 939
- Полицитемия, 506, 507
 влияние на гемодинамику, 507
 вторичная, 507
 гематокрит, 196, 343
 истинная, 506, 507
- Половая зрелость мужчин, 1165
- Половой акт *см.* Акт, половой
- Половой цикл женский *см.* Цикл,
 половой женский
- Половой член, 233, 880, 1151, 1158
- Положение тела
 в пространстве, изменение
 рефлекс, 792

- функции барорецепторов, 247
 «голова ниже ног» при шоке, 337
- Полость**
 плевральная, 580
 потенциальная, 358
 суставная, выпот, 358
- Полушарие**
 доминантное, 834
 мозолистое тело, 838
 недоминантное, 835
- Полярное тельце**, 1171
 второе, 1191
 первое, 1191
- Полярография**, 619
- Помпа пилорическая**, 913, 914
- Пора(ы)**
 вкусовая, 771
 мембранные, 16
 ядерные, 20
- Порог осмоларности, вызывающий чувство жажды**, 429
- Порок сердца**
 врожденный *см. также* Открытый артериальный проток гемодинамика, 321 гипертрофия сердца, 325 причины, 322
 клапанов
 гемодинамика, 321
 гипертрофия сердца, 325
 ревматические, 319
 физическая нагрузка, 322
 шумы, связанные с, 320
- Портальная вена *см.* Вена(ы), воротная**
- Последействие**, 680
рефлекс
 перекрестный разгибательный, 790
 сгибательный, 789
- Посредники**
 вторичные, 16, 771
 адренергические рецепторы, 874
 альдостерон, 1096
 в гладкомышечных клетках, 116
 в постсинаптическом нейроне, 658
 система
 аденилатциклаза–цАМФ, 1056
 кальций–кальмодулин, 1058
 фосфолипидная, 1084
 фосфолипиды клеточной мембраны, 1057
 химические, 1047
- Постнагрузка**, 131
- Постуральная неустойчивость**, 826
- Пот**
 испарение, 1034
 как механизм теплоотдачи, 1037
 потеря воды, 341, 342
 секреция, механизм, 1034, 1035
 состав, 1034
- Потенциал(ы) действия**
 волокон Пуркинье, 141
 желудочно-кишечного тракта, 899
 медленноволевые, 114
- мочевого пузыря, 366
 унитарных, 114
- нейронов**
 в пресинаптических терминалях, 657
 ганглиозные клетки сетчатки, 741
 генерация в аксоне, 664
 дендриты, 666
 инспираторных, 607
 облегчение, 841
 постганглионарные, 872
 ретикулярной формации ствола мозга, 845
- нервов**, 69
 возбуждение, 78
 ионы кальция, 73
 как положительная обратная связь, 9
 мембранные потенциалы, 65
 обонятельные, 774
 порог, 74
 последовательные события, 72
 распространение, 74
 расход энергии, 75
 рефрактерный период, 79
 скорость проведения, 78
 стадии, 69
 энергия АТФ, 1022
- плато**, 75
 в гладкой мышце, 113
 в сердечной мышце, 124
- рецепторный**, 673
 ритмичные, 76
- сердца**, 122
 длительность сокращения, 125
 желудочковый, 124
 связь возбуждения и сокращения, 124
 спонтанная ритмическая активность, 76
 увеличение продолжительности, 176
 фазы, 123
 электрокардиограмма, 147
- скелетных мышц**, 102
 потенциал концевой пластинки, 100
 энергия для, 91
 стадия реполяризации, 70
 участие ионов кальция в гладкой мышце кишечника, 899
- диффузионный**, 65
концевой пластинки, 100
локальные, 78
- мембранный**
 диффузионный, 65
 измерение, 67
 концентрация ионов, 65
 обонятельных клеток, 774
покоя
 волокон
 нервных, 68, 69
 скелетных мышц, 102
 гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта, изменения, 898, 899
 нормальный, 68, 69
- физические принципы, 65
 Нерста, 663
 подпороговые, 79
 постсинаптические, 663
 возбуждающий, 663
 тормозной, 664
 потенциал-зависимые каналы, 53
 рецепторные, 673
 возникновение, 673
 длительность, 734
 интенсивность стимула, 674
- клеток**
 вкусовых, 771
 волосковых, 762
 логарифмическая зависимость, 734
 максимальная амплитуда, 673
 тельце Пачини, 673, 674
 спайковые, 114
 гладких мышц желудочно-кишечного тракта, 899
 эндокохлеарный, 762
- Потери хлорида натрия, дефицит минералокортикоидов**, 1093
- Потеря тепла**
 гипервентиляция, 1035
 изолирующая система тела, 1032
 кровоток в коже, 1032
 одежда, 1033
 при высокой температуре воздуха, 1034
 физические способы, 1033
- Поток экспираторный**
 максимальный, измерение, 620
- Потоотделение**
 акклиматизация к жаре, 1035
 гипоталамус, 1035
 установочная точка, 1039
 контроль вегетативной нервной системой, 869
 локальное, 1040
 регуляция, 1034
 терморецепторы кожи, 1040
- Потребление**
кислорода
 во время физической нагрузки, 1229
 работа мышц, 1232
 клеточный метаболизм, 597
 сердечный выброс, 276
 сердцем, 131
соли
 прессорный диурез, 258
 ренин-ангиотензиновая система, 266, 273
- Почка(и)**
 анатомия физиологическая, 362
 вкусовая, 771, 772
 выведение жидкости, 342
 глюконеогенез, 970
 заболевания, 480. *См. также*
 Недостаточность, почечная анемия, 362
 артериальная гипертензия, 489
 нефросклероз, 485
 терминальная стадия болезни почек, 483
 нефротический синдром, 486

- отеки, 355
патология почечных канальцев, 491
- задержка жидкости, 306
- ишемия
гипертензия, 489, 490
- почки
острое поражение, 481, 482
хроническая болезнь, 484, 485
- кальциевый насос, АТФаза, 442
- камни при гиперпаратиреозе, 1145
- клубочковые капилляры, 213
- кровообращение, 363
- лекарственные препараты, 395
- острое повреждение, 480–482
- потребление кислорода, 379
- предсердный рефлекс, 250
- раздражение, активность
кишечника, 919
- реабсорбция, 371, 387, 388
- вычисление, 408
- гломерулотубулярное
равновесие, 401
- максимальный транспорт, 392
- основы, 388
- различных веществ, 388.
См. также специфические вещества
- регуляция кровотока, 232
- связанные с шоком повреждения, 333
- секреция, 371, 387
- ионов водорода и калия, 371
- органических кислот
и оснований, 395
- строение, 362
- трансплантация, 492
- у плода, 1210
- удаление конечных продуктов
обмена, 6
- функции, 361
- хроническая болезнь, 482
- анемия, 489
- гломерулонефрит, 485
- остеомаляция, 489
- сосудистые поражения, 484
- функция нефрона, 486
- Правило изогидрическое, 460
- Праворукость, 835
- Преальбумин тироксинсвязывающий, 1078
- Прегнандиол, 1177, 1188
- Преднагрузка, 131
- Предсердие(я)
атриовентрикулярный узел
и задержка проведения, 139
- деполяризация, 158
- левое, давление, 574
- насосная функция, 127
- потенциалы действия, 140
- правое, давление, 205–208
- измерение, 208
- нормальное, 205
- периферическое венозное, 206
- сердечная недостаточность
декомпенсированная, 308, 309
- компенсированная, 307, 308
- физическая нагрузка, 295
- проведение импульсов, 139
- трепетание, 183
- фибриляция, 182
- поражение митрального
клапана, 322
- Преломление лучей света, 715
- аномалии, 721–723
- коэффициент, 715
- Премоторная область, 796, 831
- базальные ганглии, 822–824
- мелкая моторика, 797
- мозжечок, 813, 817
- область
Брока, 797, 833, 834
- произвольных движений глаз, 797
- Препрогормоны, 1048, 1132
- Пресбиопия, 720
- Пресинаптическое облегчение,
память, 840
- Пресинаптическое торможение, 665
- память, 840, 841
- Прессорецепторы, 246
- Префронтальная зона, 832, 833, 835
- шизофрения, 866, 867
- Преэклампсия, 1200, 1201
- гипертензия при, 269
- Привратник, 913, 914
- Прикосновение, тактильные
ощущения, 685
- Прикус зубов, 1146
- нарушение, 1148
- Принцип
«все или ничего», потенциал
действия, 75
- места, 762, 763
- меченой линии, 671
- размера, 92
- частотный, 762, 763
- Приступ(ы)
лихорадки, 1041, 1042
- острой боли в области сердца, 326
- психомоторный, 864
- судорожные, 862
- активность головного мозга,
острое отравление
кислородом, 643
- гиппокампальные, 854
- эпилептические, 863–865
- Проведение
медленное, причина, 140
- с затуханием, 667
- сальтаторное, 78
- синаптическое, чувствительность
нейронального контура,
долговременные изменения, 683
- электротоническое, 739
- Провитамины, 1015
- Проводимость сосудистой системы,
194
- в сосудах, соединенных
параллельно, 195
- Прогестерон, 1171
- в лютеиновую фазу, 1174, 1175
- долек и альвеол молочных желез,
1205
- инсулин, 1118
- матка
секреторная фаза, 1179
- сократительная деятельность,
1201, 1202
- маточные трубы, 1179
- метаболизм, 1177
- механизм отрицательной обратной
связи, 1182, 1183
- молочные железы, 1179
- транспорт, 1177
- функции, 1176–1181
- эксекреция через плаценту,
1196–1198
- эндометрий, 1193
- Прогестины, 1176
- синтез, 1177
- Проглатывание, 909–912
- нарушения, 951
- секреция в пищевод, 925
- фазы, 910
- Прогормонконвертаза, 1103
- Прогормоны, 1048
- Программы двигательные
приобретенные, 823, 828
- Продолговатый мозг
глотание, 911
- зона
пусковая хеморецепторная
рвотная, 956
- хемочувствительная
дыхательного центра, 607, 610
- пирамиды, 798
- ретикулоспинальный тракт, 803
- ретикулярная формация
тормозная область, 846
- ядра, 702, 802
- децеребрационная ригидность,
803
- Продукты обмена, 6
- почечная экскреция, 361, 371, 395
- Прозопагнозия, 833
- Прокاربоксиполипептидаза, 930
- Прокоагулянты, 545
- Пролактин, 1061, 1205, 1206
- Прометафаза, 44
- Промотор, 34
- транскрипция, 41
- Пронуклеус
женский, 1192
- мужской, 1192
- Проопиомеланокортин, 1103
- нейроны, 1006, 1007
- Пропилтиоурацил, тиреоидный
гормон, 1085
- Проприорецепторы шейные, 807
- Проприорецепция динамическая, 695
- Проприоцептивная информация,
808
- Пропульсия *см. также*
Перистальтика
толстой кишки, 918
- тонкой кишки, 916
- Простагландины, 1057
- E₂, 1214
- в семенных пузырьках, 1155
- лихорадка, 1041
- оплодотворение, 1155, 1191, 1192
- синтез тромбоцитами, 543
- скорость клубочковой
фильтрации, 382

- Пространство(а)
 Вирхова–Робена, 885
 Диссе, 996
 интерстициальное, 448
 инулиновое, 346
 межклеточное, 448
 мертвое
 альвеолярная вентиляция, 566
 анатомическое, 566, 567
 воздух и выдыхаемый воздух, 587
 объем, 566
 физиологическое, 566, 567, 622
 концепция, 592, 593
 натриевое, 346
 периваскулярные, 890
 перисинусоидальные, 996
 подпаутинное, 890
 синаптическое, 97, 657
 трабекулярные, механизм
 очистения, 727
- Протаноп, 737
 Протеазы, 1078
 Протеасомы, мышечная атрофия, 94
 Протеин С, 549, 550
 Протеинкиназа(ы)
 действие гормонов, 1057
 кальций-кальмодулин-зависимая,
 98
 митоген-активируемые, 1055
 Протеинурия, 375
 Протеогликаны, 17
 мембраны клубочковых
 капилляров, 376
 филаменты, 215
 давление интерстициальной
 жидкости, 357
 жидкостный буфер
 между клеток, 357
 ток жидкости, 357
- Протеозы, 932, 941
 Противоудар, повреждение, 889
 Проток(и)
 артериальный, 323, 1213
 закрытие, 323, 1214
 открытый *см.* Открытый
 артериальный проток
 венозный
 закрытие, 1214
 у плода, 1213
 грудной, 221, 974
 жир, 905
 лимфа, 221
 желчные, 933
 поджелудочной железы, 930
 пузырный, 933, 936
 семьявыносящий, 1151
 семяизвергающий, 1151
 собирательный, 364, 365
 концентрирование мочи,
 417–419, 422, 423
 мозговой отдел, 400
 особые характеристики, 400
- Протонный насос
 см. Аденозинтрифосфатаза,
 водородно-калиевая
 Протоонкогены, 47, 48
 Протромбин, 545, 546
 активатор, 545
- влияние активированного
 фактора X, 548
 образование, 548, 549
 превращение в тромбин, 545, 546
 снижение, 551
- Профаза, 44
 Профибринолизин, 550, 551
 Проэластаза, 941
 Проэритробласт, 499. *См. также*
 Эритробласт
 синтез гемоглобина, 502, 503
 эритропоэтин, 501
- Псевдоподия, 27, 28
 Психоз, 866
 Птиалин, 923, 924, 940
 Пубертатный период
 ановуляторный цикл, 1184
 женщин, 1172
 мейотическое деление первичного
 ооцита, 1171
 первый менструальный цикл, 1184
 регуляция начала, 1165
- Пузырь
 желчный, 933
 мочевой *см. также* Мочеиспускание
 атония, 369
 болезненная чувствительность,
 активность кишечника, 919
 иннервация, 367
 недержание мочи
 при переполнении, 369
 нейрогенный, 370
 подъемы давления, 368
 сфинктер
 внутренний, 366
 наружный, 367, 369
 физиологическая анатомия, 366
- Пузырьки *см. также* Везикулы
 пиноцитозные, 22, 944, 945
 секреторные, 19, 25
 гормоны полипептидной
 и белковой природы,
 1048–1050
 желудочно-кишечного тракта, 922
 семенные, функция, 1155
- Пульпа
 зубов, 1147
 красная
 селезенки, 209
 тяжи, 514
- Пульс
 дефицит, экстрасистолы, 175
 колебания артериального
 давления, 201–203
- Пурины, 32
 Пуркинье
 волокна, 140
 быстрое проведение, 140
 в сердечной мышце, 124
 частота импульсов, 142
 эктопический водитель ритма
 сердца, 142
- клетка, 815, 816
 система
 блокада, удлиненный комплекс
 QRS, 163
 синхронизация сокращений
 желудочков, 142
- Пурпура тромбоцитопеническая,
 552
 Путь(и) *см. также* Тракт
 аэробный путь получения
 энергии, 1022
 внешний, 547
 внутренний для инициации
 процесса свертывания, 548
 гликолитический, глицерин, 977
 дыхательные *см.* Дыхательные
 пути
 зрительные, 745, 746, 750
 мочевыводящие
 нижние, острое повреждение
 почек, 482
 обструкция, острое повреждение
 почек, 480
 строение, 362, 363
 пентозофосфатный, 969
 передачи соматосенсорных
 сигналов, 687, 688
 слуховые нервные, 763
 частота импульсации на разных
 уровнях, 764
 фосфоглюконатный, 969, 970
- Пучок(ки)
 атриовентрикулярный, 137
 одностороннее проведение, 140
 симпатические влияния, 143
 экстрасистолия, 174
 эктопический водитель ритма
 сердца, 142
 дугообразный, 836, 837
 коллагеновых волокон, 215
 межузловые, 137
 медиальный
 переднемозговой, 850, 853
 продольный, 750
 сигналы от вестибулярных
 ядер, 808
- Пэтч-кламп метод, 56
 Пятно
 голубое, 847
 плотное, 232, 365, 384, 397
 скорость клубочковой
 фильтрации, 384
- Р**
 Работа
 механическая
 мышц, 1224
 энергия АТФ, 27
 мышц во время физической
 нагрузки, 1232
 податливость, 563
 сердца, 129
 внешняя, 129
 кривая, 132
 минутная, 129
- Равновесие
 вестибулярное *см. также*
 Положение тела
 вестибулоцеребеллюм, 818
 давление на подошвы стоп, 808
 зрительная информация, 808
 ощущения, 685
 статическое, 806
 шейные проприорецепторы, 807

- экстероцептивная информация, 808
- гломерулотубулярное, 383, 401
- кислотно-щелочное *см. также*
Водород, ионы
- буферные системы, 456
аммонийная, 467
гидрокарбонатная, 457
изогидрическое правило, 460
роль белков, 460
фосфатная, 459, 466
- дыхательная система в, 457, 462
- нарушения *см. также* Алкалоз;
Ацидоз
измерения и оценка, 473
лечение, 472
причины, 471
смешанные, 474
- определения и значение, 455
- почки, 456
коррекция
алкалоза, 465, 470
ацидоза, 465, 469
фосфатная буферная система и соли аммония, 466
- регуляция, 362
дыхательной системой, 462
почками, 462
точность, 455
- осмотическое внутриклеточной и внеклеточной жидкостей, 348
- Старлинга, 220
- Радикалы, 643
- Радиоиммунологическое исследование, 1059
количество С-пептида, 1110, 1111
- Размер молекул для прохождения через поры, 214
- Разряд массивный, 880
- Рак
злокачественное перерождение клеток, 47
регуляторные механизмы, 46
синдром анорексии–кахексии, 1014
- Ранвье перехваты, 78
- Расслабление изоволюмическое, 130
- Расстояние фокусов, линзы, 717
- Расстройство биполярное, 866
- Раствор
гиперосмолярный, 348
гипертонический, 348, 349
гипосмолярный, 348
гипотонический, 348
декстрана, 336
диализирующий, 493
изоосмолярный, 348
изотонический, 348
физиологический, 349–351
- Растяжение систолическое, 299
- Растяжимость сосудов, 199
- Расширение
артериол, брадикинин, 238
нервных окончаний, 872
зрачка, 755
сосудов местное, 1040
- Ратке карман, 1061
- Рахит, 1145, 1146
болезнь почек, 1146
- гипофосфатемия, 491
- дефицит витамина D, 1145, 1146
- концентрации кальция и фосфатов, 1145
- лечение, 1146
- паращитовидные железы, 1141
- тетания, 1145, 1146
- Рацион с высоким содержанием жиров, 978
- Рвота, 956, 957
гипонатриемия, 351
метаболический алкалоз, 957
метаболический ацидоз, 472
непроходимость как причина, 957
отказ от пищи, 776, 777
- Рвотная зона хеморецепторная
пусковая, 956
- Рвотный центр, 956, 957
- Реабсорбция жидкости в капиллярах, 216
- Реагины, 553
- Реакция(и)
аллергические, 532, 533
замедленного типа, 532
кортизол, 1100
при астме, 624
тучные клетки и базофилы, 518
эозинофилы, 517
- анафилактическая, 533
- борьбы или бегства, 880
- Кушинга, 251
- метаболические, 1024
- опоры положительная, 791
- рефлекторные симпатические
гиповолевмический шок
значение, 329
компенсация, 328
усиление влияния, 329
- сердечная недостаточность
декомпенсированная, 314, 315
острая, 306, 313
- стрессорная, 880
повышение артериального давления, 245
удлинения, 789
- химические сопряженные, 961
- центральной нервной системы
на ишемию, 250, 272
периодическая активность, 252
при гиповолевмическом шоке, 328
при острой сердечной недостаточности, 306
- ярости, 853
миндалины, 855
симпатический отдел вегетативной нервной системы, 880
- Реанимация сердечно-легочная, 181
- Ребенок, рост и развитие, 1219
- Ревматизм, 532
поражения клапанов, 319
- Регуляция
аккомодации и диаметра зрачка вегетативной нервной системой, 754–756
движений, 827
кислотно-щелочного равновесия, 455. *См. также* Водород, ионы
- буферные системы, 456
аммонийная, 467
гидрокарбонатная, 457
изогидрическое правило, 460
роль белков, 460
фосфатная, 459, 466
- дыхательная система в, 457, 462
- определения и значение, 455
- почки, 456
коррекция
алкалоза, 465, 470
ацидоза, 465, 469
фосфатная буферная система и соли аммония, 466
точность, 455
- приспособительная, 11
- упреждающая, 11
- Регургитация, 320
- аортальная
гемодинамика, 321
изменение рисунка пульсового давления, 202
шум при, 320
- митральная
гемодинамика, 321
шум, 320
- Резерв сердца, 308, 312
открытый артериальный проток, 324
при дисфункции клапана сердца, 322
- Резервный объем, 564
- Резонанс, артикуляция, 570
- Резус-фактор, 537, 538
- Рейнольдса число, 192
- Релаксация напряжения вен, 286
гладких мышц, 110
кровеносных сосудов, 200, 272
обратная при гиповолевмическом шоке, 330
- Релаксин, 1198, 1199
- Ремоделирование
внешнее, кровотока, 237
внутреннее эуτροφическое, 236
гипертрофическое, 236, 237
сосудистое, 236
- Ренин, 264, 265
скорость клубочковой фильтрации, 384–386
концентрация
снижение, 1106
увеличение, гипертония, 490
- Реполаризация, волны, 145–147
синдром удлиненного интервала QT, 176
- Реснички, 28
волосковых клеток вестибулярного аппарата, 804
динеин, 29
дыхательных путей, 568
маточных труб, 1191
обонятельные, 773
- Ресничное тело, образование водянистой влаги, 726
- Ресничные отростки, 726
- Респираторный дистресс-синдром новорожденных, 333, 562, 624, 1212

- Ретикулоцит, 499, 502
Ретикулум
саркоплазматический
выделение ионов кальция, 102–104
гладкомышечной клетки, трубочки, 111
мышцы
гладкой, 110–112
сердечной, 124
скелетной, 83
Т-трубочки, 102
кальций
выделение, 83
обратный транспорт, 104
эндоплазматический, 17
аппарат Гольджи, 17
везикулы Гольджи, 18
гладкий, 17
рибосомы, 17
секреторные пузырьки, 18
секреты желудочно-кишечного тракта, 923
строение, 17
тромбоциты, 543
функции, 23, 24
шероховатый, 17
ядерная мембрана, 20
Ретикулярная пластина, 761
Ретикулярная формация
вестибулярный аппарат, 808
возбуждающая область, 846
ацетилхолиновая система, 848
двигательные волокна, 798
регуляция вегетативной нервной системой, 881
тормозная область, 846, 847
функция при боли, 702, 703
Ретиноид-Х-рецептор, 1079, 1137
Ретинол, 1015
Ретинопатия пигментная, 750
Рефлекс(ы)
артериальных барорецепторов, 246, 879
выделение почками натрия и воды, 449
периодическая активность, 252
при гиповолемическом шоке, 328
при острой сердечной недостаточности, 305
Бейнбриджа, 250, 276
болевой, 789
брюшино-кишечный, 919
брюшной компрессионный, 251
в регуляции артериального давления, предсердные, 249
ваговагальные
желудочная секреция, 928
тонус мышц тела желудка, 912
вагусный, пароксизмальная тахикардия, 177
вегетативные, 793, 869, 879
активность кишечника, 919
местные, 880
висцеральные, 869
галопирования, 792
гастроилеальный, 916
гастроколический, 902, 918
гастроэнтеральный, 916
глотательный, 910, 911
дефекации, 901, 918, 955
парасимпатические, 919
спинного мозга, 901
дуоденоколический, 918
жевательный, 909
затухания, 758
зрачковый на свет, 755
кашлевый, 569
коленный, 787
массивный, 793
межмышечные, 905
дефекация, 918
опорожнение желудка, 914
усиленная перистальтика, 916
мочеточничко-почечный, 368
ноцицептивный, 789
ободочно-подвздошный, 902
отдергивания, 789
перистальтический, 905
половые, 879, 880
почечно-кишечный, 919
предсердные, регуляция артериального давления, 249
объема, 250
пузырно-кишечный, 919
разгибательный перекрестный, 790
растяжения
Геринга–Брейера при вдохе, 609
мышцы, 785
в сглаживании мышечного сокращения, 786
динамический, 785
клиническое использование, 787
нейрональный контур, 785
статический, 785
сгибательный, 789
сосудистые, 247
спинного мозга
вегетативные, 793
выпрямительный, 791
мышечный спазм, 792
нейрональный контур, 785
память, 839
перекрестный разгибательный, 790
позные и локомоторные, 791
растяжения мышц, 785
сгибательный, 789
спинальный шок, 793
сухожильного органа Гольджи, 788
чесательный, 792
спотыкания, 792
сухожильного органа Гольджи, 788
хеморецепторный, 249
периодическая активность, 252
при острой сердечной недостаточности, 306
чесательный, 792
чихательный, 569, 570
энтерогастральный, 902, 914, 928
Рефлективное обучение, 843
Рефлюкс
желудочно-пищеводный, 912
пузырно-мочеточниковый, 368, 485, 486
Рефракция см. Преломление лучей света
Рецептор(ы)
 α -адренергические, 874
в коронарных сосудах, 297
гладкомышечные клетки сосудов, норадреналин, 244
лекарственные препараты, 881
 β -адренергические, 568, 874
блокаторы, участие в развитии гиперкалиемии, 433
в коронарных сосудах, 297
лекарственные препараты, 881
поступление калия, 434
адренергические, 872
блокирующие лекарственные препараты, 882
активатора ядерного фактора кВ, лиганд, резорбция костей, 1134
ангиотензина II, антагонист, 450
ацетилхолиновые
главные типы, 874
при миастении гравис, 101
белковые
в обонятельных ресничках, 774
во вкусовых волосках, 771
поверхностные, 525
постсинаптические, 657
болевые
возбуждение терморецепторов, 710
неадаптирующиеся, 700
стимуляция, 699
типы возбуждающих стимулов, 699
волосной, 686
дигидропиридиновые, 102
динамические, 675
инсулиновый, субстрат, 1111
ионотропные, 657
ирритантные в дыхательных путях, 615
кальций-натриевый в мышце гладкой кишки, 899
сердечной, 122
кальций-чувствительный, 1141
клеточной мембраны, 16
пиноцитоз, 22
фагоцитоз, 22
меланокортиновые, 1007
анорексия, 1013
метаболические, 657
минералокортикоидов, 1058, 1093
антагонисты, 479
кортизол, 1093
мускариновые, 874
низкого давления, 249
никотиновые, 874
растяжения, 452
легких, 609
рианодиновый в мышце сердечной, 124
скелетной, 102
сенсорные, 652
адаптация, 674–676
классификация, 672

- положение, 695, 696
рецепторные потенциалы, 673
специфическая чувствительность, 671
типы, 671
скоростные, 675, 676
суставные
 окончания Руффини, 686
 шеи, 807
тактильные, 685–687
 обратная связь с моторной зоной, 800, 801
 с расширенным кончиком, 686
тепловые, 710
тонические, 675
тормозные, 657
фазовые, 675
холодовые, 710
электромагнитные, 671
ядерные, активация, 1079
Рецепторное поле нервного волокна, 677
Речь, 837
 артикуляция, 837
 область Брока, 797, 834, 837
 поражения мозжечка, 821
Решетчатая пластина, 776
Рибоза, 34
Рибосомы
 образование, 36
 общий вид, 38
 синтез белка, 38, 39
 эндоплазматический ретикулум, 17, 38
 ядрышки, 20, 21
Рибофлавин *см.* Витамин(ы), В₂
Ригидность децеребрационная, 803
Риккетсия, 21
Ритм
 дыхания, регуляция, 608, 609
 сердечный, парасимпатическая стимуляция, 143
Ритмическая импульсная активность, 682
РНК-индуцируемый комплекс
 выключения гена, 37
РНК-полимераза, 34
Родопсин, 732
 витамины, 732
 восстановление, 732
 зрительный цикл, 732–735
 распад
 натриевая проводимость, 734
 под действием световой энергии, 732
Родопсинкиназа, 734
Роды, 1201–1204
Рост, тиреоидные гормоны, 1081
Руффини окончания, 686
Рычажные системы скелетных мышц, 93
- С**
Сагиттальный синус, 207
Саккадические движения глаз, 752
Саккулус, 804–806
Сальпингит, женское бесплодие, 1188
- Сарколема, волокно скелетной мышцы, 81
Саркомер в скелетной мышце, 81
 длина, напряжение, 88
Саркоплазма, 83
Сахараза, 937, 940
Сахароза, 939
Сброс крови
 слева направо, 323. *См. также*
 Открытый артериальный проток
 справа налево, 324, 325
 тетрада Фалло, 324, 325
Свертывание
 внутрисосудистое диссеминированное при септическом шоке, 336
 крови
 в разорванном сосуде, 544
 вне тела, 553
 время, 554
 гемофилия, 551
 инициация, 547
 кровоточивость, 551
 механизм, 545
 оценка, 554
 печень, 999
 разность давлений, 190
 тромбоцитопения, 552
 у новорожденных, 1216
 факторы свертывания, 10, 545, 547
Свободные радикалы кислорода, 643
Свод, 854
 череп, чувствительные к боли области, 708
Связь
 водородная
 в ДНК, 43
 в молекуле белка, 987
 обратная *см.* Обратная связь
 пептидные, 939
 аминокислоты, 987
 АТФ, 1021, 1025
 формирование, 39
Сгусток кровяной
 ретракция, 547
 тромбоцитопения, 552
 формирование, 547
Сгущение крови, шок
 септический, 335, 336
 циркуляторный, 332
Седло турецкое, 1061
Секрет
 первичный, 1034, 1035
 слизистый в желудочно-кишечном тракте, 921, 923
 в желудке, 925
 в кишке
 толстой, 937
 тонкой, 936
 в слюне, 923
Секретин, 903, 953
 железы Бруннера, 936
 моторная функция тонкой кишки, 915
 опорожнение желудка, 915
 секреция
 желудочная, 929
 желчи, 933
 панкреатическая, 931
 химическая структура, 929
Секреция
 в желудочно-кишечном тракте, 921
 рН, 923
 в пищеводе, 925
 желудочная, 925
 слюна как, 923
 стимуляция вегетативной нервной системой, 922
 суточная, 923
 функции, 921
 в кишке
 толстой, 937
 тонкой, 936
 в пищеводе, 925
 желудочная, 925–929
 между приемами пищи, 929
 пилорические железы, 925
 поверхностные слизистые клетки, 927
 торможение кишечными факторами, 928
 желудочно-кишечная, 936
 панкреатическая, 929–932
 амилаза, 930, 940
 у новорожденных, 1216
 липазы, 930, 943
 недостаточная, 953
 протеолитические ферменты, 930, 941
 щелочное содержимое, 953
фаза
 кишечная, 928, 932
 желудочная, 928
 панкреатическая, 931
Сексуальное возбуждение, гипоталамус, 852
Селезенка
 как депо эритроцитов, 209
 макрофаги, 514
 пульпа, 514
Сенситизация, память, 839, 840
Сенсорное восприятие, широкий диапазон интенсивности, 695
Сепсис, 553
Сердечная деятельность, 330
Сердечные сокращения, частота
 см. Частота сердечных сокращений
Сердечные тоны, аускультация, 318
Сердечный индекс, 275
Сердечный ритм, парасимпатическая стимуляция, 143
Сердце
 болезнь
 ишемическая, 297. *См. также*
 Ишемия, миокарда
 боль, 302
 объем внеклеточной жидкости при, 452
 объем крови при, 452
 спортивные результаты, 1233
 высокоэффективное, 277
 гипертрофия, 325, 1232
 порок сердца, 325
 сердечный выброс, 277
 импульс в миокарде желудочков, 141

- как резервуар крови, 209
катетеризация, 175
клапаны
 порок
 гемодинамика, 321
 гипертрофия сердца, 325
 ревматические, 319
 физическая нагрузка, 322
 шумы, связанные с, 320
 препятствие обратному кровотоку во время систолы, 128
 рубцовая деформация, 319, 320
 контроль вегетативной нервной системой, 876
кровооток через, 121
механизм Франка–Старлинга, 132, 276
молочная кислота как источник энергии для, 969
насосная функция, 278
 регуляция, 132
низкоэффективное, 277
остановка, 183
 остановка кровообращения, 337
ось электрическая, 159
 причины отклонения, 160
плода, 1209
порок врожденный *см. также*
 Открытый артериальный проток
 гемодинамика, 321
 гипертрофия сердца, 325
 причины, 322
потребление кислорода, 131
проводящая система, 137
 контроль, 141
 скорость проведения сигналов, 124
работа, 129
 во время физической нагрузки, 1232
 кривая, 132
 минутная, 129
разрыв, 301
распространение возбуждения, 141
резерв, 308, 312
 открытый артериальный проток, 324
 при дисфункции клапана сердца, 322
ритмическое возбуждение, 137–143
сила сокращения, 134
 тиреоидные гормоны, 1082
снижение вольтажа, связанное с состоянием сердца, 162
тампонада, кривые сердечного выброса, 282
тепло, 1025
тоны, 129, 317
 аускультация, 318
 второй, 317, 318
 нормальные, 317
 открытый артериальный проток, 324
 первый, 317
 поражение клапанов, 319
 третий, 318
 частотные характеристики, 318
 четвертый, 318
ударный объем, 128, 321
 пульсовые колебания артериального давления, 199–201
усредненный моментный вектор, 153
частота сокращений *см.* Частота сердечных сокращений
шумы
 открытый артериальный проток, 324
 поражение клапанов, 320
 электрические токи, 148
Серое вещество околопроводное, 702
Серотонин
 в базальных ганглиях, 825
 депрессия, 866
 из тучных клеток и базофилов, 517, 518
 как низкомолекулярный быстродействующий медиатор, 661
 память, 840, 841
 перистальтика тонкой кишки, 916
 сон, 858, 859
 тормозная область ретикулярной формации, 846, 847
Серповидные складки тонкой кишки, 944
Серые ветви, 870
Серый бугор, 1064
Сетчатая зона, 1090
Сетчатка
 анатомия и функция, 729–731
 кровообращение, 731
 образы, 724
 отслойка, 731
 пигментный эпителий, 730, 731
 световая и темновая адаптация, 735, 736
 слои, 729
 формирование изображения, 719
 фотохимия зрения, 731–735
 функции нейронов, 729–743
 центральная артерия, 731
 центральная ямка, 729
 электротоническая передача сигналов, 739
Сигнал(ы)
 болевые, возбуждающее влияние, 703
 быстрой боли, 701
 зрительные, 690
 взаимодействие, 748
 инспираторный нарастающий, 608
 кортикофугальные, 697
 сенсорные
 возбуждающая область ствола мозга, 845, 846
 гиппокамп, 853
 соматосенсорные, пути передачи, 687, 688
 усреднение, мышечные веретена, 786
Сигнальный преобразователь и активатор транскрипции, 1055
Сила(ы)
 мышц удерживающая, 1224
 Старлинга, 216
 тяжести, ядра ствола мозга, 802
 центробежного ускорения, 636
 защита организма, 637
 эффекты, 636, 637
Силикоз, 621
Симпатические рефлекторные реакции
 гиповолемический шок
 значение, 329
 компенсация, 328
 усиление влияния, 329
 сердечная недостаточность
 декомпенсированная, 314, 315
 острая, 306, 313
Симпатические цепочки, 869, 870
Симпатический отдел вегетативной нервной системы *см.* Вегетативная нервная система, симпатический отдел
Симпатический тонус, 878, 879
Симпатомиметические препараты, 881
 шок, 337
Симпортер натрий-йодный, 1076
Синапсы
 анатомия физиологическая, 656, 659
 в центральной нервной системе, 655–668
 возбуждающие или тормозные, 666, 667
 память, 653, 841
 долговременная, 841, 842
 проведение, 668
 роль, 653
 типы, 655, 656
 химические, 655, 656
 электрические, 655
Синаптическая задержка, 668, 669
Синаптическая щель
 см. Пространство(а), синаптическое
Синаптический желобок, 97
Синаптическое последствие, 680
Синаптическое тело, 730
Синаптическое утомление, 683, 684
Синдром
 абсансный, 865
 Адамса–Стокса, 142, 174
 адипозогенитальный, 1166
 адреногенитальный, 1106
 Бартера, 491
 Броун–Секара, 708
 Гительмана, 492
 Горнера, 756
 Дауна, особенности болезни Альцгеймера, 867
 кажущегося избытка минералокортикоидов, 1093
 Клювера–Бьюси, 855
 Кона *см.* Гиперальдостеронизм первичный
 коронарного обкрадывания, 301
 Кушинга, 1105
 кетоз, 981
 лечение, 1105
 обмен углеводов и жиров, 1105

- остеопороз, 1146
 сахарный диабет, 1124
 Лиддла, 492
 метаболический, 1124
 нефротический, 486
 отеки, 355, 453
 поликистозных яичников, 1124
 приобретенного иммунного дефицита
 истощающий синдром, 1014
 хелперные Т-клетки, 530
 пространственного игнорирования, 824
 синокаротидный, 173
 удлиненного интервала QT, 176
 «укачанного младенца», 889
 Фанкони, 491
 Синкопе *см.* Обморок
 Синоатриальный узел
 см. Узел(лы), синусовый
 Синусы, 207
 Синусоиды печеночные, 995
 Синцитий, 897, 898
 предсердный, 122
 Система(ы)
 Rh, группы крови, 537–539
 эритробластоз плода, 537, 1216
 антидиуретические, 452
 антинатрийуретические, 452
 артериальная, 200
 ацетилхолиновая в головном мозге, 847
 аэробная, энергия, 1226
 барорецепторная, 7, 248
 буферная, 456
 белки, 460
 гидрокарбонатная, 457
 внеклеточная, 459
 количественная оценка, 458
 дыхательная, 462
 изогидрическое правило, 460
 содержащая ионы аммония, 467
 фосфатная, 459, 466
 венозная, 299, 300
 вторичных посредников
 фосфолипазная, 1084
 гипоталамо-гипофизарная
 портальная, 1062
 гипоталамо-гипофизарно-овариальная, 1183
 гликоген — молочная кислота, 1225
 восстановление, 1226
 гормональная женского организма, 1171
 двигательная экстрапирамидная, 800
 двигательного контроля, когнитивный контур, 825
 долек и альвеол, 1205
 дофаминергическая мезолимбическая, 866
 дофаминовая в головном мозге, 847
 дыхательная новорожденного, 1215
 плода, 1210
 задние столбы — медиальная петля, 688
 анатомия, 688
 информация о положении тела, 696
 особенности передачи сигнала и анализа, 693
 проведение, 688
 пространственная ориентация нервных волокон, 688
 иммунная защита тела, 7
 предупреждение отторжения трансплантата, 540
 канальцевая, общая концентрация, 400, 401
 компонента, 527
 каскад, 512
 классический путь, 528
 лизис, 528, 537
 опсонизация, 528
 координат шестиосевая, 154
 кортикоспинальная, функция, 800
 кровеносная, 5
 влияние сил центробежного ускорения на, 636
 у плода, 1209
 кровообращения, давление, 208
 лимбическая *см.* Лимбическая система
 лимфатическая *см.* Лимфатическая система
 моноцитарно-макрофагальная, 513
 натрийуретические, 425
 нейроромональные в головном мозге, 847
 нервная
 в сравнении с компьютером, 654
 вегетативная *см.* Вегетативная нервная система
 гипокальциемия, 1130
 интегративная функция, 653
 интерпретация цвета, 736
 источник сигналов медленной боли, 702
 кортикальный уровень, 654
 моторный отдел, 652
 организация, 651
 передача термосигналов, 711
 регуляция функций организма, 6
 сенсорный отдел, 652
 у плода, 1210
 центральная *см.* Центральная нервная система
 энтеральная *см.* Энтеральная нервная система
 норадреналиновая головного мозга, 847
 обезболивающая головного и спинного мозга, 703
 обратной связи регуляции почками объема жидких сред организма, 448–451
 остеоцитов мембранная, 1140
 переднебоковая, 687
 печени сосудистая, 996
 Пуркинье
 блокада, удлиненный комплекс QRS, 163
 синхронизация сокращений желудочков, 142
 ренин-ангиотензиновая гипертензия, 266–268
 компоненты, 264–266
 регуляция артериального давления, 264–270
 многокомпонентная, 271
 секреция альдостерона, 1096
 сердечная недостаточность, 310
 регуляторные, 7. *См. также* Гомеостаз; Обратная связь артериального давления, 7
 коэффициент надежности, 9
 приспособительная, 11
 характеристики, 9
 ретикулоэндотелиальная, 513
 ретикулярная активирующая ствола мозга, 764
 сердечно-сосудистая, болезни, деменция, 867
 серотониновая головного мозга, 847
 слуховых косточек, 757
 согласование импедансов, 757
 сосудистая печени, 996
 проводимость, 194
 в сосудах, соединенных параллельно, 195
 спинного мозга моторная, 800
 ствола мозга ретикулярная активирующая, 764
 таламокортикальная, 830
 α -волны, 861
 абсансные эпилептические приступы, 865
 фосфагенная, 1225–1228
 фосфолипазная вторичных посредников, 1084
 экстрапирамидная двигательная, 800
 Систола, 126, 127
 выброс крови из желудочков, 128
 обратный ток крови, 128, 129
 Систолическое растяжение, 299
 Складки
 Керкринга, 944
 слизистой оболочки мочевого пузыря, 366
 тонкой кишки серповидные, 944
 Сколиоз, 621
 Скорлупа, 798, 821, 822
 болезнь Гентингтона, 826
 болезнь Паркинсона, 825
 контур, 823
 нейромедиаторы, 825
 поражение, 823
 Скорость
 движения, ощущение, 685
 клубочковой фильтрации, 373
 ауторегуляция, 382
 во время беременности, 1200
 выделительная функция почек, 382
 оценка, 408
 сердечная недостаточность, 311
 старение организма, 484
 факторы, определяющие, 374–379
 физиологический контроль, 380

- фракция фильтрации, 373
 хроническая болезнь почек, 485
 лимитирование, 1024
 метаболического очищения, 1052
 метод измерения, 1052
 экскреции, 408
- Скотома, 750
 Скотопсин, 732
 Слабость мышечная, 1094
 Слепота
 вкусовая, 771
 на красный и зеленый цвета, 737
 на отдельные цвета, 737
 носитель, 737
 ночная, 733
 дефицит витамина А, 1015
 психическая, 1008
 словесная *см.* Дислексия
 у недоношенного новорожденного, 1219
- Слой(и)
 дипольный электрический, 67
 зернистых клеток мозжечка, 815
 магноцеллюлярные, 746
 парвоцеллюлярные, 746
- Слух, 757–768
 барабанная перепонка, 757
 восприятие
 слышимого слова, 837
 частоты звука в первичной
 слуховой области, 765
 нарушения, 767
 порог слышимости при разных
 частотах, 763
 рефлекс затухания, 758
 система косточек, 757
 стремечко, 757
 улитка, 758–763
 базиллярная мембрана, 759
 «бегущая» волна, 760
 громкость, 763
 лестницы, 758
 орган Корти в, 760
 особенности вибрации, 759
 проведение звука от барабанной
 перепонки к, 757
 функциональная анатомия, 758
 частота звука, 762
 центральные механизмы, 763
 кора полушарий большого
 мозга, 765
 направление звука, 766
 ретроградные пути, 767
 слуховые нервные пути, 763
 частотный диапазон, 763
- Слуховые косточки, система, 757
 согласование импедансов, 757
- Слюна, 923–925
 белки, 923
 гигиена полости рта, 924
 ионы, 924
 лингвальная липаза, 942
 пталин, 923, 924, 940
 суточная секреция, 923
- Смеси гелиево-кислородные,
 использование, 645
- Сновидение, 847
 Согласование импедансов, 757
- Соединение нервно-мышечное
см. Нервно-мышечное соединение
- Сознание, 838
- Сокращение(я)
 Брекстона Хикса, 1202
 бронхиол, 568
 гладких мышц кровеносных
 сосудов локальное, 543
 изовольномическое, 128, 130
 изометрическое
 желудочков, 127
 скелетной мышцы, 91
 изотоническое, 90
 мышечное
 выделение тепла, 1025
 максимальная сила, 1224
 энергия АТФ, 27, 1021
 перемещающие
 желудочно-кишечного тракта, 905
 кишки
 толстой, 917
 тонкой, 915
 сердечные
 частота *см.* Частота сердечных
 сокращений
 электрокардиограмма, 147
 эффективность, 132
 скелетной мышцы, 90, 91
 суммация, 92
 форсированные в толстой кишке,
 918
- Соль(и)
 желчных кислот
 в переваривании жиров, 943
 во всасывании, 935
 концентрация в желчи, 934
 холевая кислота для, 983
 энтерогепатическая циркуляция,
 935
 потребление
 прессорный диурез, 258
 ренин-ангиотензиновая система,
 266, 273
 чувствительность, 259, 447
 гипертоническая болезнь, 270
- Соматотропин хорионический
 человека, 1198
 лактация, 1205
- Соматомедин С, 1066, 1067
 пролонгируемое действие, 1067
- Соматостатин *см.* Гормон(ы), гормон
 роста-ингибирующий гормон
- Соматотропин *см.* Гормон(ы), роста
- Соматотропы, 1062
- Сон, 857–860
 гормон роста, 1067
 интенсивность метаболизма, 1027
 медленноволновой, 858
 δ -волны, 861, 862
 мозговые волны во время, 860–862
 основные теории, 858, 859
 с быстрым движением глаз, 847, 857
 лишение сна, 860
 мозговые волны, 860–862
 причина, 859
 тиреоидные гормоны, 1082, 1083
- физиологические функции, 860
 цикл сон–бодрствование, 859, 860
- Сопrotивление
 венозному возврату, 284, 285
 влияние на кривую венозного
 возврата, 285
 дыхательных путей, 568
 гипоксия, 625
 обструкция бронхиол, 622
 преодоление, 563
 при астме, 624
 легочное сосудистое
 общее, 194
 снижение при рождении, 1213
 периферическое, единица, 194
 сосудистое, 193–197
 артериальное давление, 197
 выраженное в единицах системы
 СГС, 194
 кровоток, давление, 190–197
 системное при рождении, 1213
 соединение сосудов
 последовательное
 и параллельное, 195
- Сопряжение возбуждения
 и сокращения мышц
 сердечной, 124
 скелетной, 102
- Состояния тромбоэмболические, 552
 причина, 552
- Сосудистое русло пассивное, 197
- Сосудистое сплетение, 890
 барьеры, 892
- Сосудистый орган, 1072
- Сосудодвигательные волны, 252
- Сосуды
 бронхиальные, 573
 емкость, 199
 симпатический контроль, 200
 кровеносные
 вегетативная регуляция, 869, 877
 мозговое вещество
 надпочечников, 877
 симпатическая иннервация, 241
 собственный тонус, 878
 легочные, 573
 местное расширение, 1040
 растяжимость, 199
 соединенные параллельно, 195
- Сотрясение головного мозга, 892
- Спазм(ы)
 голодные, 913
 висцеральная боль, 705, 706
 коронарных артерий, 298
 мышечный
 головная боль, 709
 рефлекс спинного мозга, 792
- Спайк, 815
- Спастичность мышечная, инсульт,
 802
- Сперма, 1155, 1156
 эякуляция, 1158, 1159
- Сперматогенез, 1151–1157
 гормональные факторы,
 стимулирующие, 1153
 мейоз, 1152
 нарушения, 1156
 половые хромосомы, 1152

- регуляция, 1163–1165
 температура, влияние, 1156
 этапы, 1152–1154
- Сперматогонии, 1152
- Сперматозоид, 1152
 количество, 1157
 морфологические характеристики
 и подвижность, 1157
 накопление в яичках, 1154
 образование, 1152
 ооцит, 1156
 приобретение оплодотворяющей
 способности, 1155
 созревание, 1154
 физиология, 1154
 хвост, 29, 1152
- Спинная сухотка, 369
- Спиноцереbellум, 817
- Спирометрия, 563
 форсированная жизненная
 емкость легких, 621
- Спиринолактон, 397, 479
- Спленэктомия, 552
- Сплетение
 Ауэрбаха, 900
 Мейсснера *см.* Сплетение, нервное
 подслизистое
 нервное интрамуральное, 867
 нервное межмышечное, 900
 гастроэнтеральный рефлекс, 916
 кишки
 толстой, мегаколон, 955
 тонкой, 916
 нейроны парасимпатического
 отдела вегетативной нервной
 системы, 901
 перистальтика, 904
 пищевода, 911
 рефлекс
 гастроэнтеральный, 916
 от слепой кишки
 к подвздошной, 917
 нервное подслизистое, 900, 901, 916
 парасимпатическая стимуляция,
 901
 подчревное, 870
 сосудистое, 890
 барьеры, 892
- Спондилит анкилозирующий, 1133
- Спру, 954, 1016
 анемия, 505, 954
- Срединное возвышение, 1063
- Средостение, 560
- Стадия
 деполяризации, потенциал
 действия, 69
 реполяризации, потенциал
 действия, 70
- Старлинга равновесие, 220
- Старлинга силы, 216
- Статины, 986
- Статоконии, 804
- Ствол
 мозга *см.* Мозг, ствол
 нервный, 77
- Стеатогепатит неалкогольный, 996
- Стеаторея
 рахит, 1145, 1146
- спру, 954
- Стекловидное тело, 725
- Стеноз
 аортальный
 врожденный, 322
 гемодинамика, 321
 «кошачье мурлыканье», 320
 нарушение контуров пульсового
 давления, 202
 работа сердца, 129
 шум, 320
 митральный
 гемодинамика, 321
 шум, 320
 почечной артерии, 267, 268, 490
- Стенокардия, 302. *См. также*
 Ишемия, миокарда
 лекарственная терапия, 302
 нитраты, 302
 токи повреждения, 167
 шунтирование, 302
- Стенты, коронарная артерия, 303
- Стереопсис
 механизм, 753
 определение расстояния, 724, 725
- Стереоцилия, 761
- Стереобулярного аппарата, 804–806
- Стержень, 759
- Стеркобилин, 1000
- Стероиды надпочечниковые, 1092
 пути синтеза, 1090
- Стимул
 болевой
 механический, 699
 термический, 699
 химический, 699
 висцеральный, 706
 повреждение ткани, 700
 возбуждающий, 678
 нервный, 297
 подпороговый, 678
 сверхпороговый, 678, 679
- сенсорный
 интенсивность
 оценка, 695
 ощущение, 694
 преобразование в нервные
 импульсы, 673–676
 тактильный, секреция слюны, 924
 термический, боль, 701
- Столбы Корти, 760, 761
- Страбизм, 753
- Стремечко уха, 757
- Стрептокиназа, 310
- Стрептококковая инфекция,
 гломерулонефрит, 485
- Стресс
 использование жиров, 981
 кортизол, 1099
- Стриарная кора *см.* Область(и),
 зрительная, первичная
- Субарахноидальное пространство
см. Пространство(а), подпаутинное
- Субкортикальный уровень, 654
- Субстрат инсулинового рецептора,
 1111
- Субталамус, 823
 поражение, 823, 825
- Судороги мышц, 793
- Сульфонилмочевина, 1117
- Суммация
 в нейрональном пуле, 679
 временная, 92
 в нейронах, 666
 в сенсорных волокнах, 677
 пространственная
 в нейронах, 665, 666
 в сенсорных волокнах, 676
 терморецепторы, 711
 импульсов слуховых, 763
 сокращений скелетных мышц, 91
 тормозных и возбуждающих
 постсинаптических потенциалов,
 666
 частотная, 92
- Супероксид нейтрофилов
 и макрофагов, 512, 513
- Супероксиддисмутаза, высокое
 парциальное давление кислорода
 в альвеолах, 642, 643
- Сурфактант, 562, 563
 аполипротеины, 562
 влияние на поверхностное
 натяжение, 562
 как причина коллапса легких, 624
 респираторный дистресс-синдром
 новорожденных, 1212
- Сухотка спинная, 369
- Сфероцитоз наследственный, 506
- Сфинголипиды, 15
 мембрана капилляров, 212
- Сфингомиелин, 77
 химическая формула, 981
 электрические свойства, 982
- Сфинктер
 анальный, 918
 илеоцекальный, 916, 917
 Одди, 930, 934
 пилорический, 901, 913, 914
 пищеводный верхний, 910
 прекапиллярный, 211, 212
 вазомоция, 213, 229
 регуляция местного кровотока,
 229
 симпатическая иннервация, 241
- Сыворотка, 547
- Т**
- Таз, тестостерон, 1162
- Такролимус, иммуносупрессия
 при трансплантации, 540
- Таламус
 α -волны, 861
 базальные ганглии, 823
 болезнь Паркинсона, 825, 826
 в соматических ощущениях,
 функция, 697
 вентробазальный комплекс, 696
 кора полушарий большого мозга,
 830, 846
 неоспиналоталамический тракт, 702
 память, 843
 сигналы
 вкусовые, 772
 возбуждающие, 845
 медленной боли, 703

- сон, 857
 функция при боли, 702, 703
 Тампонада сердца, кривые
 сердечного выброса, 282
 Тахикардия, 171
 наджелудочковая, 178
 неполная внутрижелудочковая
 блокада, 174
 пароксизмальная, 177
 желудочковая, 178
 лидокаин, 178
 предсердная, 177
 предсердно-желудочковая, 178
 синусовая, 171
 Тека, 1172, 1173
 Тело(а)
 белое, 1175
 желтое, 1175
 инволюция, 1175
 клетки, 1175
 секреция, 1175
 ингибина, 1182
 хорионический гонадотропин
 человека, 1196
 кетоновые, 978, 1115
 при голодании, 1014
 коленчатое латеральное, 746
 мозолистое, 692, 835, 838
 нейрона *см.* Соматонейрона
 ресничное, образование
 водянистой влаги, 726
 синаптическое, 730
 Теломеры, 45
 Телофаза, 44
 Тельце(а)
 аортальные, 249, 611
 каротидные, 249, 611
 Мейсснера, 685
 восприятие вибрации, 687
 остаточные, пищеварительные
 везикулы, 22
 Пачини, 686
 восприятие вибрации, 687
 рецепторный потенциал, 673
 плотные, гладкая мышца, 108
 полярное, 1171
 второе, 1191
 первое, 1191
 Теменно-затылочная-височная зона,
 831, 835
 префронтальная зона, 832
 Температура
 высокая, повреждающее влияние,
 1042
 тела
 гипоталамус как регулирующая
 система, 850–852, 1036–1041
 задний гипоталамус, 1037
 нейрональные эффекторные
 механизмы, 1037
 преоптическая область
 переднего гипоталамуса, 1036
 рецепторы кожи и глубоких
 тканей тела, 1039
 установочная точка, 1039
 диапазон нормальных значений,
 8, 1031
 кожи, 1031
 контроль температуры, 1039
 расширение кровеносных
 сосудов, 1037
 коэффициент надежности
 системы, 9
 кровоток, 1032
 механизмы повышения
 и снижения, 1037
 нарушения, 1040–1043
 поведенческий контроль, 1040
 потеря тепла, 1032–1035
 регуляция
 и спинной мозг, перерезка,
 1040
 при низких температурах, 1042
 у новорожденных, 1216, 1217
 ректальная, 1031
 сужение сосудов, 1037
 теплопроводение, 1032
 теплопродукция, 1031, 1032
 у недоношенных
 новорожденных, 1219
 функции сердца, 134, 135
 частота сердечных сокращений,
 171
 «ядра», 1031
 колебания значений, 1031
 нормальная, 1031
 установочная точка, 1039, 1040
 Теобромин, 668
 Теория
 ауторегуляции кровотока, 231
 вазодилаторная, местная
 регуляция кровотока, 228, 229
 запроса нутриентов, 229
 кислородного запроса, 229, 230
 положительной обратной связи,
 1202
 регуляции чувств голода
 и насыщения, 1009
 холистическая, 839
 Теофиллин, 668
 Тепло
 акклиматизация, 1042
 как конечный продукт, 1025
 потеря
 гипервентиляция, 1035
 изолирующая система тела, 1032
 кровоток в коже, 1032
 одежда, 1033
 при высокой температуре
 воздуха, 1034
 физические способы, 1033
 проведение, регуляция, 1033
 продукция во время физической
 нагрузки, 1233
 прямая калориметрия, 1025
 симпатическая стимуляция, 1028
 Тепловой удар, 1042, 1233
 Теплоизлучение, 1033
 Теплоотдача, 1033
 Тератома, 1166
 Терминаль пресинаптическая, 656
 временная суммация, 666
 Терминальная стадия болезни почек,
 483. *См. также* Недостаточность,
 почечная, хроническая
 диализ, 492
 трансплантация, 492
 Термогенез, 1037, 1038
 выброс тироксина, 1038
 недрожательный, 1028
 снижение, 1037
 увеличение, 1037
 химический, 1038
 Термогенин, 1038
 Терморепцепторы, 671
 стимуляция, 710
 Тест
 на толерантность к глюкозе, 1125
 нагрузочный, резерв сердца, 313
 Тестостерон, 1159–1167, 1174, 1175
 акне, 1161, 1162
 белки
 накопление в тканях, 992, 1223
 образование, 1162
 влияние
 водно-электролитный баланс,
 1162
 лютеинизирующего гормона,
 1163
 развитие первичных
 и вторичных половых
 признаков, 1161, 1162
 распределение волосного
 покрова на теле, 1161
 тембр голоса, 1161
 внутриклеточный механизм
 действия, 1163
 задержка кальция, 1162
 кожа, утолщение, 1161, 1162
 костный матрикс, 1162
 метаболизм, 1160
 негеномные эффекты, 1163
 опускание яичек, 1161
 основной обмен, 1162
 превращение, 1160, 1164
 развитие мышц, 1162
 развитие плода, 1197
 разрушение и экскреция, 1160
 секреция, 1159
 отрицательная обратная связь,
 1164
 сперматогенез, 1153, 1154
 регуляция, 1064
 функции, 1160–1162
 во время развития плода, 1160
 химическая структура, 1160
 эритроциты, 1162
 Тетанизация, 92
 Тетания, 1130
 гипокальциемия, 441
 мышц, 73
 при рахите, 1145, 1146
 у недоношенных новорожденных,
 1219
 Тетрада Фалло, 324, 325
 Тетраэтиламмоний, 72
 Тетродотоксин, 72
 Тиазолидиндион, 1125
 Тиамин *см.* Витамин(ы), В₁
 Тимин, 32
 Тимус, 522, 523, 531, 532
 Тиоцианат
 в слюне, 924, 925
 захват ионов йода, 1085

- Типирование тканей, 540
 Тиреоглобулин, 1051, 1075
 клетки щитовидной железы, 1077, 1083
 образование и секреция, 1077, 1078
 органификация, 1077
 протеолиз, 1083
 хранение, 1078
 Тиреоидит, 1086
 Тиреотропин, 1083
 Тиреотропы, 1062
 Тирозин
 йодирование, 1077, 1085
 производные, 1048
 синтез норадреналина, 873
 Тирозинкиназа, 1054
 инсулиновый рецептор, 1111, 1112
 Тироксин, 1019, 1027, 1047, 1075, 1077
 высвобождение из щитовидной железы, 1078
 длительный латентный период, 1078
 доставка, 1078
 йод, 1075
 метаболизм белков, 992
 преобразование в трийодтиронин, 1079
 суточная секреция, 1078
 транскрипция, 1058, 1059
 Титин, 83
 Ткань(и)
 вазкуляризация, регуляция кровотока, 234, 235
 давление газов, растворенных в, 584
 жировая *см.* Жировая ткань
 ишемическая, высвобождение токсинов, 332
 лимфоидные, 522
 активированные Т-клетки, 529
 специфические типы лимфоцитов, хранение, 524
 метаболизм
 влияние тканевого кровотока на парциальное давление двуокиси углерода в интерстиции, 598
 парциальное давление кислорода в интерстициальной жидкости, 597
 подкожные, макрофаги, 515
 Токи
 вихревые, 192
 повреждения, 163
 J-точка, 164
 потенциал повреждения при нарушениях коронарного кровоснабжения, 165
 развитие фибрилляции, 300
 Токсин(ы)
 ботулиновый, 100
 лекарственные препараты, острое поражение почек, 482
 Толерантность
 иммунологическая, 531
 к глюкозе, тест, 1125
 Томография магнитно-резонансная, 887
 Тон(ы)
 Короткова, 203
 сердца, 129, 317
 аускультация, 318
 второй, 317
 продолжительность и высота, 317, 318
 нормальные, 317
 открытый артериальный проток, 324
 первый, 317
 продолжительность и высота, 317
 поражение клапанов, 319
 предсердный, 319
 третий, 318
 частотные характеристики, 318
 четвертый, 318
 Тонومتر, измерение внутриглазного давления, 727
 Тонотопические карты, 765
 Тонус
 парасимпатический, 878
 симпатический, 878, 879
 скелетных мышц, 93
 сосудодвигательный, 243
 сосудосуживающий симпатического отдела вегетативной нервной системы, 243
 Торможение
 латеральное
 в двигательной системе, 783
 в мозжечке, 816
 в сетчатке
 для усиления зрительного контраста, 739
 роль, 742
 влияние, 694
 пресинаптическое, 665
 память, 840, 841
 реципрокное, 791
 контур, 683
 сгибательный рефлекс, 791
 Тошнота, 957
 Травма
 головного мозга, 335
 форменных элементов крови, 548
 Тракт
 вестибуломозжечковый, 798
 вестибулоспинальный, 708, 800, 801, 803, 808
 желудочно-кишечный
 см. Желудочно-кишечный тракт
 кортикомостомозжечковый, 813, 819
 кортикорубральный, 799
 кортикоруброспинальный, 799
 кортикоспинальный, 781, 793, 795, 797
 мозжечок, 818
 поражения, 801
 мостомозжечковый, 813
 неоспиноталамический, 701
 одиночный, ядро, 607
 каротидные барорецепторы, 246
 расход энергии, 1006, 1007
 сон, 859
 оливомозжечковый, 813
 палеоспиноталамический, 701
 в ствол мозга и таламус, 702
 передачи сигналов медленной боли, 702
 пирамидный *см.* Тракт, кортикоспинальный
 проприоспинальный, 801
 ретикуломозжечковый, 798
 ретикулоспинальный, 798, 803, 808
 руброспинальный, 799, 800, 818
 спинномозжечковый, 813, 819
 поражения, 821
 спинооливарный, 814
 спинокортикулярный, 814
 спиноталамический
 см. Переднебоковой путь
 тестоспинальный, 801
 Транквилизатор, центры вознаграждения и наказания, 853
 Трансаминирование, 990, 991
 Трансдукция, 733, 734
 Транскриптаза обратная, 48
 Транскрипция, 40
 в постсинаптическом нейроне, 658
 генов, 1058, 1079
 гормон роста, 1065
 процесс, 34–37
 тиреоидные гормоны, 1079
 факторы, 1101
 Трансляция рибонуклеиновой кислоты, усиление, гормон роста, 1065
 Трансмиттер *см.* Медиатор(ы)
 Трансплантация почки, 492
 тканей и органов, 539–541
 Транспорт
 активный, 21
 в слюнных протоках, 924
 веществ через мембраны, 60
 вторично, 62
 первично, 60
 энергия, 62
 реабсорбция в почках, 389
 сравнение с диффузией, 52
 через клеточные слои, 63
 энергия АТФ, 1022
 градиент-времязависимый, 392
 мембранный, 51
 основные механизмы, 51
 транспортные белки, 51
 энергия АТФ, 27
 натрия и калия натрий-калиевым насосом, 60, 61
 электрогенная природа, 61
 Транспортеры глюкозы, 4, 57, 390.
 См. также Котранспорт, с натрием
 Трахея, 567, 568
 Тремор, 819, 821, 826
 Тренированность тела, продолжительность жизни, 1235
 Тренировки с максимальной нагрузкой, 1228
 Трепетание предсердий, 183
 Треугольник мочевого, 366, 368
 Эйнтховена, 150
 Триглицериды *см. также* Жирные кислоты

- в клетках, 14
 в липопротеинах, 975, 976
 в печени, 976
 в пищевом рационе, 942
 в хиломикронах, 973
 высвобождение энергии,
 регуляция, 980, 981
 гидролиз, 977
 запасание, 976
 как источник энергии, 976–978
 переваривание, 942
 в желудке, 942
 панкреатической липазой, 943
 соли желчных кислот, 943
 эмульгирование, 942, 943
 ресинтез в эпителии кишечника, 973
 синтез, 976
 из белков, 980
 из углеводов, 979
 функция, 973
 химическая структура, 973
 Триодтиронин, 1019, 1075
 высвобождение из щитовидной
 железы, 1078
 доставка, 1079
 латентный период, 1078
 образование, 1077
 суточная секреция, 1078
 тироксин, преобразование в, 1079
 транскрипция, 1058
 Трипсин, 930, 941
 Трипсиноген, 930
 Триптофан, 1004
 Трихинеллез, 517
 Тромб, 552
 антикоагулянты, 549
 плазмин и лизис кровяных
 сгустков, 550
 растворение, 545
 формирование, 546
 Тромбин, 545, 546
 Тромбоз
 вены бедренной, 552, 553
 коронарный острый,
 восстановление, 167
 коронарных артерий
 вторичный спазм, ведущий к,
 298
 развитие коллатеральных
 сосудов после, 236
 Тромбоксан А₂, 543
 Тромбомодулин, 550
 Тромбостенин, 543
 Тромбоцитарная пробка
 механизм, 544
 формирование, 543, 544
 Тромбоцитопения, 548, 552
 Тромбоциты, 510, 511, 543
 физические и химические
 свойства, 543, 544
 Тромбоэмболические состояния, 552
 Тропомиозин в скелетной мышце, 86
 Тропонин
 в мышце
 сердечной, 124
 скелетной, 86
 кальмодулин, 1058
 Трофобласт, клетки, 1193
 секреция
 хорионического гонадотропина
 человека, 1196
 эстрогена и прогестерона, 1197
 Трубочка(и)
 саркоплазматического ретикулума
 гладкомышечной клетки, 111
 собирательные, 364, 365, 397–399
 альдостерон, 405
 концентрирование мочи, 415,
 417, 422, 423
 суточные изменения экскреции
 калия, 435
 соединительная, 364
 Туберкулез, 621, 625
 Тубулин, 20
 Турецкое седло, 1061
- У**
 Убиквитин, 94
 Убихинон, 967
 Углеводы
 анаэробный путь получения
 энергии, 1022
 в диете спортсменов, 1227
 в клетках, 14
 всасывание, 947
 гормон роста, 1066
 избыток и жиры, 980
 как «сберегатели белков», 1004
 карисес, 1148
 мембраны, 16
 метаболизм
 в печени, 997
 инсулин, 1112, 1119
 кортизол, 1097
 тиреоидные гормоны, 1081
 окисление, 1021
 отсутствие, использование жиров,
 979, 980
 переваривание, 939
 панкреатические ферменты, 930
 пицци, 941
 расход при метаболизме, 1004
 энергия из, 1003
 синтез в аппарате Гольджи, 24
 триглицериды, синтезируемые из,
 979
 Углерод
 двуокись
 в толстой кишке, 957
 во внеклеточной жидкости, 7, 8
 выведение легкими, 6
 высвобождение, 966
 диффузионная емкость, 590
 диффузия *см. также* Диффузия,
 газов
 из клеток периферических
 тканей, 597
 через мембраны эндотелиаль-
 ных клеток капилляров, 213
 через плаценту, 1195
 как вазодилататор, 239
 в скелетных мышцах, 291
 как вазоконстриктор, 239
 кислотно-щелочное равновесие,
 461
 кривая диссоциации, 604
 кровь, определение, 619
 парциальное давление
 в альвеолах, 587
 вентиляционно-перфузион-
 ное отношение, 591
 при погружении
 на большую глубину, 643
 в интерстициальной
 жидкости, 597
 во внеклеточной жидкости,
 459, 461
 при алкалозе, 469
 при ацидозе, 468
 выдыхаемый воздух, 587
 количественное влияние, 610
 кровь
 мозговой кровотока, 885
 определение, 619
 совместное влияние
 на альвеолярную
 вентиляцию, 612
 растворимость в липидах, 53
 регуляция активности
 дыхательного центра, 609
 стимулирующий эффект, 610
 стимуляция хемочувствительной
 зоны, 610
 транспорт
 в виде иона гидрокарбоната,
 604
 в крови, 603
 в растворенном виде, 603
 совместно с гемоглобином
 и белками плазмы, 604
 химические формы, 603
 хеморецепторы, 612
 окись
 гемоглобин с, 602
 диффузионная способность, 591
 Углубления субневральные, 97
 Узел(ы)
 атриовентрикулярный, 137, 139
 воспаление, 173
 ишемия, 172
 как эктопический водитель
 ритма сердца, 142
 парасимпатическая стимуляция,
 142
 симпатические влияния, 143
 экстрасистолия, 174
 лимфатические, макрофаги, 513
 синусовый, 126
 автоматия, механизм, 138
 как водитель ритма сердца, 141
 парасимпатическая стимуляция,
 142, 143
 потенциалы действия, 139
 растяжение камер сердца, 276
 самовозбуждение клеток, 138
 Укачивание *см.* Болезнь, морская
 Улитка *см.* Слух, улитка
 Ультрафилтрация, 389, 390
 Уравнение
 Гендерсона–Хассельбаха, 458
 измерение двуокиси углерода
 в крови, 619
 Гольдмана, 66
 Гольдмана–Ходжкина–Катца, 66

- Михаэлиса–Ментена, 1024
 Нернста, 58, 66
 Урацил, 34
 Уремия, 488
 плазма, 493
 Уретра, 366, 1151
 железы, 1151
 задняя, мочеиспускание, 366
 произвольное, 369
 рефлекс, 368
 Уробилин, 999, 1000
 Уробилиноген, 999, 1000
 «Ускользание»
 ауторегуляторное, 908
 из-под влияния альдостерона, 1094
 Ускорение
 головы, 806
 линейное, определение, 806
 сила, измерение, в авиационной
 и космической физиологии, 636
 центробежное, 636, 637
 Утомление
 нервно-мышечного соединения, 100
 синаптического проведения, 668
 синаптическое, 683
 скелетной мышцы, 93
 Утрикулус, 804–806
 Ухо *см.* Слух
- Ф**
- Фагосома, 512
 Фагоцитоз, 22, 512
 вещества, обладающие
 бактерицидными свойствами,
 23, 512
 внутриклеточными ферментами,
 512
 врожденный иммунитет, 521
 макрофагами, 512
 моноцитарно-макрофагальная
 система, 513
 нейтрофилами, 512
 опсонизация, 528
 после запрограммированной
 гибели клеток, 46
 Фаза
 желудочная
 желудочной секреции, 928
 панкреатической секреции, 932
 кишечная
 желудочной секреции, 928
 панкреатической секреции, 932
 мозговая
 желудочная секреция, 928
 панкреатическая секреция, 931
 Фактор(ы)
 V, 549
 VII, 551
 VIII
 аномалия/дефицит, 551
 роль, 548
 IX, 551
 активация активированным
 фактором XI, 548
 X, 551
 активация, 548
 действие, 548
 XI, 548
- XII, 548
 антигемофильный, 548
 аутокринные, 1047
 Виллебранда, тромбоциты, 544
 внутренний, 502, 505, 952
 секреция, 925, 926
 воспаления, анорексия и кахексия,
 1014
 действующие на поверхности
 эндотелия, 549
 ингибирующий
 лютеинизацию, 1175
 остеокластогенез, 1135
 индуцируемый гипоксией, 634
 колониестимулирующий
 гранулоцитарно-моноцитарный,
 516
 гранулоцитарный, 516
 моноцитарный при воспалении,
 516
 надежность
 нервно-мышечное соединение,
 100
 распространения импульса, 75
 некроза опухоли, 516, 517
 паракринные, 1047
 роста, 44, 544
 инсулиноподобные, 1066
 гепатоцитов, 997
 трансформирующий β , 997
 свертывания крови, 10, 547
 тканевой, высвобождение, 547, 548
 транскрипции, 1101
 фибринстабилизирующий, 544, 547
 эндотелиальные, вызывающие
 расслабление или сокращение,
 232
 Фаллопиевы трубы *см.* Маточные
 трубы
 Фатеров сосочек, 930
 обструкция, 954
 Фекалии
 азот, 1005
 выделение воды, 342
 жир, 954
 кишечная слизь, 938
 состав, 949
 формирование, 948
 Фенестры клубочковых капилляров,
 374
 Фенилтиокарбамид, 770
 Фермент(ы)
 активация, 41
 ангиотензинпревращающий, 264
 ингибитор, 450
 в мембранных образованиях, 14
 внутриклеточные, 659
 дайсер, 37
 дейодиназа, 1078
 ингибирование, 41
 концентрация, 1024
 пищеварительные, 921
 кишечные, 937, 940
 панкреатические, 930
 белки, 930, 941
 жиры, 930, 942
 оптимальный pH, 932
 отсутствие, 954
 регуляция, 931
 углеводы, 930, 940
 фазы секреции, 932
 холецистокинин, 932
 слюнные, 923, 940
 протеолитические
 в акросоме, 1156
 фагоцитарных клеток, 512
 реакции, катализируемые, 1024
 регуляция, 41
 сопряженные рецепторы, 1054
 Ферритин, 503, 999
 Фертильность мужская,
 сперматозоиды, 1156, 1157
 Фибрилляция
 вызванная переменным
 электрическим током частотой
 60 Гц, 179
 желудочков сердца, 178
 предсердий, 182
 при поражении митрального
 клапана, 322
 электрический разряд, 183
 ценная реакция, 179
 Фибрин
 антитромбиновое действие, 550
 волокна, 545
 фибриноген, превращение, 546
 Фибрин-мономер, 546
 Фибриноген, 545, 989
 в семенных пузырьках, 1154
 превращение в фибрин, 546
 Фибринолизин, 550
 Фибробласты, 545
 амебoidное движение, 27
 Фиброзная организация, 545
 Фиброплазия ретролентальная, 235,
 1219
 Физостигмин, 101
 Фиксация глаз произвольная, 751
 Фильтрат клубочковый, состав, 373
 Фильтрация
 в капиллярах, коэффициент, 216,
 221
 клубочковых, 374, 376
 перитубулярных, 402
 жидкости через капилляры, 215
 клубочковая *см.* Клубочковая
 фильтрация
 коэффициент, 216
 фракция
 клубочковая, 374, 378
 расчет, 411
 реабсорбция в перитубулярных
 капиллярах, 403
 эффективная, 220
 Филяриатоз лимфатический, 354
 Флавинадениндинуклеотид, 1016
 Флавиномононуклеотид, 1016
 Флавопротеины, 967, 978
 Флоуметр, 190
 ультразвуковой, 191
 измерение сердечного выброса,
 288
 эффект Доплера, 191
 электромагнитный, 191
 измерение сердечного выброса,
 288

- Флюароз, 1020
 Фокусная точка, 716
 Фокусное расстояние линзы, 717
 Фолликул
 антральный и везикулярный, развитие, 1172
 овариальный, 1172, 1173
 рост в яичнике, 1172, 1183
 щитовидной железы, накопление тироглобулина в, 1075
 Фонация, 570
 Фонокардиограмма, 319
 клапанные шумы, 320
 сердечный цикл, 126
 Формация ретикулярная
см. Ретикулярная формация
 Форменные элементы крови, травма, 548
 Фосфат
 болезнь почек хроническая, 489
 во внеклеточной жидкости, 1130
 паратиреоидный гормон, 1139
 регуляция, 1129
 всасывание
 в кишечнике, 947, 1131
 витамин D, 1138
 паратиреоидный гормон, 1141
 изменение концентрации, физиологические влияния, 1130
 кость, 1132
 метаболизм у плода, 1210
 паратиреоидный гормон, 1139
 фосфолипиды как доноры, 982
 экскреция, 1131
 витамин D, 1138
 паратиреоидный гормон, 1141
 почечная, 443, 1131
 сниженная скорость клубочковой фильтрации, 487
 с калом, 1131
 Фосфатаза
 легких цепей миозина, 112
 щелочная тканеспецифическая, 1133
 Фосфатидилинозитол-3-киназа, 1055
 Фосфатидилинозитолдифосфат, 1057
 Фосфодиэстераза
 5, ингибиторы при эректильной дисфункции, 1167
 активированная, 734
 Фосфокреатин, 89, 334
 использование энергии клетками, 1023
 как буферная система АТФ, 1022
 тяжелая мышечная работа, 1023
 Фосфолипаза, 1057
 А₂, 943
 С, 1054
 панкреатическая, 930
 Фосфолипиды, 14, 544, 973, 981, 982.
См. также Лецитин
 в липопротеинах, 975
 в пище, 943
 в хиломикронах, 973, 974
 как вторичный посредник, 1057
 переваривание, 943
 синтез, 981, 982
 в печени, 976
 в эндоплазматическом ретикулуме, 24
 тромбоциты, выделение, 548, 549
 функции, 982, 983
 химические формулы, 981, 982
 Фосфор, 1019
 Фосфорилаза, 964
 активируемая, 41, 964
 Фосфорилирование
 миозиновой головки гладкомышечной клетки, 110
 окислительное, 967
 пентозофосфатный путь, 969
 разобщенное, 1028
 хемиосмотический механизм, 977
 Фосфофруктокиназа, 968
 Фотон, 734
 Фракция
 выброса, 128
 фильтрации
 клубочковая, 374, 378
 расчет, 411
 реабсорбция в перитубулярных капиллярах, 403
 Фруктоза, 940
 в клетках печени, 962
 в семенных пузырьках, 1154
 всасывание, 947
 Фтор, 1019
 карисс, 1149
 Функция(и)
 буферная барорецепторной системы регуляции артериального давления, 248
 двигательные
 спинной мозг, 781–794
 возбуждение, 800
 организация, 781
 ствол мозга, 802
 анэнцефалия, 809
 рефлекс растяжения мышцы, 787
 система эфферентных γ -волокон, 786
 желудочков сердца насосная, 130
 половые, 1083
 нарушения, 1165
 регуляция, 1163
 почечная при солевой нагрузке, кривые, 271
 Фуросемид, 396, 478
- Х**
 Хвост сперматозоида, 29, 1152
 Хемиосмотический механизм, 27, 968
 окислительного фосфорилирования, 977
 Хеморецепторы, 611, 671
 аортальные, контроль артериального давления, 249
 двуокись углерода и ионы водорода, 612
 дефицит кислорода, 612
 для артериального давления, 249
 многокомпонентная система регуляции артериального давления, 271
 на большой высоте, 633
 периферические, 611
 стимуляция парциальным давлением кислорода в артериальной крови, 611
 Хемотаксис
 амебодное движение, 28
 нейтрофилов и макрофагов, 511
 системой комплемента, 527
 Хиломикроны
 дисперсия, 973
 образование, 948
 остатки, 975
 пути, 974
 транспорт, 973
 удаление из крови, 974
 Химические посредники, 1047
 Химические синапсы, 655
 Химотрипсин, 930, 941
 Химотрипсиноген, 930
 Химус
 в желудке, 912
 в кишке
 толстой, 917, 948
 тонкой, 916, 932
 всасывание воды, 945
 холецистокинин, 932
 Хлор, ион *см. также* Натрия хлорид
 анионный интервал, 475
 в жидкости
 внеклеточной, диапазон нормальных значений, 8
 спинномозговой, 889
 в кишке
 толстой, 946, 949
 тонкой, 946
 в мембране сомы нейрона, 662
 в слюне, 924
 в составе пота, 1034
 всасывание в кишечнике, 946, 949
 концентрация в плазме при сниженной скорости клубочковой фильтрации, 487
 реабсорбция в почках, 393
 секреция
 воды в кишечнике, 931
 кислоты в желудке, 927
 Хлорный сдвиг, 604
 Холдейна эффект, 605
 Холекальциферол, 1136
 Холера, 955
 токсины, 947
 Холестерол, 982
 в желчи, 933
 холестероловые камни, 936
 в липопротеинах, 975
 в хиломикронах, 973
 в остатках, 975
 всасывание, 935
 генетические нарушения, 983
 диабет, 1115
 использование, 983
 как липиды, 973
 клеточной мембраны, 14, 983
 концентрация в плазме, 983
 образование, 982
 в печени, 982
 пищи, 942

- синтез
 адренокортикальных гормонов, 1090
 в гладком эндоплазматическом ретикулуме, 24
 в печени, 976
 стероидных гормонов из, 983, 1050
 соли желчных кислот, 935
 функции, 983
 химическая структура, 982
 экзогенный, 982
 эндогенный, 982
 эндотелиальной клетки капилляров, 212
 эфиры, 943, 982
 Холестеролдесмолаза, 1090
 Холестеролэстераза, 930
 Холестеролэфиргидролаза, 943
 Холецистокинин, 903
 опорожнение желудка, 915
 желчного пузыря, 934
 панкреатическая секреция, 931
 перистальтические волны в тонкой кишке, 916
 прием пищи, 1008
 химическое строение, 929
 Холин в синтезе лецитина, 982
 Холинергические препараты, 882
 Холмики четверохолмия верхние зрительные волокна, 745
 изменения в поле зрения, 753
 непроизвольная фиксация, 752
 Хондроитинсульфат, 24
 Хордомезодерма эмбриона, 46
 Хордотомия, 703
 Хорды сухожильные, 128
 Хорея, 823
 Хориоидея, 731
 Хорион, ворсины, 1194
 диффузия глюкозы, 1196
 Хроматиды, 43
 Хроматин, 20
 Хромосомы, 20, 43
 половые, 1152
 Хрусталик, преломляющая сила, 718
 Хряц
 гормон роста, 1065
 перстневидный, 570
 черпаловидный, 570
 щитовидный, 570
 эпифизарный, 1065
- Ц**
- Цвет, определение, 749
 трехцветный механизм, 736
 Цветовые шарик в зрительной зоне, 748
 Целлюлоза, 940, 949
 Цемент зубов, 1147
 Центр(ы)
 вознаграждения, 853
 память, 843
 глотаия, 911
 голода, 925, 1005
 гипоталамус, 1005
 желудочная секреция, 928
 нервные центры выше гипоталамуса, 1008
 дыхательный, 607–609
 активность, регуляция, 609
 апноэ во время сна, 617
 влияние кислорода, регуляция, 611
 гипервентиляция, 1035
 дыхание Чейн–Стокса, 616
 подавление при отеке головного мозга, 615
 жажды, 428
 наказания, 852, 853
 память, 843
 нервные, чувствительность, 683
 пневмотаксический, 607, 608
 рвотный, 956, 957
 сосудодвигательный, 243, 244
 контроль, 244
 яроети, лимбическая зона, 856
 Центральная нервная система
 основные уровни, 654
 развитие у плода, 1210
 реакция на ишемию, 250, 272
 периодическая активность, 252
 при гиповолемическом шоке, 328
 при острой сердечной недостаточности, 306
 сигналы, передача болевых, 701
 соматосенсорных, 687
 симпатическая сосудосуживающая система, ее контроль, 242
 синапсы, 655
 старые и новая обонятельные системы, 776
 тиреоидные гормоны, 1082
 тремор мышц, 1082
 центр жажды, 428
 Центриоли, 20, 43
 Центромеры, 43
 Центросома, 44
 Цепи миозина легкие киназа, 110, 1058
 фосфатаза, 112
 Цепочки
 пептидные, аминокислоты, 987
 симпатические, 869, 870
 Церебронеребеллум, упреждающие функции, не связанные с движениями, 819
 Цианид, отравление, 625
 Цианоз, 626
 Цикл
 зрительный родопсина, 732–735
 Кребса, 26, 965
 ацетоуксусная кислота, 978
 окисление жирных кислот, 977
 оксалоацетат, 979
 синтез жирных кислот, 980
 лимонной кислоты *см.* Цикл, Кребса
 менструальный, 1172
 ановуляторный, 1184
 первый, 1172
 пубертатный период, 1184
 половой женский, 1172
 овуляция в, 1174
 подавление во время кормления ребенка грудью, 1206
 фаза
 лютеиновая, 1174
 фолликулярная, 1172
 сердечный, 126
 диаграмма объем–давление, 130
 распространение электрического тока вокруг сердца, 148
 трикарбонных кислот *см.* Цикл, Кребса
 эндометриальный, 1179
 фазы, 1180
 Циклоспорин для иммуносупрессии при трансплантации, 540
 Цилиарные отростки *см.* Ресничные отростки
 Цинга, 1015
 Цинк, 1019
 Циркуляция
 артериальная, кривые объем–давление, 200
 энтерогепатическая солей желчных кислот, 935
 Цирроз, 453
 отек при, 356, 990
 сопротивление кровотоку, 996
 Цистинурия эссенциальная, 491
 Цистит, 485
 Цистометрограмма, 368
 Цитозин, 32
 Цитозол, 17
 Цитокины, 1047
 лихорадка, 1040
 фермент–сопряженные рецепторы, 1054
 Цитоплазма, 17
 Цитоскелет, 19, 20
 Цитохромоксидаза, 625, 967
 Цитохромы, 967
 Цитрат, 549, 1114
 вазодилатация, 239
 ингибирование фосфофруктокиназы, 968
 как антикоагулянт, 553
- Ч**
- Частота сердечных сокращений
 гиповолемический шок, 328
 гипоталамус, 851
 длительность сердечного цикла, 126
 замедленная, 171
 лихорадка, 171
 предсердные рефлексy, 250
 растяжение стенки правого предсердия, 276
 регуляция сосудодвигательным центром, 244
 сердечный выброс, 1232
 стимуляция блуждающего нерва, 133
 парасимпатическая, 133, 241
 симпатическая, 241
 сердечный выброс, 277
 температура тела, 134
 тиреоидные гормоны, 1082
 фибриляция предсердий, 182
 физическая нагрузка, 292

электрокардиограмма, 147
 эффективность, 132
 Частотный принцип, 762, 763
 Червь мозжечка, 812
 Череп, свод, чувствительные к боли области, 708
 Черное вещество, 821, 822
 болезнь Гентингтона, 826
 болезнь Паркинсона, 825, 826
 дофаминовая система, 847, 848
 нейромедиаторы, 825
 Черпаловидные хрящи, 570
 Число Рейнольдса, 192
 Чтение, 832, 835, 837
 Чувствительность
 к соли, 259, 447
 гипертоническая болезнь, 270
 нервных центров, 683
 сенсорная, 697
 Чувство(а)
 жажды, порог, 429
 проприоцептивное, 685, 695
 специфические виды, определение, 685
 статического положения, 695
 химические, 769–778

Ш

Шагательные движения, 792
 Шейка матки, растяжение, 1202
 Шизофрения, 866, 867
 Шистосомоз, 517
 Шлеммов канал, 726
 Шок
 анафилактический, 335
 симпатомиметические препараты, 337
 гиповолемический, 328
 артериальное давление, 328
 необратимая стадия, 333
 непрогрессирующий (компенсированный), 330
 объем кровопотери, 328
 при дегидратации, 334
 солевые растворы, 336
 при травме, 334
 прогрессирующий, 329
 сердечный выброс, 328
 терапия, 336
 уменьшение объема плазмы, 334
 гипогликемический, 1113
 кардиогенный, 310, 327. *См. также*
 Шок, циркуляторный
 нейрогенный, 335
 симпатомиметические препараты, 337
 септический, 335, 336, 553
 сердечный, 280, 299
 спинальный, 793
 циркуляторный, 281, 327. *См. также* Шок, кардиогенный
 анафилактический, 335
 симпатомиметические препараты, 337
 артериальное давление, 327
 вазоконстрикция в желудочно-кишечном тракте во время, 908

геморрагический
см. Шок, гиповолемический
 гистамин, 335
 дефицит альдостерона, 1094
 ишемия почек, 482
 нейрогенный, 335
 симпатомиметические препараты, 337
 определение, 327
 остановка кровообращения, 337
 повреждение клеток, 332
 тканей, 328
 причины, 327
 септический, 335
 стадии, 328
 тепловой удар, 1042
 терапия, 336
 Шпорная борозда, 745
 Шумы сердца *см.* Сердце, шумы
 Шунт
 врожденный, 322, 323. *См. также*
 Открытый артериальный проток
 коронарный, 310
 физиологический, 592
 Шунтирование коронарное, 302

Щ

Щелевые контакты в мышце, 656
 гладкой, 108
 желудочно-кишечного тракта, 898
 сердечной, 122
 Щелочи, определение, 455
 Щеточная каемка в кишечнике, 940, 944
 Щитовидный хрящ, 570

Э

Эйнтховена треугольник, 150
 Экзофтальм, 1086
 Экзоцитоз, 23, 25, 1071
 при секреции в желудочно-кишечном тракте, 923
 стимул для, 1048
 Эклампсия, 1200
 Экскреция
 кислот, 468
 скорость, 408
 Экспрессия генов, 31
 промотор, 40
 регуляция, 40
 микро-РНК, 37
 Экстероцептивная информация, 808
 Экстрасистолия, 174–177
 в АВ-узле или АВ-пучке, 175
 желудочковая, 175
 определение, 174
 предсердная, 175
 причины, 174
 рефрактерный период, 124
 синдром удлиненного интервала QT, 176
 Эktopический очаг, причины, 174
 Эktopлазма, 19
 Эластаза, 941
 Эластин легких, 561
 Эластическая отдача, давление, 561
 Эластическая работа, 563
 Эластическая сила легких, 560
 Электрическая ось сердца, 159
 причины отклонения, 160
 Электрические синапсы, 655
 Электрический дипольный слой, 67
 Электрический разряд
 при фибрилляции предсердий, 183
 Электрод индифферентный, 150
 Электрокардиограмма
 блокада сердца
 атриовентрикулярная, 173
 неполная внутрижелудочковая, 174
 в синоatriальном узле, 172
 векторный анализ, 153
 вектор
 направление, 154
 усредненный моментный, 153
 векторкардиограммы, 158
 зубец Р, 158
 зубец Т, 156
 предсердный, 158
 нормальная электрокардиограмма, 158
 отклонение электрической оси, 160
 потенциалы
 в трех двухполюсных стандартных отведениях от конечностей, 155
 зарегистрированные в отведениях, 154
 токи повреждения, 163
 электрическая ось, 159
 высокоамплитудная, 161
 желудочковая экстрасистола, 175
 гипертрофия одного желудочка, 160
 инфаркт передней и задней стенок, 167
 калибровка амплитуды и длительности, 147
 низкоамплитудная, 162
 нормальная, 145
 векторный анализ, 153
 отведения, 149
 положение сердца в грудной клетке, 160
 принципы, 153
 регистрация электрических потенциалов, 148
 резкое изменение комплекса QRS, 163
 сердечный цикл, 127
 синдром удлиненного интервала QT, 176
 синусовая брадикардия, 172
 снижение вольтажа, 162
 сокращение
 желудочков, 147
 предсердий, 145
 стенокардия, 167
 тахикардия
 синусовая, 171
 пароксизмальная желудочковая, 178
 предсердная, 177
 пируэтная желудочковая (torsades de pointes), 176

- трепетание предсердий, 183
удлинённый комплекс QRS, 162
фибриляция
желудочков, 180
предсердий, 182
экстрасистола желудочковая, 175
электрическая альтернатива, 174
электрические токи, 153
Электролиты *см. также*
специфические электролиты
в секретах желудочно-кишечного
тракта, 923
в толстой кишке, 949
диарея, 949, 955
всасывание кишечного
содержимого, 914
почечная регуляция, 361
Электромагнитный флюометр, 191
для измерения сердечного
выброса, 288
Электрон-транспортная цепь, 968
Электрошок
дефибриляция желудочков, 181
лечение фибрилляции предсердий,
182
Электроэнцефалограмма, 857
вольтаж, 861
мозговые волны, 860
стадии сна и бодрствования, 862
частота, 862
эпилепсия, 862
Эмаль зуба, 1146
кариес, 1148
Эмболия легочных артерий, 552, 553
Эмболы, 298, 552
Эмбрион *см. также* Имплантация;
Плод
амебодные движения, 27
дифференцировка клеток, 45
питание на ранних стадиях
развития, 1193
хордомезодерма, 46
Эмметропия, 721
Эмфизема легких, 163, 1231
площадь поверхности
дыхательной мембраны, 589
хроническая, 622
Эндоглин растворимый, 1201
Эндокохлеарный потенциал, 762
Эндолимфа, 762, 805
Эндометриальный цикл, 1179, 1180
Эндометрий
имплантация *см.* Имплантация
прогестерон, 1193
Эндометриоз, бесплодие, 1188
Эндорфины, 704
 β -эндорфин, 1103
Эндостатин, 235
Эндотелий, повреждение
атеросклероз, 983
выделение эндотелина, 233
Эндотелин, 233
скорость клубочковой фильтрации,
381
Эндотоксин
активация тромбообразования, 552
липополисахарид, 1041
лихорадка, 1041
циркуляторный шок, 332
Эндоцитоз, 21
синтез гормонов корой
надпочечников, 1090
эндотелиальных клеток
капилляров, 212
Энергетическое изобилие, инсулин,
1110
Энергия
выделение
путем гликолиза, 1023
регуляция, 1024
скорость, 1025. *См. также*
Интенсивность метаболизма
тепло как конечный продукт, 1025
запасание, регуляция, 1005
кинетическая, кровотока, работа
сердца, 129
потенциальная, 131, 132
поступление и расход, 1003
расход *см. также* Интенсивность
метаболизма
гипоталамус, 1006
истощение, 1013
кахексия, 1013
недрожательный термогенез, 1028
потребности в состоянии
активного бодрствования, 1026
снижение массы тела, 1013
термогенный эффект пищи, 1028
факторы, влияющие, 1026
физическая активность, 1027
свободная, 961
Энкефалины, 704
базальные ганглии, 825
Энтеральная нервная система, 876, 900
контроль вегетативной нервной
системой, 876
нейромедиаторы, 901
опорожнение
желудка, 913
желчного пузыря, 934
парасимпатическая стимуляция, 901
перистальтика, 904
рефлекс, 902
дефекации, 918
секреция
железами, 922
панкреатическая, 931
пепсиногена в желудке, 928
тонкая кишка, 916
чувствительные нервные волокна,
902
Энтерит, 955
Энтерокиназа, 930
Энтеропатия глютенная, 954
Энтероциты *см. также* Ворсинки,
кишечные
в крипах Либеркюна, 937
замещение, 937
переваривание белков
пептидазами, 941
ферменты, 937, 941
Энхансеры, 40
Энцефалопатия билирубиновая, 538
Эозинофилы, 517
Эпидидимис, 1151
созревание сперматозоидов, 1154
Эпилепсия, 862, 864, 865
Эпителлий
герминативный, опухоли, 1166
сетчатки пигментный, 730, 731
Эпифиз *см.* Железа(ы),
шишковидная
Эпифизарный хрящ, 1065
Эплеренон, 398, 479
Эрекция
у женщин, 1186
у мужчин, 233, 880, 1158
дисфункция, 1166
Эритремия *см.* Полицитемия,
истинная
Эритробласт, 506. *См. также*
Проэритробласт
базофильный, 499
Эритробластоз плода, 506, 538, 1216
влияние антител матери на плод,
538
клиническая картина, 538
лечение новорожденных с, 538
профилактика, 538
распространенность, 538
Эритропоэтин, 362, 499
урологическое заболевание, 362, 488
Эритроциты, 497–505
Rh+, 505, 506
антигены А и В, 535
во время акклиматизации, 634
гемолиз, 1000
измерение объема крови, 346
количество
гемоглобин, 497. *См. также*
Гемоглобин
у новорожденных, 1215
концентрация в крови, 497
кортизол, 1101
метаболические системы, 505
образование, 498–501
регуляция, 500
продолжительность жизни, 504
реакция двуокси углерода
с водой, 604
селезенка, 209
стадии дифференцировки, 499
тестостерон, 1162
форма и размер, 497
формирование у плода, 1209
функции, 497
ядерные бластные формы, 538
Эстрадиол, 1176–1181
Эстриол, 1176
Эстроген, 1171, 1176
в фазе
лютеиновой, 1174
фолликулярной, 1172
во время беременности, 1197
кожа, 1179
контрацептивы, 1187
матка, 1177
сократительная активность, 1202
маточные трубы, 1178
метаболизм, 1178
млечные протоки, 1204
молочные железы, 1178
назначение после менопаузы,
1185

- накопление белков в тканях, 992, 1178
- наружные женские половые органы, 1177
- остеопороз, 1146, 1178
- отложение жира, 1178, 1223
- обратная связь, 1182, 1183
- разрушение, печень, 1177
- распределение волос, 1179
- секреция плацентой, 1197
- синтез
в коре надпочечников, 1090
в яичниках, 1176
- скелет, 1178
- сперматогенез, 1153
- транспорт, 1177
- у мужчин, 1160
- функции, 1177
- электролитный баланс, 1179
- Эфиры
глицерола, 975
холестерола, 943, 982
- Эффект
Бора, 601
двойной, 1195
кровь плода, 1195
Доннана, 219, 343
лестницы, 93
Фенна, 87
Холдейна, 605
- Эффекторы, 652
- Эхокардиография, 288
- Эякуляция как симпатическая функция, 880
- Я**
- Ядро(а), 20
вентромедиальное, 1068
верхней оливы, 766
вестибулярные, 802–804
вестибуломозжечковый тракт, 813
двигательные волокна, 798
рвота, 957
Вестфаля–Эдингера, 754
внутрипластинчатые таламуса, 696
вставочное, 814
поражения, 820, 821
гены в, 31
глубокое, клетка, 815, 818
двойное, 608
дорсомедиальные, 1006
дугообразные
гонадотропин-рилизинг-гормон, 1163
потребление пищи, 1006
зубчатое, 814, 821
интерфазное, 20
коленчатое
дорсолатеральное, 745
медиальное, 764
красное, 799, 800
базальные ганглии, 822
динамические нейроны, 800, 801
мозжечка глубокие, 813, 816
поражения, 821
моста ретикулярные, 802, 803
нижней оливы, 799, 814
одиночного тракта, 607
каротидные барорецепторы, 246
расход энергии, 1006, 1007
сон, 859
парабрахиальное, 608
паравентрикулярные
гормоны задней доли гипофиза, 1070, 1071
пищевое поведение, 1007
претектальные, зрительные волокна, 745
прилежащее, 826
промежуточное см. Ядро(а), вставочное
ретикулярной формации
продолговатого мозга, 702, 802
децеребрационная ригидность, 803
ретикулярные, 802–804, 808
α-волны, 861
лимбическая система, 848, 849
парагигантоклеточное, 704
слиноотделительные, 772
структура, 20
супраоптическое, 1062, 1070
супрахиазмальное, 745
хвостатое, 798, 821, 822, 825
болезнь Гентингтона, 826
болезнь Паркинсона, 825
дофаминовая система, 847
контур, 823
нейромедиаторы, 825
шатра мозжечка, 813
поражения, 821
шва
большое, 704
серотониновая система, 848
сон, 859
- Ядрышки, 20
- Язва
желудка, 952
краевая, 952
пептическая, 929, 936, 952
лечение, 953
непроходимость, 957
- Язык, 832, 835
железы, 942
- Язычок мозжечка, 808
- Яичко(ки), 1151
накопление сперматозоидов, 1154
опускание, 1161
опухоли, 1166
у плода, 1165, 1197
холестерол, 983
- Яичники
анатомия, 1169
гиперсекреция, 1185
гормоны, 1047. См. также Прогестины; Эстроген
нарушения секреторной функции, 1185
поликистозные, синдром, 1124
развитие фолликулов, 1170
секреция релаксина, 1198
холестерол, 982, 985
- Яйцеклетка, 1169
оплодотворение, 1191, 1193
способность сперматозоида, 1155
попадание в маточную трубу, 1191
созревание, 1191
ферменты акросом, 1156
- Ямка(и)
окаймленные, 22
в нервно-мышечном соединении, 101
синтез гормонов корой надпочечников, 1090
при отеке, 357
сетчатки, 723, 747
аккомодация, 755
непроизвольная фиксация, 752
Янус-киназы семейство, 1055

Джон Э. Холл

**МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
ПО ГАЙТОНУ И ХОЛЛУ**

Учебник

Научное редактирование перевода

В.И. Кобрин, М.М. Галагудза, А.Е. Умрюхин

Научный консультант

Е.В. Никенина

Перевод с английского

*О.Г. Зоненко, Т.Е. Кузнецова,
М.И. Монгуш, Е.Н. Образцова,
Д.С. Свешников, Л.В. Трубецкая*

Редакторы

*Л.А. Агадулина,
А.Д. Дудакова, М.С. Фетисова,
Н.С. Щиткова*

Корректор

Е.М. Байкадамова

Верстка

А.А. Баранова

Издательство ООО «Логосфера»

127018, Москва, ул. Двинцев, д. 4

тел.: (495) 980-12-12

e-mail: mail@logobook.ru

www.logobook.ru

Подписано в печать 20.10.2017.

Формат 60 × 90/8. Бумага мелованная.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 166

у ч е б н и к

Медицинская физиология по Гайтону и Холлу

Джон Э. Холл

В новом издании классического учебника «Медицинская физиология» сохранены все традиции Артура К. Гайтона и Джона Э. Холла в представлении ключевых концепций физиологии.

Учебник разделен на короткие и легкочитаемые главы, содержит много таблиц и рисунков (свыше 1200) для анализа информации, охватывает все главные системы организма человека и отражает самые последние сведения в области медицинской физиологии.

Обсуждение основных концепций сопровождается клиническими примерами и описаниями молекулярно-клеточных механизмов, важных с точки зрения практической медицины.

Особое внимание уделяется взаимодействию главных систем организма, вопросам гомеостаза и патофизиологическим проблемам.

Данное издание в первую очередь предназначено для студентов и аспирантов медицинских и биологических факультетов высших учебных заведений.

Данное издание представляет собой перевод с английского оригинального издания **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th edition** by John E. Hall, PhD. Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier Inc.

ELSEVIER



www.logobook.ru

ISBN 978-5-98657-060-0



9 785986 570600 >