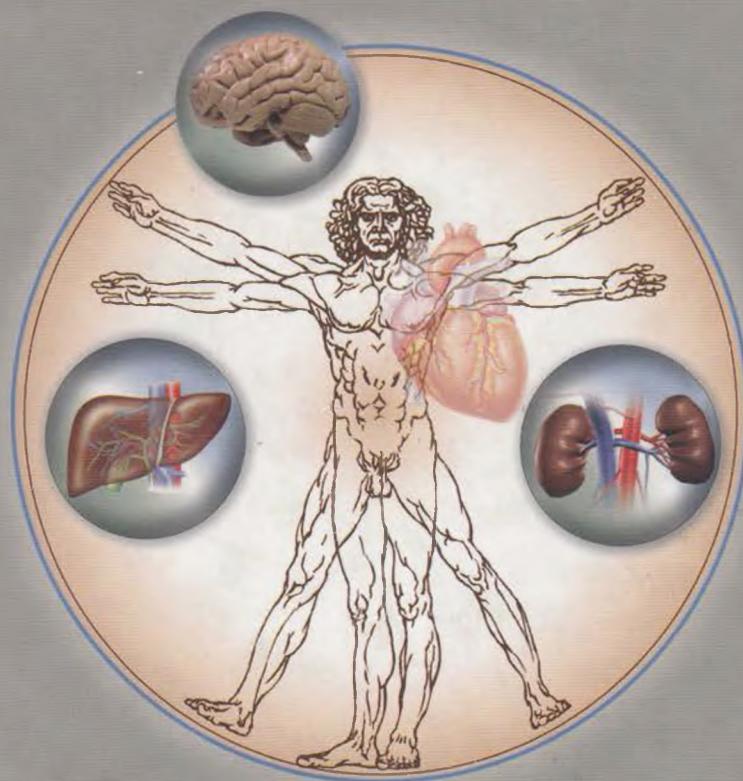


НАГЛЯДНАЯ МЕДИЦИНА

С. Зильбернагель, А. Деспопулос

НАГЛЯДНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО

БИНОМ

С. Зильбернагель, А. Деспопулос

НАГЛЯДНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Перевод с английского
А. С. Беяковой, А. А. Синюшина



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний

Серия основана в 2006 г.

Зильбернагель С.

3-61 Наглядная физиология / С. Зильбернагель, А. Деспопулос ; пер. с англ. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — 408 с. : ил. — (Наглядная медицина).

ISBN 978-5-94774-385-2

В справочном издании в удобной, легкой для чтения форме изложены основы нормальной физиологии человека и показаны связи с патофизиологическими процессами. Книга построена как атлас, в котором на каждом развороте помещены иллюстрации и описания физиологических процессов с необходимыми терминами и понятиями. Несмотря на краткость изложения, даже трудные вопросы раскрыты детально и четко.

Для студентов вузов медико-биологического профиля, студентов медицинских училищ, врачей различной специализации, научных сотрудников, а также всех, кто интересуется физиологическими функциями человеческого организма и их патологией.

УДК 612.1/8
ББК 28.707.3

Справочное издание

Серия: «Наглядная медицина»

Зильбернагель Стефан
Деспопулос Агамемнон

НАГЛЯДНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Ведущий редактор канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*

Редакторы канд. биол. наук *О. В. Ефременкова, Л. Н. Коробкова, Н. В. Штопина*

Художественное оформление: *И. Е. Марев, Н. А. Новак*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*. Корректор *Л. В. Филиппова*

Компьютерная верстка: *Т. Э. Внукова*

Подписано в печать 27.10.12. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 33,15.

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272, e-mail: binom@Lbz.ru, <http://www.Lbz.ru>

Отпечатано в типографии «БАЛТО принт», Литва

ISBN 978-5-94774-385-2

© 1981, 2009 Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14, 70469, Stuttgart, Germany
© Перевод на русский язык, оформление.
БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013

«... изучать организм по частям можно только для того, чтобы было проще понять его строение, но ни в коем случае нельзя рассматривать части независимо от целого. В самом деле, когда мы хотим описать физиологическое проявление и показать его истинное значение, мы обязаны относить наблюдаемые процессы к целому организму и сделать наши конечные выводы только во взаимосвязи части с целым».

Клод Бернар (1865)

Организм: открытая система с внутренней средой

Существование одноклеточного организма есть проявление жизни в ее простейшей форме. Даже протисты для своего выживания должны отвечать основополагающим, но по сути своей противоположным требованиям. Одноклеточный организм должен, с одной стороны, изолировать себя от видимого беспорядка неживой среды, но в то же время как открытая система (с. 46) он зависим от своего внешнего окружения из-за необходимости обмена теплом, кислородом, питательными веществами, отходами жизнедеятельности и информацией.

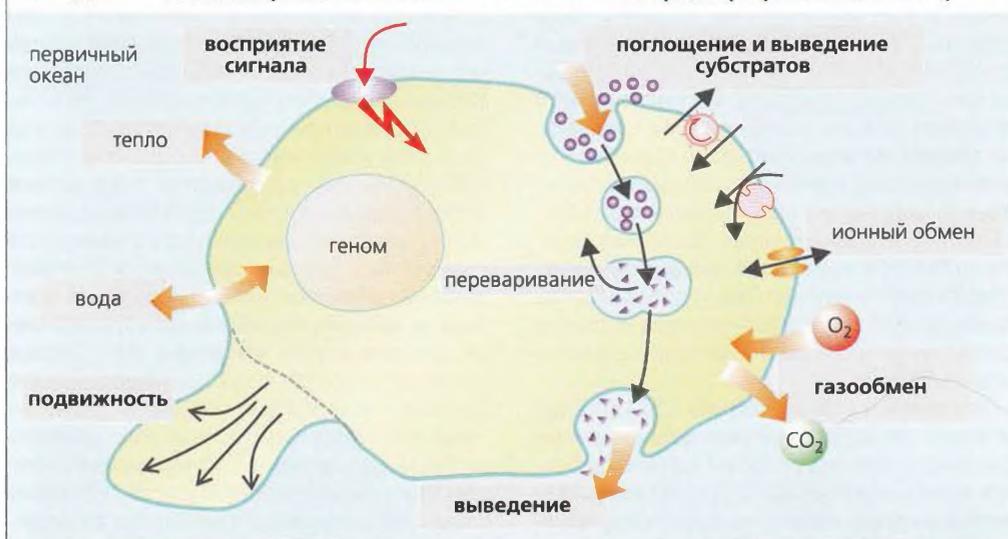
«Изоляция» в основном обеспечивается клеточной мембраной, гидрофобные свойства которой предотвращают потенциально фатальное перемешивание гидрофильных компонентов водных растворов внутриклеточной и внеклеточной среды. Проницаемость клеточной мембраны обеспечивают белковые молекулы, которые могут существовать в форме *пор (каналов)* или более сложных транспортных *белков-переносчиков* (с. 32, рис. **A2e**). Оба типа белков селективны к определенным веществам, и их активность обычно регулируется. Клеточная мембрана сравнительно хорошо проницаема для гидрофобных молекул, например для газов. Это необходимо для обмена O_2 и CO_2 и для поглощения липофильных сигнальных веществ, хотя и делает клетку уязвимой для ядовитых газов, например для монооксида углерода (CO), и липофильных повреждающих агентов, например органических растворителей. Клеточная мембрана содержит и другие белки — рецепторы и ферменты. *Рецепторы* получают сигналы из внешнего пространства и проводят информацию внутрь клетки (*сигнальная трансдукция*), а ферменты позволяют клетке усваивать внеклеточные субстраты.

Представим себе первичный океан как внешнее пространство для одноклеточного организма (**A**). Эта среда остается более или менее постоянной, несмотря на то что организм поглощает оттуда питательные вещества и выделяет туда отходы жизнедеятельности. Имея простое строение, одноклеточный организм, тем не менее, способен отвечать на сигналы из окружающей среды путем своего перемещения. Это достигается движением псевдоподий или жгутиков, например, в ответ на изменение количества (концентрации) пищи.

Эволюция от одноклеточного к многоклеточному организму, переход от специализированных групп клеток к органам, появление двух полов, сосуществование особей в социальных группах и выход из воды на сушу — все это многократно увеличило эффективность, выживание, ареал распространения и независимость живых организмов. Тем не менее индивидуальная клетка организма по-прежнему нуждается в среде, подобной первичному океану. Теперь за обеспечение постоянных условий среды отвечает **клеточная жидкость (Б)**, но объем этой среды уже не безграничен. На самом деле он даже меньше, чем внутриклеточный объем (с. 174). Благодаря своей метаболической активности клетки быстро истощили бы запасы кислорода и питательных веществ в жидкостях и окружили себя отходами, если бы не развились органы, способные поддерживать **постоянство внутренней среды**. Это достигается путем **гомеостаза** — процесса, с помощью которого физиологические механизмы саморегуляции (см. ниже) поддерживают постоянный состав внутри организма посредством координации физиологической активности. Специализированные органы обеспечивают постоянное потребление питательных веществ, электролитов и воды и выведение отходов с мочой и фекалиями. *Циркулирующая кровь* соединяет между собой все органы, а обмен веществами между кровью и межклеточным пространством (*интерстиций*) создает клетке стабильную среду. Такие органы, как пищеварительный тракт и печень, поглощают питательные вещества и переводят их в доступную для усвоения форму после распределения их по организму. Легкие отвечают за обмен газов (поглощение O_2 и выведение CO_2), печень и почки — за выведение отходов метаболизма и чужеродных веществ, а кожа — за теплообмен. Почки и легкие играют также важную роль в регуляции внутреннего пространства, т. е. они «отслеживают» содержание воды, осмотическое давление, концентрацию ионов, pH (это все за почками и легкими) и давление O_2 и CO_2 (легкие) (**Б**).

Для выполнения различных функций специализированными клетками и органами, естественно, требовалась их **интеграция**, которую осуществляли системы транспорта на большие расстояния (кровеносная и дыхательная системы), гуморальная передача информации (гормоны) и проведение электрических сигналов в нервной системе; и это только

А. Одноклеточный организм в постоянной внешней среде (первичный океан)



Б. Поддержание постоянства внутренней среды в организме человека

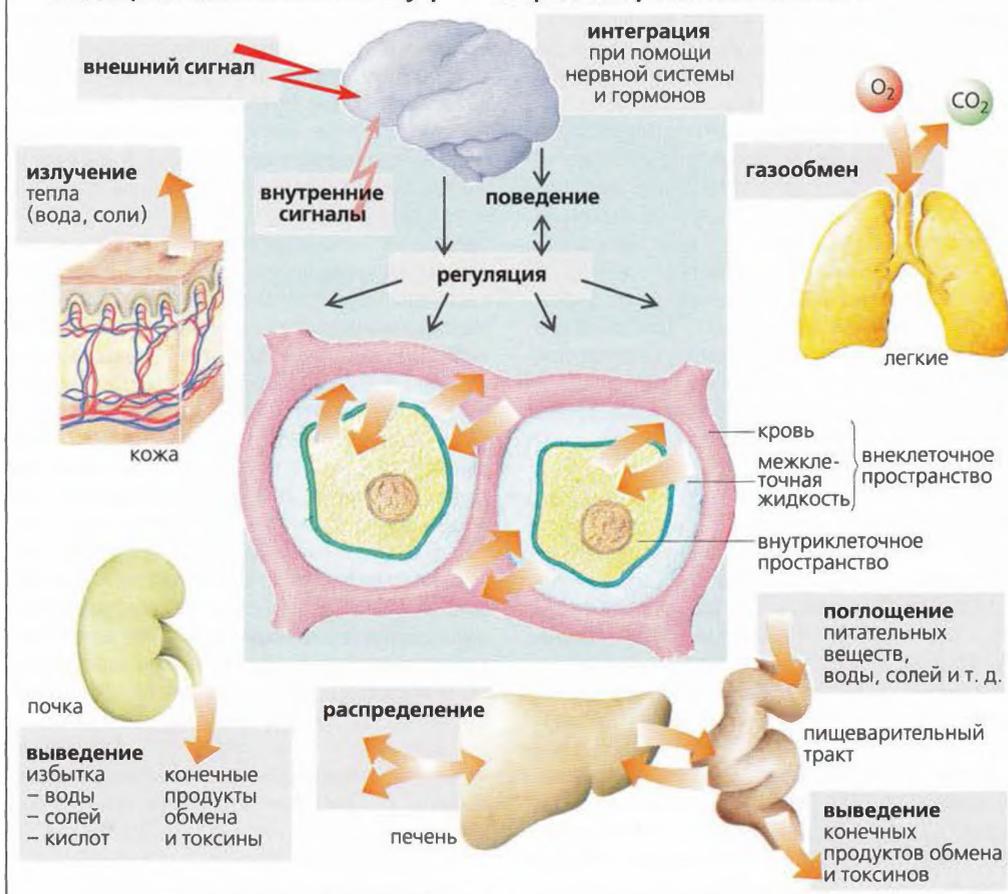


Рисунок 1.1. Внутренняя и внешняя среда

несколько примеров. Эти транспортные системы отвечают за «поставку» и удаление веществ и, таким образом, поддерживают стабильность внутренней среды даже в условиях экстремально больших нагрузок и стресса. Более того, они контролируют и регулируют функции, обеспечивающие выживание как **сохранение вида**. Важнейшие элементы этих систем не только отвечают за своевременное развитие репродуктивных органов и доступность способных к оплодотворению гамет при половой зрелости, но также они контролируют эрекцию, эякуляцию, оплодотворение и nidацию. Важную роль играют также координация взаимодействия матери и плода во время беременности, регуляция процесса родов и периода лактации.

Центральная нервная система (ЦНС) проводит сигналы от периферических рецепторов (отдельных сенсорных клеток или сенсорных органов), активирует периферические эффекторы (например, **скелетные мышцы**) и влияет на эндокринные **железы**. При изучении **поведения** человека и животных особое внимание уделяется ЦНС. Она помогает нам обнаруживать пищу и воду, а также защищаться от жары и холода. Центральная нервная система играет важную роль при выборе партнера, при заботе о потомстве на протяжении длительного времени после рождения и при социальной интеграции. ЦНС участвует в формировании, выражении и обработке эмоций, таких как влечение, равнодушие, любопытство, желание, счастье, гнев, ярость и зависть, а также таких черт характера, как творческие способности, любознательность, самосознание и ответственность. Эта тема выходит далеко за рамки физиологии, которая в узком смысле есть изучение функций организма, и, следовательно, за рамки этой книги. Несмотря на то что науки о поведении социология и психология граничат с физиологией, реальные связи между ними и физиологией налажены только в исключительных случаях.

Контроль и регуляция

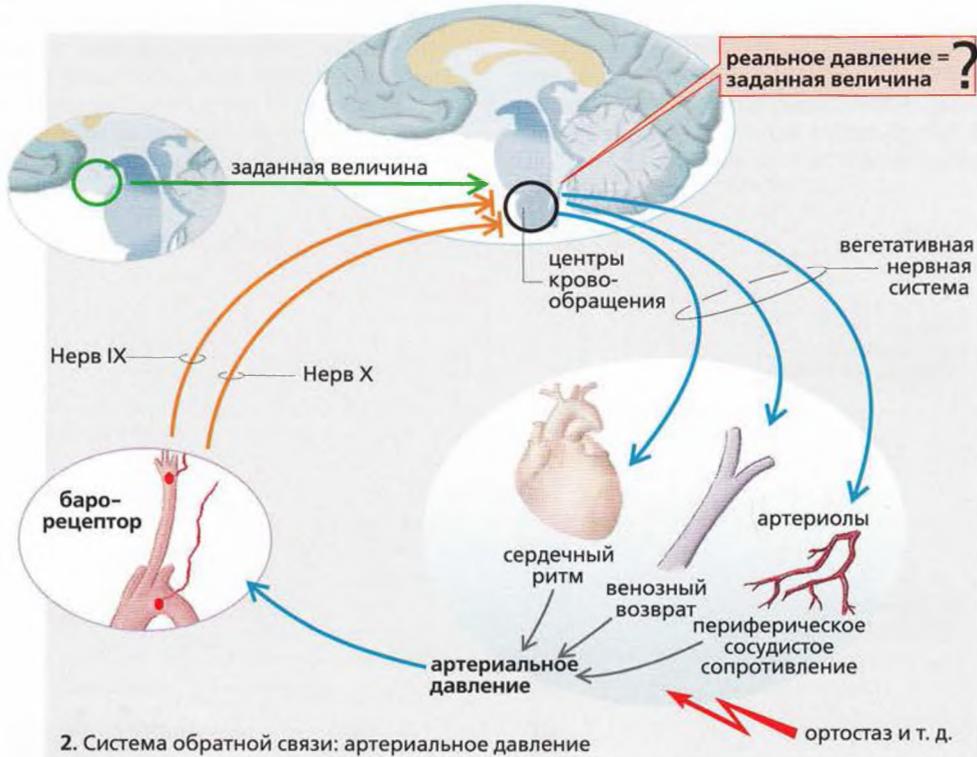
Для эффективного взаимодействия между специализированными органами организма их функции должны быть отрегулированы в соответствии с нуждами всего организма. Другими словами, органы должны подлежать контролю и регуляции.

Контроль подразумевает, что *контролируемый параметр*, например артериальное давление, становится объектом избирательной внешней модификации, например, через изменение частоты сердечных сокращений (с. 224). Поскольку на артериальное давление и частоту сердечных сокращений воздействует множество других факторов, контролируемый параметр может поддерживаться на постоянном

уровне только при непрерывном измерении текущего артериального давления, сравнении его с соответствующей величиной (*точкой контроля*) и путем постоянной корректировки любых отклонений. Если артериальное давление падает, например, когда мы резко встаем из положения лежа, частота сердечных сокращений увеличивается до тех пор, пока артериальное давление не выровняется. Когда кровяное давление поднимается выше определенного уровня, частота сердечных сокращений опять уменьшается и артериальное давление нормализуется. Этот *замкнутый тип управления* называется **системой контроля по принципу отрицательной обратной связи**, или **замкнутым контролем (В1)**. Система состоит из *регулятора* с запрограммированной *точкой контроля* (заданной величиной) и *контрольных элементов (эффекторов)*, которые могут приводить *регулируемый параметр* к заданной величине. Система также включает *детекторы*, которые постоянно определяют реальное значение данного регулируемого параметра и передают его (обратная связь) регулятору, который сравнивает реальное значение регулируемого параметра с его заданной величиной и, если имеется расхождение, производит необходимое выравнивание. Система управления действует или изнутри органа (*ауторегуляция*), или через *соподчиненный орган*, такой как центральная нервная система или эндокринные железы. В отличие от обычного управления элементы системы замкнутого контроля по принципу обратной связи могут работать более точно, не вызывая отклонений от заданной величины (по крайней мере, в среднем). Кроме того, системы обратной связи способны реагировать на неожиданные возмущения. В случае регуляции артериального давления (**В2**), например, система может реагировать на такие события, как ортостаз (с. 210) или внезапная потеря крови.

Тип замкнутого контроля, описанный выше, удерживает регулируемый параметр (**РП**) на постоянном уровне в том случае, когда **возмущения** вынуждают этот параметр отклоняться от заданной величины (**Г2**). В пределах организма заданная величина редко бывает неизменной и, при необходимости, может быть «смещена». В этом случае расхождение между номинальным и реальным значениями вызывается **изменением заданной величины** и ведет к активации эффекторов (**Г3**). Поскольку процесс регуляции в этом случае запускается вариациями заданной величины (а не возмущением), этот процесс называется **служебным управлением** или **служебным механизмом**. В качестве примеров служебного управления можно назвать лихорадку (с. 232) и регуляцию длины мышц при помощи мускульных веретен и γ -мотонейронов (с. 324).

В. Система обратной связи



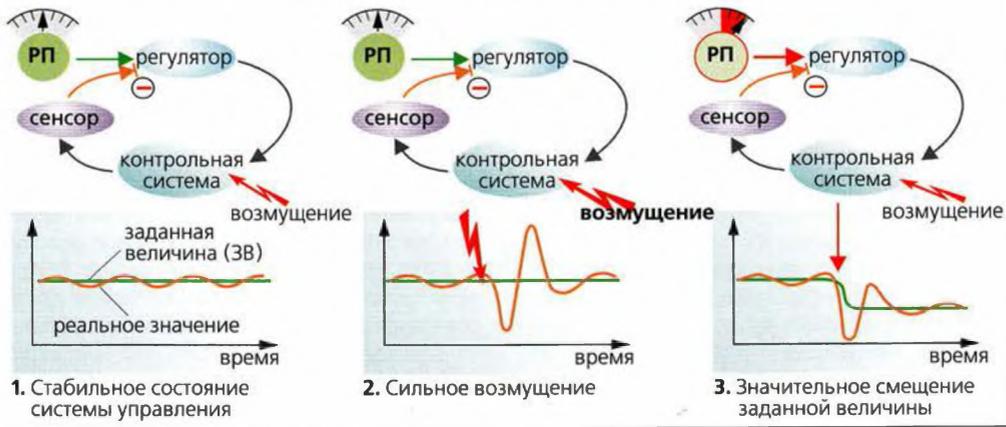
Кроме обычных параметров, таких как артериальное давление, внутриклеточный рН, длина мышц, масса тела и концентрация глюкозы в плазме крови, организм регулирует и сложные процессы, такие как оплодотворение, беременность, рост, дифференциация органов, а также проведение нервных импульсов и двигательная активность скелетных мышц, например, для поддержания равновесия при беге. Процесс регуляции может занимать от долей секунды (направленное движение) до нескольких лет (процесс роста).

В системе обратной связи, описанной выше, регулируемые параметры поддерживаются на постоянном уровне лишь в среднем, на практике наблюдаются различные по величине волнообразные отклонения от среднего. Стрессовые возмущения вызывают более значительные отклонения, которые быстро нормализуются стабильной системой управления (Д, тест-объект 1). **Степень отклонения** может быть незначительной в одних случаях и существенной – в других. Последнее верно, например, для уровня глюкозы в крови – почти вдвое увеличивается после еды. Этот тип регуляции, разумеется, используется только для предотвращения экстремальных повышений и падений (гипер- или гипогликемия) или при хронических отклонениях регулируемого параметра. Для более точной регуляции необходима более высокая чувствительность системы управления (*усиление ответа*). Однако это увеличивает время стабилизации регулируемого параметра (Д, тест-объект 3) и может вести к регуляторной нестабильности, т. е. к ситуации, когда актуальный

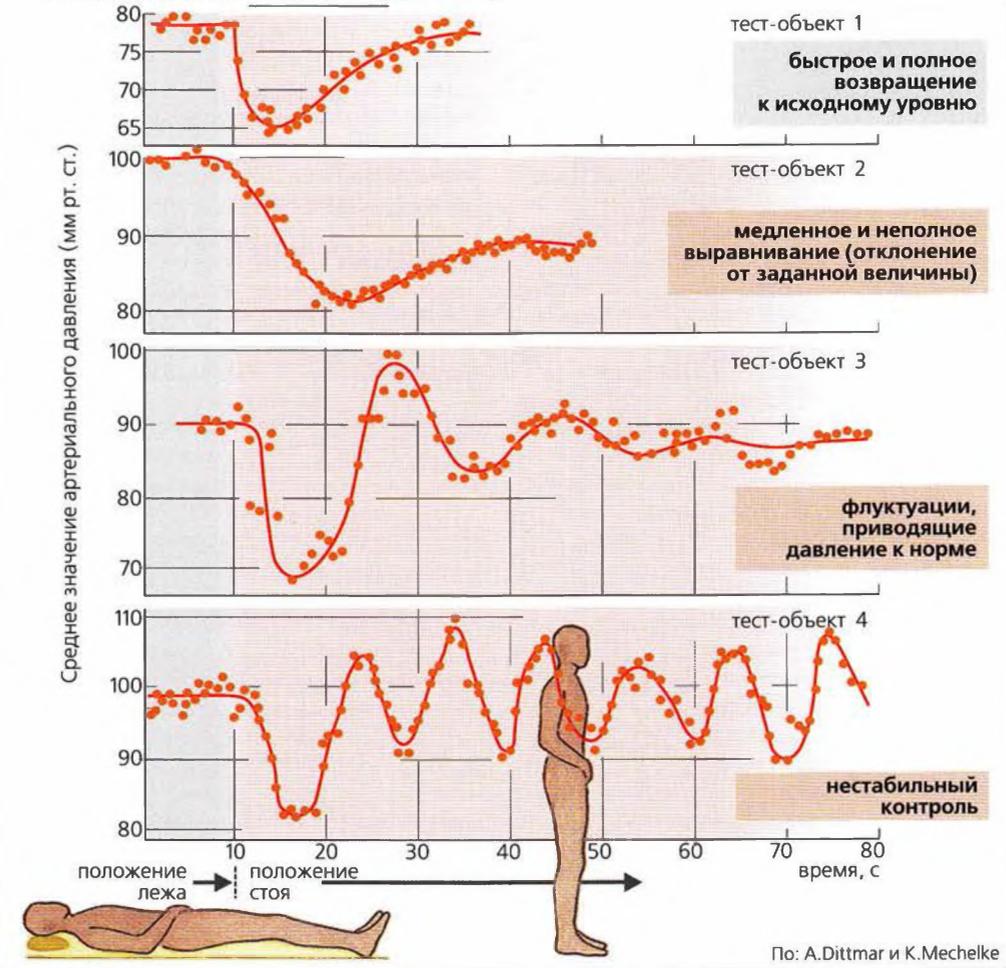
параметр колеблется то вверх, то вниз между крайними позициями (*нестабильная осцилляция*) (Д, тест-объект 4).

Колебание (осцилляция) регулируемого параметра в ответ на возмущение может быть ослаблено двумя путями. Во-первых, сенсоры с различными характеристиками (*D-сенсоры*) обеспечивают увеличение интенсивности целевого сигнала пропорционально **степени отклонения** регулируемого параметра от заданной величины (с. 320 и сл.). Во-вторых, **механизм раннего предупреждения** обеспечивает регулятор информацией относительно ожидаемой интенсивности возмущения еще *до того*, как величина регулируемого параметра действительно изменилась. Механизм раннего предупреждения можно объяснить на примере механизма терморегуляции – процесса, при котором холодовые рецепторы на поверхности кожи запускают корректировку до того, как изменения регулируемого параметра (поверхностной температуры тела) действительно произойдут (с. 232). Наличие в схеме регулирования *только* D-сенсоров имеет свои недостатки. Это видно на примере сенсоров артериального давления (барорецепторов) при срочной регуляции артериального давления. Очень медленные, но постоянные изменения, наблюдаемые при развитии артериальной гипертензии, не регулируются. На самом деле быстрое снижение артериального давления пациента-гипертоника, вероятно, даже может вызвать обратное регуляторное повышение артериального давления. Поэтому для обеспечения долгосрочной регуляции необходимы другие системы управления.

Г. Реакция системы с обратной связью на возмущение или отклонение от регулируемого параметра (РП) заданной величины



Д. Регуляция артериального давления после резкого приведения тела в вертикальное положение (ортостаз)



Клетка

Клетка – это наименьшая функциональная единица живого организма. Иными словами, клетка способна выполнять основные жизненные функции, такие как метаболизм, рост, движение, размножение и передача наследственной информации (с. 10). Рост, размножение и передача наследственной информации осуществляются путем *клеточного деления*.

Компоненты клетки. Все клетки состоят из клеточной мембраны, цитозоля или цитоплазмы, занимающей 50% объема, и мембранно-связанных субклеточных структур – *органелл (А, Б)*. Органеллы эукариотических клеток высокоспециализированы. Например, генетический материал клеток сконцентрирован в клеточном ядре, пищеварительные ферменты локализованы в лизосомах. Окислительный синтез АТФ происходит в митохондриях.

Клеточное ядро содержит жидкость – карิโอплазму, ядрышко и хроматин. В состав хроматина входит дезоксирибонуклеиновая кислота (**ДНК**) – носитель генетической информации. Две цепи ДНК образуют *двойную спираль* (длиной до 7 см). Молекулы ДНК скручены и уложены в хромосомы длиной 10 мкм. В норме у человека имеется 46 хромосом, включающих 22 пары аутомом и хромосомы, определяющие пол (XX у женщин и XY у мужчин). ДНК построена из связанных в цепь *нуклеотидов*; в состав нуклеотида входят: пентоза (дезоксирибоза), фосфатная группа и азотистое основание. В повторяющейся цепочке сахарофосфатного остова (... дезоксирибоза-фосфат-дезоксирибоза...) каждая молекула сахара связана с одним из четырех азотистых оснований. Последовательность оснований представляет собой **генетический код** для каждого из примерно 100 000 различных белков, которые клетка продуцирует во время жизненного цикла (**экспрессия генов**). В двойной спирали ДНК каждое основание из одной цепи ДНК связано с комплементарным основанием другой цепи в соответствии с правилом: аденин (А) соединяется с тимином (Т), а гуанин (Г) – с цитозином (С). Последовательность оснований в одной цепи двойной спирали (**Д**) всегда является зеркальным отражением последовательности оснований в противоположной. Таким образом, одна из цепей может быть использована как основа для изготовления новой комплементарной цепи, информационное содержание которой идентично оригиналу. При клеточном делении этот процесс служит для удвоения генетической информации (**репликации**).

Информационная РНК (**иРНК**) отвечает за передачу кода для синтеза белка (аминокислотная пос-

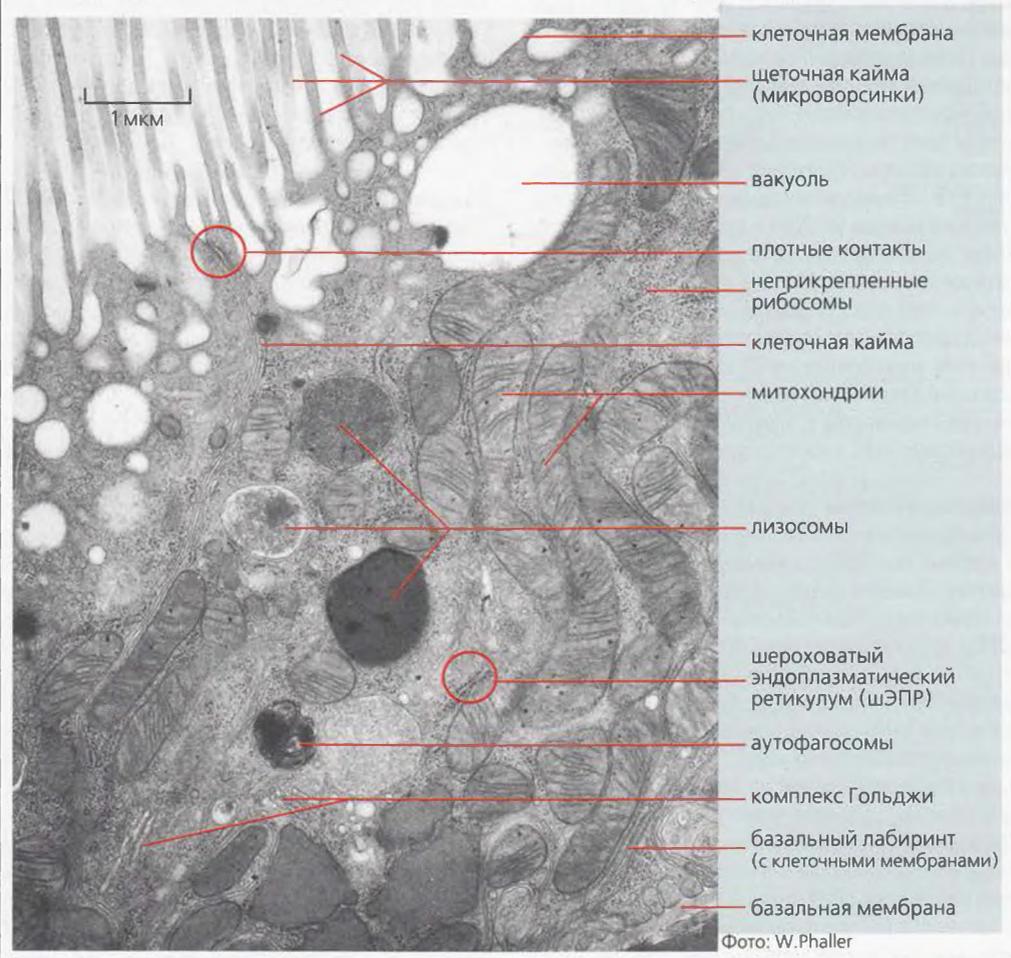
ледовательность), т. е. перенос кодирующих последовательностей ДНК (последовательность оснований) из ядра в цитозоль (**В1**). Информационная РНК образуется в ядре и отличается от ДНК тем, что состоит только из одной цепи, содержит рибозу вместо дезоксирибозы и урацил (У) вместо тимина. В ДНК каждая аминокислота (например, глутаминовая кислота, **Д**), необходимая для синтеза белка, кодируется набором трех последовательных оснований, называемых *кодоном* или *триплетом* (например, С-Т-С для глутаминовой кислоты). Для того чтобы транскрибировать триплет ДНК, на иРНК должен образоваться комплементарный кодон (например, Г-А-Г для глутаминовой кислоты). Относительно небольшая молекула транспортной РНК (**тРНК**) отвечает за чтение кодона на рибосомах (**В2**). Для этой цели тРНК содержит комплементарный кодон, называемый *антикодоном*. Антикодон для глутаминовой кислоты представляет собой последовательность С-У-С (**Д**).

Синтез РНК в ядре контролируется *РНК-полимеразами* (I–III типов). Действие этих полимераз на ДНК обычно заблокировано *белком-репрессором*. Фосфорилирование полимеразы происходит, если репрессор удаляется (ДНК дерепрессируется), и *основной транскрипционный фактор* прикрепляется к так называемой промоторной последовательности молекулы ДНК (Т-А-Т-А для полимеразы II типа). Будучи активированной, она расплетает две цепи ДНК на определенном участке, так что код на одной из цепей может быть прочитан и транскрибирован в форме иРНК (**транскрипция**) (**В1а, Г**). Молекулы гетерогенной ядерной РНК (гяРНК), синтезированные полимеразой, имеют на 5'-конце специфическую «головку» («кэп»-структуру), а на 3'-конце — «хвост» в виде полиадениновой последовательности (А-А-А...) (**Г**). Сразу после синтеза они покрываются белковой оболочкой, образуя гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиновые частицы (гяРНК-частицы). *Первичная РНК*, или *пре-иРНК* гяРНК, содержит как транслируемые последовательности (*экзон*), так и нетранслируемые (*интрон*). Экзоны кодируют аминокислотные последовательности, с которых происходит синтез белков, тогда как интроны не вовлечены в процесс кодирования. Интроны могут содержать от 100 до 10 000 нуклеотидов, они удаляются из первичной цепи иРНК при помощи процесса **сплайсинга** (**В1б, Г**) и затем деградируют. Интроны несут информацию о месте сплайсинга. Сплайсинг является АТФ-зависимым процессом и требует взаимодействия нескольких белков в составе рибонуклеопротеинового комплекса, называемого *сплайсосомой*. Интроны обычно составляют большую часть моле-

А. Клеточные органеллы (эпителиальная клетка)



Б. Структура эпителиальной клетки на электронной микрофотографии



кулы пре-иРНК. Например, в нуклеотидной цепи фактора коагуляции VIII на них приходится 95%, что соответствует 25 интронам. иРНК также может быть модифицирована (например, путем метилирования) во время **посттранскрипционной модификации**.

РНК выходит из ядра через **ядерные поры** (около 4000 на ядро) и входит в цитоплазму (**В1в**). Ядерные поры – это высокомолекулярные белковые комплексы (125 МДа), локализованные в ядерной мембране. Ядерные поры пропускают большие молекулы (например, транскрипционные факторы, РНК-полимеразы или цитоплазматические рецепторы стероидных гормонов) в ядро, ядерные молекулы (иРНК, тРНК и др.) – из ядра, а некоторые молекулы, например рибосомальные белки, – в оба направления. АТФ-зависимый транспорт молекул в любом направлении не может осуществиться без помощи специфического сигнала, который и направляет молекулу в пору. Вышеупомянутая *5'-концевая «кэп-структура»* отвечает за выход иРНК из ядра, а одна или две специфические последовательности некоторых (преимущественно катионных) аминокислот необходимы в качестве сигналов для входа белков в ядро. Эти последовательности формируют часть пептидной цепи так называемых **ядерных белков** и, возможно, образуют пептидную петлю на поверхности белка. В случае цитоплазматического рецептора глюкокортикоидов (с. 286) в отсутствие глюкокортикоида *сигнал ядерной локализации* замаскирован белком шапероном (белком теплового шока 90; *англ. – heat shock protein 90 или hsp90*) и становится доступен только после связывания гормона, при этом высвобождая hsp90 из рецептора. Активированный рецептор затем достигает клеточного ядра, где связывается с определенными последовательностями РНК и контролирует ряд генов.

Ядерная оболочка построена из *двух* мембран (двух фосфолипидных бислоев), которые сливаются у ядерных пор. Эти две мембраны различаются по составу. Внешняя мембрана непрерывно соединена с мембраной эндоплазматического ретикулума (ЭПР), который описан ниже (**Е**).

иРНК, вышедшая из ядра, направляется к **рибосомам (В1)**, которые или свободно плавают в цитозоле, или связаны с цитозольной стороной эндоплазматического ретикулума, как описано ниже. Каждая рибосома состоит из десятков белков, ассоциированных с набором структурных молекул РНК, называемых *рибосомальными РНК (рРНК)*. Две субъединицы рибосомы сначала транскрибируются с многочисленных рРНК-генов в **ядрышке**, потом по отдельности покидают клеточное ядро через ядерные поры. Собранные вместе и формирующие рибо-

соме, они представляют собой биохимический аппарат для **синтеза белка (трансляции) (В2)**. Синтез пептидной цепочки требует присутствия специфических молекул тРНК (как минимум одной для каждой из 21 образующей белок аминокислоты). В этом случае аминокислота-мишень связана с С-С-А-концом тРНК (одинаковым для *всех* молекул тРНК), а соответствующий антикодон, распознающий кодон иРНК, локализован на другом конце (**Д**). Каждая рибосома имеет два сайта связывания тРНК: один – для последней включенной аминокислоты и другой – для следующей за ней (не показано на **Д**). Синтез белка начинается, когда считывается *иницирующий кодон (старт-кодон)*, и заканчивается по достижении *терминирующего кодона (стоп-кодона)*. Затем рибосома диссоциирует на две субъединицы и высвобождает иРНК (**В2**). Рибосомы могут присоединять примерно 10–20 аминокислот в секунду. Однако, поскольку цепь иРНК обычно транслируется одновременно многими рибосомами (*полирибосомами*, или *полисомами*) в разных участках, белок синтезируется гораздо быстрее, чем его иРНК. В костном мозге, например, за секунду образуется в целом около $5 \cdot 10^{14}$ копий гемоглобина, содержащих 574 аминокислоты каждая.

Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) (В, Е) играет центральную роль в *синтезе белков и липидов*, а также служит внутриклеточным хранилищем Ca^{2+} (с. 23А). ЭПР представляет собой сеть взаимосвязанных разветвленных каналов и уплощенных полостей, связанных с мембраной. На закрытые пространства (*цистерны*) приходится около 10% клеточного объема, а мембраны ЭПР составляют до 70% общей массы мембран клетки. *Рибосомы* могут прикрепляться к цитозольной поверхности участков ЭПР, формируя **шероховатый эндоплазматический ретикулум (шЭПР)**. Эти рибосомы синтезируют экспортируемые белки, а также трансмембранные белки (**Ж**) для плазматической мембраны, эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи, лизосом и т. д. Начало синтеза белка (на N-конце) такими рибосомами (все еще свободными) индуцирует *сигнальную последовательность*, к которой в цитозоле прикрепляется *сигнал-распознающая частица* (СРЧ, или *англ. SRP*). В результате (а) синтез временно останавливается и (б) рибосома (посредством СРЧ и рецептора СРЧ) присоединяется к рецептору рибосомы на мембране ЭПР. После этого синтез продолжается. По окончании *синтеза экспортируемого белка* белок-транслокатор проталкивает пептидную цепь в пространство цистерны. *Синтез мембранных белков* несколько раз прерывается (в зависимости от количества трансмембранных доменов) (**Ж2**) путем

В. Транскрипция и трансляция

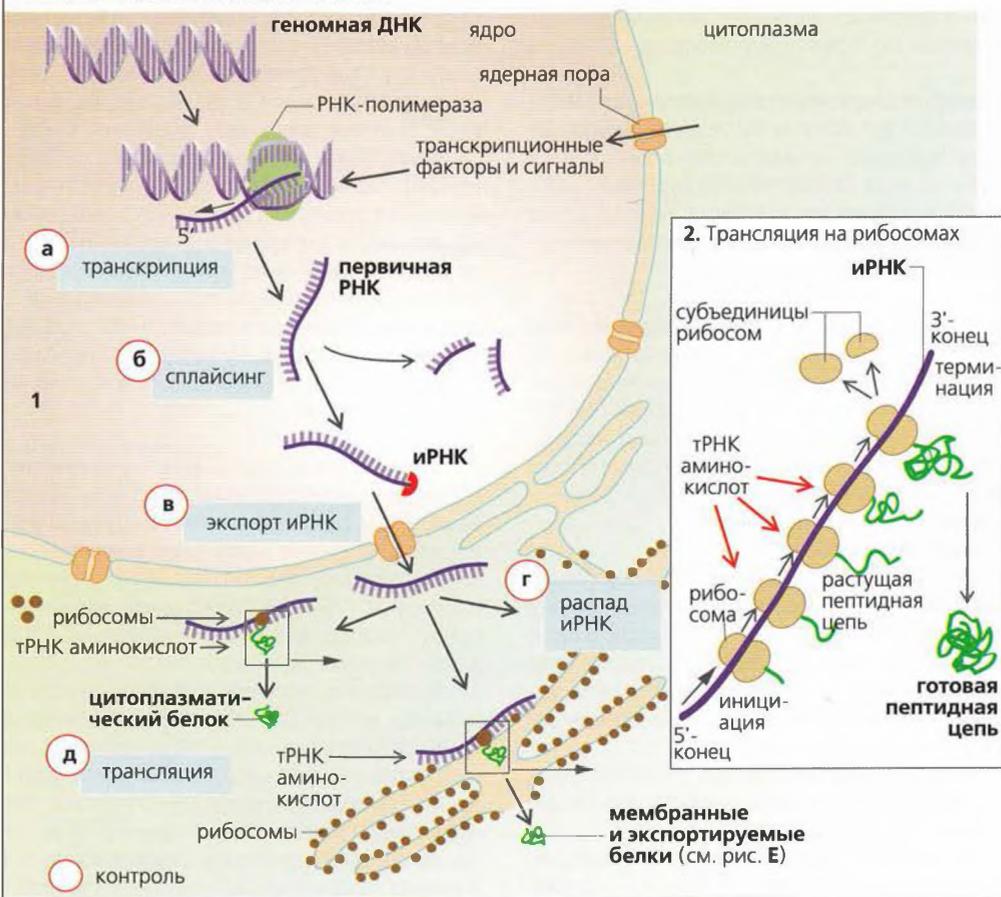
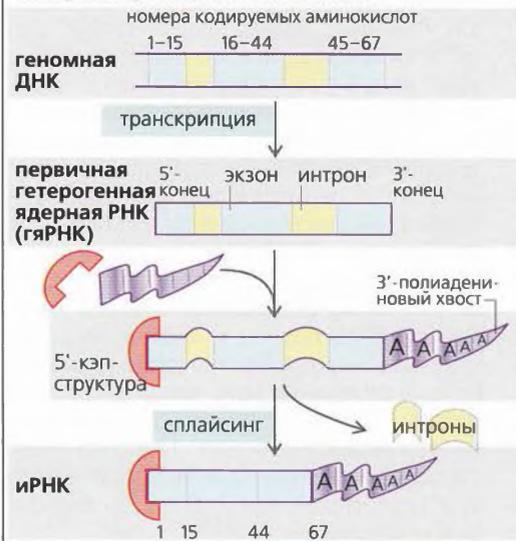
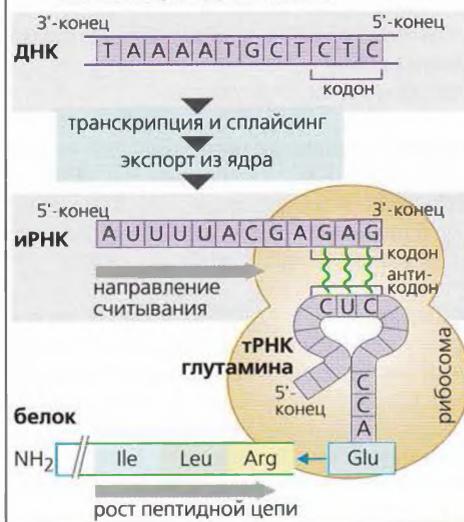


Рисунок 1.5. Клетка II

Г. Транскрипция и сплайсинг



Д. Кодирование белка с помощью ДНК и РНК



блокирования белка-транслокатора, а соответствующая (гидрофобная) пептидная последовательность встраивается в фосфолипидную мембрану.

Гладкий эндоплазматический ретикулум (гЭПР) не содержит рибосом и является местом синтеза липидов (например, липопротеинов, с. 262 и сл.) и других веществ. Мембраны ЭПР, содержащие синтезированные мембранные белки или экспортные белки, формируют везикулы, которые транспортируются в аппарат Гольджи.

Комплекс Гольджи, или **аппарат Гольджи (Е)**, имеет последовательно соединенные компартменты для дальнейшего процессинга продуктов из эндоплазматического ретикулума. Он состоит из *цис*-Гольджи сети (обращенной входом к ЭПР), плоских запасящих цистерн (цистерны Гольджи) и *транс*-Гольджи сети (отвечающей за сортировку и распределение).

Функции комплекса Гольджи:

- синтез полисахаридов;
- процессинг белков (**посттрансляционная модификация**), например гликозилирование по некоторым аминокислотам (частично протекает в ЭПР), тех мембранных белков, которые позднее превращаются в гликокаликс на внешней поверхности клетки (см. ниже); и γ -карбоксилирование глутаматных остатков (с. 108);
- фосфорилирование сахаров гликопротеинов (например, до маннозо-6-фосфата, как описано ниже);
- «упаковка» экспортируемых белков в **секреторные везикулы** (секреторные гранулы), содержимое которых выводится во внеклеточное пространство; см. с. 254.

Таким образом, аппарат Гольджи представляет собой главный центр **модификации, сортировки и распределения** белков и липидов, поступивших из эндоплазматического ретикулума.

Регуляция экспрессии генов происходит на уровне транскрипции (**В1а**), модификации РНК (**В1б**), экспорта иРНК (**В1в**), деградации РНК (**В1г**), трансляции (**В1ж**), модификации и сортировки (**Е, е**), а также деградации белков (**Е, ж**).

Митохондрии (А, Б; с. 23Б) являются местом окисления углеводов и липидов до CO_2 и H_2O и потребления кислорода, необходимого для этих реакций. Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты), дыхательная цепь и связанный с ними синтез АТФ также локализованы в митохондриях. Клетки, обладающие большой метаболической и транспортной активностью, богаты митохондриями, например гепатоци-

ты, клетки кишечника, а также эпителиальные клетки почек. Митохондрии заключены в двойную мембранную оболочку, состоящую из гладкой внешней мембраны и внутренней мембраны, которая характеризуется выраженной складчатостью, формирует серии выступов, или крист; внутренняя мембрана имеет также важные транспортные функции (с. 23Б). Вероятно, митохондрии в клетке прошли долгий путь совместной эволюции от симбиоза между аэробными бактериями и анаэробными клетками (**симбиотическая гипотеза**) – митохондриальная ДНК (мтДНК) бактериального происхождения, а двойные мембраны митохондрий являются их эволюционными реликтами. Митохондрии также содержат рибосомы, которые синтезируют все белки, кодирующиеся мтДНК.

Лизосомы – это везикулы (**Е**), которые покидают ЭПР (через комплекс Гольджи) и участвуют во внутриклеточном расщеплении макромолекул. Макромолекулы попадают в клетку путем **эндоцитоза** (например, поглощение альбумина в почечных канальцах, с. 164) или благодаря **фагоцитозу** (например, поглощение бактерий макрофагами, с. 100 и сл.). Лизосомы также могут участвовать в деградации собственных клеточных органелл (аутофагия, например, митохондрий), посредством аутофагосом (**Б, Е**). Часть поглощенного мембранного материала воспроизводится (например, рециркуляция рецепторов в рецептор-зависимом эндоцитозе, с. 34). **Ранние и поздние эндосомы** – это промежуточные стадии **везикулярного транспорта**. Поздние эндосомы и лизосомы содержат кислые гидролазы (протеазы, нуклеазы, липазы, гликозидазы, фосфатазы и т. д., активные только в кислой среде). Мембрана содержит **H^+ -АТФазу**, которая создает кислую среду (рН 5) внутри лизосом, и некоторые **транспортные белки**, которые (а) высвобождают продукты расщепления (например, аминокислоты) в цитоплазму и (б) обеспечивают компенсацию заряда во время поглощения H^+ (Cl^- -каналы). Эти ферменты и транспортные белки поставляются в **первичные лизосомы** из аппарата Гольджи. Маннозо-6-фосфат (М6Ф) служит маркером этого процесса – связывается с М6Ф-рецептором в мембране комплекса Гольджи, который, как в случае рецептор-зависимого эндоцитоза (с. 34), группируется в мембране при помощи клатринового каркаса. В кислой среде лизосом ферменты и транспортные белки отсоединяются от рецептора, а М6Ф дефосфорилируется. М6Ф-рецептор возвращается в аппарат Гольджи (процесс рециркуляции; **Е**). Рецептор М6Ф больше не распознает дефосфорилированные белки, что предотвращает их возвращение в аппарат Гольджи.

Защита от бактерий, острый панкреатит, цистиноз

Е. Синтез белка, сортировка, повторное использование (рециркуляция) и распад

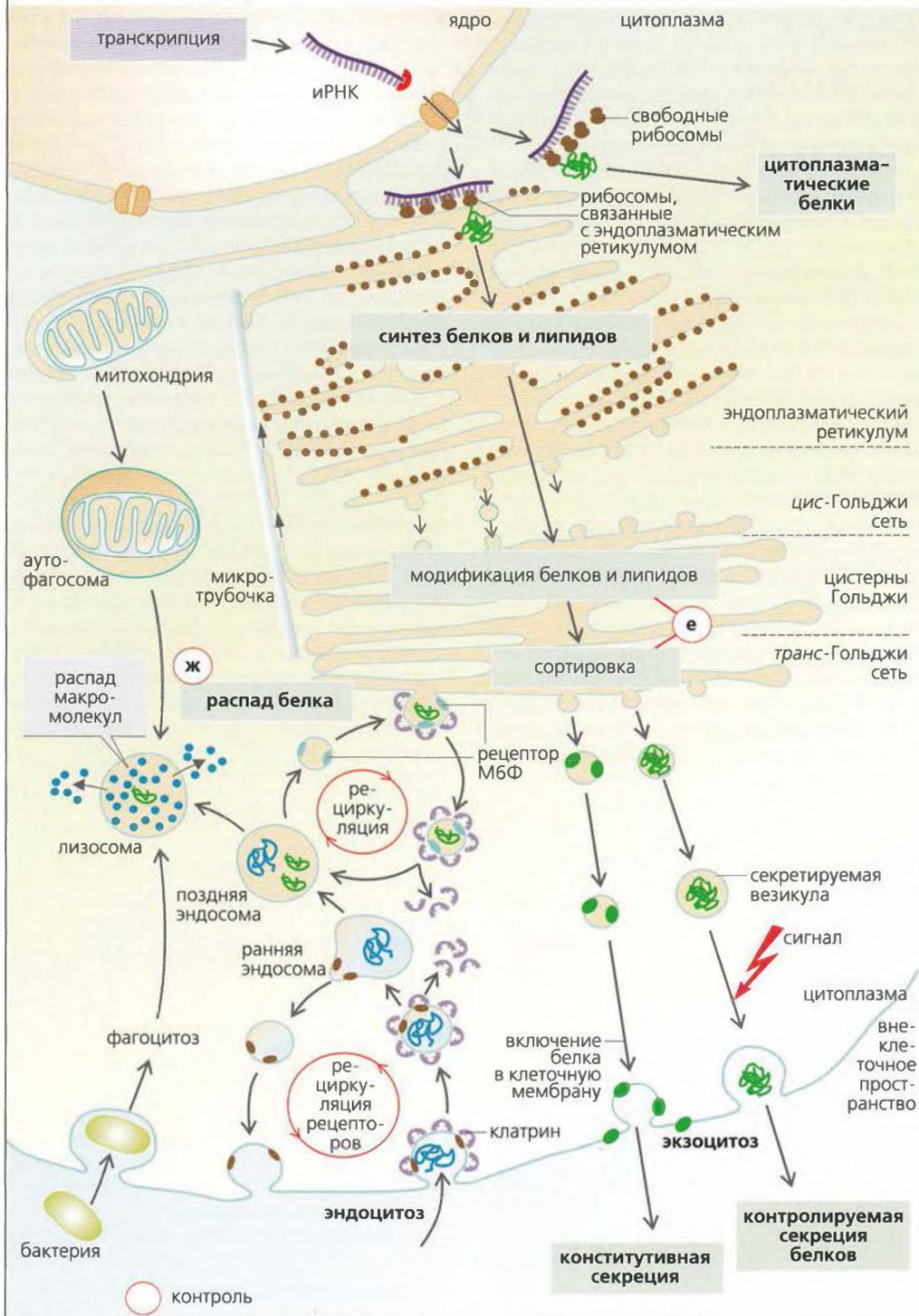


Рисунок 1.6. Клетка III

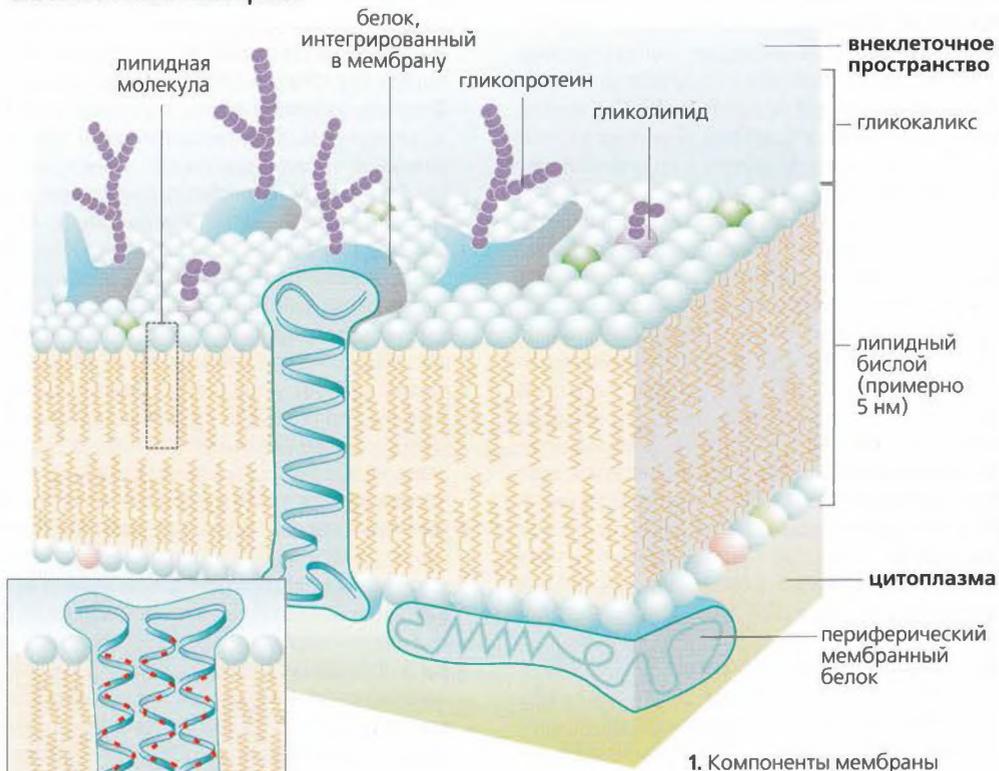
Пероксисомы – это органеллы, содержащие ферменты (импортированные по сигнальной последовательности), способствующие окислению некоторых органических молекул ($R-H_2$), таких как аминокислоты и жирные кислоты: $R-H_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$. Пероксисомы содержат каталазу, которая разрушает пероксид: $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$ и окисляет токсины, например алкоголь и другие вещества.

В то время как мембраны органелл отвечают за внутриклеточную компартментализацию, основная функция **клеточной мембраны (Ж)** – отделять внутриклеточную среду от внеклеточного пространства (с. 8). Клеточная мембрана – это фосфолипидный бислой (**Ж1**), который может быть либо гладким, либо складчатым (как, например, щеточная кайма из микроворсинок или базальный лабиринт) (**Б**). В зависимости от типа клетки клеточная мембрана содержит разное количество *фосфолипидов, холестерина и гликолипидов* (например, цереброзидов). Фосфолипиды в основном состоят из фосфатидилхолина (**Ж3**), фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина. Гидрофобные компоненты мембраны обращены друг к другу, тогда как гидрофильные компоненты обращены к водной среде, т. е. к внеклеточной жидкости или к цитоплазме (**Ж4**). Липидный состав двух слоев мембраны сильно различается. Гликолипиды присутствуют только во внешнем слое, как описано ниже. Холестерин (присутствующий в обоих слоях) уменьшает текучесть мембраны и ее проницаемость для полярных веществ. В двумерной жидкой фосфолипидной мембране белки составляют от 25 (миелиновая мембра-

на) до 75% (внутренняя митохондриальная мембрана) мембранной массы в зависимости от ее типа. Многие из них пересекают весь липидный бислой один (**Ж1**) или несколько раз (**Ж2**) (*трансмембранные белки*), выполняя функцию ионных каналов, белков-переносчиков, рецепторов гормонов и т. д. Белки заякорены с помощью липофильных аминокислотных остатков или прикреплены к уже заякоренным белкам. Некоторые белки могут свободно перемещаться внутри мембраны, тогда как другие, например анионный обменник эритроцитов, заякорены на цитоскелете. Клеточная поверхность в основном покрыта *гликокаликсом*, который состоит из углеводных остатков гликопротеинов и гликолипидов клеточной мембраны (**Ж1, 4**) и внеклеточного матрикса. Гликокаликс опосредует межклеточные взаимодействия (поверхностное распознавание, прикрепление клеток и т. д.). Например, компоненты гликокаликса нейтрофилов прикрепляются к эндотелиальным мембранным белкам, называемым *селектинами* (с. 100).

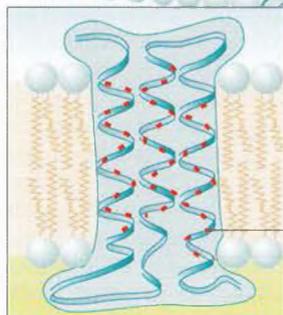
Цитоскелет позволяет клетке поддерживать и изменять форму (во время клеточного деления, например), осуществлять селективное движение (миграция, движение ворсинок) и контролирует внутриклеточную транспортную активность (везикулы, митоз). Он содержит *актиновые филаменты, микротрубочки и промежуточные филаменты* (например, виментиновые и десминовые филаменты, нейрофиламенты, кератиновые филаменты), которые тянутся от centrosомы.

Ж. Клеточная мембрана

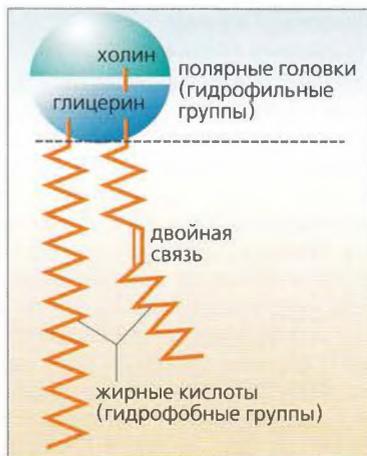


1. Компоненты мембраны

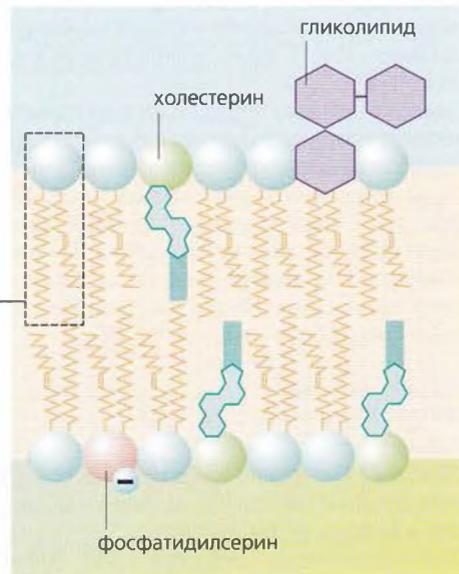
2. Интегральные белки, многократно пересекающие мембрану



липофильные аминокислотные остатки



3. Фосфолипид (фосфатидилхолин)



4. Липиды мембраны

Транспорт внутри клетки, из клетки и между клетками

Липидная мембрана защищает внутриклеточное пространство от внеклеточной жидкости, которая имеет абсолютно другой состав (с. 8). Она необходима для создания и поддержания *внутриклеточной среды* путем расхода энергии, получаемой при метаболизме. Каналы (поры), переносчики, ионные насосы (с. 32 и сл.) и процессы эндо- и экзоцитоза (с. 34) осуществляют **трансмембранный транспорт** определенных веществ. Понятие транспорта подразумевает импорт и экспорт метаболитических субстратов и метаболитов, а также селективный транспорт ионов для создания или изменения потенциала клетки (с. 38), который играет основную роль в возбудимости нервных и мышечных клеток. Кроме того, воздействие веществ, в большинстве случаев легко проникающих сквозь клеточную мембрану (например, воды и CO_2), может быть смягчено с помощью избирательного транспорта некоторых других веществ. Это позволяет клетке компенсировать нежелательные изменения объема или внутриклеточного pH.

Внутриклеточный транспорт

Внутриклеточное пространство разделено на различные компартменты мембранами органелл. В некоторых случаях во время транспорта необходимо преодолеть очень большие внутриклеточные пространства. Для этой цели существует целый набор специальных внутриклеточных транспортных механизмов, например:

- *поры в ядерной оболочке* образуют каналы для транспорта РНК из ядра и транспорта белка в ядро (с. 17В);
- *транспорт белков* из шероховатого эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи (с. 19Е);
- *транспорт по аксонам* в нервных волокнах, при котором преодолевается расстояние до 1 м (с. 48). Эти транспортные процессы в основном происходят вдоль филаментов цитоскелета. Пример: с затратой АТФ микротрубочки направляют динеин-связывающие везикулы в одну сторону, а кинезин-связывающие – в другую (с. 19Е).

Внутриклеточный трансмембранный транспорт

Основные участки:

- *Лизосомы.* Поглощение ионов H^+ из цитозоля и высвобождение метаболитов, например аминокислот, в цитозоль (с. 18).
- *Эндоплазматический ретикулум (ЭПР).* Кроме белка-транслокатора (с. 16) ЭПР имеет два других белка, которые транспортируют Ca^{2+} (А). Ионы

Ca^{2+} могут откачиваться из цитозоля в ЭПР с помощью Ca^{2+} -АТФазы, называемой *SERCA* (от *англ.* sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca^{2+} -transporting ATPase – Ca^{2+} -транспортирующая АТФаза саркоплазматического эндоплазматического ретикулума). Образующиеся таким образом запасы Ca^{2+} могут высвободиться в цитозоль через *Ca^{2+} -каналы* (рианодиновые рецепторы, RyR) при активации запускающего механизма (с. 42).

- *Митохондрии.* Внешняя мембрана имеет большие поры – *порины*, которые делают эту мембрану проницаемой для небольших молекул (< 5 кДа). Внутренняя митохондриальная мембрана содержит в большом количестве специфические ферменты и переносчики (Б). Ферментные комплексы *дыхательной цепи* переводят электроны (e^-) с высокоэнергетического на низкоэнергетический уровень, осуществляя таким образом откачивание ионов H^+ из матрикса в межмембранное пространство (Б1), что приводит к формированию *градиента ионов H^+* , направленного в матрикс. Это не только обеспечивает работу АТФ-синтазы (синтез АТФ; Б2), но также способствует притоку ионов пирувата и неорганического фосфата P_i (симпорт; Б2б, в и с. 34). *Ионы Ca^{2+}* , которые регулируют Ca^{2+} -зависимые митохондриальные ферменты в мышечной ткани, могут закачиваться в пространство матрикса с затратой АТФ (Б2); таким образом в митохондриях образуется что-то наподобие буферного кальциевого пространства, чтобы защититься от опасно высокой концентрации Ca^{2+} в цитозоле. *Отрицательный потенциал на внутренней мембране* (вызванный высвобождением H^+) стимулирует поглощение ADP^{3-} в обмен на ATP^{4-} (потенциал-зависимый транспорт; Б2а и с. 28).

Транспорт между соседними клетками

Транспорт между соседними клетками организма осуществляется либо путем диффузии через внеклеточное пространство (например, паракринные гормональные эффекты), либо через каналоподобные соединяющие структуры (**коннексоны**), локализованные внутри так называемого **целевого контакта (нексуса)** (В). Коннексон – это цилиндр, образованный шестью молекулами коннексина (Б2). Один коннексон соединяется с другим, расположенным на поверхности близлежащей клетки, таким образом формируя один общий канал, через который могут проходить вещества с молекулярной массой до 1 кДа. Так как это относится не только к таким ионам, как Ca^{2+} , но также к ряду органических соединений, например АТФ, клетки, имеющие коннексоны, объединяются в единую электрическую и

метаболическую структуру (**синцитий**). Синцитии присутствуют в эпителии, во многих гладкомышечных тканях (с. 76), в миокарде, а также в глии центральной нервной системы. Электрическое сопряжение позволяет проводить возбуждение, например, от возбужденных *мышечных клеток* к соседним мышечным клеткам, делая возможным распространение волны возбуждения на большие участки органа, например желудка, кишечника, желчных протоков, матки, мочеточников, предсердия и желудочков сердца, но не скелетной мускулатуры. Некоторые нейроны сетчатки и ЦНС тоже контактируют таким способом (*электрические синапсы*). Щелевые контакты в глии (с. 350) и в эпителии помогают распределять напряжение, которое создается в ходе транспортной и барьерной активности (см. ниже), по всей совокупности клеток. Однако коннексоны способны закрываться, если слишком быстро возрастает концентрация Ca^{2+} (в экстремальном случае, например, вследствие образования отверстия в клеточной мембране) или H^+ (**В3**). Другими словами, если необходимо сохранить функцию всего клеточного сообщества, отдельная (дефектная) клетка остается одна со своими проблемами.

Транспорт через клеточные слои

У одноклеточных организмов мембрана отделяет внешнюю среду от внутренней. В многоклеточном организме с более крупными компартментами эту функцию выполняют *клеточные слои*. Эпителий кожи, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой и дыхательной систем, *эндотелий* кровеносных сосудов и *нейроглия* – вот примеры такого типа пространственного барьера. Они отделяют непосредственно внеклеточную среду от других сред совсем другого состава, например заполненных воздухом (кожа, эпителий бронхов), содержимым пищеварительного тракта, мочой или желчью (протоки, мочевой пузырь, желчный пузырь), водянистой влагой глаза, кровью (эндотелий) и спинномозговой жидкостью (барьер проницаемости между кровью и спинномозговой жидкостью), и от внеклеточного пространства ЦНС (гематоэнцефалитический барьер). Тем не менее некоторые вещества должны иметь возможность пересекать эти клеточные слои. Следовательно, требуется селективный механизм **межклеточного транспорта**, способный осуществлять импорт веществ в клетку и их последующий экспорт из клетки. В отличие от клеток с абсолютно однородной плазматической мембраной (например, клеток крови) клетки эпителия и эндотелия являются *полярными клетками*, что следует из их строения (с. 15А и Б) и транспортной функции. Так, *апикальная мембрана* (ориентированная к внешней среде)

эпителиальных клеток имеет набор транспортных белков, отличный от *базолатеральной мембраны* (обращенной к кровотоку). Плотные контакты (описанные ниже), у которых внешние фосфолипидные слои мембран накладываются, предотвращают латеральное перемешивание двух мембран (**Г2**).

В то время как апикальная и базолатеральная мембраны осуществляют транспорт через клетку, **парацеллюлярный транспорт** протекает в пространстве между клетками. Некоторые *эпителии* (например, тонкого кишечника и проксимальных почечных канальцев) сравнительно легко проницаемы для небольших молекул (которые проходят сквозь них, «протекают»), тогда как другие менее проницаемы (например, дистальный нефрон, толстая кишка). Степень проницаемости зависит от силы *плотных контактов* (*zonulae occludentes* – закрытая зона), удерживающих клетки вместе, и белков некоторых типов, включая окклюдины, белки адгезии (JAM – junction adhesion molecule), *клаудины*. На данный момент известно 16 клаудинов, определяющих специфическую проницаемость: например интактный клаудин-16 необходим для трансклеточной реабсорбции Mg^{2+} в петле Генле почечных канальцев (с. 186). Парацеллюлярный транспорт и протяженность зоны проницаемости (катион- или анион-специфичной) – это важные функциональные характеристики различных эпителиев. Макромолекулы могут пересекать барьер, формируемый *эндотелием* стенок сосудов, при помощи транцитоза (с. 34), хотя парацеллюлярный транспорт также играет существенную роль, особенно в случае фенестрированного (ячеистого) эндотелия. Отрицательно заряженные макромолекулы, например альбумин, который должен оставаться в кровотоке, так как он стабилизирует коллоиды и поддерживает осмотическое давление (с. 216), задерживаются зарядом на стенках межклеточного пространства и в некоторых случаях в ячейках эндотелия.

Транспорт на большие расстояния между различными органами, а также между организмом и внешней средой необходим для жизнедеятельности. Наиболее важный механизм, осуществляющий транспорт на большие расстояния, – *конвекция* (с. 30).

Воспаление и раздражение кожи и слизистой, менингит

В. Щелевой контакт

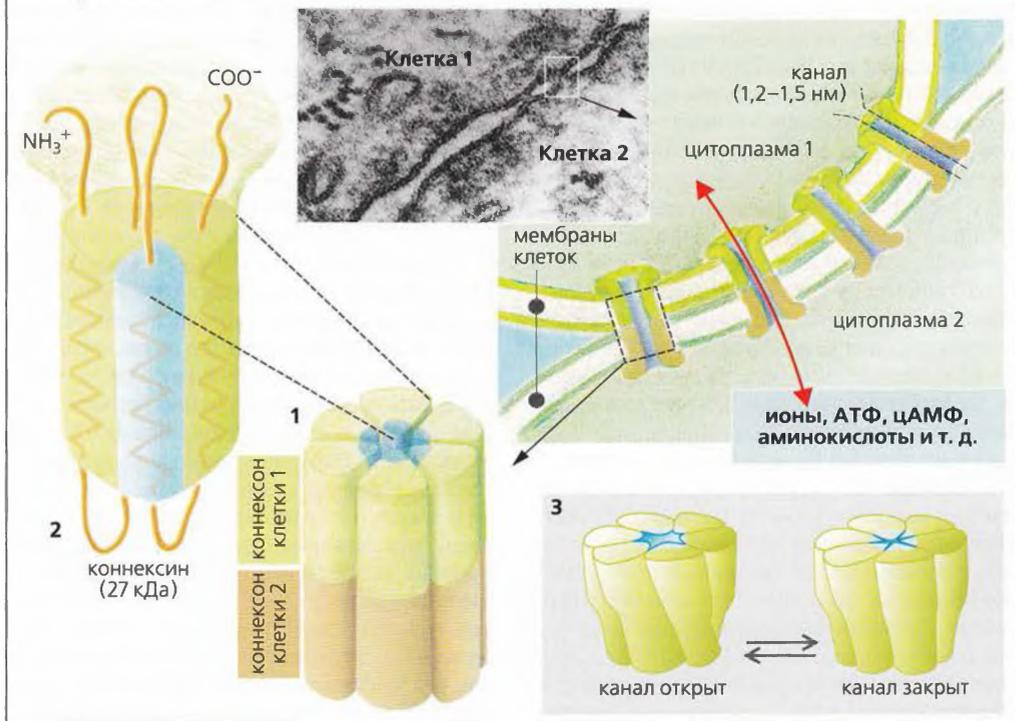


Рисунок 1.9. Транспорт внутри клетки, сквозь клетку и между клетками II

Г. Апикальный функциональный комплекс

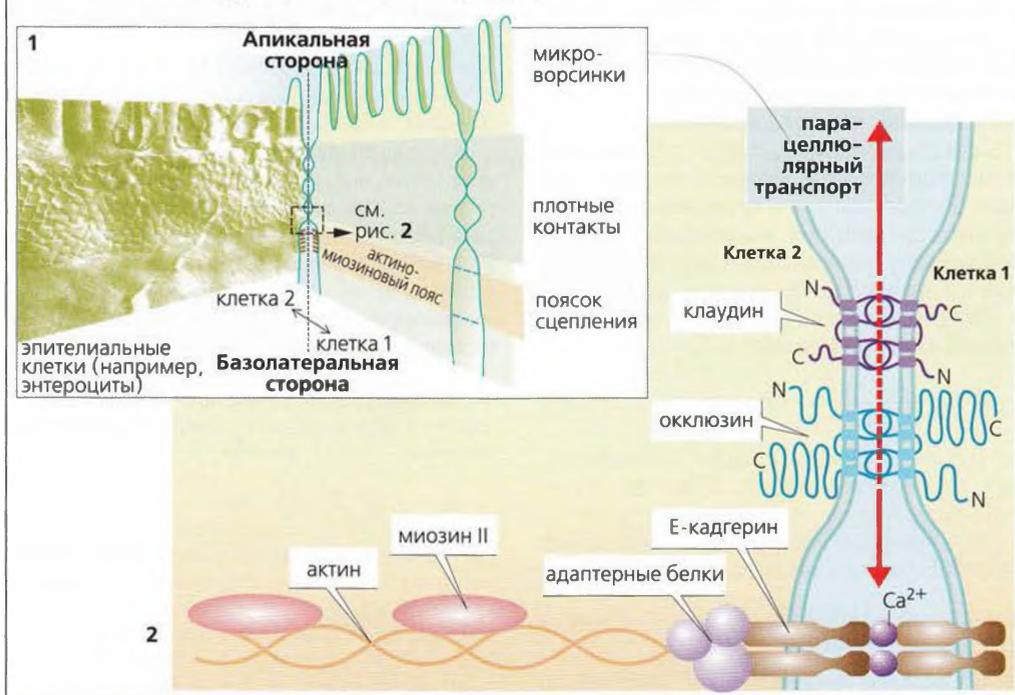


Фото: H.Lodish. Печатается с разрешения Scientific American Books, New York, 1995.

Пассивный транспорт. Диффузия

Диффузия – это перенос вещества вследствие беспорядочного теплового движения молекул или ионов по всем направлениям (броуновского движения) (**A1**). Направленная **чистая диффузия**, или **транспорт**, подчиняется законам диффузии и может происходить только в том случае, если концентрация растворенного вещества в начальной точке выше, чем в конечной. (*Примечание.* Ненаправленный перенос происходит и в отсутствие градиента концентрации, т. е. при равновесии; при этом селективный транспорт невозможен, потому что потоки в обоих направлениях равны.) Движущей силой диффузии, следовательно, является **градиент концентрации**. Таким образом, в результате диффузии концентрации выравниваются; это **пассивный транспорт**, для него необходима движущая сила (транспорт по градиенту).

Пример. Если газ O_2 «наслоить» на поверхность воды, кислород быстро диффундирует в воду по изначально высокому градиенту давления газа (**A2**). В результате парциальное давление O_2 (P_{O_2}) повышается, и O_2 может диффундировать далее в следующей (обедненный кислородом) слой воды (**A1**). (*Примечание.* В случае газов роль концентрации выполняет парциальное давление.) Однако градиент dP_{O_2}/dx (крутизна профиля P_{O_2}) уменьшается (экспоненциально) в каждом следующем слое, расположенном на расстоянии x от источника O_2 (**A3**) (крутизна профиля показывает убывание так называемой скорости диффузии (= количество диффундирующего вещества за единицу времени)). Следовательно, в организме диффузия возможна только на короткие расстояния. В жидкостях диффузия медленнее, чем в газах.

Скорость диффузии, J_{diff} (моль \cdot c^{-1}), есть количество вещества, диффундирующее в единицу времени. Она пропорциональна площади поверхности A , доступной для диффузии, и абсолютной температуре T и обратно пропорциональна вязкости η растворителя и радиусу r диффундирующих частиц.

Согласно уравнению Стокса–Эйнштейна, коэффициент диффузии D зависит от T , η и r :

$$D = \frac{R \cdot T}{N_A \cdot 6\pi \cdot r \cdot \eta} \text{ [м}^2 \cdot \text{с}^{-1}\text{]}, \quad [1.1]$$

где $R = 8,3144 \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ – универсальная газовая постоянная, число Авогадро $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ моль}^{-1}$ (с. 386).

Согласно первому закону диффузии Фика (Адольф Фик, 1855), скорость диффузии выражается как

$$J_{diff} = A \cdot D \cdot \left(\frac{dC}{dx} \right) \text{ [моль} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}, \quad [1.2]$$

где C – молярная концентрация, x – расстояние, на которое происходит перенос вещества.

Поскольку **движущая сила**, т. е. градиент концентрации dC/dx , уменьшается с расстоянием, **время** диффузии экспоненциально увеличивается с расстоянием ($t \sim x^2$). Например, если молекула проходит первый мкм за 0,5 мс, то потребуется 5 с, чтобы пройти 100 мкм, и целых 14 ч, чтобы пройти 1 см.

Возвращаясь к примеру (**A2**), если парциальное давление диффузии свободного O_2 над слоем воды поддерживается на постоянном уровне, то P_{O_2} в воде и расположенном над ней слое газа в конце концов выравнивается, и направленная диффузия прекращается (достигается **диффузное равновесие**). В организме этот процесс происходит, например, когда O_2 диффундирует из альвеол легких в кровотоки, а CO_2 – в противоположном направлении (с. 126).

Давайте представим два разных раствора а и б (**B1**), содержащих различные концентрации ($C^a > C^b$) растворенного вещества молекулярной (неионной) природы. Мембрана, разделяющая растворы, имеет поры длиной Δx и с поперечным сечением A . Поскольку поры проницаемы для молекул растворенного вещества, молекулы диффундируют из а в б и градиент концентрации $C^a - C^b = \Delta C$. Если мы учитываем только растворы а и б (игнорируя градиент dC/dx внутри поры, для упрощения картины как показано на рис. **B2**), то **первый закон диффузии Фика** (уравнение 1.2) можно записать следующим образом:

$$J_{diff} = A \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} \text{ [моль} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad [1.3]$$

Другими словами, скорость диффузии увеличивается с увеличением A , D и ΔC и уменьшается с увеличением толщины мембраны (Δx).

Когда диффузия идет через **липидную мембрану** клетки, надо принимать во внимание, что гидрофильные компоненты плохо растворимы в мембране (сравните внутримембранный градиент на рис. **B1** и **B2**) и, соответственно, им сложно преодолеть мембрану путем «простой» диффузии. Коэффициент распределения вода/масло (k) является мерой растворимости вещества в липидной фазе (**B**).

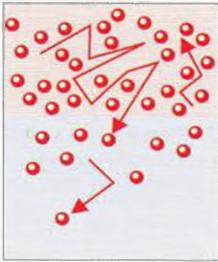
Чем выше коэффициент распределения k , тем быстрее вещество диффундирует сквозь однородный фосфолипидный бислой. Учтем k в уравнении 1.3:

$$J_{diff} = k \cdot A \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} \text{ [моль} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad [1.4]$$

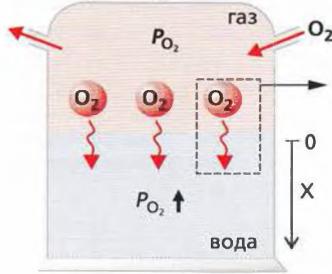
При постоянном k (сравните диэтилмалонамид и этилмочевину на рис. **Г**) величину D по-прежнему определяет в основном радиус молекулы r (уравнение 1.1), но при одном и том же радиусе r k может отличаться на порядки (сравните мочевину и этанол на рис. **Г**) и, таким образом, оказывает решающее влияние на проницаемость мембраны для данного вещества.

А. Диффузия в гомогенной среде

1. Броуновское движение частиц (~T)



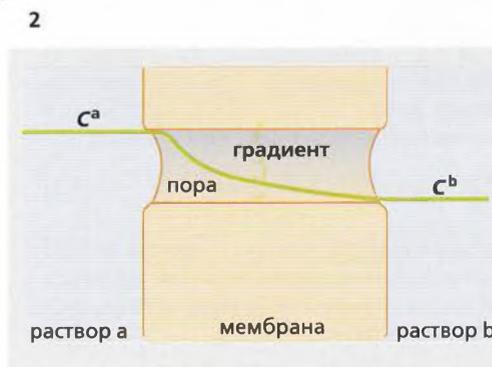
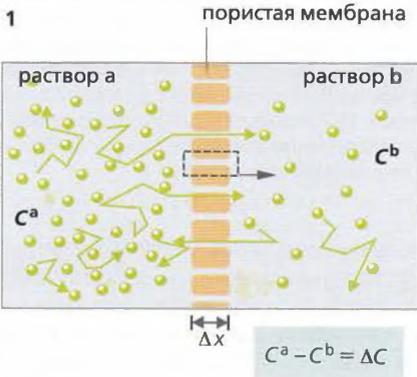
2. Пассивный транспорт



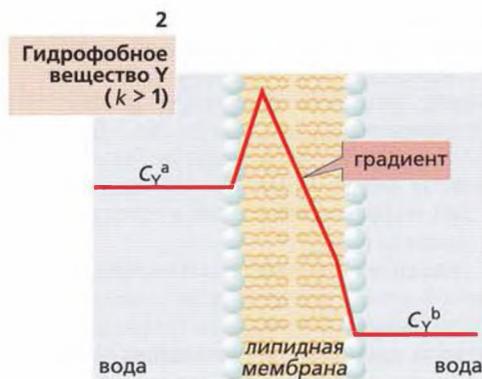
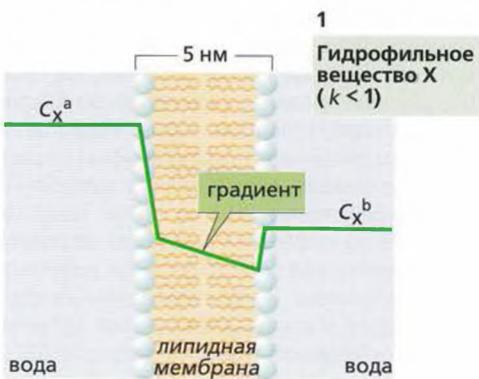
3. Профиль P_{O_2}



Б. Диффузия через пористую мембрану



В. Диффузия через липидную мембрану



$$k = \frac{\text{равновесная концентрация в оливковом масле}}{\text{равновесная концентрация в воде}}$$

(Частично по S.G. Schultz)

Поскольку в организме значения k , D и Δx обычно не могут быть определены, они учитываются в виде *коэффициента проницаемости* P , где

$$P = k \cdot \frac{D}{\Delta x} \text{ [м} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad [1.5]$$

Если скорость диффузии J_{diff} [моль \cdot с $^{-1}$] разделить на площадь поверхности A , то после преобразования уравнения 1.4 получаем

$$\frac{J_{diff}}{A} = P \cdot \Delta C \text{ [моль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad [1.6]$$

Количество диффундировавшего вещества на единицу площади в единицу времени (чистый выход), таким образом, пропорционально ΔC и P (Д, синяя прямая с наклоном P).

При рассмотрении **диффузии газов** ΔC в уравнении 1.4 заменяется на $\alpha \cdot \Delta P$ (коэффициент растворимости, умноженный на разность парциальных давлений; с. 132), а J_{diff} [моль \cdot с $^{-1}$] – на \dot{V}_{diff} [м 3 \cdot с $^{-1}$]. Произведение $k \cdot \alpha \cdot D$ называется диффузной проводимостью, или *коэффициентом диффузии Крога* K [м 2 \cdot с $^{-1}$ \cdot Па $^{-1}$]. Подстановка в уравнение первого закона Фика дает уравнение

$$\frac{\dot{V}_{diff}}{A} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x} \text{ [м} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad [1.7]$$

Поскольку A и Δx альвеолярного газообмена (с. 126) не могут быть определены в живом организме, $k \cdot P / \Delta x$ для кислорода часто выражается как *диффузная емкость легких* D_L для O_2 :

$$\dot{V}_{O_2 diff} = D_L \cdot \Delta P_{O_2} \text{ [м}^3 \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad [1.8]$$

Неионная диффузия происходит, когда недиссоциированные молекулы слабого основания (например, для аммония это NH_3) или кислоты (например, муравьиной $HCOOH$) проходят сквозь мембрану быстрее, чем ионы (**Е**). В этом случае мембрана более проницаема для NH_3 , чем для NH_4^+ (с. 182 и сл.). Поскольку pH среды определяет, будет ли это вещество диссоциировать или нет (величина pK ; с. 390), диффузия слабых кислот и оснований строго зависит от pH.

Предыдущее уравнение было выведено в приближении отсутствия диффузии частиц с электрическим зарядом (**ионов**). В случае ионов следует учитывать **разность электрического потенциала** на клеточной мембране. Разность потенциалов может быть дополнительной движущей силой диффузии (*электродиффузия*). В этом случае положительно заряженные ионы (катионы) будут перемещаться к отрицательно заряженной стороне мембраны, а отрицательно заряженные ионы (анионы) – к поло-

жительно заряженной стороне. Условием для такого транспорта является, конечно, наличие в мембране ионных каналов (с. 38 и сл.), которые делают мембрану проницаемой для ионов. И наоборот, каждый ион, диффундирующий по градиенту концентрации, несет заряд, который создает электрический *потенциал диффузии* (с. 38 и сл.).

Поскольку ионы несут электрический заряд, коэффициент проницаемости для иона x (P_x) можно заменить на **электрическую проводимость** мембраны по этому иону, g_x (с. 38):

$$g_x = \frac{P_x \cdot z_x^2 \cdot F^2 \cdot c^{-1}}{R \cdot T} \cdot \bar{c}_x \text{ [См} \cdot \text{м}^{-2}\text{]}. \quad [1.9]$$

где F – константа Фарадея ($9,65 \cdot 10^4$ А \cdot с \cdot моль $^{-1}$), z_x – заряд иона, \bar{c}_x – активность иона в мембране.

$$\bar{c} = \frac{C_1 - C_2}{\ln C_1 - \ln C_2}, \quad [1.10]$$

индексы 1 и 2 относятся к разным сторонам мембраны. В отличие от P проводимость g зависит от концентрации. Если, например, концентрация K^+ вне клетки возрастает с 4 до 8 ммоль/кг H_2O (концентрация в цитоплазме остается постоянной, 160 ммоль/кг H_2O), то возрастет ионная активность (\bar{c}), а электрическая проводимость мембраны по этому иону (g) увеличится на 20%.

Поскольку большинство биологически активных веществ настолько полярны или гидрофильны (*малые k*), простая диффузия этих веществ через мембрану происходила бы очень медленно. Кроме ионных каналов существуют другие транспортные белки, называемые **переносчиками**, или **транспортерами**. Переносчики связываются с нужной молекулой (например, глюкозой) на одной стороне мембраны и высвобождают ее на другой стороне (что сопровождается изменениями конформации молекулы) (**Ж**). Как и при простой диффузии, для такого опосредованного переносчиком транспорта (пассивного транспорта) необходим градиент концентрации. Примером пассивного транспорта может служить транспорт глюкозы, опосредованный «облегченными» транспортерами GLUT (с. 164). Такой тип «облегченной диффузии» подвержен *насыщению* (с выходом на плато) и *доступен* для веществ со сходной структурой, которые *конкуrentно ингибируют* друг друга. В остальном переносчики как активного, так и пассивного транспорта похожи (с. 32).

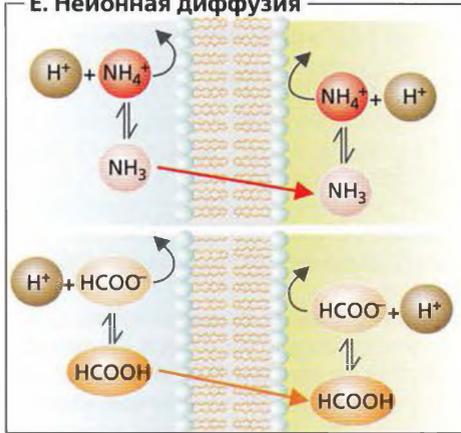
Г. Проницаемость липидных мембран



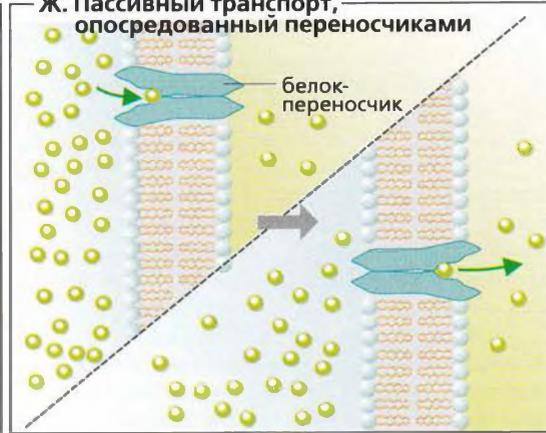
Д. Облегченная диффузия



Е. Неионная диффузия



Ж. Пассивный транспорт, опосредованный переносчиками



Осмоз, фильтрация и конвекция

Водный, или объемный, поток (J_V) через мембрану или клеточный слой в живом организме обусловлен осмосом (диффузией воды) или *фильтрацией*. Если клеточная мембрана водопроницаема, то разница осмотического и гидростатического давления ($\Delta\pi$ или ΔP) по обе стороны мембраны может создавать потоки через нее.

Осмотический поток пропорционален произведению гидравлической проводимости (K_f) на разность осмотического давления ($\Delta\pi$) (**A**):

$$J_V = K_f \cdot \Delta\pi. \quad (1.11)$$

Разность осмотического давления ($\Delta\pi$) может быть вычислена по *закону Ван-Гоффа*, модифицированному Ставерманом:

$$\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{osm}. \quad (1.12)$$

где σ – коэффициент отталкивания частиц (см. ниже), R – универсальная газовая постоянная (с. 26), T – абсолютная температура, а ΔC_{osm} [σ моль \cdot (кг H_2O) $^{-1}$] – разность между наименьшей и наибольшей концентрацией частиц ($C_{osm}^a - C_{osm}^b$) (**A**). Поскольку *движущая сила осмоса* ΔC_{osm} является отрицательной величиной, J_V – также отрицательная величина (уравнение 1.11). Вода, таким образом, течет против градиента концентрации растворенного вещества. Другими словами, более высокая концентрация C_{osm}^b «оттягивает» воду. Если говорить о *концентрации воды* при осмосе (рис. **A**) $C_{H_2O}^a$, она больше, чем $C_{H_2O}^b$. И тогда разность $C_{H_2O}^a - C_{H_2O}^b$ создает *движущую силу диффузии H_2O* (**A**). Осмос невозможен до тех пор, пока коэффициент отталкивания частиц превышает 0 ($\sigma > 0$), т. е. пока мембрана более проницаема для воды, чем для растворенного вещества.

Аквапорины (AQP) – это *каналы*, которые осуществляют *транспорт воды* во многих клеточных мембранах. Главная клетка в собирательной трубчатке почки имеет около 10^7 водных каналов, содержащих AQP2 (регуляторные аквапорины) со стороны просвета мембраны, а также AQP3 и AQP4 (конститутивные) в базолатеральной мембране. Проницаемость для воды эпителия почечной собирательной трубочки (**A**, справа) контролируется с помощью *встраивания и удаления аквапорина AQP2*, который хранится в мембране внутриклеточных везикул. В присутствии антидиуретического гормона АДГ (V_2 -рецепторы, цАМФ; с. 282) водные каналы встраиваются в мембрану со стороны просвета в течение нескольких минут, таким образом увеличивая проницаемость мембраны для воды примерно до $1,5 \cdot 10^{-17}$ л \cdot с $^{-1}$ на один канал.

При **фильтрации** (**B**)

$$J_V = K_f \cdot (\Delta P - \Delta\pi) = K_f \cdot P_{eff}. \quad (1.13)$$

Фильтрация происходит преимущественно через *стенки капилляров*, которые пропускают небольшие ионы и молекулы ($\sigma = 0$; см. ниже), но не пропускают белки плазмы крови (**B**, молекула X). Различия в концентрации создает разность осмотического давления $\Delta\pi$, действующую противоположно ΔP . Таким образом, фильтрация может происходить, только если $\Delta P > \Delta\pi$ (**B**, с. 158, 216).

Пропуск растворителя происходит только вместе с растворенными частицами, которые несет поток воды при осмосе или фильтрации. Для растворенного вещества X количество пропускаемого растворителя (J_X) зависит в основном от осмотического потока (J_V) и *средней активности растворенного вещества* \bar{a}_X (с. 388) на участке проницаемости, а также от степени отталкивания частиц от мембраны, что описывается **коэффициентом отталкивания** (σ). Количество пропускаемого растворителя для растворенного вещества X (J_X) определяется по уравнению

$$J_X = J_V \cdot (1 - \sigma) \cdot \bar{a}_X \text{ [моль} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad (1.14)$$

Более крупные молекулы, например белки, отталкиваются полностью, и $\sigma = 1$ (**B**, молекула X). Отталкивание небольших молекул ниже, и $\sigma < 1$. Например, для мочевины, проходящей через стенку проксимального канальца, $\sigma = 0,68$. Величина $(1 - \sigma)$ называется *коэффициентом просеивания* (с. 160).

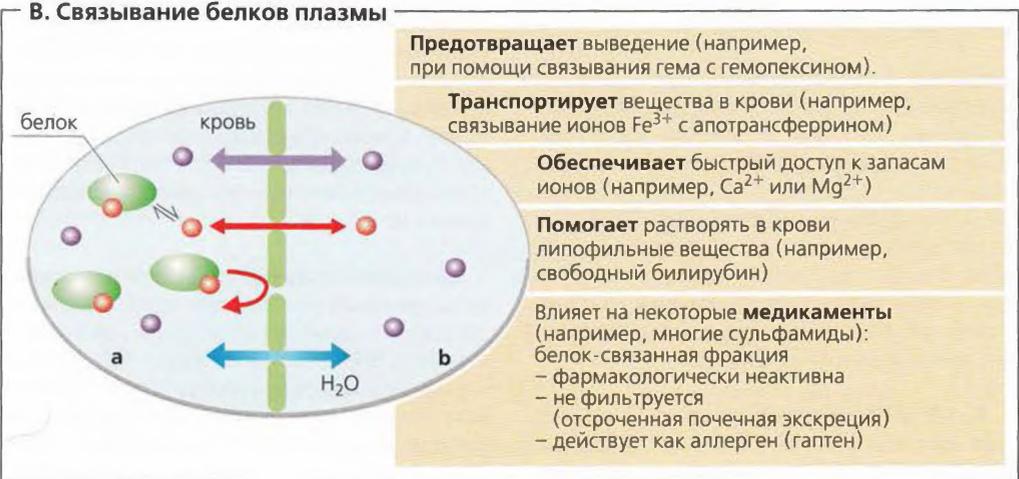
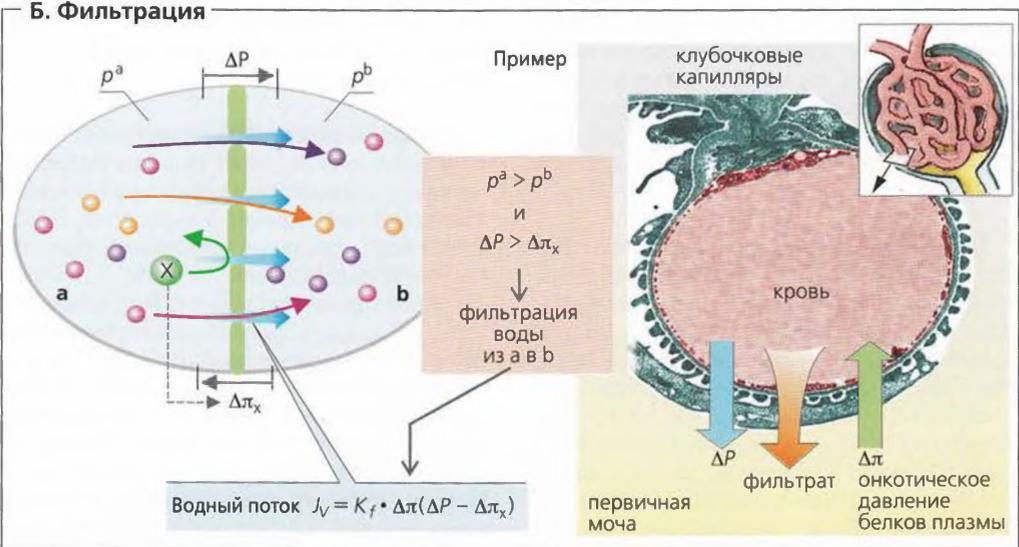
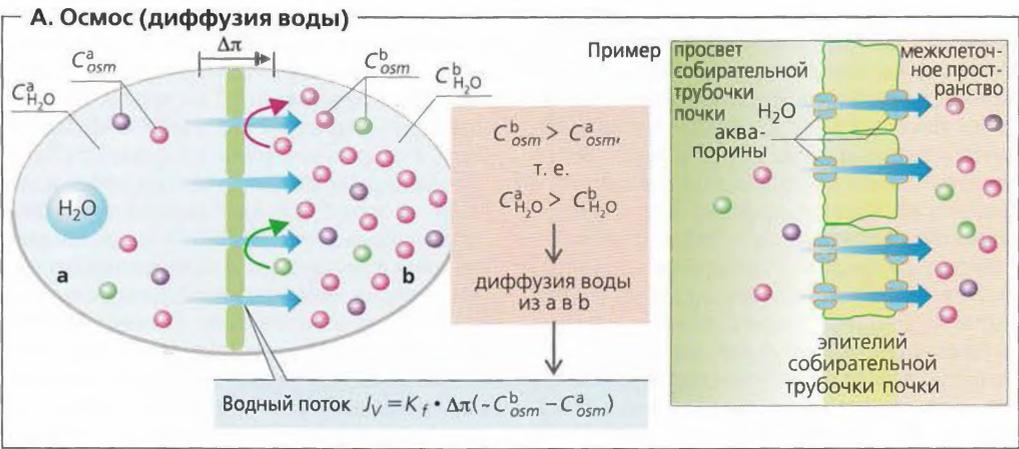
Связывание с белками плазмы – процесс присоединения низкомолекулярных веществ к белкам (**B**). Оно препятствует свободному проникновению этих веществ через эндотелий или почечные клубочки (с. 160 и сл.). При эффективной фильтрации в почечных клубочках 20% свободно фильтруемого вещества выводятся. Однако, если 9/10 этого количества вещества связано с белками плазмы, то только 2% будет отфильтровано в ходе каждого почечного цикла.

Конвекция осуществляет транспорт растворенных веществ на *большие дистанции*, например, при циркуляции в мочевыделительной системе. Растворенное вещество при этом движется в потоке, как деревянная щепка в реке. Количество растворенного вещества, транспортируемого в единицу времени (J_{conv}), есть произведение объемного потока J_V [$m^3 \cdot c^{-1}$] на концентрацию растворенного вещества C [моль \cdot м $^{-3}$]:

$$J_{conv} = J_V \cdot C \text{ [моль} \cdot \text{с}^{-1}\text{]}. \quad (1.15)$$

Перемещение газов в дыхательном тракте, перенос тепловой энергии кровью и их высвобождение с нагретым воздухом также происходят путем конвекции (с. 230).

Отеки, сахарный и несахарный диабет, нарушение электролитного баланса, растворы для инфузий



Активный транспорт

Активный транспорт происходит во многих частях организма, при этом растворенные вещества транспортируются против градиента концентрации (*восходящий транспорт*) и/или для ионов — против электрического потенциала (с. 28). В целом активный транспорт происходит против *электрохимического градиента* растворенного вещества. Поскольку механизмы пассивного транспорта представляют собой транспорт по градиенту (*нисходящий транспорт*) (с. 26 и сл.), они не подходят для данной задачи. Активный транспорт требует **расхода энергии**. Большая часть химической энергии, получаемой с пищей, используется для активного транспорта, как только эта энергия становится доступной в форме АТФ (с. 47). Энергия, полученная в результате гидролиза АТФ, используется для транспорта многочисленных ионов, полезных продуктов и отходов обмена веществ. В соответствии с законами термодинамики энергия, расходуемая в этих реакциях, поддерживает *порядок* в клетках и органеллах, что является условием для выживания и нормальной работы клеток, а следовательно, и всего организма (с. 44 и сл.).

При **первичном активном транспорте** энергия гидролиза АТФ направляется через ионные насосы прямо для ионного транспорта. Эти ионные насосы называются **АТФазами**. Они устанавливают электрохимический градиент довольно медленно, например, скорость «работы» $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы примерно $1 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ мембранной поверхности. Градиент может быть использован для образования *быстрых (пассивных) ионных токов* в противоположном направлении после увеличения проницаемости ионных каналов (с. 38 и сл.). Например, при потенциале действия ионы Na^+ могут поступать в нервную клетку со скоростью до $1000 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$.

АТФазы повсеместно присутствуют в клеточных мембранах ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы), в эндоплазматическом ретикулуме и плазматической мембране (Ca^{2+} -АТФаза), в собирательных трубчатках почек, железистом эпителии желудка ($\text{H}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы) и в лизосомах (H^+ -АТФазы). Они транспортируют Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и H^+ соответственно по первичному активному механизму. Все АТФазы, кроме H^+ -АТФазы, состоят из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц (АТФазы Р-типа). α -Субъединица фосфорилируется и формирует ионный транспортный канал (**A**).

$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФаза отвечает за сохранение *гомеостаза внутриклеточного Na^+ и K^+* и, таким образом, за поддержание *клеточного мембранного потенциала*.

Нарушения нервной и мышечной возбудимости, кислородная недостаточность и ее последствия, сердечные гликозиды

Во время каждого транспортного цикла (**A1**, **A2**) 3 иона Na^+ выкачиваются и 2 иона K^+ закачиваются в клетку, при этом на фосфорилирование белка-переносчика затрачивается 1 молекула АТФ (**A26**). Фосфорилирование сначала меняет конформацию белка, а вслед за этим влияет на аффинность Na^+ и K^+ -связывающих центров. Конформационное изменение — в этом суть ионного транспорта, так как в ходе конформационных изменений центры связывания ионов перемещаются на противоположную сторону мембраны (**A26-r**). Дефосфорилирование возвращает насос в его начальное состояние (**A2d-e**). Активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насоса возрастает, когда возрастает концентрация Na^+ в цитозоле, например, вследствие увеличения притока Na^+ извне, или когда возрастает внеклеточная концентрация K^+ . Таким образом, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -активируемая АТФаза — это более полное название натрий-калиевого насоса. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФаза ингибируется *убаином* и *сердечными гликозидами*.

Вторичный активный транспорт имеет место, когда восходящий транспорт вещества (например, глюкозы) с помощью белка-переносчика (например, переносчика глюкозида натрия второго типа, SGLT2) совмещается с пассивным (нисходящим) транспортом иона (в данном примере, Na^+ ; **B1**). В этом случае электрохимический градиент Na^+ , созданный $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазой на другой стороне клеточной мембраны (**A**), обеспечивает движущую силу, необходимую для вторичного активного поглощения глюкозы клеткой. Совместный транспорт через мембрану двух компонентов называется **котранспортом**, он осуществляется в форме симпорта или антипорта. **Симпорт** происходит, когда два вещества (вещество и движущий ион) транспортируются через мембрану в одном и том же направлении (**B1-3**). **Антипорт** — когда они транспортируются в противоположных направлениях. Например, электрохимический градиент Na^+ стимулирует транспорт H^+ в противоположном направлении за счет вторичного активного транспорта (**B4**). В результате возникающий градиент H^+ может быть использован далее для *третичного активного симпорта* таких молекул, как пептиды (**B5**) или ионы Fe (с. 96).

Электронейтральный транспорт происходит, когда суммарный электрический заряд в результате транспорта не изменяется, например при $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -антипорте (**B4**) и $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ -симпорте (**B2**). Небольшое разделение заряда происходит при **электрогенном (реогенном) транспорте**, например при $\text{Na}^+ - \text{глюкоза}^{0-}$ (**B1**), $\text{Na}^+ - \text{аминокислота}^{0-}$ (**B3**), $2\text{Na}^+ - \text{аминокислота}^-$, $\text{H}^+ - \text{пептид}^{0-}$ -симпорте (**B5**).

А. Na^+ , K^+ -АТФаза

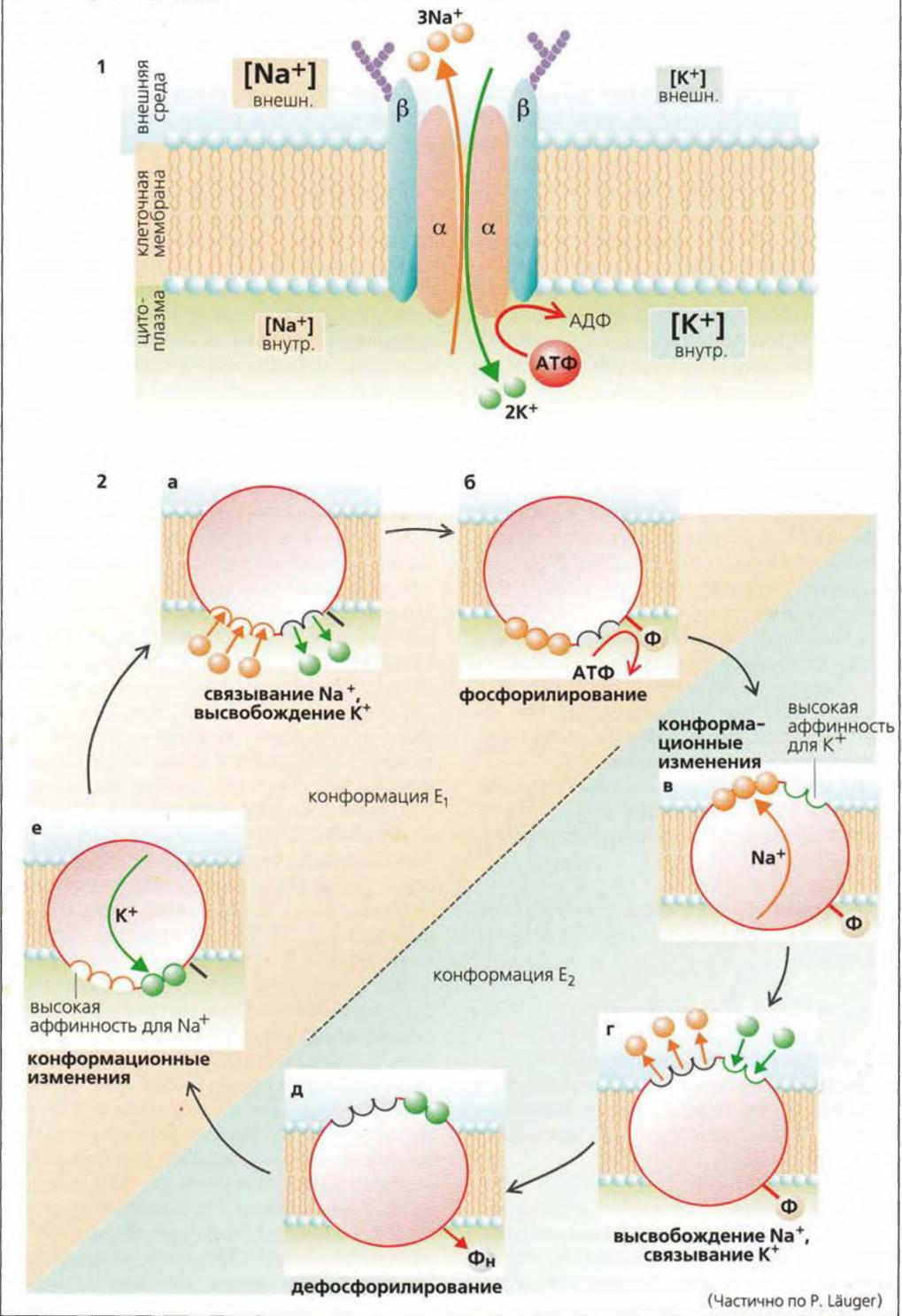


Рисунок 1.13. Активный транспорт I

Химический градиент Na^+ является единственной движущей силой **электронейтрального транспорта** (например, Na^+/H^+ -антипорта), тогда как отрицательный мембранный потенциал (с. 38 и сл.) обеспечивает дополнительную движущую силу для реогенного котранспорта в клетку. Когда вторичный активный транспорт (например, глюкозы) сопряжен со входом в клетку не одного, а двух ионов Na^+ (например, SGLT1 симпортер), движущая сила удваивается. Но помощь АТФазы требуется, если необходимо для «восходящего» транспорта соотношение концентраций в несколько десятков раз больше, например 10^6 в случае ионов H^+ на мембране пристеночных клеток желудка. АТФ-зависимый транспорт может быть электрогенным или электронейтральным, например при участии Na^+/K^+ -АТФазы ($3\text{Na}^+/2\text{K}^+$; с. 52) или H^+/K^+ -АТФазы ($1\text{H}^+/1\text{K}^+$) соответственно.

Характеристики активного транспорта:

- он может насыщаться, т. е. имеет лимитированную **максимальную емкость** (J_{max});
- он более или менее **специфичен**, т. е. молекула-переносчик будет транспортировать только некоторые химически сходные вещества, которые ингибируют транспорт друг друга (конкуренентное ингибирование);
- при фиксированной концентрации транспортируются различные количества похожих веществ, т. е. каждое из них имеет разную **аффинность** ($\sim 1/K_M$, см. ниже) к транспортной системе;
- активный транспорт ингибируется, если нарушается **снабжение клетки энергией**.

Все эти характеристики, за исключением последней, применимы к пассивным переносчикам, т. е. к облегченной (опосредованной унипортером) диффузии (с. 28).

Скорость насыщаемого транспорта (J_{sat}) обычно определяется в соответствии с уравнением Михаэлиса–Ментен:

$$J_{\text{sat}} = J_{\text{max}} \cdot \frac{C}{K_M + C} \quad [\text{моль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}], \quad [1.16]$$

где C – концентрация исследуемого вещества, J_{max} – максимальная скорость транспорта этого вещества, а K_M (константа Михаэлиса) равна концентрации этого вещества, которая соответствует в два раза меньшей величине J_{max} (с. 395).

Экзо- и эндоцитоз – это абсолютно другие виды активного транспорта, включающие формирование мембранно-связанных везикул с диаметром 50–400 нм. **Везикулы** или отщепляются от плазматической мембраны (**экзоцитоз**), или включаются в нее при помощи

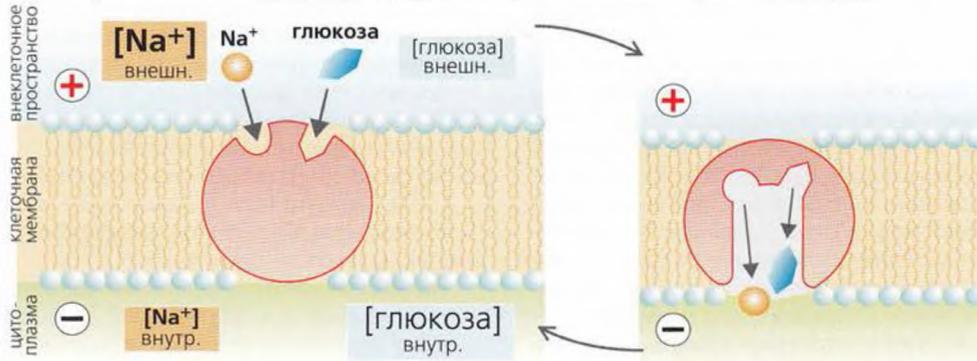
впячивания (**эндоцитоз**), что сопровождается расходом АТФ. При этих процессах поглощение и высвобождение клеткой макромолекул, например белков, липопротеинов, полинуклеотидов и полисахаридов, происходит с помощью специфических механизмов, похожих на те, которые участвуют во внутриклеточном транспорте (с. 18 и сл.).

Эндоцитоз (с. 19) можно разделить на несколько типов – пиноцитоз, рецептор-опосредованный эндоцитоз и фагоцитоз. **Пиноцитоз** – это постоянное неспецифическое поглощение внеклеточной жидкости и молекул, растворенных в ней, сравнительно небольшими везикулами. **Рецептор-зависимый эндоцитоз (В)** включает селективное поглощение специфических макромолекул с помощью рецепторов. Процесс обычно начинается у маленьких углублений (**ямок**) на поверхности плазматической мембраны. Так как внутренность ямок часто плотно покрыта белком **клатрином**, они называются **окаймленные ямки**. Участвующие в процессе **рецепторы** являются интегральными мембранными белками, такими как белки-рецепторы для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; например, в гепатоцитах) или связанный с внутренним фактором кобаламина (например, в эпителии подвздошной кишки). Тысячи рецепторов как одного, так и разных типов, могут сосредотачиваться у окаймленных ямок (**В**), что приводит к значительному увеличению результативности поглощения лигандов. Эндоцитозные везикулы изначально покрыты клатрином, позднее он высвобождается. Затем везикулы преобразуются в **ранние эндосомы**, и большинство ассоциированных рецепторов возвращается обратно к клеточной мембране (**В** и с. 19). Поглощенный везикулой лиганд или высвобождается на другой стороне мембраны (**транзитоз**, см. ниже), или расщепляется **лизосомами (В** и с. 19). **Фагоцитоз** – это эндоцитоз фагоцитами (с. 100 и сл.) макрочастиц, таких как микроорганизмы и обломки клеток, и соединение их с лизосомами. Низкомолекулярные продукты расщепления – аминокислоты, сахара и нуклеотиды – транспортируются из лизосом в цитозоль, где могут быть использованы для клеточного метаболизма или секретироваться во внеклеточную жидкость. Когда некоторые гормоны, например **инсулин** (с. 290), связываются с рецепторами на поверхности клетки-мишени, гормон-рецепторные комплексы тоже могут встраиваться в окаймленные ямки, эндоцитироваться (**поглощаться**) и расщепляться лизосомами. Это уменьшает плотность рецепторов, доступных для связывания с гормонами, на поверхности мембран. Другими словами, повышение притока гормонов регулирует (снижает) плотность рецепторов.

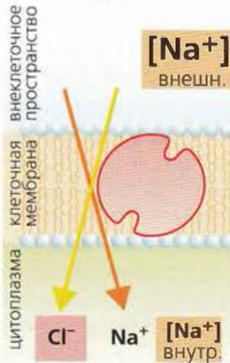
Взаимодействие между лекарственными препаратами, синдром недостаточности всасывания, глюкозурия, терапия электролитами

Б. Вторичный и третичный активный транспорт

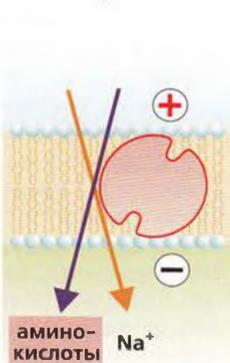
1. Электрохимический градиент Na^+ запускает вторичный активный транспорт глюкозы



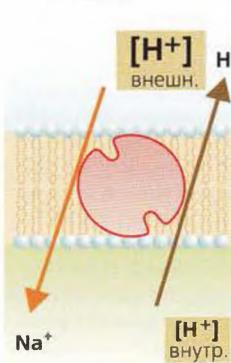
2. Электронейтральный симпорт



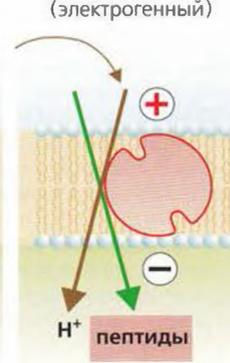
3. Электрогенный симпорт



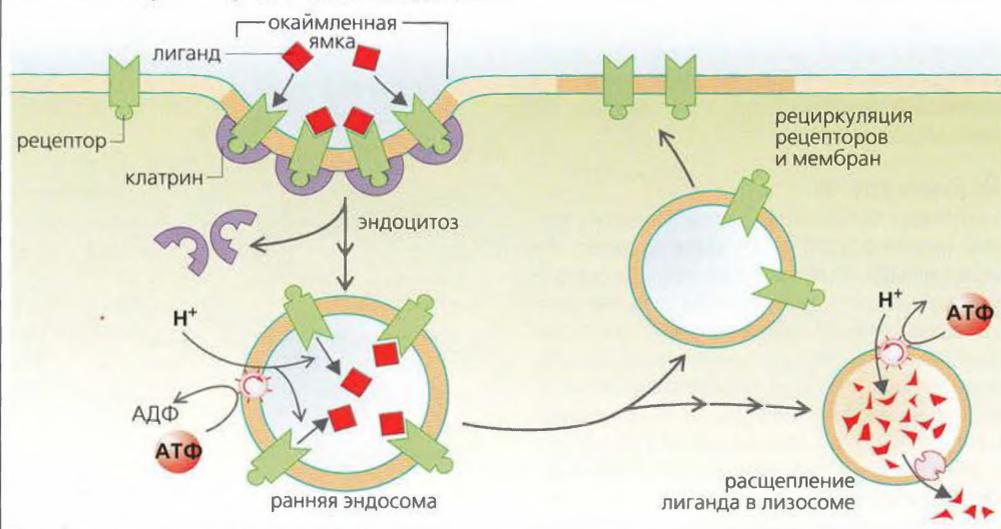
4. Электронейтральный антипорт



5. Третичный активный симпорт (электрогенный)



В. Рецептор-опосредованный эндоцитоз



Экзоцитоз (с. 19) — способ селективного экспорта макромолекул (например, ферментов поджелудочной железы; с. 254 и сл.) и высвобождения многих гормонов (например, гормонов задней доли гипофиза; с. 288) или нейромедиаторов (с. 56 и сл.). Эти вещества хранятся уже в готовом виде «упакованными» в *секреторные везикулы*, покрытые клатрином, и ждут специального сигнала (например, увеличения концентрации Ca^{2+} в цитозоле) для высвобождения. «Упаковочный материал» (мембраны везикул) позднее вновь эндцитируется и *рециркулируется*. Слияние мембран при экзоцитозе, кроме того, помогает встраиванию связанных с везикулами белков в плазматическую мембрану (с. 19, рис. E). Жидкое содержимое везикулы затем автоматически опорожняется в ходе процесса, называемого **конститутивным экзоцитозом** (Г).

При конститутивном экзоцитозе белковый комплекс *коатомер* (протомер окаймленной ямки) исполняет функцию клатрина (см. выше). Внутри мембраны комплекса Гольджи, GNRP (белок, высвобождающий гуаниновый нуклеотид) фосфорилирует ГДФ фактора рибозилирования АДФ (ARF) до ГТФ (Г1), что приводит к отсоединению везикул от *транс*-Гольджи сети. Комплексы ARF-ГТФ затем заякориваются на мембране и связываются с коатомером (Г2), образуя **везикулы, окаймленные коатомером** (Г3). Мембраны везикул содержат v-SNARE — везикулярные белковые рецепторы, ассоциированные с синаптосомой, которые распознают t-SNARE (SNARE-мишени) в мембранах-мишенях (в плазматической мембране в данном случае). Это приводит к высвобождению ARF-ГТФ, диссоциации ARF-ГДФ и молекул коатомера и, в итоге, к слиянию мембран и экзоцитозу (Г4, Г5) во внеклеточное пространство.

Трансцитоз — это поглощение макромолекул (таких, как белки и гормоны) путем эндоцитоза на одной стороне клетки и высвобождение на противоположной стороне. Это необходимо для *межклеточного транспорта макромолекул* через клеточные слои, например через эндотелий.

Миграция клеток

Теоретически большинство клеток организма способны перемещаться с одного места на другое, или *мигрировать* (Д), но только немногие клетки это действительно делают. *Сперматозоиды*, вероятно, являются единственными клетками, имеющими специальный механизм для движения вперед. За счет волнообразных движений жгутика сперматозоиды могут перемещаться со скоростью до 2000 мкм/мин. Другие клетки также могут мигрировать, но с гораздо меньшей скоростью. *Фибробласты*, например, двигаются со скоростью примерно 1,2 мкм/мин. Если происходит повреждение тканей, фибробласты

мигрируют к ране и участвуют в формировании рубца. Кроме того, миграция клеток играет роль в *эмбриональном развитии*. Привлеченные путем хемотаксиса, *нейтрофильные гранулоциты* и *макрофаги* могут мигрировать даже сквозь стенки сосудов, чтобы атаковать вторгшиеся бактерии (с. 100 и сл.). Клетки некоторых опухолей тоже могут мигрировать, или метастазировать, в различные ткани тела, тем самым распространяя свое вредное воздействие.

Клетки мигрируют путем «наползания» на устойчивую поверхность (Д1). Во время клеточной миграции происходят следующие процессы:

- *задний конец клетки*. (а) деполимеризация актина и тубулина в цитоскелете; (б) эндоцитоз частей клеточной мембраны, которые затем продвигаются к передней части клетки; (в) высвобождение ионов и жидкостей из клетки;
- *передний конец клетки (ламеллоподии)*: (а) полимеризация актиновых мономеров достигается с помощью профилина (Д2). Мономеры продвигаются вперед с помощью миозина I плазматической мембраны (используя энергию АТФ); (б) вторичное включение везикул в клеточную мембрану; (в) поглощение ионов и жидкостей из внешней среды.

Части клеточной мембраны, участвующие в движении, продвигаются от фронтальной части клетки назад, подобно гусенице трактора. Поскольку клеточная мембрана прикреплена к стабильной поверхности (преимущественно к фибронектину внеклеточного матрикса, в случае фибробластов), клетка продвигается вперед относительно поверхности. Это достигается с помощью специальных рецепторов, таких как рецепторы фибронектина фибробластов.

Г. Конститутивный экзоцитоз

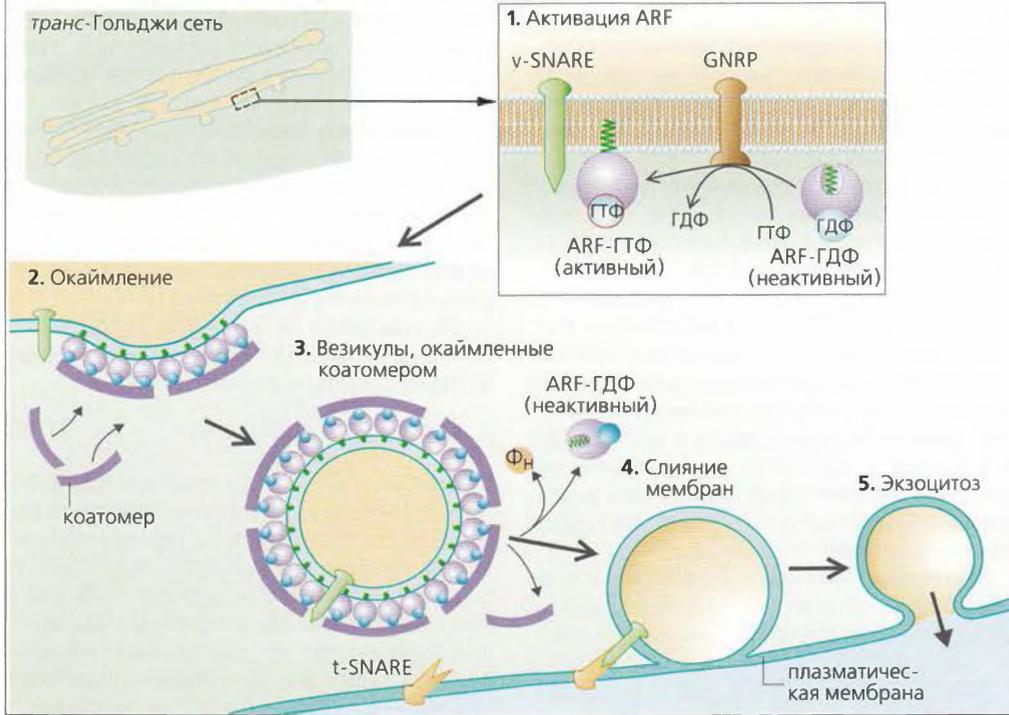
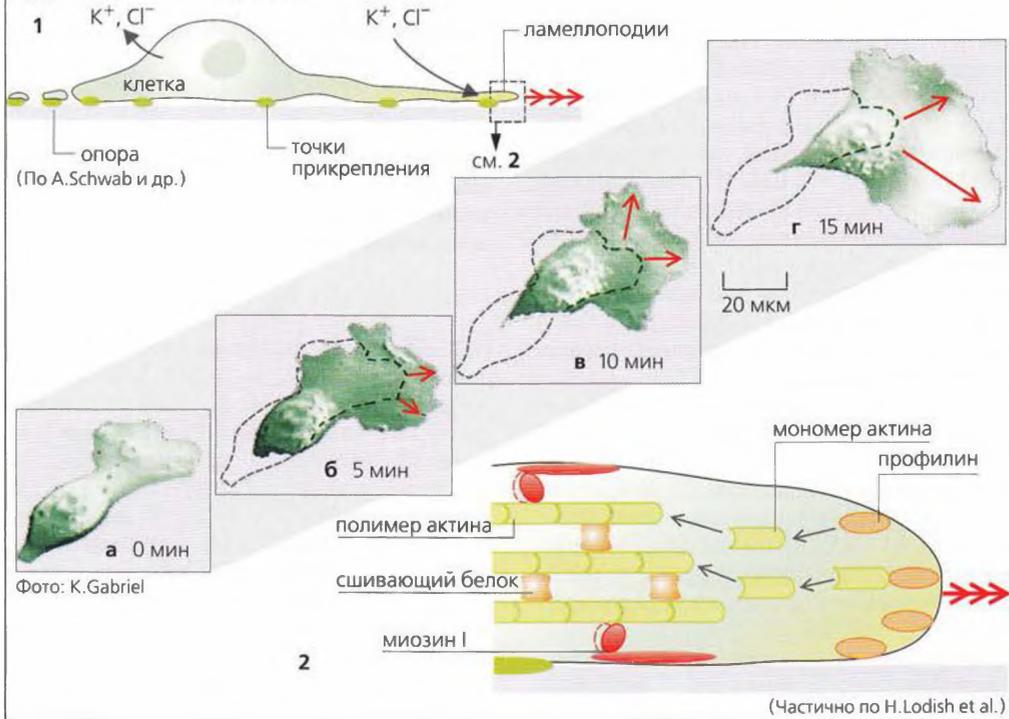


Рисунок 1.15. Миграция клеток

Д. Клеточная миграция



Мембранный потенциал и ионные каналы

Электрическая разность потенциалов возникает вследствие *суммарного перемещения зарядов во время ионного транспорта*. **Диффузионный потенциал** образуется, когда ионы (например, K^+) диффундируют (по направлению химического градиента; с. 26 и сл.) из клетки, делая внутриклеточную среду отрицательно заряженной по отношению к внешней среде. Возрастающий диффузионный потенциал затем проводит ионы назад в клетку (потенциал-зависимый ионный транспорт; с. 28). Диффузия K^+ наружу из клетки продолжается до достижения равновесия. При равновесии эти две силы становятся эквивалентными и противоположно направленными. Другими словами, их сумма, или **электрохимический градиент** (и, таким образом, электрохимический потенциал), равна нулю, и при определенном потенциале (*равновесный потенциал*) дальнейшее суммарное передвижение ионов отсутствует (*равновесная концентрация*).

Равновесный потенциал (E_X) для любого иона X, распределенного внутри (i) и вне клетки (o), может быть вычислен с помощью уравнения Нернста:

$$E_X = \frac{R \cdot T}{F \cdot z_X} \cdot \ln \frac{[X]_o}{[X]_i} \text{ [В]}, \quad [1.17]$$

где R – универсальная газовая постоянная (= $8,314 \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$), T – абсолютная температура (для организма 310 К), F – константа Фарадея ($F = 9,65 \cdot 10^4 \text{ А} \cdot \text{с} \cdot \text{моль}^{-1}$), z – валентность данного иона (+1 для K^+ , +2 для Ca^{2+} , -1 для Cl^- и т. д.), \ln – натуральный логарифм и $[X]$ – эффективная концентрация, или активность иона X (с. 388). $R \cdot T/F = 0,0267 \text{ В}^{-1}$ при нормальной температуре тела (310 К). Иногда перед тем, как вычислить равновесный потенциал, полезно преобразовать $\ln([X]_o/[X]_i)$ в $-\ln([X]_i/[X]_o)$, и перейти от вольтов (В) к милливольтам (мВ) и от натурального логарифма (\ln) к десятичному (\lg) (с. 392). После подстановки в уравнение 1.17 **уравнение Нернста** преобразуется:

$$E_X = -61 \cdot \frac{1}{z_X} \cdot \lg \frac{[X]_i}{[X]_o} \text{ [мВ]}. \quad [1.18]$$

Пусть нас интересует ион X – ион K^+ , $[K^+]_i = 140$, $[K^+]_o = 4,5 \text{ ммоль/кг H}_2\text{O}$, то равновесный потенциал $E_K = -61 \cdot \lg 31 \text{ мВ}$ или -91 мВ . Если клеточная мембрана проницаема только для K^+ , то **мембранный потенциал** (E_m) в конце концов достигнет -91 мВ и $E_m = E_K$ (A1).

При равновесном потенциале по иону X химический градиент будет проводить так же много ионов вида X в одном направлении, как и электрический

потенциал в противоположном направлении. **Электрохимический потенциал** ($E_m - E_X$), или так называемая электрохимическая движущая сила, будет равен 0, и сумма ионного притока и оттока, или **суммарный ток** (I_X), будет также равен 0.

Проводимость мембраны (g_X) – переменная, зависящая от концентрации, обычно используется для описания проницаемости клеточной мембраны для данного иона вместо коэффициента проницаемости P (см. уравнение 1.5 на с. 28). Поскольку g_X относится к участку мембранной поверхности, эта величина измеряется в сименсах на м^2 ($\text{См} = 1/\text{Ом}$) (с. 28, уравнение 1.9). **Закон Ома** определяет общий ионный ток (I_X) [$\text{А} \cdot \text{м}^{-2}$] на единицу площади мембраны следующим образом:

$$I_X = g_X \cdot (E_m - E_X) \text{ [А} \cdot \text{м}^{-2}\text{]}. \quad [1.19]$$

Следовательно, $I_X > 0$, если преобладающий мембранный потенциал E_m не равен равновесному потенциалу, E_X . Это происходит после сильной кратковременной активации $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-АТФазы}$ (электрогенной; с. 32) – гиперполяризации мембраны (A2) или в результате деполяризации, когда клеточная мембрана проводит более чем один вид ионов, например и K^+ , и Cl^- , и Na^+ (A3). Если мембрана проницаема для различных видов ионов, **общая проводимость** мембраны (g_m) равна сумме всех параллельных проводимостей ($g_1 + g_2 + g_3 + \dots$). **Фракционная проводимость** для одного типа ионов X (f_X) может быть определена как

$$f_X = g_X/g_m \quad [1.20]$$

Мембранный потенциал, E_m , может быть определен, если известны фракционные проводимости и равновесные потенциалы ионов (см. уравнение 1.18). Если нас интересуют ионы K^+ , Cl^- и Na^+ , то

$$E_m = (E_K \cdot f_K) + (E_{\text{Na}} \cdot f_{\text{Na}}) + (E_{\text{Cl}} \cdot f_{\text{Cl}}). \quad [1.21]$$

Реальные величины для нервных клеток в покое следующие: $f_K = 0,90$, $f_{\text{Na}} = 0,03$, $f_{\text{Cl}} = 0,07$; $E_K = -90 \text{ мВ}$; $E_{\text{Na}} = +70 \text{ мВ}$; $E_{\text{Cl}} = -83 \text{ мВ}$. Если ввести эти значения в уравнение 1.21, мы получим $E_m = -85 \text{ мВ}$. Таким образом, движущая сила (электрохимический потенциал = $E_m - E_X$) равна +5 мВ для K^+ , -145 мВ для Na^+ и -2 мВ для Cl^- . Движущая сила для входа K^+ , таким образом, низкая, хотя величина f_K высокая. Несмотря на большую движущую силу для Na^+ , приток Na^+ в клетку слабый, поскольку для покоящейся клетки величины g_{Na} и f_{Na} малы. Тем не менее токи натрия I_{Na} могут сильно возрастать, когда большое количество Na^+ -каналов открывается во время потенциала действия (с. 52).

Нарушения нервной и мышечной возбудимости, местная анестезия, нарушение электролитного баланса

А. Электрохимический потенциал ($E_m - E_K$) и ионные токи

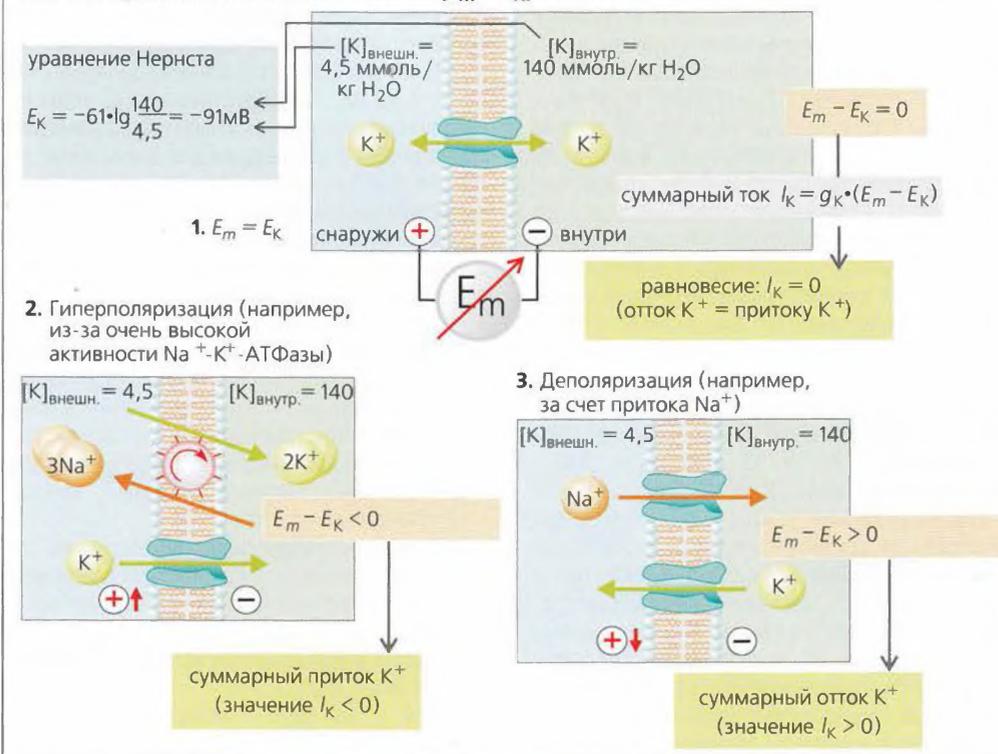
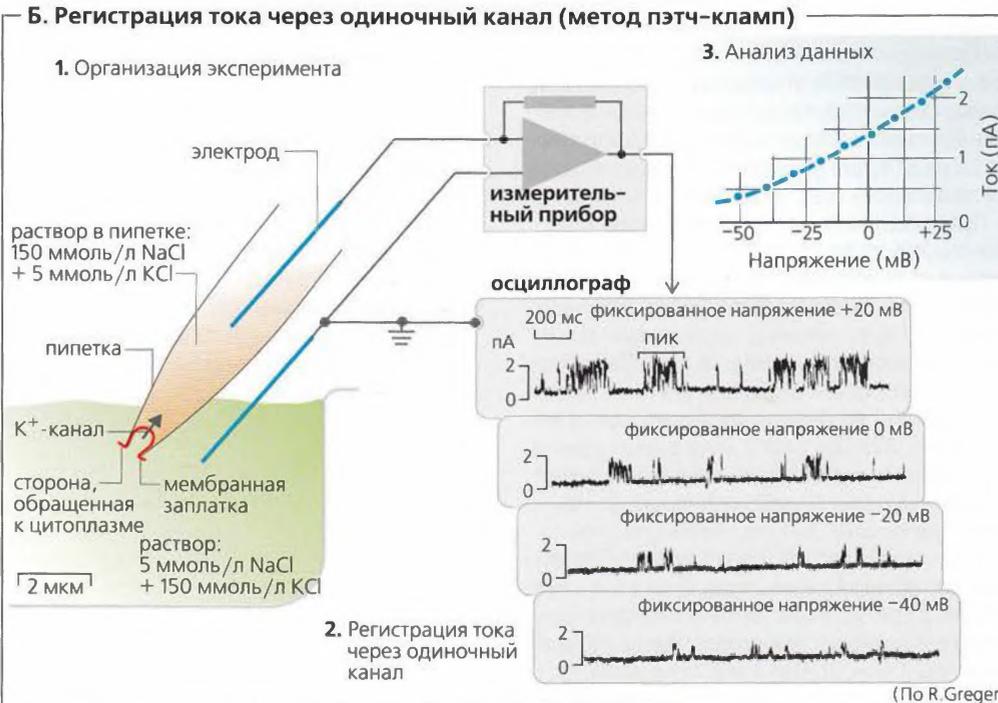


Рисунок 1.16. Электрические потенциалы

Б. Регистрация тока через одиночный канал (метод пэтч-кламп)



(По R. Greger)

Электродиффузия. Потенциал, формируемый транспортом ионов одного вида, может проводить и другие катионы или анионы через клеточную мембрану (с. 28), делая ее проницаемой для них. Диффузионный потенциал K^+ , например, приводит к притоку Cl^- , и это продолжается до тех пор, пока не будет достигнуто равенство $E_{Cl} = E_m$. В соответствии с уравнением [1.18], это означает, что концентрация иона Cl^- в цитоплазме уменьшается до 1/25 его внеклеточной концентрации (*пассивное распределение* Cl^- между цитоплазмой и внеклеточной жидкостью). В примере, приведенном выше, электрохимический потенциал Cl^- , выводящий Cl^- из клетки, равен разности $E_m - E_{Cl} = -2$ мВ. Это означает, что концентрация Cl^- в цитоплазме выше, чем при пассивном распределении Cl^- ($E_m = E_{Cl}$). Таким образом, ионы Cl^- должны активно поглощаться клеткой, например, путем Na^+Cl^- -симпорта (с. 35Б) — *активное распределение* Cl^- .

Для осуществления ионного транспорта мембраны имеют большое количество каналов (пор), специфичных для разных ионов (Ca^{2+} , K^+ , Cl^- , Na^+ и т. д.). Проводимость клеточной мембраны определяется, таким образом, типом и числом ионных каналов, которые на данный момент открыты. Методом *пэтч-кламп* можно непосредственно измерить ионные токи через изолированный ионный канал (Б). Такие измерения показали, что проводимость мембраны не зависит от диаметра поры, но зависит от средней частоты открывания канала. Ионная проницаемость мембраны, таким образом, связана с **вероятностью открывания** данного канала. Ионные каналы открываются частыми «вспышками» (Б2). Несколько десятков тысяч ионов проходят через канал во время каждого его открывания, которое продолжается всего несколько миллисекунд.

При **регистрации методом пэтч-кламп** отверстие стеклянного электрода (0,3–3 мкм в диаметре) размещают на клеточной мембране таким образом, что отверстие покрывает только маленькую часть мембраны (*пэтч*, заплатку), содержащую только один, или малое число, ионных каналов. Сама клетка может оставаться интактной, или мембранная заплатка может быть изъята для изолированных исследований (Б1). При записи измерений от *одиночного канала* мембранный потенциал поддерживают на заданном уровне (*фиксация потенциала*). Измерения представляют (Б3) как зависимость силы тока (I) от потенциала (V). Наклон *кривой* I/V соответствует проводимости ионного канала для этого типа ионов (см. ур. 1.18). *Нулевой потенциал* определяют как потенциал, при котором кривая I/V пересекает ось X ($I = 0$). Вид ионов, создающий ток I , можно определить по потенциалу нулевого тока.

В примере **Б** нулевой потенциал равен -90 мВ. В условиях данного эксперимента измеряют электрохимический потенциал только для K^+ и Na^+ , но не для Cl^- (Б). При этих градиентах $E_K = -90$ мВ; $E_{Na} = +90$ мВ. Поскольку величина E_K равна нулевому потенциалу, канал избирательно проницаем только для K^+ и непроницаем для других ионов, таких как Na^+ . Тип канала можно определить, если добавить в систему специфический блокатор.

Регуляция ионных каналов (В). Вероятность открывания канала регулируется пятью основными факторами:

- **мембранный потенциал**, особенно в Ca^{2+} -, K^+ - и Na^+ -каналах в нервных и мышечных волокнах (В1; с. 52 и 56);
- **внешние лиганды**, которые связываются с каналом (В2). *Примеры:* ацетилхолин постсинаптической мембраны никотиновых синапсов (катионные каналы), глутамат (катионные каналы) и глицин или ГАМК (Cl^- -каналы);
- **внеклеточные мессенджеры (В3)**, такие как:
 - цАМФ (например, в Ca^{2+} -каналах клеток миокарда и в Cl^- -каналах эпителиальных клеток),
 - цГМФ (играет роль в мускаринергических эффектах ацетилхолина и в возбуждении палочек сетчатки),
 - ИТФ (открытие Ca^{2+} -каналов внутриклеточных Ca^{2+} -депо),
 - малые G-белки (Ca^{2+} -каналы клеточной мембраны),
 - тирозинкиназы (Cl^- - и K^+ -каналы во время апоптоза),
 - Ca^{2+} (воздействие, например, на K^+ -каналы и степень активации быстрых Na^+ -каналов; с. 52);
- **внутриклеточные метаболиты (В4)**, такие как АТФ (например, в K^+ -каналах сердца и клеток островков Лангерганса поджелудочной железы) или ионы H^+ (например, в K^+ -каналах почечных эпителиальных клеток);
- **натяжение мембраны (В5)**, прямые или косвенные влияния на Ca^{2+} -каналы волокон гладкой мускулатуры и на нормальные Cl^- - и K^+ -каналы набухающих клеток.

Эпилепсия, миорелаксанты, судороги, яды змей и скорпиона

В. Регуляция ионных каналов

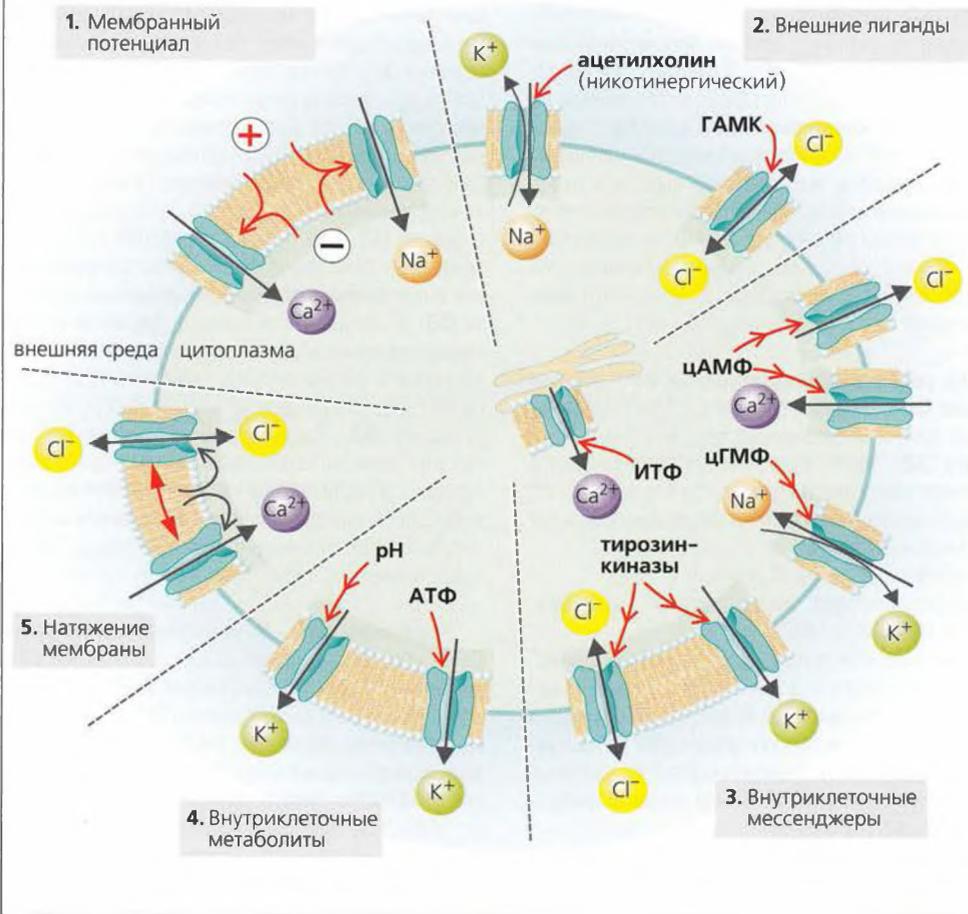


Рисунок 1.17. Электрические потенциалы II

Роль Ca^{2+} в клеточной регуляции

Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме. Внутри клетки $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ составляет от 0,1 до 0,01 мкмоль/л, что в десятки раз ниже, чем его внеклеточная концентрация: $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внешн.}} \approx 1,3$ ммоль/л. Это объясняется тем, что Ca^{2+} постоянно откачивается из цитоплазмы во **внутриклеточные депо Ca^{2+}** (эндоплазматический и саркоплазматический ретикулум (с. 23А), везикулы, митохондрии и ядро) или *транспортируется из клетки*. Оба процесса осуществляются посредством первичного активного транспорта (Ca^{2+} -АТФазы), а в случае удаления из клетки — путем дополнительного вторичного активного транспорта через $\text{Ca}^{2+}/3\text{Na}^{+}$ -антипортеры (А1).

Для увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме Ca^{2+} -каналы проводят Ca^{2+} из внутриклеточных депо и внеклеточного пространства в цитоплазму (А2). Частота открывания Ca^{2+} -каналов в клеточной мембране увеличивается благодаря:

- **деполяризации** клеточной мембраны (нервные и мышечные клетки);
 - **лигандам** (например, G_α -белков; с. 282);
 - **внутриклеточным мессенджерам** (например, ИТФ и цАМФ; с. 282 и сл.);
 - **натяжению или нагреванию** клеточной мембраны.
- Ca^{2+} -каналы эндоплазматического и саркоплазматического ретикулума более часто открываются в ответ на такие сигналы, как увеличение концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ (вход внеклеточного Ca^{2+} срабатывает как пусковой механизм), или инозитолтрифосфат (ИТФ; А2 и с. 284).

Увеличение концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ является пусковым сигналом для многих важных клеточных функций (А), включая сокращение миоцитов, экзоцитоз нейротрансмиттеров в пресинаптических нервных окончаниях, секрецию эндокринных и экзокринных гормонов, возбуждение некоторых сенсорных клеток, закрывание щелевых контактов в различных клетках (с. 25В), открывание других типов ионных каналов, миграцию лейкоцитов и опухолевых клеток (с. 36), а также активацию тромбоцитов и мобилизацию спермы. Некоторые из этих функций опосредованы **кальмодулином**. Когда концентрация $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ возрастает, молекула кальмодулина может связывать до четырех ионов Ca^{2+} (А2). **Комплексы Ca^{2+} -кальмодулин** активируют ряд различных ферментов, включая кальмодулинзависимую протеинкиназу II типа (СаМ-киназу II) и киназу легких цепей миозина (КЛЦМ), которая участвует в сокращении гладкой мускулатуры (с. 76).

Колебания концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ — многочисленные кратковременные регулярно происходящие увеличения концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ (Ca^{2+} пики) — происходят в ответ на некоторые стимулы или гормоны (Б). Частота (но не амплитуда) колебаний $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ является количественным сигналом для клеточного ответа. Когда происходят низкочастотные колебания $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$, активируется, например, СаМ-киназа II. Она фосфорилирует только свои белки-мишени, после чего быстро и полностью дезактивируется (Б1, Б3). Резкие колебания $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ приводят к повышению уровня аутофосфорилирования и постепенно замедляют дезактивацию фермента (Б3). В результате, активность фермента угасает между отдельными $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ -пиками медленнее и медленнее, и каждый дополнительный $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ сигнал ведет к суммарному увеличению активности фермента (Б2). Как и потенциал действия (с. 52), эта порожденная изменением частоты однократная передача сигнала по типу «все или ничего» представляет собой гораздо более ясный стимул, чем амплитуда колебания концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$, на которую влияет много факторов.

Рецепторы Ca^{2+} . Внеклеточная концентрация Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внешн.}}$, играет важную роль в свертывании крови, формировании костей, а также в нервном и мышечном возбуждении. $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внешн.}}$ строго контролируется гормонами, такими как паратгормон, кальцитриол и кальцитонин (с. 298), и представляет собой обратную связь в этой регуляторной системе (с. 298). Участвующие в процессе рецепторы Ca^{2+} являются мембранными белками, которые обнаруживают **высокий уровень $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внешн.}}$** на клеточной поверхности и с помощью G_α -белка посылают вторичные внутриклеточные мессенджеры — ИТФ и ДАГ (диацилглицерин) (В1 и с. 282 и сл.). Молекулы ИТФ вызывают увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$ в парафолликулярных клетках (С-клетках) щитовидной железы. Это вызывает экзоцитоз кальцитонина, который **снижает $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внешн.}}$** (В2). С другой стороны, в паратиреоидальных клетках высокий уровень $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внешн.}}$ снижает секрецию гормона, увеличивающего уровень $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внешн.}}$. Эта активность опосредуется ДАГ и ПК-С (протеинкиназой С) и, возможно, уменьшением концентрации цАМФ в результате активации G_γ -белков (с. 282; В3). Рецепторы Ca^{2+} локализованы также в остеокластах, в почечном и кишечном эпителии.

Выработка энергии и метаболизм

Энергия – это способность системы выполнять *работу*; и энергия, и работа измеряются в джоулях (Дж).

Разность потенциалов (градиент потенциалов) – это так называемая «*движущая сила*», которая заставляет вещество выполнять работу и, в частности, перемещаться. Примером разности потенциалов и соответствующей ей работы в механике может служить выработка электроэнергии за счет потенциальной энергии воды, падающей на турбину генератора с высоты X , измеряемой в метрах (м). Электрический потенциал, измеряемый в вольтах (В), и разность молярных энергий Гиббса ΔG (Дж \cdot моль $^{-1}$) – обе эти величины представляют собой потенциалы, отвечающие электрической и химической работе соответственно. Количество работы можно рассчитать как произведение разности потенциалов (*интенсивный параметр*) на соответствующий *фактор емкости* (*экстенсивный параметр*). В случае падающей воды работа равна произведению высоты падения (м) на силу тяжести, действующую на воду (Н). Или, в других терминах, произведению разности потенциалов gX (м $^2 \cdot$ с $^{-2}$) (интенсивный параметр, g – ускорение свободного падения) на массу падающей воды (кг) (фактор емкости). Электрическая работа равна произведению разности потенциалов (В) и перенесенного заряда (Кл); химическая работа – произведению ΔG на количество вещества (моль).

Существование живых организмов невозможно без снабжения их энергией. Растения используют солнечную энергию для превращения атмосферного CO $_2$ в разнообразные органические вещества и выделяют при этом кислород. Органические вещества из растений в свою очередь потребляются человеком и животными для обеспечения потребности в энергии. Данный пример показывает, как одна форма энергии может превращаться в другую.

Первый закон термодинамики (*закон сохранения энергии*) утверждает, что энергия не исчезает и не возникает. Таким образом, энергия **изолированной системы** (эта система *не обменивается* с окружением *ни энергией, ни веществом*) при взаимопревращениях различных форм энергии остается постоянной.

Для **закрытой системы** (*обменивается* с окружением *энергией, но не веществом*) изменение внутренней энергии (ΔU энергосодержания) системы, например при химической реакции, равно сумме работы, совершенной над системой ($+W$) или произведенной системой ($-W$), и теплоты, потерянной ($-Q$) или поглощенной ($+Q$) системой,

что можно выразить математически следующими уравнениями:

$$\Delta U = \text{поглощенная теплота } (Q) - \text{выполненная работа } (W) \text{ [Дж]} \quad [1.22]$$

$$\Delta U = \text{работа, совершенная над системой } (W) - \text{потерянная теплота } (Q) \text{ [Дж]} \quad [1.23]$$

По определению, знаки указывают направление потоков относительно рассматриваемой системы.

Теплота переносится во всех химических реакциях. *Количество теплоты*, произведенной при превращении данного вещества в продукт X , *не зависит от пути реакции* и от того, в какой системе (закрытой или открытой, например в живом организме) протекает реакция. О калориметрических измерениях см. с. 236.

Изменение энтальпии (ΔH) – это количество теплоты, полученное или потерянное системой при постоянном давлении. Энтальпия связана с внутренней энергией, давлением и объемом: $\Delta H = \Delta U + p \cdot \Delta V$. В **экзотермических реакциях** теплота теряется и ΔH – отрицательная величина; при **эндотермических** реакциях система поглощает теплоту и ΔH – положительная величина.

Второй закон термодинамики утверждает, что неупорядоченность (беспорядок), или энтропия (S), изолированной системы возрастает при любом самопроизвольном процессе, т. е. **изменение энтропии $\Delta S > 0$** . Это необходимо учитывать при попытках оценить, какая часть ΔH «свободна» и может быть использована. Эта свободная энергия, или энергия Гиббса (ΔG), может быть затрачена, например, на проведение химической реакции. Количество теплоты, выделяющейся в процессе, равно произведению абсолютной температуры и изменения энтропии ($T \cdot \Delta S$).

Энергию Гиббса (ΔG) можно вычислить по уравнению Гиббса–Гельмгольца:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S. \quad [1.24]$$

Величины ΔG и ΔH приблизительно равны, если ΔS близко к нулю. Таким образом, максимально возможную химическую работу глюкозы в организме можно оценить по величине ΔH , измеренной при сжигании глюкозы в калориметре (см. с. 236).

Уравнение 1.24 определяет также условия, при которых возможно протекание химической реакции. **Экзергонические** реакции ($\Delta G < 0$) характеризуются выделением энергии и могут протекать самопроизвольно, тогда как в **эндергонических** реакциях ($\Delta G > 0$) энергия потребляется – они не могут идти самопроизвольно. Эндотермическая реакция ($\Delta H > 0$)

Болезни, связанные с нарушением функции ферментов, кислородная недостаточность, ожирение, анорексия, кахексия

Выработка энергии и метаболизм

Энергия – это способность системы выполнять *работу*; и энергия, и работа измеряются в джоулях (Дж).

Разность потенциалов (градиент потенциалов) – это так называемая «*движущая сила*», которая заставляет вещество выполнять работу и, в частности, перемещаться. Примером разности потенциалов и соответствующей ей работы в механике может служить выработка электроэнергии за счет потенциальной энергии воды, падающей на турбину генератора с высоты X , измеряемой в метрах (м). Электрический потенциал, измеряемый в вольтах (В), и разность молярных энергий Гиббса ΔG (Дж \cdot моль $^{-1}$) – обе эти величины представляют собой потенциалы, отвечающие электрической и химической работе соответственно. Количество работы можно рассчитать как произведение разности потенциалов (*интенсивный параметр*) на соответствующий *фактор емкости* (*экстенсивный параметр*). В случае падающей воды работа равна произведению высоты падения (м) на силу тяжести, действующую на воду (Н). Или, в других терминах, произведению разности потенциалов gX (м $^2 \cdot$ с $^{-2}$) (интенсивный параметр, g – ускорение свободного падения) на массу падающей воды (кг) (фактор емкости). Электрическая работа равна произведению разности потенциалов (В) и перенесенного заряда (Кл); химическая работа – произведению ΔG на количество вещества (моль).

Существование живых организмов невозможно без снабжения их энергией. Растения используют солнечную энергию для превращения атмосферного CO_2 в разнообразные органические вещества и выделяют при этом кислород. Органические вещества из растений в свою очередь потребляются человеком и животными для обеспечения потребности в энергии. Данный пример показывает, как одна форма энергии может превращаться в другую. **Первый закон термодинамики** (*закон сохранения энергии*) утверждает, что энергия не исчезает и не возникает. Таким образом, энергия **изолированной системы** (эта система *не обменивается* с окружением *ни энергией, ни веществом*) при взаимопревращениях различных форм энергии остается постоянной.

Для **закрытой системы** (*обменивается* с окружением *энергией, но не веществом*) изменение внутренней энергии (ΔU энергосодержания) системы, например при химической реакции, равно сумме работы, совершенной над системой ($+W$) или произведенной системой ($-W$), и теплоты, потерянной ($-Q$) или поглощенной ($+Q$) системой,

что можно выразить математически следующими уравнениями:

$$\Delta U = \text{поглощенная теплота } (Q) - \text{выполненная работа } (W) \text{ [Дж]} \quad [1.22]$$

$$\Delta U = \text{работа, совершенная над системой } (W) - \text{потерянная теплота } (Q) \text{ [Дж]} \quad [1.23]$$

По определению, знаки указывают направление потоков относительно рассматриваемой системы.

Теплота переносится во всех химических реакциях. *Количество теплоты*, произведенной при превращении данного вещества в продукт X , *не зависит от пути реакции* и от того, в какой системе (закрытой или открытой, например в живом организме) протекает реакция. О калориметрических измерениях см. с. 236.

Изменение энтальпии (ΔH) – это количество теплоты, полученное или потерянное системой при постоянном давлении. Энтальпия связана с внутренней энергией, давлением и объемом: $\Delta H = \Delta U + p \cdot \Delta V$. В **экзотермических реакциях** теплота теряется и ΔH – отрицательная величина; при **эндотермических** реакциях система поглощает теплоту и ΔH – положительная величина.

Второй закон термодинамики утверждает, что неупорядоченность (беспорядок), или энтропия (S), изолированной системы возрастает при любом самопроизвольном процессе, т. е. **изменение энтропии $\Delta S > 0$** . Это необходимо учитывать при попытках оценить, какая часть ΔH «свободна» и может быть использована. Эта свободная энергия, или энергия Гиббса (ΔG), может быть затрачена, например, на проведение химической реакции. Количество теплоты, выделяющейся в процессе, равно произведению абсолютной температуры и изменения энтропии ($T \cdot \Delta S$).

Энергию Гиббса (ΔG) можно вычислить по уравнению Гиббса–Гельмгольца:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S. \quad [1.24]$$

Величины ΔG и ΔH приблизительно равны, если ΔS близко к нулю. Таким образом, максимально возможную химическую работу глюкозы в организме можно оценить по величине ΔH , измеренной при сжигании глюкозы в калориметре (см. с. 236).

Уравнение 1.24 определяет также условия, при которых возможно протекание химической реакции. **Экзергонические** реакции ($\Delta G < 0$) характеризуются выделением энергии и могут протекать самопроизвольно, тогда как в **эндергонических** реакциях ($\Delta G > 0$) энергия потребляется – они не могут идти самопроизвольно. Эндотермическая реакция ($\Delta H > 0$)

Болезни, связанные с нарушением функции ферментов, кислородная недостаточность, ожирение, анорексия, кахексия

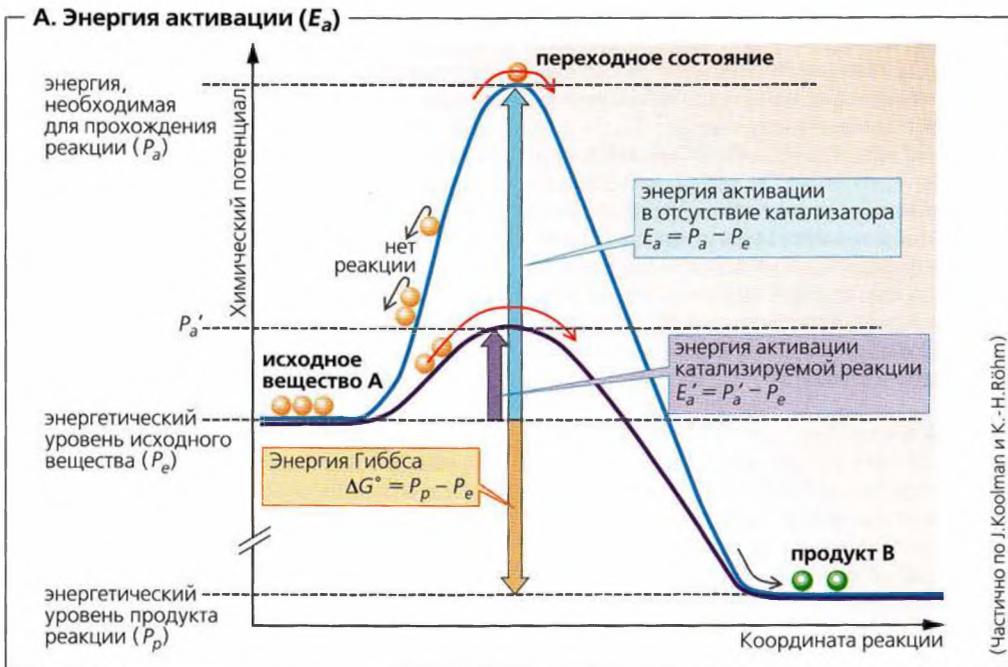
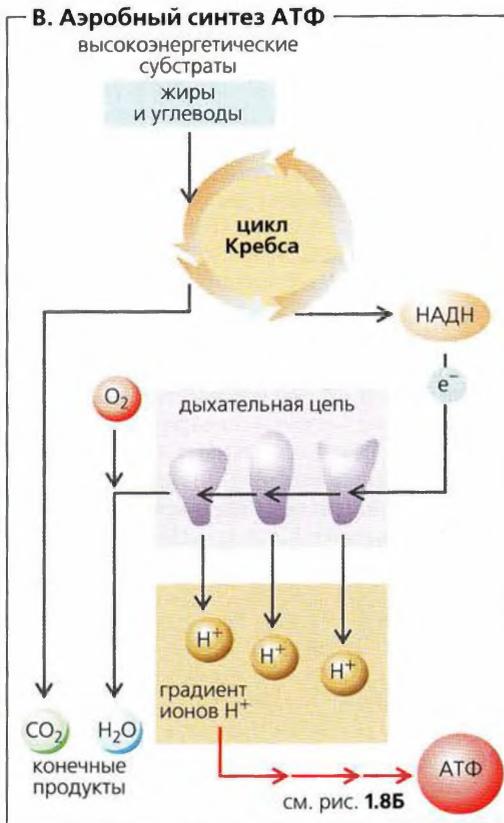
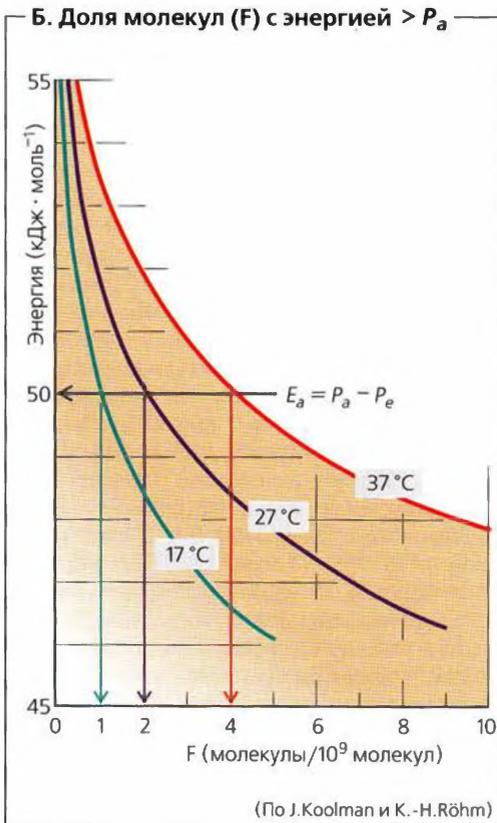


Рисунок 1.19. Выработка энергии и метаболизм



может быть экзергонической ($\Delta G < 0$), если изменение энтропии ΔS столь велико, что разность $(\Delta H - T \cdot \Delta S)$ становится отрицательной. Это происходит, например, при эндотермическом растворении кристаллической NaCl в воде.

Энергия Гиббса (ΔG) зависит от концентрации и может быть рассчитана на основании величины **стандартной** (т. е. соответствующей стандартным условиям) **энергии Гиббса (ΔG°)** и реальных концентраций участвующих в реакции веществ. Для биохимических процессов стандартные условия таковы: концентрации всех веществ 1 моль/л, pH 7, $T = 298$ K, $p = 101,3$ кПа.

Рассмотрим реакцию



где A – исходное вещество, B и C – продукты реакции. Тогда можно написать следующее уравнение:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + R \cdot T \cdot \ln \frac{[B] + [C]}{[A]} \quad [1.26]$$

или при температуре 37 °C

$$\begin{aligned} \Delta G &= \\ &= \Delta G^\circ + 8,31 \cdot 310 \cdot 2,3 \cdot \lg \frac{[B] + [C]}{[A]} \text{ [Дж} \cdot \text{моль}^{-1}] \end{aligned} \quad [1.27]$$

Пусть ΔG° реакции равна +20 кДж · моль⁻¹ (эндергоническая реакция); реакция будет экзергонической ($\Delta G < 0$), если произведение концентраций $[B] \cdot [C]$ в 10⁴ раз меньше, чем $[A]$:

$$\begin{aligned} \Delta G &= 20000 + 5925 \cdot \lg 10^{-4} = \\ &= -3,7 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1} \end{aligned} \quad [1.28]$$

В этом случае вещество A превращается в продукты B и C и реакция [1.25] протекает слева направо.

Если $[B] \cdot [C]/[A] = 4,2 \cdot 10^{-4}$, то $\Delta G = 0$, и в реакционной системе устанавливается *равновесие* (т. е. суммарная реакция отсутствует). В этом случае величина $[B] \cdot [C]/[A] = (K_{eq})$ называется **константой равновесия** реакции. Взаимосвязь величин ΔG° и K_{eq} можно установить из уравнения [1.26]:

$$\begin{aligned} 0 &= \Delta G^\circ + R \cdot T \cdot \ln K_{eq} \\ \Delta G^\circ &= -R \cdot T \cdot \ln K_{eq} \end{aligned} \quad [1.29]$$

$$K_{eq} = e^{-\Delta G^\circ / (R \cdot T)} \quad [1.30]$$

И наоборот, если $[B] \cdot [C]/[A] > 4,2 \cdot 10^{-4}$, то $\Delta G > 0$, и реакция протекает справа налево, т. е. вещества B и C превращаются в вещество A.

Таким образом, величина ΔG служит критерием направления реакции и мерой *удаленности* системы от *равновесия*. Учитывая зависимость ΔG от концентрации и предполагая, что реакция протекает в открытой системе (см. ниже), где продукты реакции непрерывно удаляются, например расходуются в последующих метаболических реакциях, можно сделать вывод, что ΔG такой реакции – отрицательное число, большее по абсолютному значению – реакция протекает, не достигая равновесия.

Величина ΔG° , представляющая разность между энергией (химическими потенциалами) продуктов P_p и исходных веществ P_e (A), ничего не говорит о **скорости реакции**. Реакция может быть очень медленной даже при $\Delta G^\circ < 0$, поскольку ее скорость зависит также от энергии *переходного состояния* (P_a), отвечающего данной реакции. Энергия переходного состояния P_a выше, чем энергия исходных веществ P_e (A). Количество энергии ($P_a - P_e$), необходимое для достижения переходного состояния, называется **энергией активации** (E_a). Как правило, энергия активации настолько велика (~ 50 кДж · моль⁻¹), что лишь малая доля ($F \sim 10^{-9}$) молекул исходного вещества может ее достигнуть (A, Б). Энергия этих отдельных («активных») молекул исходного вещества *случайно* оказывается выше P_e – среднего значения для всех молекул реагента. Количество активных молекул, т. е. **доля (F)**, зависит от температуры (Б). Понижение (или повышение) температуры уменьшает (или увеличивает) долю F (и обычно скорость реакции) в 2–4 раза, т. е. **температурный коэффициент** реакции (θ_{10}) находится в интервале от 2 до 4.

С учетом высоких значений E_a для многих некаталитических реакций появление биологических катализаторов, т. е. **ферментов**, было очень важной ступенью эволюции. Ферменты чрезвычайно ускоряют реакции благодаря уменьшению энергии активации E_a (A). Согласно уравнению Аррениуса, **константа скорости k** (с⁻¹) мономолекулярной реакции изменяется экспоненциально с температурой: $e^{-E_a / (R \cdot T)}$. Например, если фермент уменьшает E_a мономолекулярной реакции от 126 до 63 кДж · моль⁻¹, константа скорости при 310 K (37 °C) увеличивается в $e^{-63000 / (8,31 \cdot 310)} / e^{-126000 / (8,31 \cdot 310)}$ раз, т. е. в $4 \cdot 10^{10}$ раз. Таким образом, фермент уменьшает время, необходимое для превращения 50% исходного вещества ($t^{1/2}$), скажем, от 10 лет до 7 мс! Скорость прямой реакции (моль · л⁻¹ · с⁻¹) равна произведению константы скорости (с⁻¹) и концентрации субстрата (моль · л⁻¹).

Из второго закона термодинамики следует, что по мере возрастания неупорядоченности (энтропии S) изолированной системы происходит непрерыв-

Нарушения питания, занятия спортом, гипертиреоз и гипотиреоз

ное уменьшение свободной энергии ΔG . Живой организм – это **открытая система**, которая, по определению, может поглощать богатые энергией питательные вещества и выделять в окружающую среду конечные продукты метаболизма. В то время как энтропия изолированной системы (организм + окружение) увеличивается в ходе необратимого процесса, открытая система (организм) может или сохранять свою энтропию, или уменьшать ее за счет свободной энергии. Это происходит, например, когда в организме возникают ионные градиенты или разность гидравлического давления. Изолированная система, таким образом, стремится к максимальной энтропии и состоянию истинного химического равновесия и может совершить работу лишь однократно. Открытая система, например живой организм, может *непрерывно* совершать работу, производя при этом минимум энтропии. Состояние истинного равновесия достигается в очень немногих процессах в организме, например в реакции $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. В большинстве случаев (например, в метаболических процессах или процессах, связанных с ионными градиентами) достигается лишь *стационарное состояние*. Процессы метаболизма обычно *необратимы*, например, благодаря выделению конечных продуктов. Так, абсолютно невозможна обратимость процесса зародышевая клетка \rightarrow взрослая особь.

В **стационарном состоянии** важнее *скорость* реакции, чем положение равновесия. Регуляция функций организма осуществляется посредством контроля за скоростями реакций. Некоторые реакции настолько медленные, что достаточной скорости невозможно достичь с помощью ферментов. Такие реакции требуют подвода энергии извне. Например, возможна «активация» исходного вещества путем присоединения высокоэнергетической фосфатной группы для повышения энергии (химического потенциала) исходных веществ P_e .

АТФ (аденозинтрифосфат) – универсальный переносчик и преобразователь энергии Гиббса. АТФ – это нуклеотид, химическую энергию которого обеспечивает метаболизм богатых энергией питательных веществ (**В**). Большая часть АТФ образуется в результате **окисления** высокоэнергетических биологических молекул, например глюкозы. Здесь окисление означает перенос электронов от электронобогатенного (восстановленного) донора, в данном случае – молекулы углевода. Конечные продукты этой реакции – CO_2 и H_2O . В организме окисление (или перенос электронов) происходит в

несколько стадий, и часть высвобождаемой энергии может одновременно затрачиваться на синтез АТФ. Это пример **сопряженной реакции** (**В** и с. 23Б). Стандартная энергия Гиббса ΔG° гидролиза АТФ



составляет $-30,5 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Согласно уравнению 1.27, ΔG реакции 1.31 должна возрастать (по абсолютной величине), когда соотношение $([\text{АДФ}] + [\text{Ф}_n])/[\text{АТФ}]$ становится ниже константы равновесия K_{eq} гидролиза АТФ. Высокая внутриклеточная концентрация АТФ вызывает изменение ΔG от -46 до $-54 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, что и выполняется на практике.

Для некоторых веществ ΔG° гидролиза намного больше (по абсолютной величине), чем для АТФ; например, для *креатинфосфата* $\Delta G = -43 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Эти вещества реагируют с АДФ и Ф_n с образованием АТФ. Энергия АТФ может быть использована для синтеза других соединений, таких как УГФ, ГФФ и глюкозо-6-фосфат. Энергосодержание в этих веществах ниже, чем в АТФ, но все же относительно высокое.

Свободная энергия, высвобождаемая при гидролизе АТФ, используется на осуществление сотен реакций в организме, включая активный трансмембранный транспорт различных веществ, синтез белка и сокращение мышц. Согласно законам термодинамики, затраты энергии во всех этих реакциях приводят к увеличению порядка в живых клетках и, следовательно, в организме в целом. Таким образом, жизнь характеризуется непрерывным уменьшением энтропии, сопровождающимся соответствующим увеличением энтропии в окружающем пространстве и, безусловно, во Вселенной в целом.

Строение и функции нейрона

Возбудимые клетки реагируют на раздражители путем изменения состояния мембран (с. 38). Существуют два типа возбудимых клеток: *нервные клетки*, которые проводят и преобразуют импульсы в нервной системе, и *мышечные клетки*, которые сокращаются либо в ответ на нервные импульсы, либо автономно (с. 65).

Нервная система человека состоит из более чем 10^{10} нервных клеток, или нейронов. **Нейрон** — это *структурная и функциональная единица нервной системы*. Типичный нейрон (мотонейрон, **A1**) состоит из *сомы*, или тела клетки, и двух типов отростков — *аксона* и *дендритов*. Кроме обычных клеточных оргanelл (с. 14 и сл.), таких как ядро и митохондрии (**A2**), в нейроне есть *нейрофибриллы* и *нейротрубочки*. Нейрон получает *афферентные сигналы* (возбуждающие и тормозящие) от нескольких, а иногда и от нескольких тысяч соседних нейронов через **дендриты** (обычно древовидные), и сигналы суммируются вдоль тела нейрона на клеточной мембране (**суммация**). **Аксон** начинается от аксонного холмика тела нейрона; он осуществляет передачу *афферентных нервных сигналов* к ближайшим либо отдаленным *эффекторам* (мышечным и секреторным клеткам) и близлежащим нейронам. Аксоны часто имеют *ответвления (коллатерали)*, которые ветвятся далее и заканчиваются вздутиями — *синаптическими пузырьками* или *синаптическими окончаниями*. Если суммарный потенциал у аксонного холмика превышает некоторый порог, генерируется **потенциал действия** (с. 52), который передается по аксону вниз, где достигает следующего синапса через **синаптическое окончание (A1, 3)**, описанное ниже.

Везикулы, содержащие различные вещества (белки, липиды, сахара и молекулы медиаторов), транспортируются от комплекса Гольджи в соме (с. 19E) к синаптическому окончанию и к кончикам дендритов путем *быстрого аксонного транспорта* (40 см/сутки). Этот вид *антероградного* (направленного вперед) транспорта по ходу нейротрубочек осуществляется *кинезином* (миозино-подобным белком), а энергия, необходимая для этого, поставляется АТФ (с. 22). Эндогенные и экзогенные вещества, такие как фактор роста нервов (ФРН, или NRF), вирус герпеса, вирус полиомиелита и столбнячный токсин, проводятся *ретроградным* (направленным назад) транспортом от периферических участков к соме со скоростью ~ 25 см/сутки. *Медленный аксонный транспорт* (~ 1 мм/сутки) играет важную роль при лечении тяжелых невритов.

Плазматическая мембрана сомы продолжается вдоль аксона и называется аксолеммой (**A1, 2**).

В центральной нервной системе (ЦНС) аксолемма окружена **олигодендроцитами** (с. 350), а в периферической — **шванновскими клетками (A1, 2)**.

Нервное волокно состоит из аксона и его оболочки. В некоторых нейронах шванновские клетки образуют вокруг аксона многослойную миелиновую оболочку из двойных фосфолипидных слоев (**A1, 2**), которая изолирует аксон от ионных токов. Миелиновая оболочка прерывается примерно каждые 1,5 мм у **перехватов Ранвье (A1)**. Проводимость миелинизированных нервных волокон гораздо выше, чем немиелинизированных, и увеличивается вместе с диаметром нервного волокна (с. 55B).

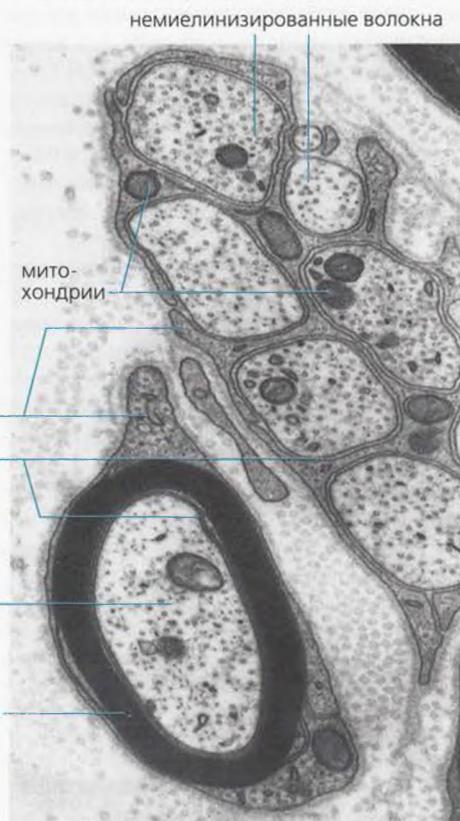
Синапс (A3) — это участок, где аксон нейрона взаимодействует с эффекторами или другими нейронами (см. также с. 56 и сл.). **Синаптическая передача** почти у всех млекопитающих осуществляется с помощью химических соединений, а не с помощью электрических сигналов. В ответ на электрический сигнал в аксоне из везикул на **пресинаптической мембране** происходит высвобождение **нейромедиаторов** путем экзоцитоза (с. 36). Медиатор диффундирует через **синаптическую щель** (10–40 нм) к постсинаптической мембране, где он соединяется с рецепторами, создающими новые электрические сигналы (**A3**). В зависимости от типа участвующих в процессе нейромедиатора и рецептора нейромедиатор оказывает на постсинаптическую мембрану или возбуждающий (например, ацетилхолин в скелетной мышце), или тормозящий эффект (например, глицин в ЦНС). Поскольку постсинаптическая мембрана в норме не высвобождает нейромедиаторы (существует всего несколько исключений, см. с. 352), нервные импульсы могут пройти через синапс только в одном направлении. Таким образом, синапс действует как *клапан*, который обеспечивает упорядоченную передачу сигнала. Синапсы являются также участками, в которых передача нервного импульса может быть *преобразована* другими (возбуждающими или тормозящими) нейронами.

A. Строение и функции нервной клетки

1. Нейрон и синапс

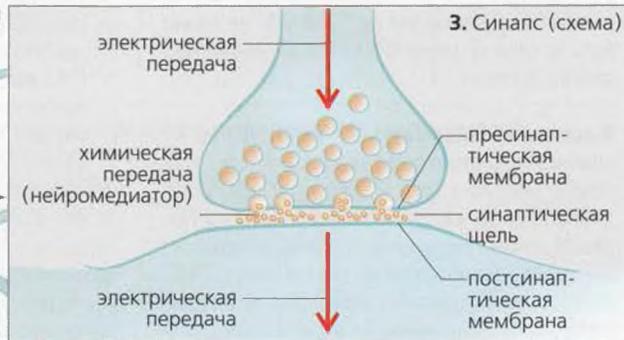


2. Миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна



Электронная фотография (увеличение 1:22000)
Фотография любезно предоставлена д-р Lauren A. Langford

3. Синапс (схема)



Потенциал покоя

Разность электрических потенциалов на клеточной мембране, т. е. **мембранный потенциал** (E_m), живой клетки можно измерить. Потенциал нервной или мышечной клетки в отсутствие стимуляции, т. е. **потенциал покоя**, составляет от -50 до -100 мВ (внутренняя поверхность клетки заряжена отрицательно). Потенциал покоя вызывается несбалансированным распределением ионов между внутриклеточной и внеклеточной средой (**Б**). При измерении мембранного потенциала надо учитывать несколько факторов (см. с. 38 и сл.).

- **Клетка поддерживает неравномерное распределение ионов:** Na^+ - K^+ -АТФаза (с. 32) постоянно «откачивает» Na^+ из клетки и «закачивает» в нее K^+ (**А2**). В результате внутриклеточная концентрация K^+ примерно в 35 раз выше по сравнению с внеклеточной, а внутриклеточная концентрация Na^+ примерно в 20 раз ниже, чем внеклеточная (**Б**). Как и любой активный транспорт, этот процесс требует энергии, которую поставляет АТФ. Недостаток энергии или ингибирование Na^+ - K^+ -АТФазы приводят к выравниванию ионного градиента и нарушению мембранного потенциала.

Поскольку анионные белки и фосфаты, присутствующие в цитоплазме в высокой концентрации, покинуть клетку не могут, вклад чисто пассивных механизмов (*распределение Гиббса–Доннана*) в неравномерное распределение диффундирующих ионов может быть лишь незначительным (**А1**). По причине электронейтральности любой биосистемы $[\text{Na}^+ + \text{K}^+]_{\text{внутр.}} > [\text{Na}^+ + \text{K}^+]_{\text{внешн.}}$ и $[\text{Cl}^-]_{\text{внутр.}} < [\text{Cl}^-]_{\text{внешн.}}$. Однако это практически не влияет на формирование потенциала покоя.

- **Низкая проводимость мембраны клетки в покое для Na^+ (g_{Na^+}) и Ca^{2+} ($g_{\text{Ca}^{2+}}$).** Мембрана клетки в покое слабо проницаема для Na^+ и Ca^{2+} и g_{Na^+} составляет только малый процент от общей проводимости (с. 38 и сл.). Следовательно, разница в концентрации Na^+ (**А3–А5**) не может быть устранена путем пассивной диффузии Na^+ обратно в клетку.
- **Высокая проводимость K^+ (g_{K^+}).** Ионам K^+ сравнительно легко диффундировать через клеточную мембрану ($g_{\text{K}^+} \approx 90\%$ от общей проводимости; с. 38 и сл.). По причине высокого градиента концентрации ионы K^+ диффундируют из внутриклеточной среды во внеклеточную (**А3**). Из-за их положительного заряда диффузия даже малого количества ионов K^+ ведет к возникновению электрического потенциала (*диффузионного потенциала*) на мембране. Диффузионный потен-

циал (отрицательный заряд на внутренней стороне мембраны) обуславливает ионный транспорт K^+ назад в клетку; диффузионный потенциал возрастает до тех пор, пока почти полностью не компенсирует градиент концентрации K^+ , обуславливающий выход ионов K^+ из клетки (**А4**). В результате мембранный потенциал (E_m) оказывается почти равным равновесному электрохимическому потенциалу K^+ , E_{K} (с. 38).

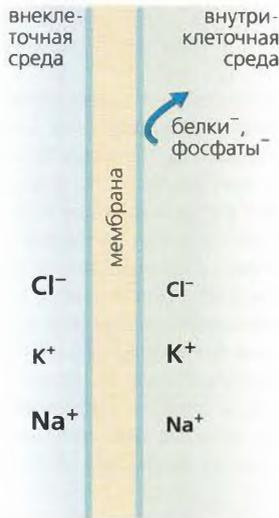
- **Распределение ионов Cl^- .** Поскольку клеточная мембрана также проницаема для ионов Cl^- (g_{Cl^-} в мышечных клетках больше, чем в нервных), мембранный потенциал (электрическая «движущая сила») выводит ионы Cl^- из клетки (**А4**), в то время как градиент концентрации ионов Cl^- (химическая «движущая сила») возвращает их назад в клетку с той же скоростью. Внутриклеточная концентрация $[\text{Cl}^-]_{\text{внутр.}}$ продолжает расти до тех пор, пока равновесный потенциал Cl^- не окажется равным E_m (**А5**). $[\text{Cl}^-]_{\text{внутр.}}$ можно рассчитать, используя *уравнение Нернста* (с. 38, уравнение 1.18). Такое «пассивное» распределение Cl^- между внутриклеточной и внеклеточной средой существует только в отсутствие активного поглощения Cl^- клеткой (с. 40).

- **Почему величина E_m менее отрицательна, чем E_{K} ?** Хотя проводимость для Na^+ и Ca^{2+} в покоящейся клетке довольно низкая, некоторое количество ионов Na^+ и Ca^{2+} все время входит в клетку (**А4, 5**). Это происходит потому, что равновесные потенциалы обоих ионов имеют высокие положительные значения, благодаря чему процессом управляют высокие значения электрической и химической «движущей силы», направленной для этих ионов извне вовнутрь (**Б**; с. 38 и сл.). Этот катионный ток внутрь клетки деполяризует мембрану, выводя ионы K^+ из клетки (1K^+ на каждый входящий в клетку положительный заряд). Если бы Na^+ - K^+ -АТФаза не восставлила постоянно эти градиенты (градиент Ca^{2+} косвенно: $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; с. 42), внутриклеточная концентрация Na^+ и Ca^{2+} непрерывно возрастала бы, а $[\text{K}^+]_{\text{внутр.}}$ уменьшалась, при этом величины E_m и E_{K} становились бы менее отрицательными.

Все живые клетки имеют на мембране потенциал покоя, но только возбудимые (нервные и мышечные) способны значительно изменять проводимость ионов через мембрану в ответ на стимулы, такие как *потенциал действия* (с. 52).

А. Причины и следствия мембранного потенциала покоя

1. Пассивное распределение ионов



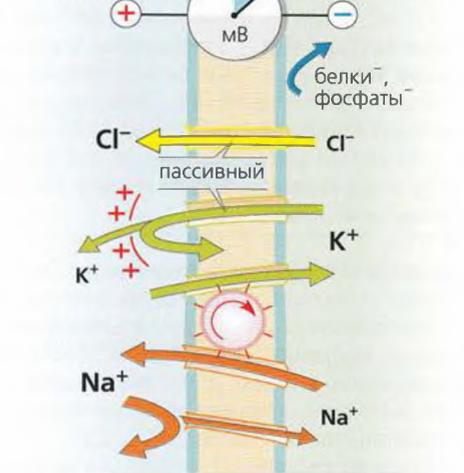
2. Активный Na⁺-K⁺-насос



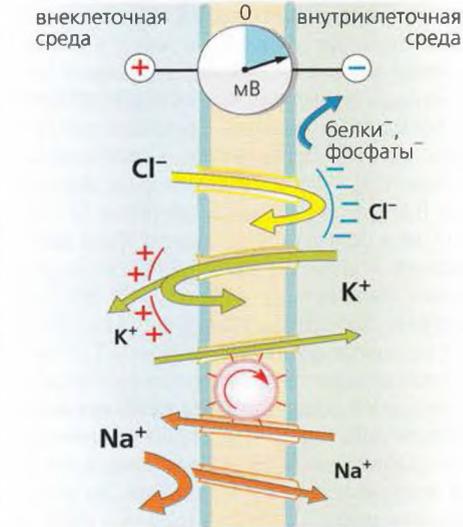
3. Диффузионный потенциал: диффузия K⁺



4. Потенциал проводит ионы Cl⁻ из внутриклеточной среды во внечлеточную



5. Конечное состояние: мембранный потенциал покоя



Б. Типичные «эффективные» концентрации и равновесные потенциалы важнейших ионов в скелетной мышце (при 37 °С)

	«Эффективная» концентрация (ммоль/кг H ₂ O)		Равновесный потенциал
	Интерстиций (межклеточное пространство)	Клетка (внутриклеточная среда)	
K ⁺	4,5	160	-95 мВ
Na ⁺	144	7	+80 мВ
Ca ²⁺	1,3	0,0001-0,00001	+125 ÷ +310 мВ
H ⁺	4·10 ⁻⁵ (рН 7,4)	10 ⁻⁴ (рН 7,0)	-24 мВ
Cl ⁻	114	7	-80 мВ
HCO ₃ ⁻	28	10	-27 мВ

Потенциал действия

Потенциал действия – это сигнал, проходящий через аксон или через мышечное волокно и влияющий на другие нейроны или приводящий к мышечному сокращению. **Возбуждение** нейрона происходит, если мембранный потенциал E_m на аксонном холмике мотонейрона (с. 48) или на двигательной концевой пластинке мышечного волокна возрастает от потенциала покоя (с. 50) к менее отрицательным значениям (медленная **деполяризация**, **A1**). Эту деполяризацию может вызывать открывание постсинаптических катионных каналов, индуцированное медиаторами (с. 56) или электрический стимул из окружающей среды (с. 54). Если E_m стимулируемой клетки приближается к критическому, или **пороговому, потенциалу (A1)**, активируются «быстрые» потенциалзависимые Na^+ -каналы (**B4** и **B1** \Rightarrow **B2**). Это приводит к **увеличению проводимости Na^+ , g_{Na^+}** , (с. 38), и входу Na^+ в клетку (**A2**). Если пороговый потенциал не достигается, **ответ** остается **локальным (подпороговым)**.

Как только достигается пороговый потенциал, клетка отвечает быстрой деполяризацией по принципу **«все или ничего»**; это явление и носит название **потенциала действия, ПД (A1)**. Потенциал действия формируется специфическим для данного типа клеток образом, независимо от величины стимула, который его индуцировал. Активируется большое количество Na^+ -каналов, и входящие токи Na^+ ускоряют деполяризацию, которая, в свою очередь, увеличивает g_{Na^+} и т. д. (положительная обратная связь). В результате E_m быстро ослабевает (в течение 0,1 мс в нервной клетке: быстрая **фаза деполяризации**) и временно достигает положительных значений (**овершут**, от +20 до +30 мВ). До наступления овершута g_{Na^+} снижается (**A2**), так как за 0,1 мс **инактивируются Na^+ -каналы (B1 \Rightarrow B3)**. Потенциал обращается, и начинается восстановление потенциала покоя; это **фаза реполяризации** потенциала действия. Деполяризация увеличивает, хотя и сравнительно медленно, вероятность открывания потенциалзависимых K^+ -каналов. Это увеличивает проводимость для калия (g_{K^+}), что ускоряет наступление реполяризации.

Во многих случаях g_{K^+} остается повышенной даже после восстановления исходного потенциала покоя (**A2**) и E_m временно приближается по значению к E_K (с. 38 и сл. и 50), приводя к гиперполяризующему **потенциалу последствия (следовому потенциалу) (A1)**. Электрически индуцированное увеличение активности Na^+ - K^+ -АТФазы (с. 34) может вносить вклад в развитие следового потенциала.

Возможна генерация очень длительной последовательности потенциалов действия (в некоторых

нервных клетках с частотой до 1000 с^{-1}), поскольку количество ионов, проникающих сквозь мембрану, очень мало (примерно 1/100 000 всех внутриклеточных ионов). Более того, Na^+ - K^+ -АТФаза (с. 32) обеспечивает непрерывное восстановление начальной ионной концентрации (с. 52).

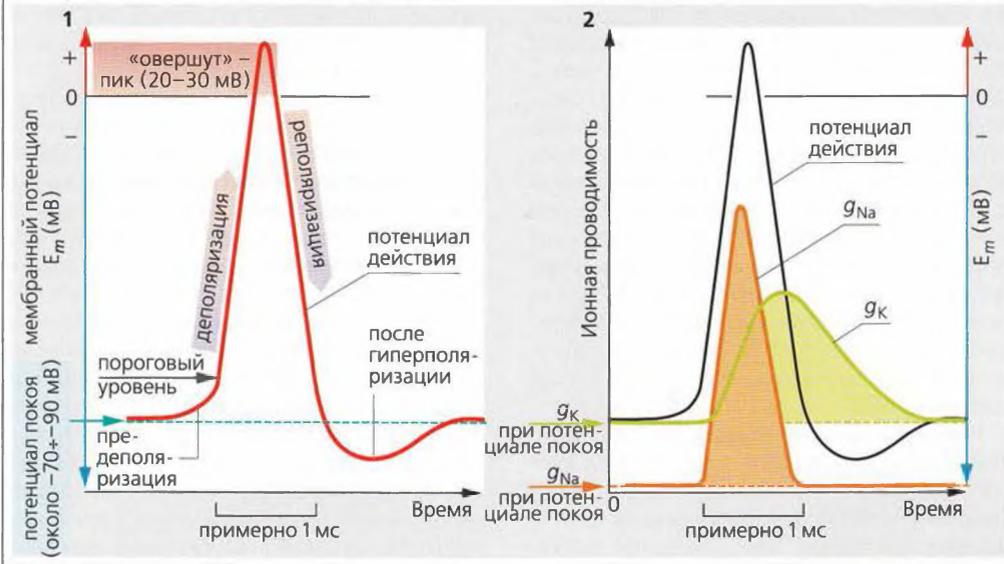
Во время потенциала действия клетка остается нечувствительной к дальнейшей стимуляции; наступает **период рефрактерности**. Во время **периода абсолютной рефрактерности** не может быть индуцирован новый потенциал действия даже при наличии очень сильного стимула, поскольку Na^+ -каналы не могут быть активированы в деполяризованной мембране (**B3**). За периодом абсолютной рефрактерности следует **период относительной рефрактерности**, в течение которого даже при наличии сильного стимула может быть генерирован лишь потенциал действия малой амплитуды и скорости. Рефрактерный период заканчивается, когда значение мембранного потенциала возвращается к потенциалу покоя (например, с. 65A).

Степень активации Na^+ -каналов и, таким образом, сила Na^+ -токов, I_{Na^+} , зависит от потенциала покоя, предшествующего возбуждению, а не от продолжительности деполяризации. Активация Na^+ -каналов достигает максимума при потенциале покоя ~ 100 мВ, а при 60 мВ активность Na^+ -каналов составляет лишь 40% от максимальной. У млекопитающих Na^+ -каналы не могут быть активированы при потенциале покоя ≤ 50 мВ (**B3**). Период рефрактерности (абсолютной и относительной) (см. выше), т. е. отсутствие возбудимости клеток, наблюдается после введения деполяризующих веществ, таких как суksamетоний (с. 62).

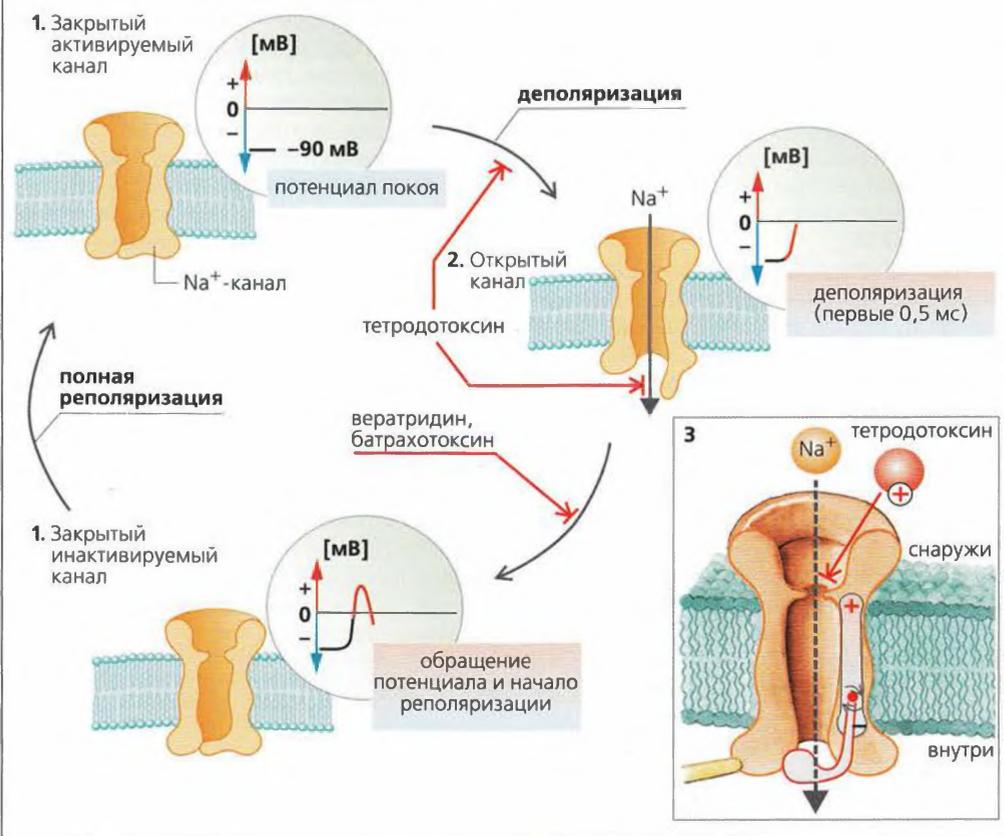
Повышенная внеклеточная концентрация Ca^{2+} усложняет стимуляцию клетки, так как пороговый потенциал становится менее отрицательным. С другой стороны, возбудимость увеличивается (с понижением порогового потенциала) при гипокальциемических состояниях, например во время мышечного спазма при тетании (с. 298).

Особенности потенциала действия в сердечной мышце и гладких мышечных волокнах описаны на с. 65A, 76, 200.

А. Потенциал действия (1) и ионная проводимость (2) (нервная и скелетная мышцы)



Б. Потенциалзависимые Na^+ -каналы



Распространение потенциала действия по нервному волокну

При приложении напряжения по *электрическому проводу* течет электрический ток. Внутри провода находится металлическая проволока, она хорошо изолирована и имеет низкое сопротивление, сводя потерю тока к минимуму. В результате передача тока может осуществляться на большие расстояния. *Нервные волокна*, особенно немиелинизированные (с. 48), имеют значительное внутреннее сопротивление ($R_{\text{внутр.}}$) и не очень хорошо изолированы от окружения. Таким образом, **передача нервных импульсов** напоминает электрический ток, текущий по проводу, но процесс очень быстро истощается. Передаваемые импульсы требуют постоянного «обновления» с помощью генерации новых потенциалов действия (с. 52).

Распространение потенциала действия (ПД).

Начало потенциала действия сопровождается кратким притоком Na^+ в нервное волокно (**A1a**). Клеточная мембрана, которая ранее была изнутри заряжена отрицательно, теперь становится положительно заряженной (от +20 до +30 мВ), таким образом создавая продольную разность потенциалов на близлежащих, еще не испытывавших стимула отрезках нерва (отрицательных изнутри, от -70 до -90 мВ; с. 50). За этим следует пассивное *перемещение заряда* из близлежащего отрезка нервного волокна, вызывающее его *деполяризацию*. Если деполяризация превышает пороговый уровень, создается потенциал действия в близлежащем отрезке нерва, а потенциал действия на предыдущем участке исчезает (**A1b**).

Поскольку мембрана действует как *конденсатор*, перемещение заряда представляет собой деполяризующий ток, который становится меньше и растет менее круто с увеличением расстояния. По причине сравнительно высокого сопротивления $R_{\text{внутр.}}$ нервного волокна обратные токи пересекают мембрану сравнительно близко к участку возбуждения, и ток вдоль волокна с расстоянием уменьшается. В то же время деполяризация увеличивает движущую силу ($E_m - E_K$; с. 38) для выхода K^+ . Покидающий клетку K^+ , таким образом, ускоряет реполяризацию. Отсюда следует, что распространение потенциала действия ограничено расстоянием, где аккумулярованных токов хватает для достаточно сильной и быстрой деполяризации мембраны. Иначе Na^+ -каналы будут дезактивированы до достижения порогового потенциала (с. 52).

Потенциалы действия обычно направлены вперед (*ортодромны*), поскольку каждый отрезок нервного волокна становится рефрактерным после прохождения потенциала действия (**A1b** и с. 52). Однако ес-

ли импульсы проводятся в противоположном направлении (*антидромны*), например, стимуляции нервного волокна из внешнего источника (с. 56), они закончатся у следующего синапса (волнообразный импульс, с. 48).

Несмотря на то что постоянная генерация потенциала действия в прилегающем отрезке нервного волокна гарантирует обновление сигнала, этот процесс требует времени (**B1**). **Скорость проведения сигнала** (θ) в немиелинизированных нервных волокнах (тип C) (**B**) составляет только 1 м/с. Миелинизированные нервные волокна (типы A и B; **B**) проводят сигнал гораздо быстрее (до 80 м/с у человека). *В участках между перехватами миелиновая оболочка* (с. 48) изолирует нервное волокно от окружающей среды и, таким образом, продольные токи здесь достаточно сильные, чтобы генерировать потенциалы действия, способные распространяться далее вниз по аксону (примерно на 1,5 мм) (**A2**). Это приводит к более эффективной проводимости, так как потенциалы действия генерируются только у немиелинизированных *перехватов Ранвье*, где имеется высокая плотность Na^+ -каналов. В результате потенциал действия быстро и скачкообразно распространяется от перехвата к перехвату (**сальтаторное распространение**). Сальтаторное расстояние ограничено, так как продольные токи (от 1 до 2 нА) становятся слабее с увеличением дистанции (**B2**). Перед тем как они падают ниже порогового уровня, сигнал должен быть обновлен новым потенциалом действия с потерей во времени в 0,1 мс.

Поскольку внутреннее сопротивление нервного волокна $R_{\text{внутр.}}$ ограничивает распространение деполяризации; как описано выше, диаметр аксона ($2r$) также влияет на скорость проведения сигнала, θ (**B**). Сопротивление нервного волокна $R_{\text{внутр.}}$ пропорционально площади его поперечного сечения (πr^2), т. е. $R_{\text{внутр.}} \sim 1/r^2$. Тонкие волокна, таким образом, требуют на единицу длины меньше новых потенциалов действия, что увеличивает скорость проведения сигнала θ . Возрастание диаметра волокна сопровождается увеличением обхвата волокна ($2\pi l$) и мембранной емкости K (мембранная емкость K пропорциональна l). Несмотря на то что скорость проведения сигнала θ уменьшается, влияние меньшего $R_{\text{внутр.}}$ преобладает по причине квадратичной зависимости от r .

Нарушения миелиновой оболочки, диагностика путем регистрации вызванных потенциалов, гиперпатия

Искусственная стимуляция нервной клетки

Когда электрический импульс из внешнего источника приложен к нервной клетке, ток течет от положительно заряженного электрода (*анода*) и выходит на отрицательно заряженный электрод (*катод*). Нервное волокно ниже катода деполяризуется, и при условии, что достигнут пороговый потенциал, генерируется потенциал действия.

Скорость проведения импульса по нерву можно измерить, поместив два электрода на кожу по ходу нерва на известном расстоянии друг от друга, с последующей стимуляцией этого нерва (содержащего многочисленные нейроны) и регистрацией времени, которое потребовалось суммарному потенциалу действия для прохождения расстояния между электродами. Скорость проведения сигнала у человека обычно составляет от 40 до 70 м/с. Значения ниже 40 м/с считаются патологическими.

■ **Случайное воздействие электричества.** Высокое напряжение, особенно низкочастотный переменный ток (например, при контакте с электрической розеткой), а также в условиях сниженного сопротивления (босые ноги, несчастный случай в ванной), воздействует в основном на проведение сигналов в сердце, что может вызвать фибрилляцию желудочков (с. 208). ■

■ Постоянный ток обычно действует как стимул только при включении и выключении: высокочастотный переменный ток (> 15 кГц), напротив, не способен вызвать деполяризацию, но повреждает ткани организма. На этом принципе основана **диатермия**. ■

Синаптическая передача

Синапсы соединяют нервные клетки друг с другом (этот же принцип встречается в некоторых мышечных клетках), а также с чувствительными и эффекторными клетками (мышечными и секреторными).

Электрические синапсы — это прямые ионпроводящие соединения клеток посредством каналов (**коннексонов**) в области так называемых *щелевых контактов* (с. 22 и сл.). Они отвечают за проведение импульсов между соседними гладкими или сердечными мышечными волокнами (а кое-где и между нейронами — в сетчатке глаза и в ЦНС), а также обеспечивают коммуникационные функции между соседними эпителиальными или глиальными клетками.

В **химических синапсах** для передачи информации используются **нейромедиаторы** (нейро-

трансммитеры). Они не только обеспечивают связь в нервной системе, но также служат переключательными элементами. Они могут ускорять или тормозить передачу информации нейроном или передавать ее вместе с другим входящим сигналом. В химическом синапсе потенциал действия (**A1, 2** и с. 54) запускает высвобождение медиаторов из пресинаптических терминалей аксона. Затем медиатор диффундирует через узкую синаптическую щель (~ 30 нм), чтобы связаться с **рецепторами** на *пресинаптической мембране* нейрона, мышечной или секреторной клетки. В зависимости от типа рецептора и медиатора эффект на *постсинаптическую мембрану* может быть возбуждающим или тормозным, как описано ниже.

Медиаторы высвобождаются путем регулируемого *экзоцитоза* так называемых *синаптических пузырьков* (**A1**). Каждый пузырек содержит некоторое количество («квант») нейромедиатора. В случае двигательной концевой пластинки (с. 62) высвобождается около 7000 молекул ацетилхолина (АХ). Некоторое количество пузырьков, готовых к высвобождению содержимого, скапливается у мембраны (*в активной зоне*). Поступающий потенциал действия служит сигналом для высвобождения нейромедиатора (**A1, 2**). Чем выше *частота* потенциала действия в аксоне, тем больше пузырьков высвобождают свое содержимое. Потенциал действия повышает (иногда колебательным образом) вероятность открывания *потенциалзависимых Ca²⁺-каналов* в пресинаптической мембране, приводя к увеличению концентрации Ca²⁺ в цитоплазме, [Ca²⁺]_{внутр.} (**A1, 3** и с. 42). Внеклеточный Mg²⁺ ингибирует этот процесс. Ca²⁺ связывается с *синаптотагмином* (**A1**), который запускает взаимодействие *синтаксина* и *SNAP-25* на пресинаптической мембране с *синаптобревином* на мембране пузырьков, таким образом запуская экзоцитоз уже заякоренных пузырьков (примерно 100 на один потенциал действия) (**A1, 4**). С другой стороны, Ca²⁺ активирует кальцийкальмодулинзависимую протеинкиназу II (*CaM-киназа-II*; **A5** и с. 42), которая активирует фермент *синапсин* в пресинаптическом окончании. В результате пузырек заново закрепляется в активной зоне.

Синаптическая потенция (облегчение).

Если потенциал действия должен достигнуть пресинаптического окончания сразу же после другого потенциала действия (частота потенциала действия более 30 Гц), концентрация Ca²⁺ в цитоплазме еще не успевает снизиться до значения при потенциале покоя, и остаточный Ca²⁺ накапливается. В результате каждое последующее повышение [Ca²⁺]_{внутр.} «наслаивается»

Скорость проведения нервного импульса, электрошок, ботулиновый токсин

А. Химический синапс

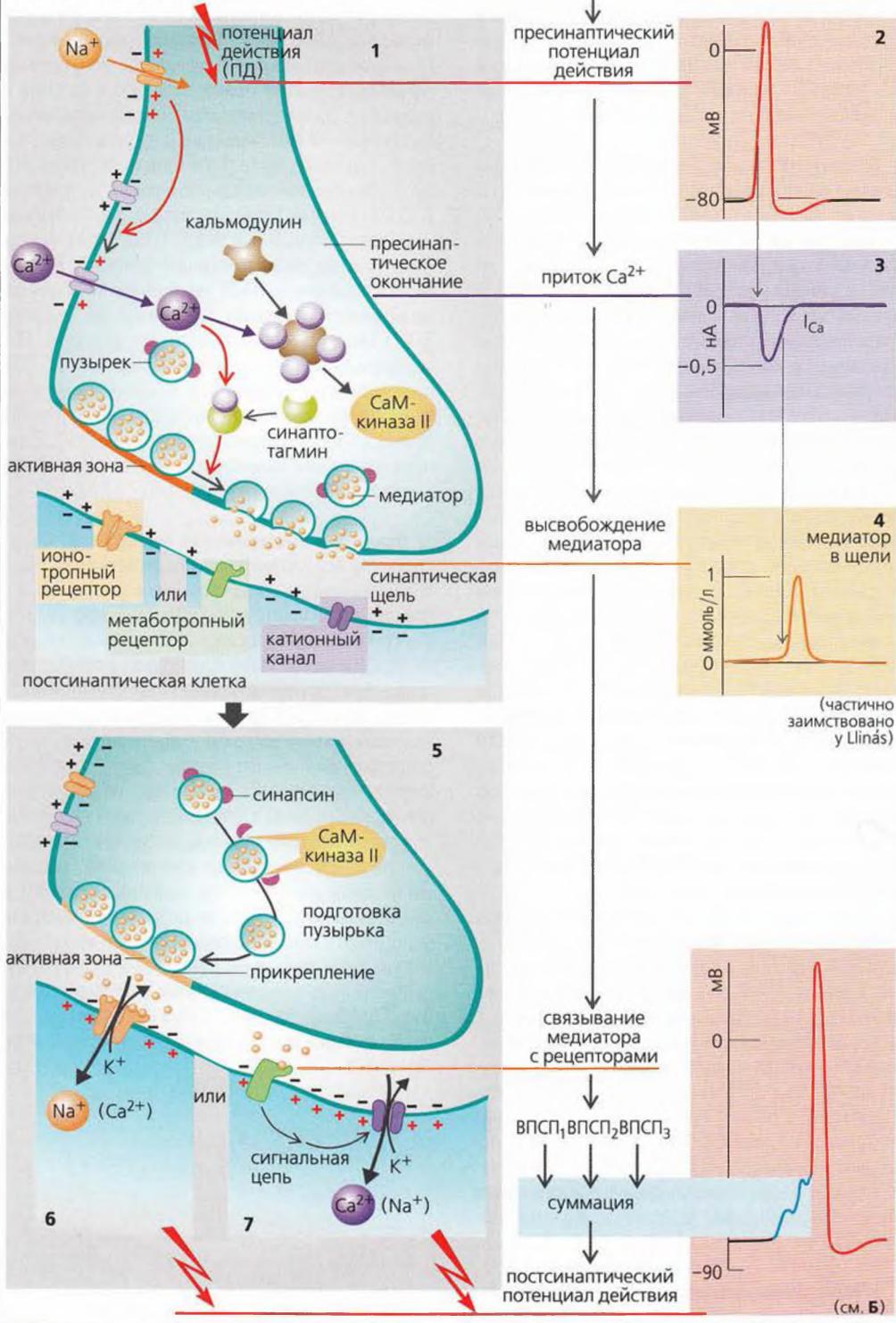


Рисунок 2.5. Синаптическая передача I

на предыдущее. После второго стимула $[Ca^{2+}]_{\text{внутр.}}$ возрастает до более высокого уровня по сравнению с первым — высвобождается больше медиаторов. Следовательно, первый стимул *облегчает* ответ на второй. По тем же причинам мышечная сила возрастает при высокой частоте стимулов (с. 73, **A**).

Среди многих агентов, действующих как **возбуждающие медиаторы**, наиболее распространенными являются ацетилхолин (АХ) и глутамат (Glu). Они часто высвобождаются вместе с *комедиаторами*, которые модулируют проведение стимула (например, АХ вместе с веществом Р, ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) или галанином; Glu вместе с веществом Р или энкефалином). Если рецептором медиатора является ионный канал (*ионотропный рецептор* или *лигандзависимый ионный канал*, **A6** и **E**), например, в случае N-холинергического синапса (с. 88), каналы открываются чаще и позволяют большему количеству катионов входить в клетку (Na^+ , иногда Ca^{2+}) и покидать ее (K^+). Другие, так называемые *метаботропные рецепторы* воздействуют на канал через *G-белки*, которые контролируют каналы или непосредственно, или посредством «вторичных мессенджеров» (**A7** и **E**). По причине высокого электрохимического градиента Na^+ (с. 38) количество входящих ионов Na^+ гораздо больше, чем выходящих ионов K^+ . Ca^{2+} может также входить в клетку через глутаматный NMDA-рецептор (**E**). Суммарный приток катионов ведет к деполяризации: **возбуждающему постсинаптическому потенциалу (ВПСП)** (максимальный ВПСП ~ 20 мВ; **B**). ВПСП начинается примерно через 0,5 мс после того, как потенциал действия достигает пресинаптического окончания. Это *синаптическое торможение* (латентность) вызвано сравнительно медленным высвобождением и медленной диффузией медиатора.

Единственный ВПСП обычно не может генерировать постсинаптический (аксонный) потенциал действия (ПДА), но вызывает множественные локальные деполяризации в дендритах. Волны деполяризации проходят через сому (с. 54) и суммируются на аксонном холмике (**пространственная суммация**; **B**). Несмотря на то что индивидуальные стимулы возникают в разное время (с интервалом приблизительно в 50 мс), предыдущая деполяризация не успевает исчезнуть к моменту наступления следующей, а суммация облегчает достижение порогового уровня. Таким образом, **временная суммация** увеличивает возбудимость постсинаптического нейрона (**B**).

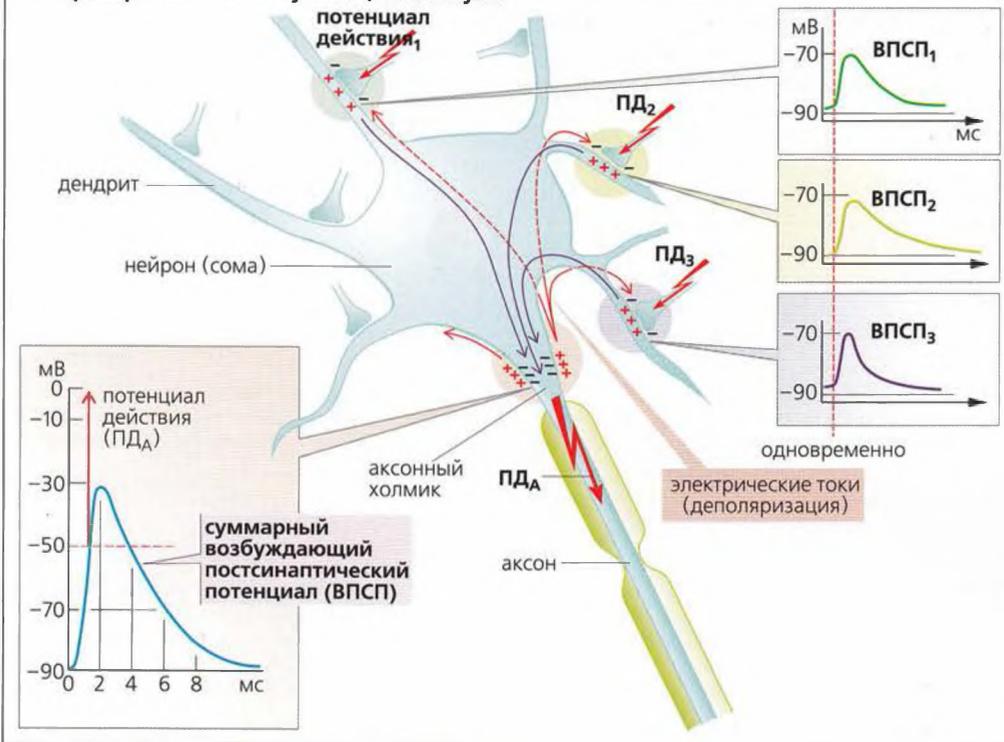
К **тормозным медиаторам** относятся такие вещества, как глицин, ГАМК (γ -аминомасляная кисло-

та) и ацетилхолин (в М2- и М3-рецепторах) (с. 88). Они увеличивают проводимость постсинаптической мембраны только для K^+ (например, метаботропный ГАМК_B-рецептор) или Cl^- (например, ионотропные глициновый и ГАМК_A-рецепторы; **E**). Мембрана в результате обычно становится гиперполяризованной (максимум ~ 4 мВ). Увеличение g_K происходит, когда E_m достигает E_K (с. 50). Однако основной эффект *тормозного постсинаптического потенциала* ТПСП (**F**) вовсе не гиперполяризация, противоположная деполяризации при ВПСП (ТПСП тоже иногда имеет легкий деполяризующий эффект). Вместо этого связанное с ТПСП увеличение мембранной проводимости замыкает электрическую цепь при ВПСП (высокая проводимость g_{K^+} или g_{Cl^-}). Поскольку E_K и E_{Cl} близки к потенциалу покоя (с. 50), происходит стабилизация, т. е. ВПСП отменяется из-за короткого замыкания, обусловленного высокими токами K^+ и Cl^- . В результате связанная с ВПСП деполяризация уменьшается, и стимуляция постсинаптического нейрона ингибируется (**F**).

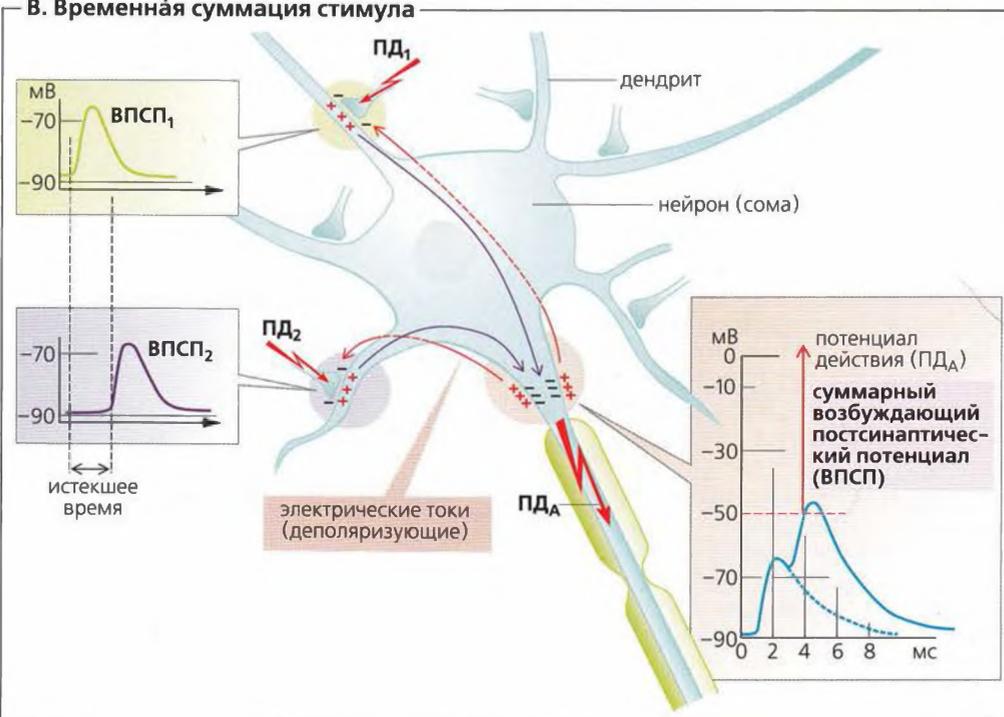
Окончание синаптической передачи (D) может произойти вследствие *инактивации* катионных каналов из-за изменения конформации канала, как это происходит во время потенциала действия (с. 52). Этот очень быстрый процесс называется *десенситивлизацией* и может также происходить в присутствии медиатора. Другие пути окончания синаптической передачи включают быстрое *ферментивное расщепление* медиатора (например, ацетилхолина) непосредственно в синаптической щели; *повторное поглощение* медиатора (например, норадреналина, или норэпинефрина) в пресинаптическом окончании; или его *поглощение* клетками (отличными от нейронов, например в глиальных клетках ЦНС); а также *интернализацию* медиатора рецептором (с. 34) и связывание его на пресинаптической мембране (ауторецептором). В последнем случае может произойти увеличение g_{K^+} и уменьшение $g_{Ca^{2+}}$, что будет ингибировать высвобождение медиатора, например ГАМК посредством ГАМК_B-рецепторов или норадреналина посредством α_2 -адренорецепторов (**E** и с. 92).

Эпилепсия, тремор, расстройства функции ионных каналов, замещение медиаторов

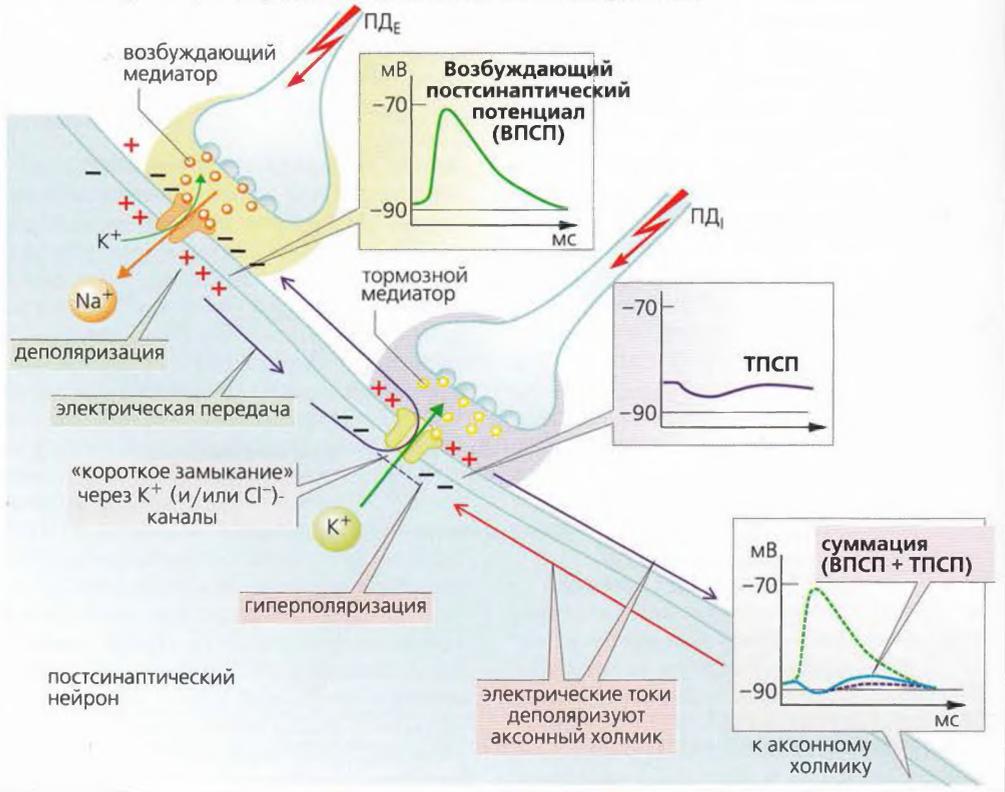
Б. Пространственная суммация стимула



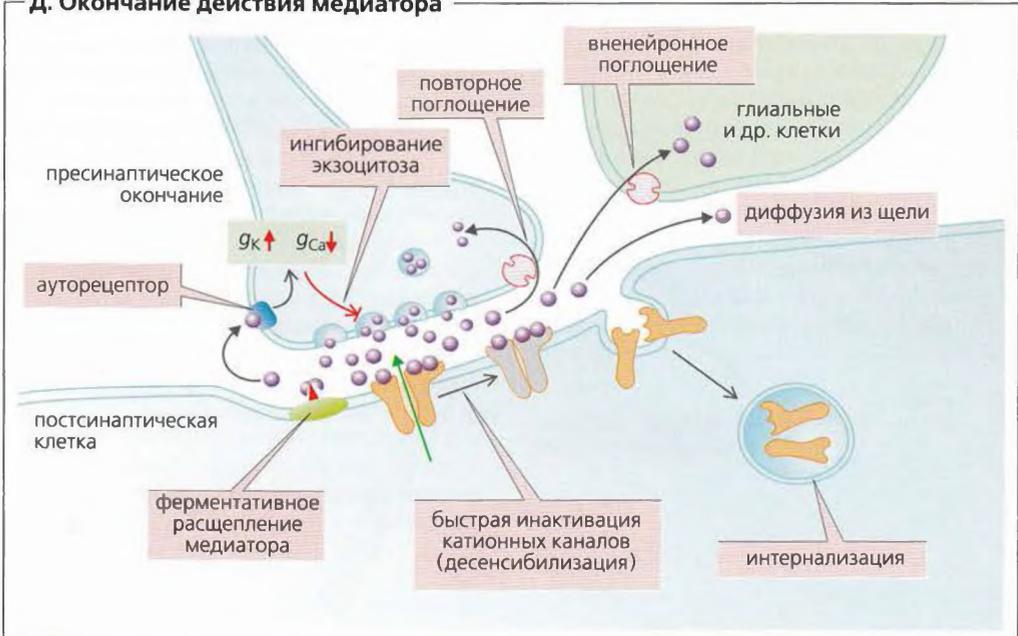
В. Временная суммация стимула



Г. Действие тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП) на постсинаптическую стимуляцию



Д. Окончание действия медиатора



Е. Нейромедиаторы в центральной нервной системе

Медиатор	Подтипы рецепторов	Типы рецепторов	Эффект					
			Ионная проводимость				Вторичный мессенджер	
			Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	цАМФ	ИТФ/ДАГ
Ацетилхолин	никотиновые мускариновые: M1, M2, M3	●	↑	↑	↑			↑
Вазопрессин	V1 V2	●		↑			↓	↑
Холецистокинин	ССК _{A-B}	●					↑	↑
Дофамин	D1, D5 D2	●		↑	↓		↓	↑
ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)	ГАМК _A , ГАМК _C ГАМК _B	●		↑	↓	↑	↓	
Глутамат (аспартат)	AMPA каионатные NMDA m-GLU	●	↑	↑	↑		↓	↑
Глицин	-	●				↑		
Гистамин	H ₁ H ₂	●					↑	↑
Нейротензин	-	●					↓	↑
Норадреналин, адреналин	α _{1(A-D)} α _{2(A-C)} β ₁₋₃	●		↑	↓		↓	↑
Нейропептид Y	Y1-2	●		↑	↓		↓	
Опиоидные пептиды	μ, δ, κ	●		↑	↓		↓	
Окситоцин	-	●						↑
Пурины	P ₁ : A ₁ A _{2a} P _{2X} P _{2Y}	●	↑	↑	↑		↓	↑
Серотонин (5-гидрокситриптамин)	5-HT ₁ 5-HT ₂ 5-HT ₃ 5-HT ₄₋₇	●	↑	↑	↓		↓	↑
Соматостатин	SRIF	●		↑	↓		↓	
Такикинин	NK1-3	●						↑

- Аминокислоты
- Катехоламины
- Пептиды
- Другие вещества



(С изменениями из F.E. Bloom)

Двигательная концевая пластинка

Передача стимула от аксона на скелетное мышечное волокно происходит на двигательной концевой пластинке (**A**), которая представляет собой вид химического синапса (с. 56 и сл.). Медиатором, участвующим в данном процессе, является **ацетилхолин (АХ)**, с. 88), связывающийся с N (никотинергическим) холинорецептором мембраны постсинаптической мышечной клетки (**A3**). **N-холинорецепторы** ионотропны – они функционируют, как **ионные каналы (A4)**. N-Холинорецептор двигательной концевой пластинки (тип N_M) состоит из 5 субъединиц (2α , 1β , 1γ , 1δ), каждая из которых содержит 4 пересекающих мембрану α -спирали (с. 20).

Канал ненадолго открывается (**B1**) (примерно на 1 мс) после связывания молекулы АХ с двумя субъединицами N-холинорецептора (**A4**). В отличие от зависимых от потенциала Na^+ -каналов, вероятность открывания (p_o) N-холинорецептора не увеличивается при деполяризации, а зависит от концентрации ацетилхолина в синаптической щели (с. 56 и сл.).

Канал специфичен для катионов, таких как Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Открывание канала при потенциале покоя (примерно -90 мВ) ведет в основном к притоку в клетку ионов Na^+ (и гораздо более низкому оттоку K^+ ; с. 38 и сл. и 50). Таким образом, происходит деполяризация постсинаптической мембраны: **потенциал концевой пластинки (ПКП)**. Когда происходит спонтанный экзоцитоз и пузырьки высвобождают «квант» ацетилхолина, способный активировать тысячи N-холинорецепторов, токи через одиночные каналы ($\sim 2,7$ пА) (**B1**) суммируются и дают миниатюрный ток концевой пластинки величиной в несколько нА (**B2**). И все же этого недостаточно для развития постсинаптического потенциала действия, если только потенциал действия, проводимый мотонейроном, не индуцирует экзоцитоз примерно 100 пузырьков. В то же самое время открываются 200 000 каналов, что индуцирует нейrogenный ток концевой пластинки (I_{KP}) ≈ 400 нА (**B3**). Ток концевой пластинки, I_{KP} , таким образом, зависит:

- от количества открытых каналов, которое равно произведению количества каналов (n) на вероятность их открывания (p_o), что, в свою очередь, определяется концентрацией ацетилхолина в синаптической щели (до 1 ммоль/л);
- проводимости одиночного канала γ (примерно 30 пСм);
- мембранного потенциала E_m (в слабой степени): электрическая движущая сила ($E_m - E_{Na,K}$; с. 38 и сл.) уменьшается, когда E_m менее отрицателен.

Миорелаксанты и денервация, миастения гравис, синдром Ламберта-Итона (миастенический синдром)

$E_{Na,K}$ – это общий равновесный потенциал для Na^+ и K^+ , близкий к 0 мВ. Эта величина также называется **обратным потенциалом**, потому что направление тока I_{KP} ($I_{Na^+} + I_{K^+}$) становится противоположным, если E_m меняет знак: I_{KP} направлен в клетку, когда $E_m < 0$ (приток Na^+ больше оттока K^+) и из клетки при $E_m > 0$ (отток K^+ больше притока Na^+). В результате

$$I_{KP} = n \cdot p_o \cdot \gamma \cdot (E_m - E_{Na,K}) \quad (2.1)$$

Поскольку в скелетной мышце **индуцированный нейроном потенциал концевой пластинки** (деполяризация примерно до 70 мВ) гораздо выше, чем возбуждающий постсинаптический потенциал (всего несколько мВ; с. 56 и сл.), потенциал действия одиночного двигательного аксона выше порогового уровня. Потенциал концевой пластинки проводится электротонически до ближайшей сарколеммы, где генерируется мышечный потенциал действия при помощи потенциалзависимых Na^+ -каналов, приводящий к мышечному сокращению.

Окончание синаптической передачи в двигательной концевой пластинке наступает (**1**) из-за быстрой деградации ацетилхолина в синаптической щели под действием ацетилхолинэстеразы, локализованной на постсинаптической базальной мембране, и (**2**) при диффузии ацетилхолина из синаптической щели (с. 88).

Двигательная концевая пластинка может быть блокирована некоторыми **ядами и лекарствами**, что приводит к мышечной слабости и иногда к *параличу*. *Нейротоксин ботулин*, например, ингибирует высвобождение нейромедиаторов из везикул, а *α -бунгаротоксин* из яда кобры блокирует открывание ионных каналов. Курареподобные агенты, такие как D-тубокурарин, используют как **мышечные релаксанты** при хирургических операциях. Они вытесняют ацетилхолин из его центров связывания (*конкурентное ингибирование*), но не имеют собственного деполяризующего эффекта. Их тормозной эффект можно снять *ингибиторами холинэстеразы*, например неостигмином (декураризация). Эти вещества увеличивают концентрацию ацетилхолина в синаптической щели, вытесняя кураре. Вход антихолинэстеразных агентов в интактный синапс ведет к увеличению концентрации ацетилхолина и, таким образом, к *параличу из-за непрерывной деполяризации*. Ацетилхолиноподобные вещества, такие как суксаметоний, оказывают похожий деполяризующий эффект, но разрушаются медленнее, чем ацетилхолин. В этом случае паралич, наступающий из-за непрерывной деполяризации, также необратимо инактивирует Na^+ -каналы вблизи двигательной концевой пластинки на сарколемме (с. 52).

А. Двигательная концевая пластинка

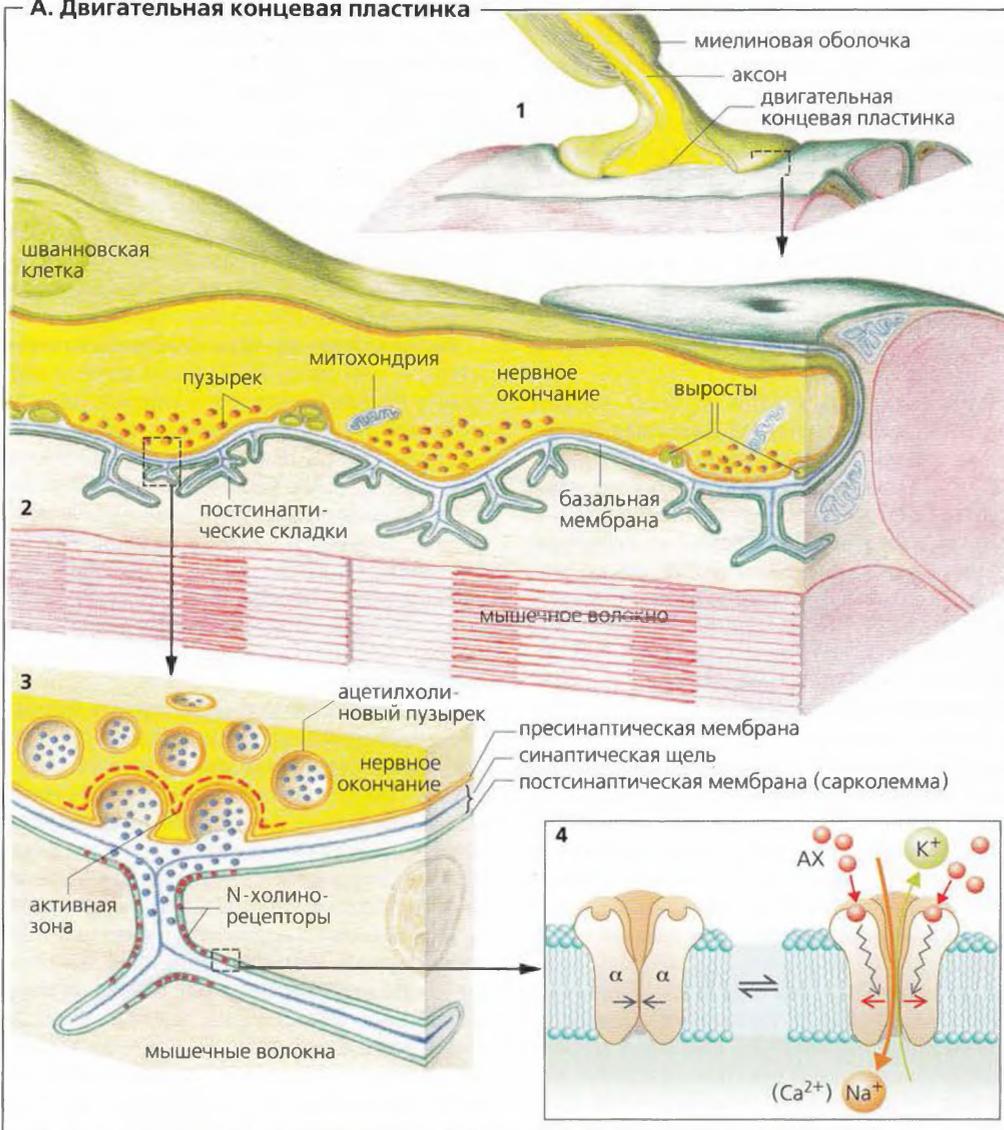
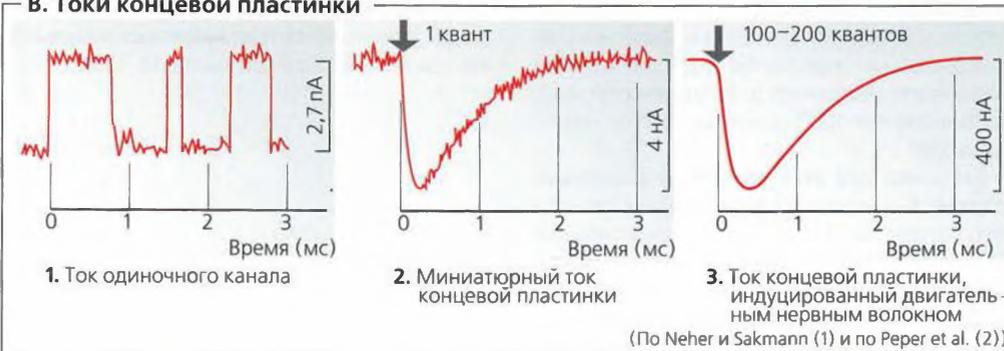


Рисунок 2.9. Двигательная концевая пластинка

В. Токи концевой пластинки



Способность двигаться. Типы мышц

Способность двигаться возникает благодаря **взаимодействию** энергозависимых **двигательных белков** (энергия АТФ), таких как миозин, кинезин и динеин, с другими белками, такими как актин; или при **полимеризации** и деполимеризации актина и тубулина. Клеточное деление (цитокinesis), клеточная миграция (с. 36), внутриклеточный везикулярный транспорт, экзо- и эндоцитоз (с. 18 и сл.), подвижность спермы (с. 314 и сл.), аксонный транспорт (с. 48), электрическая подвижность наружных волосковых клеток (с. 378) и мерцание ресничек эпителия (с. 116) – это все примеры подвижности клеток и органелл.

Мышцы состоят из клеток (волокон), которые сокращаются при стимуляции. **Скелетная мускулатура** отвечает за передвижение тела, изменение позы и за движение газов при дыхании. **Сердечная мышца** (с. 198 и сл.) качает кровь по сосудам, а **гладкие мышцы** (с. 76) работают во внутренних органах и в кровеносных сосудах. Типы мышц различаются по нескольким функциональным характеристикам (**A**).

Двигательная единица скелетной мышцы

В отличие от некоторых типов гладких мышц (однородная гладкомышечная ткань; с. 76) и сердечных мышечных волокон, которые передают друг другу электрический стимул через щелевые контакты или нексус (**A**; с. 22 и сл.), волокна **скелетных мышц** стимулируются не соседними мышечными волокнами, а **мотонейронами**. И действительно, к мышечному параличу приводят именно нарушения иннервации.

Один мотонейрон вместе со всеми мышечными волокнами, которые он иннервирует, называется **двигательной единицей** (ДЕ). Мышечные волокна, принадлежащие к одной двигательной единице, могут быть распределены по большой площади (см²) поперечного сечения мышцы. Для обеспечения контакта двигательной единицы со всеми мышечными волокнами мотонейрон делится на коллатерали с ответвлениями на концах (с. 48). Один двигательный нейрон может обслуживать от 25 (мимическая мышца) до более чем 1000 мышечных волокон (височная мышца).

Различают **два типа скелетных мышечных волокон**: **S** – медленно сокращающиеся (от *англ.* slow) волокна (тип 1) и **F** – быстро сокращающиеся (от *англ.* fast) волокна (тип 2), а также два подтипа: **FR** (2A) и **FF** (2B). Поскольку каждая двигательная единица содержит только один тип волокон, эта классификация применима и к двигательным еди-

ницам. **Медленные волокна** меньше утомляются и поэтому приспособлены для *постоянной работы (на выносливость)*. Они имеют большую плотность капилляров и митохондрий, высокую концентрацию каплей жира (запасной высокоэнергетический субстрат), а также красного пигмента миоглобина (кратковременный запас O₂). Они также богаты окислительными ферментами (с. 78). **Быстрые волокна** в основном отвечают за краткие и быстрые сокращения. Они легко утомляются (FF > FR) и богаты гликогеном (FF > FR), однако содержат мало миоглобина (FF << FR).

Распределение по типам мышечных волокон зависит от типа мышц. Двигательные единицы *медленного (S) типа* преобладают в «красных» мышцах (например, в камбаловидной мышце, которая помогает поддерживать тело в вертикальном положении); а двигательные единицы *быстрого (F) типа* – в «белых» мышцах (икроножная мышца, участвующая в беге). Мышечное волокно одного типа может *превращаться* в волокно другого типа. Если, к примеру, продолжительная активация быстрых волокон ведет к увеличению концентрации Ca²⁺ в цитоплазме, то быстрая мышца превращается в медленную и наоборот.

Регулировать мышечную активность возможно благодаря тому, что при необходимости может быть задействовано разное количество двигательных единиц. Чем больше двигательных единиц имеет мышца, тем тоньше регулируется ее сокращение. Например, у внешней глазной мышцы, у которой около 2000 двигательных единиц, сокращения гораздо более плавные, чем у червеобразной мышцы – только 100 двигательных единиц. Чем больше **число задействованных двигательных единиц**, тем сильнее сокращение. Число и тип задействованных двигательных единиц зависят от типа движения (плавное или резкое движение, перемежающееся или постоянное сокращение, рефлексорная активность, произвольное или произвольное движение и т. д.). В добавление к сказанному, сила каждой двигательной единицы может быть увеличена с помощью увеличения **частоты нейронных импульсов**, как при *тетанусе* скелетной мышцы (с. 73A).

А. Строение и функции сердечной мышцы, скелетных мышц и гладкой мускулатуры

Строение и функции	Гладкая мышца	Сердечная мышца (поперечно-полосатая)	Скелетная мышца (поперечно-полосатая)
Двигательная концевая пластинка	Нет	Нет	Да
Волокна	Веретенообразные короткие	Разветвленные	Цилиндрические, длинные (≤ 15 см)
Митохондрии	Немного	Много	Немного (в зависимости от типа мышцы)
Число ядер на волокно	1	1	Много
Саркомеры	Нет	Да, длина $\leq 2,6$ мкм	Да, длина $\leq 3,65$ мкм
Электромеханическое сопряжение	Некоторое (централизованного типа)	Да (функциональный синцитий)	Нет
Саркоплазматический ретикулум	Слабо развит	Средне развит	Хорошо развит
Мишень Ca^{2+}	Кальмодулин/кальдесмон	Тропонин	Тропонин
Водитель ритма	Некоторая спонтанная ритмическая активность ($1\text{ с}^{-1} - 4\text{ с}^{-1}$)	Есть (синусные узлы, примерно 1 с^{-1})	Нет (требуется нервная стимуляция)
Реакция на стимул	Изменение в частоте тонуса или ритма	Все или ничего	Регулируемая
Способность к тетанусу	Да	Нет	Да
Радиус действия	Кривая «длина—сила» варьирует	В подьеме кривой «длина—сила»	На пике кривой «длина—сила»

Ответ на стимуляцию

— потенциал
— мышечное напряжение

← абсолютная рефрактерность
← относительная рефрактерность

← абсолютная рефрактерность

Сократительный аппарат скелетной мышцы

Мышечная клетка представляет собой волокно (А2) диаметром от 10 до 100 мкм. Скелетные мышечные волокна могут иметь длину до 15 см. Мясные «волокна», которые видны невооруженным глазом, в действительности представляют собой пучки мышечных волокон диаметром от 100 до 1000 мкм (А1). Каждое поперечно-полосатое (исчерченное) мышечное волокно покрыто клеточной мембраной, называемой *сарколеммой*, которая окружает *саркоплазму* (цитоплазму), несколько клеточных ядер, митохондрии (*саркосомы*), субстанции, участвующие в обеспечении клетки кислородом и энергией (с. 78), и несколько сотен *миофибрилл*.

Так называемые *Z-линии*, или в трехмерном пространстве *Z-диски* (дископодобные белки; Б), подразделяют каждую *миофибриллу* (А3) на исчерченные участки длиной примерно 2 мкм, называемые **саркомерами** (Б). В световом микроскопе можно идентифицировать контрастные светлые и темные полосы и штрихи, образованные толстыми **нитеями (филаментами) миозина II** и тонкими **актиновыми филаментами** (Б, миозин I; см. с. 38). Примерно 2000 актиновых филаментов связаны посередине с Z-диском. Таким образом, половина актинового филамента проецируется на два ближайших саркомера (Б). Участок саркомера, ближайший к Z-диску, содержит только актиновые филаменты, которые формируют так называемую *I-полосу* (Б). Участок, где актиновые и миозиновые филаменты перекрываются, называется *A-полосой*. *Зона H* содержит только миозиновые филаменты (примерно 1000 на саркомер), которые утолщаются к центру саркомера и формируют M-линию (*M-диск*).

Актиновые филаменты прикреплены к сарколемме с помощью белка *дистрофина*, который присоединяется к саркогликанам на сарколемме. Мерозин связывает саркогликаны с коллагеновыми фибриллами внеклеточного матрикса.

■ Изменение этих белков ведет к **миодистрофии** (миодистрофия Дюшенна, дистрофия Лейдена, врожденная мышечная дистрофия) — дегенерации мышечных волокон и снижению их силы. ■

Каждый миозиновый филамент состоит из пучка примерно в 300 молекул **миозина II** (Б). Каждая молекула миозина имеет две глобулярные головки, соединенные подвижными шейками (головка и шейка = субфрагмент S1; структура образуется после протеолиза) с палочкообразным хвостом (две спаренные α -субъединицы = субфрагмент S2) (В). Каждая головка содержит *двигательный домен с нуклеотидсвязывающим карманом* (для АТФ или АДФ + P_i) и *актинсвязывающий участок*. В каждой шейке тяжелой молекулы (220 кДа) локализованы две легкие белковые цепи: одна из них — регуляторная (20 кДа), а другая — основная (существенная) (17 кДа). Конформационные изменения в районе головки и шейки позволяют миозиновой головке наклоняться при взаимодействии с актином (*скользящие филаменты*; с. 68).

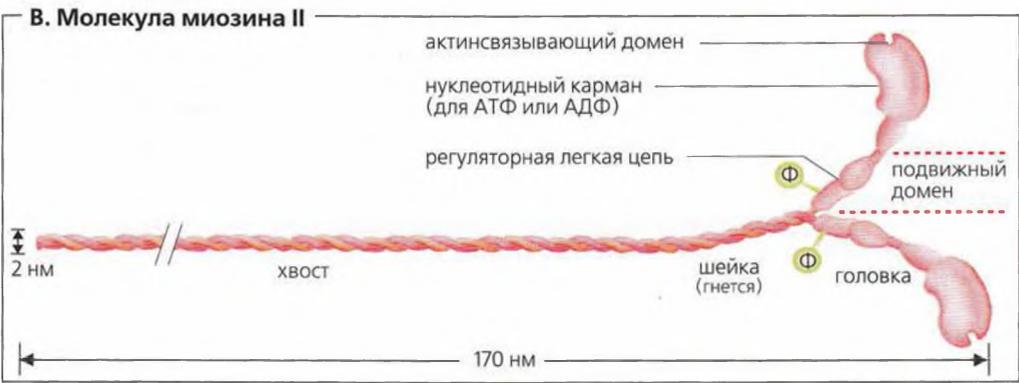
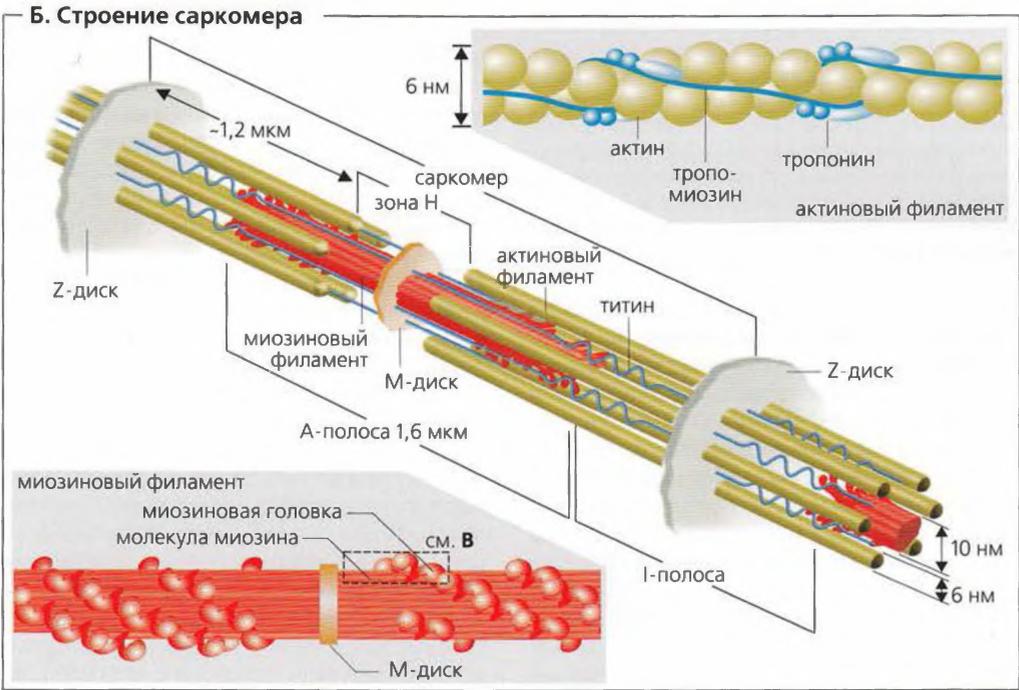
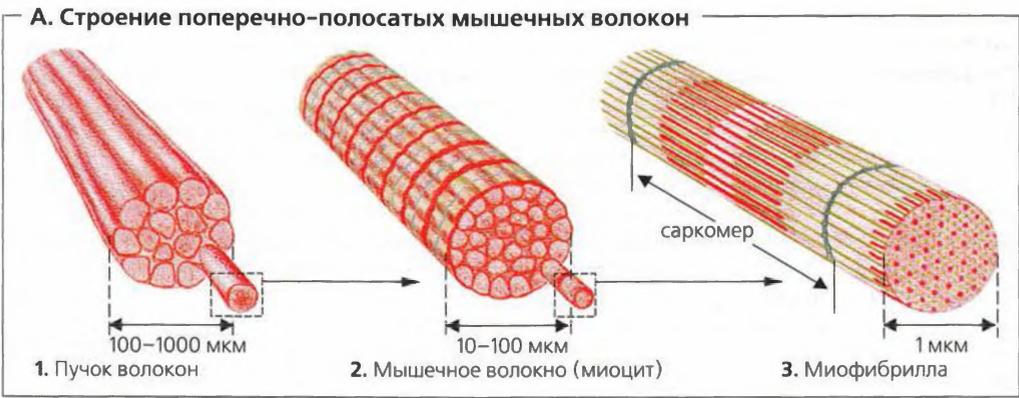
Актин — глобулярный белок (G-актин). Четыреста этих глобулярных молекул, полимеризуясь, образуют F-актин, полимерная цепь которого, таким образом, построена из глобул. Две скрученные белковые нити образуют **актиновый филамент** (Б), который расположен рядом с равным ему по длине белком *небулином*.

Молекулы **тропомиозина** (40 нм каждая), соединенные конец к концу, лежат рядом с актиновым филаментом (Б), и приблизительно через каждые 40 нм к ним прикреплена молекула **тропонина**. Каждая молекула тропонина состоит из трех субъединиц: *тропонина C*, который имеет два регуляторных центра связывания Ca^{2+} на N-конце, *тропонина I*, который предотвращает скольжение филаментов в состоянии покоя (с. 68), и *тропонина T*, который взаимодействует с тропонинами C и I, а также с актином.

Саркомер имеет также другую систему филаментов (Б), образованную нитями белка **титина** (коннектина). Длина титина более 1000 нм, он состоит примерно из 30 000 аминокислот (> 3000 кДа). Эта самая длинная известная полипептидная цепь составляет около 10% общей мышечной массы. Титин прикреплен C-концом к M-диску, а N-концом — к Z-диску (описание функций см. с. 72).

Сарколемма формирует T-систему **трансверсальных (поперечных) трубочек** (впячиваний), которые расположены перпендикулярно миофибриллам (с. 69А). Эндоплазматический ретикулум (с. 16 и сл.) мышечного волокна имеет характерную форму и называется **саркоплазматическим ретикулумом** (СР; с. 69А). Он образует закрытые полости, несвязанные с внеклеточным и внутриклеточным пространствами. Большинство этих полостей расположено вдоль миофибрилл, и поэтому они называются *продольными трубочками*, или цистернами (с. 69А). Саркоплазматический ретикулум лучше развит в скелетных мышцах, чем в миокарде, и служит **местом хранения Ca^{2+}** . Каждая T-система разделяет соседние продольные трубочки, образуя *триады* (с. 69А, Б).

Биопсия мышц, электромиография (ЭМГ), миотония Томсена, миодистрофия



(По D.M. Warchaw)

Сокращение поперечно-полосатых мышц

Стимуляция мышечных волокон. Высвобождение ацетилхолина вблизи двигательной концевой пластинки скелетной мышцы ведет к возникновению *тока концевой пластинки*, который распространяется электротонически и активирует быстрые потенциалзависимые Na^+ -каналы в сарколемме (с. 62). Это ведет к возникновению **потенциала действия (ПД)**, который проводится со скоростью 2 м/с вдоль сарколеммы всего мышечного волокна и быстро проникает в глубь волокна по Т-системе (**А**).

Генетические дефекты в структуре натриевых каналов замедляют их дезактивацию (с. 52), что приводит к повышенной возбудимости с увеличением длительности сокращения и задержкой расслабления мышцы (**миотония**). Увеличение мышечной активности сопровождается массивным выходом ионов калия из волокна. Это приводит к гиперкалиемии, вследствие чего мышечный потенциал покоя достигает значений, при которых натриевые каналы более не могут быть активированы, и мышца оказывается временно парализована: **семейный гиперкалиемический периодический паралич**.

Переход от возбуждения к сокращению называется **электромеханическим сопряжением (Б)**. В *скелетной мышце* этот процесс начинается с потенциала действия, возбуждающего зависимые от напряжения *дигидропиридиновые рецепторы* (DHPR) в сарколемме в районе триад. Эти рецепторы организованы в ряды, а напротив них в соседней мембране саркоплазматического ретикулума находятся ряды Ca^{2+} -каналов, называемых *рианодиновыми рецепторами* (RYR; в скелетных мышцах ррианодиновый рецептор типа 1 — сокращенно RYR1). Каждый второй RYR1 ассоциирован с DHPR (**Б2**). RYR1 открываются, когда механически «ощущают» изменение конформации DHPR под действием потенциала действия. В *миокарде* каждый DHPR является частью *потенциалзависимого Ca^{2+} -канала* сарколеммы, который открывается в ответ на потенциал действия. Малые количества внеклеточного Ca^{2+} входят в клетку через этот канал, приводя тем самым к открытию миокардиального канала RYR2 (так называемый *индуцирующий эффект Ca^{2+}* , или « *Ca^{2+} -вспышка*»; **Б3**). Ионы Ca^{2+} , хранящиеся в СР, выходят через открытый RYR1 или RYR2 в цитоплазму, увеличивая цитоплазматическую концентрацию Ca^{2+} до более чем 1 мкмоль/л по сравнению с концентрацией в покое ~0,01 мкмоль/л (**Б1**). В скелетной мышце стимуляции DHPR на одном участке достаточно, чтобы запустить «дружное» открытие всей группы RYR1. Таким образом увеличивается надежность проведения

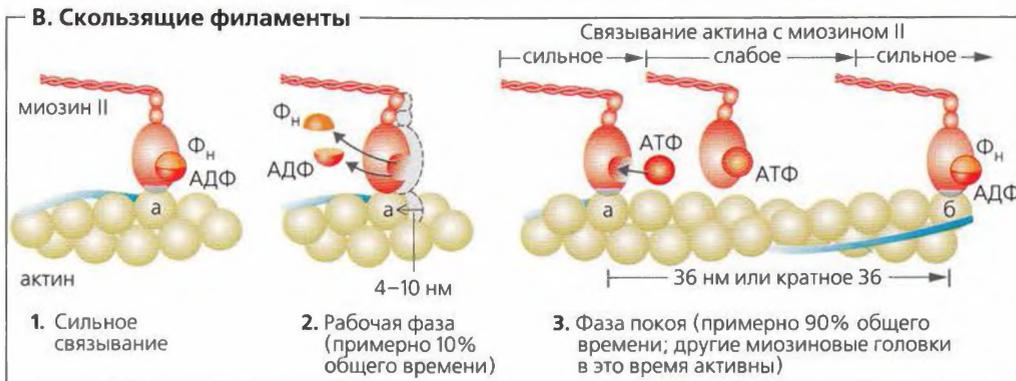
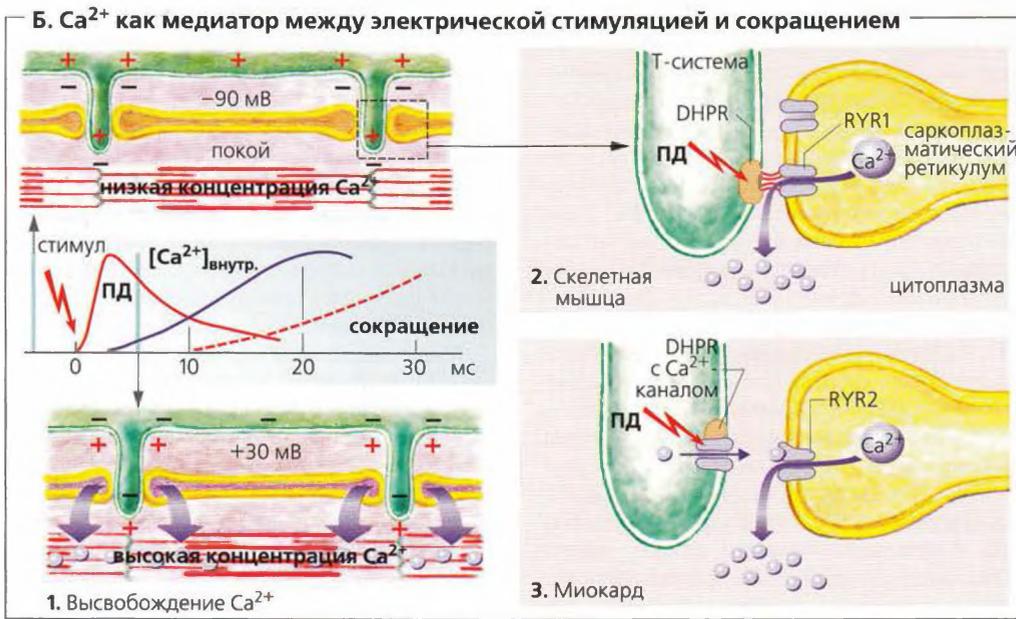
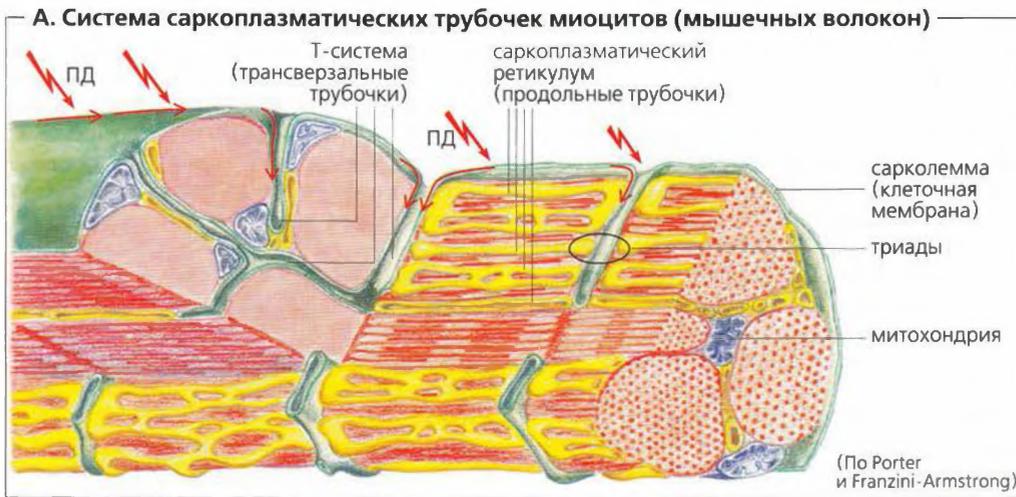
импульса. Повышенная концентрация Ca^{2+} в цитоплазме насыщает Ca^{2+} -связывающие сайты **тропонина С**, отменяя ингибиторный эффект тропомиозина на скольжение филаментов (**Г**), которое препятствует прочному (высокоаффинному) связыванию актина и миозина II.

У пациентов с генетическими дефектами RYR1 общая анестезия может приводить к массивному выбросу кальция, что вызывает сильные мышечные сокращения, сопровождающиеся стремительным и опасным для жизни повышением температуры тела: **злокачественная гипертермия** (= молниеносная гиперпирексия).

Молекулы **АТФ** (с. 78) необходимы для **скольжения филаментов** и, следовательно, для мышечного сокращения. Благодаря своей АТФазной активности миозиновые головки (с. 66) действуют как *моторы* (моторные белки) этого процесса. Миозиновые-II и актиновые филаменты в саркомере (с. 66) организованы таким образом, что могут скользить друг по другу. Миозиновые головки соединяются с актиновыми филаментами под особым углом, образуя так называемые *поперечные мостики (В1)*. Благодаря *конформационным изменениям* в районе нуклеотидсвязывающего сайта миозина-II (с. 67**В**), пространственные размеры которого увеличиваются согласованным движением участка шейки, миозиновая головка наклоняется, смещая за два последовательных «шага» тонкие филаменты в общей сложности на 4–12 нм (рабочий такт). Вторая миозиновая головка может также действует на соседний актиновый филамент, вызывая его сокращение. Затем головка отсоединяется и «напрягается», готовясь к следующему «гребку», когда свяжется с актином снова (**В3**).

Кинезин, другой моторный белок (с. 48, 64), независимо двигается по микротрубочке посредством «шагания» двух своих головок (на 8 нм за цикл), как при перетягивании каната. В этом случае 50% цикла — «рабочее время» (**коэффициент полезного действия 0,5**). В *скелетной мышце* между двумя последовательными взаимодействиями с актином сам миозин-II совершает «прыжок» на 36 нм (или на число нм, кратное 36, например, при быстром сокращении на 396 нм или более), чтобы достичь следующего (или 11-го) удобно расположенного актинсвязывающего сайта (**В3**, прыжок от **а** к **б**). В то же время другие миозиновые головки, работающие на данном актиновом филаменте, должны сделать по крайней мере от 10 до 100 гребков примерно по 4 нм каждый. Коэффициент полезного действия головки миозина-II, таким образом, от 0,1 до 0,01. Такое «разделение труда» между миозиновыми

Злокачественная гипертермия, полиомиелит, мышечная дистрофия, миотония, паралич



головками гарантирует, что некоторая доля миофибриллярных головок всегда готова совершить быстрое сокращение.

При скольжении филаментов Z-диски сближаются, и участки наложения тонких и толстых становятся шире, но их общая длина остается неизменной. Это приводит к укорачиванию I-полосы и H-зоны (с. 66). Когда концы толстых филаментов «надвигаются» на Z-диск, происходит максимальное укорачивание мышцы и концы тонких филаментов перекрываются (с. 73В). Укорачивание саркомера, таким образом, происходит с обоих концов миофибриллярных пучков, но в противоположных направлениях.

Механизм мышечного сокращения (В и Г). Каждая из двух головок молекул миозина-II (М) связывает с помощью ионов Mg^{2+} одну молекулу АТФ в нуклеотид-связывающем сайте. Образовавшийся комплекс М-АТФ расположен под углом примерно 45° к остальной части молекулы (Г4). В этом состоянии миозин имеет очень слабое сродство к актину. Из-за воздействия *повышенной концентрации Ca^{2+}* в цитоплазме на тропонин-тропомиозиновый комплекс *актин (А) активирует миозиновую АТФазу*, что приводит к гидролизу АТФ ($АДФ + Ф_n$) и образованию комплекса актин-миозин-АДФ- $Ф_n$ (Г1). После этого головки миозина-II вновь выпрямляются – результат этого конформационного изменения состоит в том, что константа ассоциации актина с миозином увеличивается на четыре порядка (В1, Г1). $Ф_n$ (неорганический фосфат) отделяется от комплекса, что вызывает отклонение головки миозина на 40° (Г2а). Это приводит к тому, что актиновые и миозиновые филаменты скользят друг относительно друга (первая фаза *рабочего такта*). Последующее высвобождение АДФ вызывает вторую фазу сокращения, которая однозначно завершается финальным положением головок миозина (Г2б). Сохраняющийся актино-миозиновый комплекс (*ригидный комплекс*) устойчив и может быть превращен в присутствии АТФ в новый комплекс, где миозиновые головки слабо связаны с АТФ (*«смягчающий» эффект АТФ; Г4*). Большая подвижность покоящейся мышцы важна для таких процессов, как сердечное наполнение или расслабление мышцы-разгибателя во время быстрого сгибательного движения. Если в цитоплазме сохраняется концентрация $Ca^{2+} > 10^{-6}$ моль/л, циклы Г1 и Г4 начинаются заново. Это в основном зависит от того, поступит ли следующий потенциал действия. Чтобы обеспечить плавность сокращения, только часть миофибриллярных головок, которые тянут миозиновый филамент, «заняты делом» одновременно (низкий коэффициент полезного действия; с. 68).

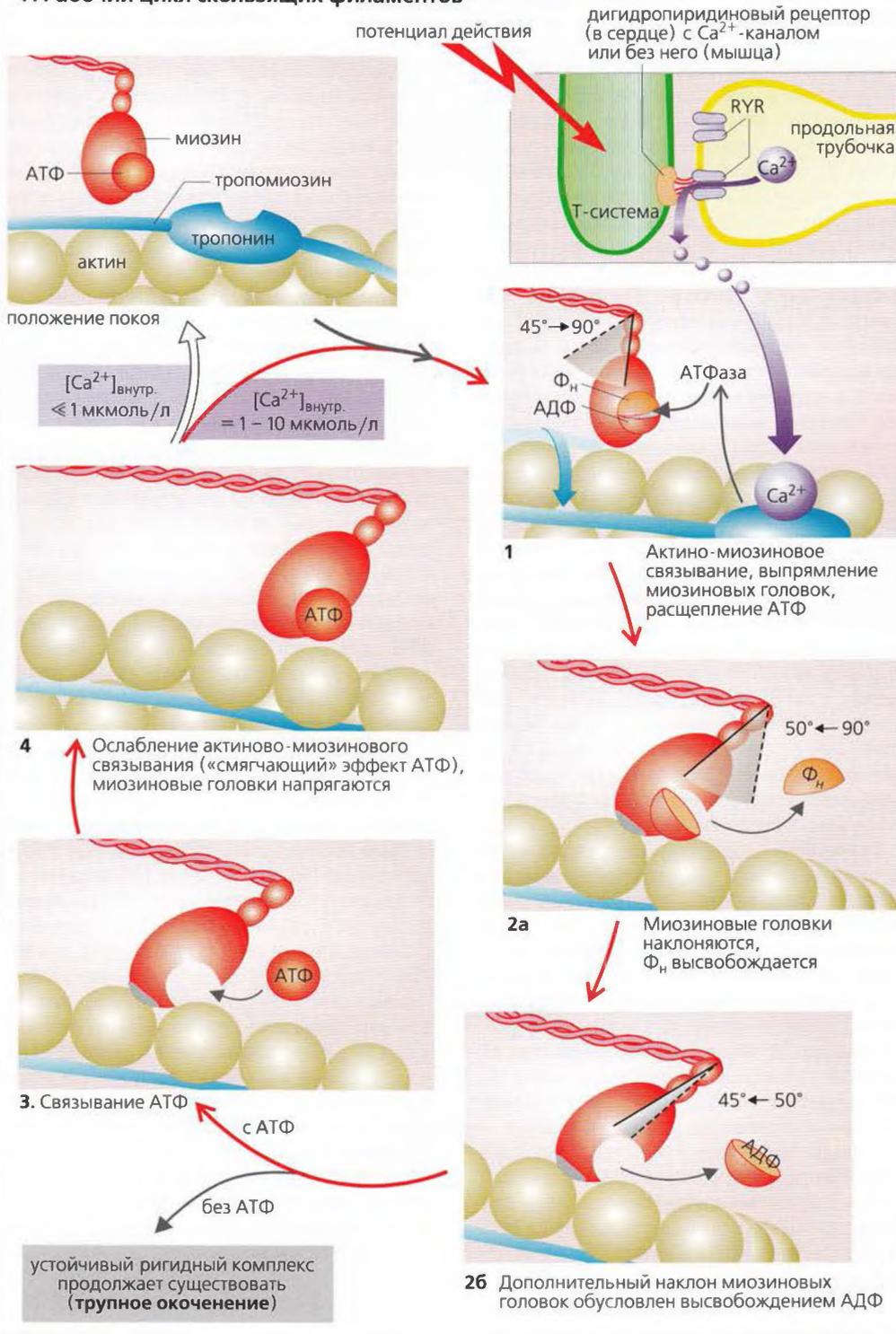
Ионы Ca^{2+} , высвобождаемые из саркоплазматического ретикулума (СР), постоянно закачиваются назад за счет активного транспорта при помощи **Ca^{2+} -АТФазы** (с. 23А и 32), также называемой SERCA (с. 22). Таким образом, если RYR-опосредованное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума прерывается, то концентрация Ca^{2+} в цитоплазме падает ниже 10^{-6} моль/л и скольжение филаментов прекращается (*состояние покоя, Г*, верхний левый угол).

Парвальбумин, белок, присутствующий в цитоплазме быстрых мышечных волокон (F-волокон, с. 64), ускоряет расслабление мышц после короткой фазы мышечного сокращения посредством связывания Ca^{2+} из цитоплазмы в обмен на Mg^{2+} . Сродство парвальбумина к Ca^{2+} выше, чем у тропонина, но ниже, чем у Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума. Таким образом, парвальбумин действует как «медленный» Ca^{2+} -буфер.

Ход цикла скольжения филаментов, как он описан выше, в основном относится к **изотоническому сокращению**, т. е. к сокращению, в ходе которого происходит укорочение мышцы. В ходе строго **изометрического сокращения**, когда напряжение мышцы увеличивается, но длина мышцы остается неизменной, отклонение миофибриллярных головок и взаимное скольжение филаментов не может произойти. Вместо этого при изометрическом сокращении усилие достигается путем деформации миофибриллярных головок (Г3).

Мышечные волокна мертвого тела не производят АТФ. Это означает, что после смерти Ca^{2+} больше не закачивается обратно в СР и запасы АТФ, необходимые для того, чтобы разрушить стабильный комплекс актин-миозин, скоро истощаются. Это приводит к окоченению мертвого тела (**трупное окоченение**), которое проходит только после разложения актина и миозина в мышечном волокне.

Г. Рабочий цикл скользящих филаментов



Механика скелетной мышцы

Потенциалы действия, генерируемые в мышечном волокне, увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр.}}$, инициируя сокращение (скелетная мышца, с. 42Б; миокард, с. 202). В скелетных мышцах **регуляция силы сокращения** достигается *участием* разного числа двигательных единиц (с. 64) и изменением *частоты потенциала действия*. Однократный стимул, если он выше порогового уровня, всегда ведет к максимальному высвобождению Ca^{2+} и, таким образом, к максимально интенсивному однократному сокращению (**реакция «все или ничего»**). Тем не менее такой однократный стимул не индуцирует максимального укорочения мышечного волокна, поскольку он слишком короткий для поддержания скользящих филаментов в движении до достижения финальной позиции. Укорочение мышцы продолжается только в том случае, если второй стимул поступит до того, как мышца полностью расслабится после первого стимула. Такое повторение стимула ведет к нарастающей **механической суммации**, или **суперпозиции**, отдельных сокращений (**А**). Если частота стимуляции становится настолько высокой, что мышца уже не может расслабиться между стимулами, то наступает длительное максимальное сокращение двигательных единиц, или **тетанус (А)**. Это происходит, например, при 20 Гц в медленно сокращающихся мышцах, и при 60–100 Гц в быстро сокращающихся мышцах (с. 64). Мышечная сила во время тетануса может быть в четыре раза больше, чем при однократном сокращении. Концентрация Ca^{2+} несколько уменьшается между суммирующимися стимулами, а при тетанусе остается высокой.

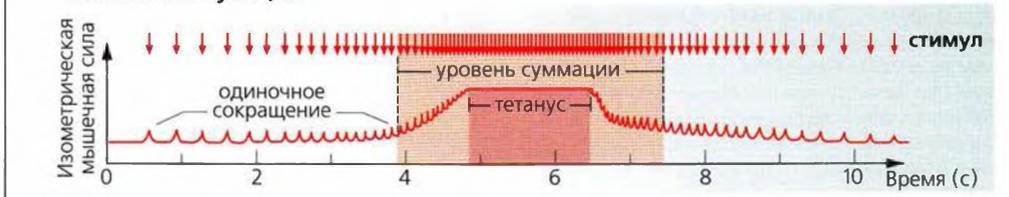
Окоченение (с. 70), как и **контрактура**, характеризуются стойким укорачиванием мышц. Это состояние нужно отличать от тетануса. Контрактура вызывается не потенциалом действия, а *стойкой локальной деполяризацией*, например, вследствие увеличенной внутриклеточной концентрации K^+ (K^+ -контрактура) или индуцированного высвобождения Ca^{2+} , например, в ответ на кофеин. Сокращение так называемых **изотонических волокон** (особых волокон внешних мышц глаза и мышечных веретен; с. 326) также одна из форм контрактуры. Изотонические волокна не отвечают на стимулы по закону «все или ничего», а сокращаются пропорционально величине деполяризации. Степень сокращения изотонических волокон регулируется *изменением концентрации Ca^{2+} в цитоплазме* (не потенциалом действия!).

И напротив, общий **мышечный тонус** (*рефлекторный тонус*), или устойчивое напряжение скелетной мышцы в покое, относится к развитию нормального потенциала действия в отдельной двигательной единице. Единичные сокращения не могут быть зарегистрированы, поскольку двигательные единицы работают асинхронно. Например, позные мышцы (поддерживающие осанку) при видимом покое находятся в произвольном напряжении. Тонус покоящейся мышцы регулируется рефлексами (с. 326 и сл.) и увеличивается при повышении внимания.

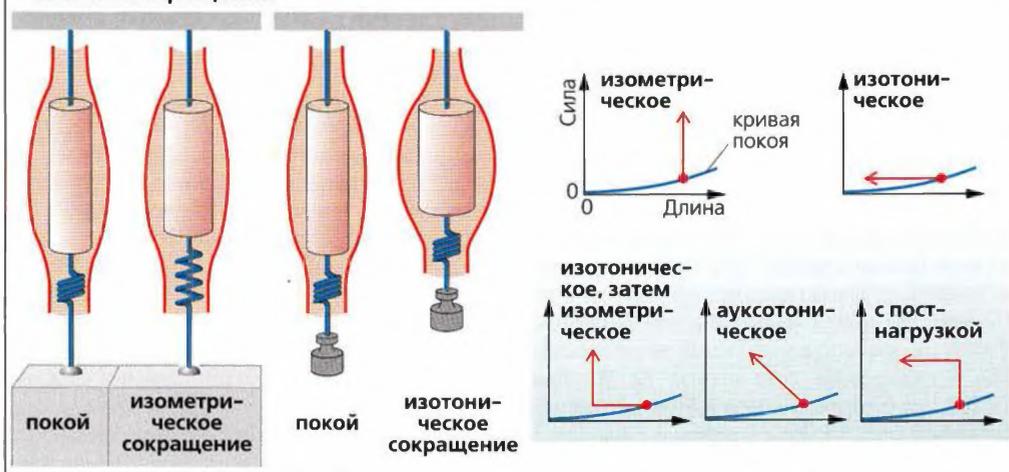
Типы сокращений (Б). Существуют разные типы мышечных сокращений. При **изометрическом сокращении** мышечная сила (напряжение) изменяется, а длина мышцы остается постоянной. (В сердечной мышце этот тип представлен *изоволюметрическим (изообъемным) сокращением*; ведь длина мышцы определяет объем предсердия и желудочков.) При **изотоническом сокращении** длина мышцы меняется под действием постоянной мышечной силы. (В сердечной мышце этот тип представлен *изобарным сокращением* (при постоянном давлении) – мышечная сила определяет давление в предсердии или в желудочке.) При **ауксотоническом сокращении** мышечная длина и сила изменяются одновременно. Изотоническое или ауксотоническое сокращение, которое формируется на основе изометрического, называется **сокращением с поствазгрузкой**.

Растяжимость мышц. Покоящаяся мышца, содержащая АТФ, может быть растянута, как будто она резиновая. Сила, необходимая для начала расслабления мышцы (**Г, Д**, сила покоя), очень мала, но увеличивается экспоненциально в случае эластичной мышцы (см. *кривую покоя, Г*). Мышечное *сопротивление растяжению*, которое удерживает скользящие филаменты в саркомере от разделения, в какой-то степени зависит от фасций (фиброзной ткани). Основным фактором, однако, это гигантская нитевидная эластичная молекула, называемая **титином** (или *коннектином*; длиной 1000 нм, массой от 3 до 3,7 МДа), которая включена в саркомер (6 молекул титина на миозиновый филамент). В районе полосы А каждого саркомера (с. 67Б) титин расположен около миозинового филамента и помогает удерживать его в центре саркомера. Молекулы титина в районе полосы I гибкие и функционируют в качестве «эластичных тяжей», которые противодействуют пассивному сокращению мышцы и влияют на скорость ее укорачивания.

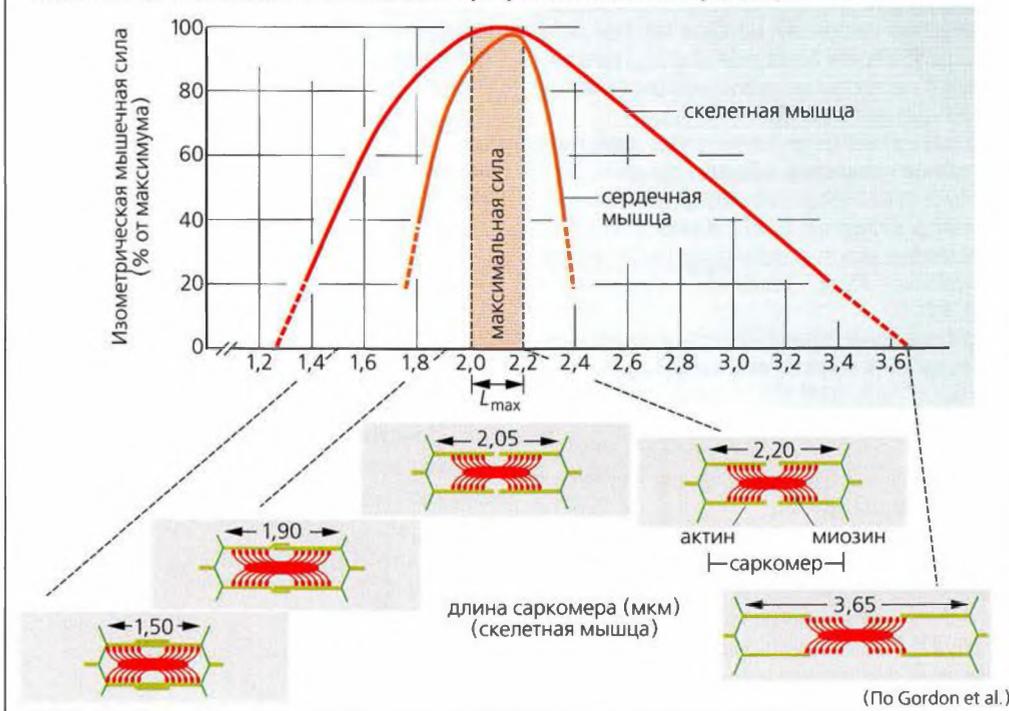
А. Мышечная сила при увеличивающейся и уменьшающейся частоте стимуляции



Б. Типы сокращений



В. Изометрическая мышечная сила при разной длине саркомера



Растяжимость молекулы титина (титин может вытягиваться до примерно десятикратного размера по сравнению с первоначальной длиной в скелетной мышце и немного меньше в сердечной мышце) определяется частым повторением *последовательности* РЕVK (пролин-глутамат-валинлизин). При очень сильном растяжении мышцы, которое представлено самым крутым участком кривой покоя (**Г**), также разворачиваются элементы глобулярной цепи, называемые доменами иммуноглобулина С2. Чем быстрее сокращается мышца, тем более неожиданным и резким будет действие этого «поглотителя шока».

Длина (L) и сила (F), или «напряжение», мышцы тесно взаимосвязаны (**В, Д**). Общая сила мышцы является суммой ее активной силы и ее напряжения в покое, как было описано выше. Поскольку активная сила определяется величиной всех потенциальных актино-миозиновых взаимодействий, она варьирует в соответствии с начальной длиной саркомера (**В, Г**). Скелетная мышца может развить максимальную активную (изометрическую) силу (F_0) от своей длины покоя (L_{max} ; длина саркомера примерно от 2 до 2,2 мкм; **В**). Когда саркомеры укорачиваются, ($L < L_{max}$), часть тонких филаментов перекрывается – развиваемая сила меньше F_0 (**В**). При $L \sim 0,7 L_{max}$ (длина саркомера 1,65 мкм) толстые филаменты контактируют с Z-дисксом – F еще меньше. Кроме того, способность предварительно растянутой мышцы ($L > L_{max}$) развивать силу ограничена, поскольку ограничено количество потенциально доступных актино-миозиновых мостиков (**В**). При растяжении до 130% или более величины L_{max} сила растяжения в покое становится основной составляющей общей мышечной силы (**Д**).

Кривая «длина–сила» соответствует **сердечной диаграмме «давление–объем»**, где длине соответствует объем наполнения желудочка, а силе – давление в желудочке; с. 210. Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме может влиять на соотношение давление/объем из-за изменения *сократимости* (с. 211**Б2**).

Другие важные функциональные **различия между сердечной и скелетной мышцами** перечислены ниже (см. с. 65**А**).

Поскольку скелетная мышца, по сравнению с сердечной, более эластична, пассивная сила растяжения сердечной мышцы в покое больше, чем таковая скелетной мышцы (**Д1, 2**).

В норме скелетная мышца функционирует в области плато кривой «длина–сила», тогда как сердечная мышца в норме работает на восходящем участке (ниже L_{max}) кривой (которая не имеет плато) (**В, Д1, 2**). Следовательно, желудочек отвечает на увеличение диастолического наполнения увеличением развиваемой силы (**механизм Франка–**

Старлинга; с. 212). В сердечной мышце растяжение также воздействует на чувствительность тропонина к Ca^{2+} , что дает более крутую кривую (**Д2**).

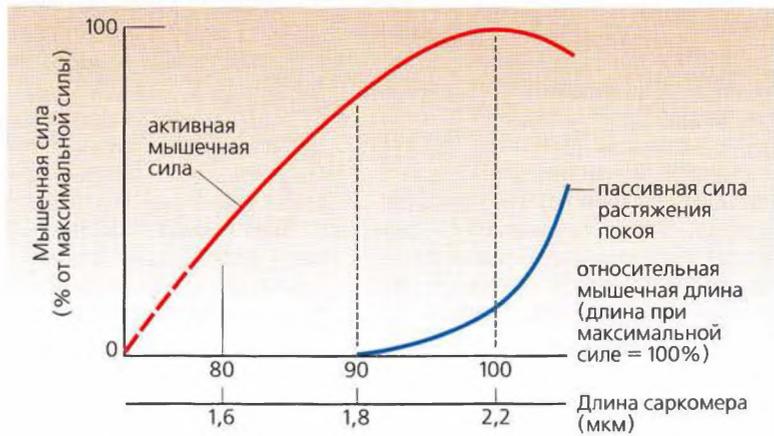
Потенциал действия в сердечной мышце гораздо продолжительнее, чем в скелетной мышце (с. 65**А**), потому что g_K понижается со временем, а g_{Ca} увеличивается за 200–500 мс после быстрой инактивации Na^+ -каналов. Это вызывает медленный приток Ca^{2+} , в результате чего потенциал действия достигает *плато*. Таким образом, период рефрактерности не заканчивается почти до конца сокращения (с. 65**А**). Следовательно, *тетанус в сердечной мышце невозможен*.

В отличие от скелетной мышцы, в *сердечной мышце нет двигательных единиц*. Вместо этого стимул распространяется по всем волокнам предсердий, а потом желудочков, вызывая сокращение по принципу «все или ничего» обоих предсердий и желудочков.

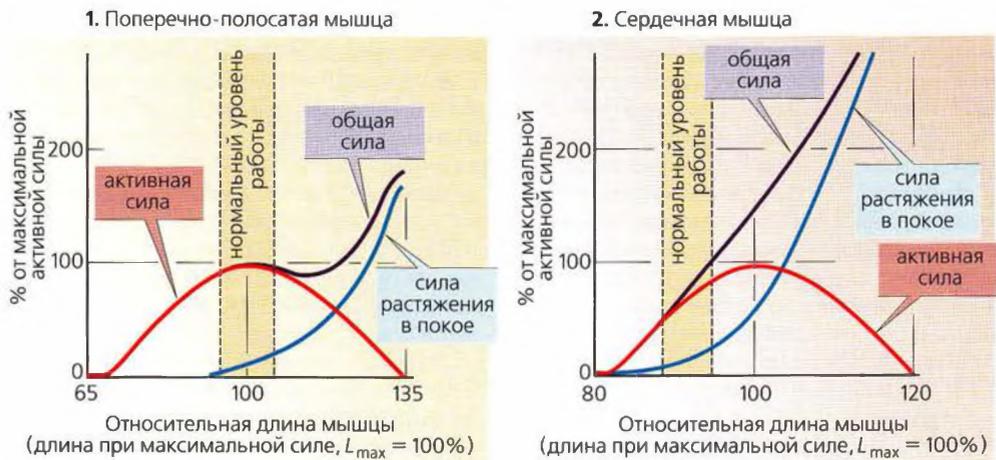
В сердечной мышце, но не в скелетных, продолжительность потенциала действия может менять силу сокращения, которая контролируется варьированием притока Ca^{2+} в клетку.

Чем больше сила (нагрузка), тем ниже **скорость** изотонического сокращения (см. диаграмму «скорость–сила», **Е1**). Максимальная сила с небольшим количеством тепла – в отсутствие укорочения. Максимальная скорость (примерно 7 м/с в бицепсах) и много тепла – в отсутствие нагрузки. Сокращения с незначительной нагрузкой, таким образом, могут быть совершены гораздо быстрее, чем с тяжелой нагрузкой (**Е2**). Общее количество энергии, потребляемое для работы и теплообмена, больше при изотоническом сокращении, чем при изометрическом. **Мощность мышцы** – это произведение силы на скорость укорочения: $N \cdot m \cdot s^{-1} = Вт$ (**Е1**, закрашенные области диаграммы).

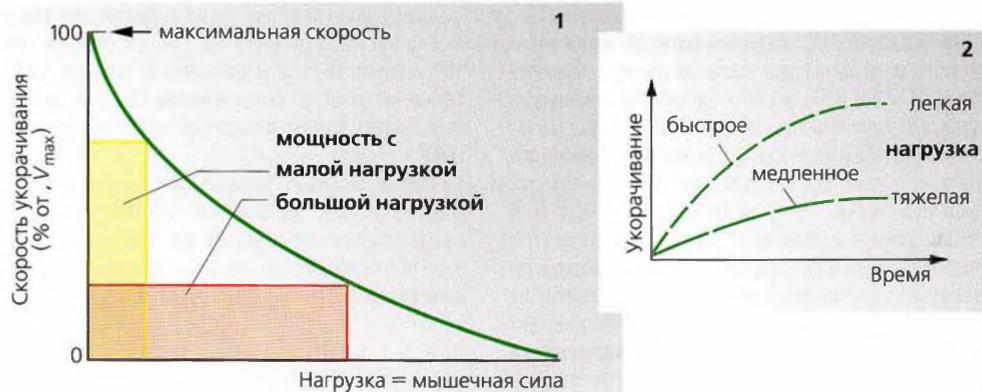
Г. Активные и пассивные составляющие мышечной силы



Д. Кривые «длина-сила» для скелетной и сердечной мышц



Е. Мышечная сила (или нагрузка) и скорость укорачивания



Гладкая мышца

Гладкая мышца состоит из многих слоев веретеновидных клеток. Гладкие мышцы работают во многих органах (желудок, кишечник, желчный пузырь, мочевой пузырь, матка, бронхи, глаз и т. д.), а также в кровеносных сосудах, где играют важную роль в регуляции кровообращения. Гладкие мышцы содержат специальный тип F-актин-тропомиозин- и миозин II-филаментов (с. 66), но мало тропонина и миофибрилл. Кроме того, гладкие мышцы не имеют развитой системы микротрубочек и саркомеров (они не исчерчены). Отсюда и название – гладкая мускулатура (о других мышцах см. с. 65А). Гладкомышечные филаменты формируют слабый сократительный аппарат, расположенный в клетке продольно и прикрепленный к дисковидным бляшкам (модель см. Б), которые также обеспечивают механическую связь между клетками в гладкой мускулатуре. Гладкая мышца может укорачиваться гораздо сильнее, чем поперечно-полосатая мышца.

Мембранный потенциал гладкомышечных клеток многих органов (например, кишечника) не постоянный, а ритмично изменяется с низкой частотой (от 3 до 15 мин⁻¹) и амплитудой (от 10 до 20 мВ), таким образом образуя *медленные волны*. Эти волны вызывают всплески потенциала действия (пики), если превосходят некоторый потенциал покоя. Чем дольше медленная волна остается выше потенциала покоя, тем больше количество и частота потенциалов действия, которые она производит. Сравнительно вялое сокращение происходит примерно через 150 мс после пика (с. 65А, левая часть). *Тетанус* наступает при довольно низкой частоте пиков (с. 72). Следовательно, гладкая мускулатура постоянно находится в состоянии более или менее сильного сокращения (**тонуса**). Потенциал действия гладкомышечных клеток некоторых органов имеет плато, аналогичное таковому у сердечного потенциала действия (с. 65А, средняя часть).

Существуют два типа гладкой мускулатуры (А). Клетки **однородной гладкомышечной ткани** электрически сопряжены друг с другом *щелевыми контактами* (с. 24 и 56). В таких органах, как желудок, кишечник, желчный пузырь, мочевой пузырь, мочеточники, матка и в некоторых типах кровеносных сосудов, т. е. там, где присутствует этот тип гладкомышечной ткани, стимулы передаются от клетки к клетке. Стимулы генерируются автономно внутри гладкой мускулатуры (частично клетками-водителями ритма). Другими словами, стимул не зависит от иннервации и во многих случаях является спонтанным (*миогенный тонус*). Второй тип, **неоднородная гладкомышечная ткань**, характеризуется тем, что межклеточные взаимодействия там осуществляются

в основном при помощи стимулов, передаваемых вегетативной нервной системой (*нейрогенный тонус*). Это происходит в таких структурах, как артериолы, семенные канальцы, радужная оболочка глаза, ресничное тело, мышцы у корней волос. Поскольку между этими гладкомышечными клетками обычно нет щелевых контактов, стимуляция остается локальной, как в двигательных единицах скелетной мышцы.

Тонус гладкой мускулатуры регулируется степенью деполяризации (например, посредством растяжения или клеток – водителей ритма), а также с помощью медиаторов (например, ацетилхолина или норадреналина) и многочисленных гормонов (например, в матке – эстрогена, прогестерона и окситоцина, в стенках сосудов – гистамина, ангиотензина II, вазопрессина, серотонина и брадикинина). Увеличение тонуса происходит, если любой из этих факторов прямо или опосредованно увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} до более 10^{-6} моль/л. Приток Ca^{2+} происходит в основном из межклеточного пространства, но небольшие количества поступают и из внутриклеточных запасов (Б1). Ионы Ca^{2+} связываются кальмодулином (КМ) (Б2), и комплекс Ca^{2+} –КМ способствует сокращению. Как же это происходит?

Регуляция на уровне миозина II (Б3): комплекс Ca^{2+} –КМ активирует киназу легких цепей миозина (КЛЦМ), которая фосфорилирует регуляторную легкую цепь миозина (РЛЦМ) по заданному положению, благодаря чему миозиновая головка может взаимодействовать с актином (Б6).

Регуляция на уровне актина (Б4): комплекс Ca^{2+} –КМ также связывает кальдесмон (КДМ), который затем отщепляется от комплекса актин–тропомиозин, делая его доступным для скольжения филаментов (Б6). Фосфорилирование КДМ протеинкиназой С (ПК-С) также, по-видимому, способно индуцировать скольжение филаментов (Б5).

Следующие факторы ведут к **снижению тонуса**: снижение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме ниже 10^{-6} моль/л (Б7), фосфатазная активность (Б8), а также активность протеинкиназы С, когда она фосфорилирует другое положение легкой цепи миозина (Б9).

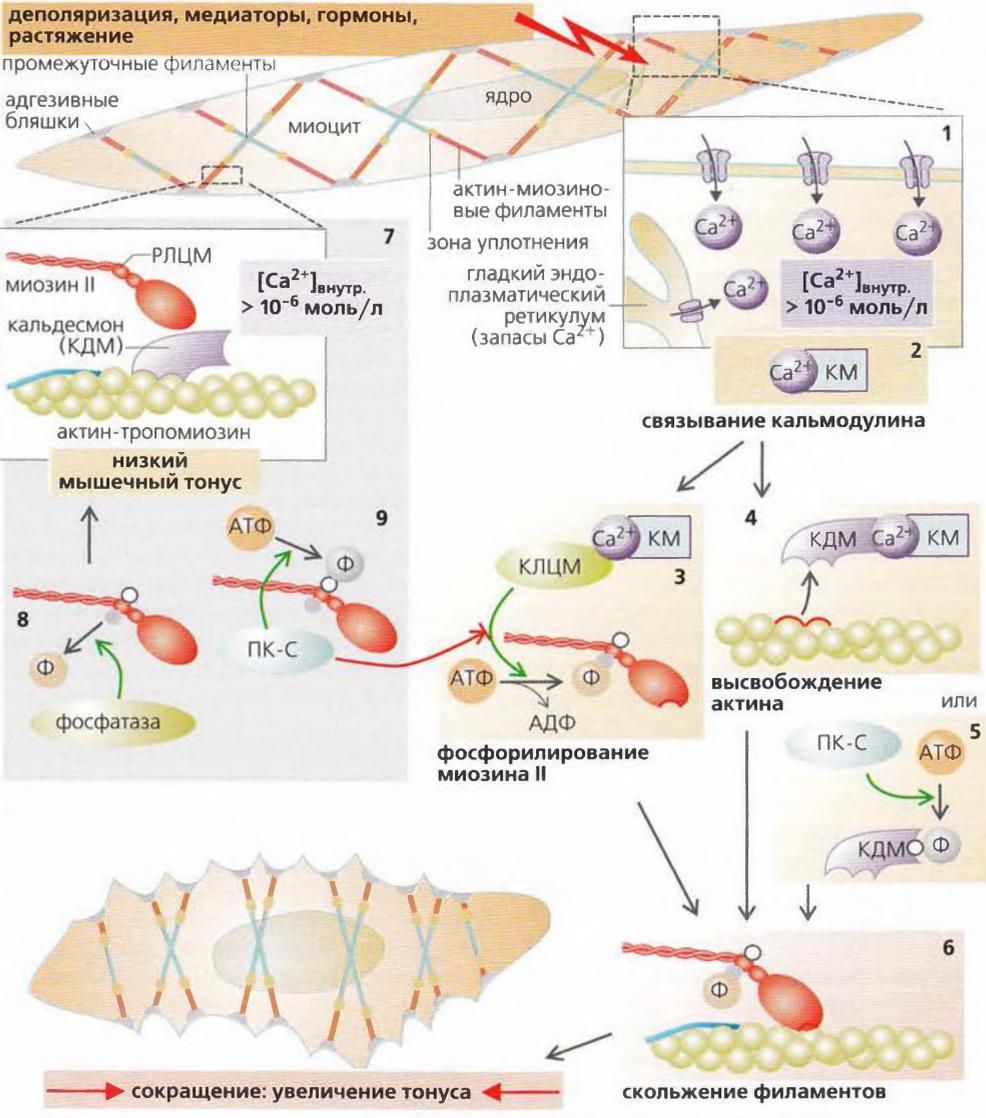
При регистрации зависимости «длина–сила» для гладкой мышцы выявляется постоянное снижение мышечной силы, в то время как длина мышцы остается постоянной. Это свойство мышцы называется **пластичностью**.

Вазомоторные нарушения, бронхоспазм, желчный пузырь, кишечная и почечная колика

А. Гладкие мышечные волокна при разной стимуляции



Б. Регуляция сокращения гладкой мышцы



Энергетическое обеспечение мышечного сокращения

Аденозинтрифосфат (АТФ) — прямой источник химической энергии для мышечного сокращения (А, с. 46 и 70). Однако мышечная клетка содержит лишь ограниченное количество АТФ, например его может быть достаточно для преодоления спринтером около 10–20 м. Следовательно, потраченный АТФ должен постоянно возобновляться, чтобы поддерживать внутриклеточную концентрацию АТФ на постоянном уровне, даже когда он требуется в больших количествах. Существуют три основных **пути восстановления запасов АТФ (Б)**.

1. Дефосфорилирование креатинфосфата.
2. Анаэробный гликолиз.
3. Аэробное окисление глюкозы и жирных кислот.

Пути 2 и 3 относительно медленные; так что именно **креатинфосфат (КрФ)** должен обеспечивать необходимую химическую энергию для *быстрого восстановления запасов АТФ*. АДФ, образующийся из АТФ, немедленно превращается митохондриальной креатинкиназой в АТФ и креатин (Кр) (Б1 и с. 46). Запас креатинфосфата в мышце достаточен для кратковременных интенсивных нагрузок длительностью 10–20 с (например, в организме спринтера на 100-метровой дистанции).

Анаэробный гликолиз начинается позже, чем дефосфорилирование креатинфосфата (самое большее через 30 с). При анаэробном гликолизе *мышечный гликоген* превращается через глюкозо-6-фосфат в молочную кислоту (лактат + H^+), образуя в результате по 3 молекулы АТФ на каждый остаток глюкозы (Б2). Во время *небольшой физической нагрузки* лактат расщепляется в сердце и печени, при этом используются ионы H^+ . Приблизительно на 1 мин позже этого малопродуктивного механизма регенерации АТФ начинается **аэробное окисление** глюкозы и жирных кислот. Если во время *интенсивных упражнений* аэробное окисление не производит достаточного количества АТФ, анаэробный гликолиз продолжается.

В этом случае глюкоза должна импортироваться из печени, где она образуется посредством гликогенолиза и глюконеогенеза (см. с. 290 и сл.). При этом образуется только две молекулы АТФ на каждую молекулу глюкозы, поскольку одна молекула АТФ необходима для фосфорилирования самой глюкозы по положению 6.

Аэробное восстановление запасов АТФ из глюкозы (около 32 молекул АТФ на остаток глюкозы) или из жирных кислот требуется в случае *продолжительных нагрузок (Б3)*. Минутный сердечный выброс (= сердечный ритм × ударный объем сердца) и общая легочная вентиляция при этом должны быть уве-

личены, чтобы удовлетворять возросшим потребностям метаболизма в мышце; затем сердечный ритм становится постоянным (с. 81Б). Несколько минут, которые проходят до того, как достигается это *стационарное состояние*, преодолеваются за счет анаэробного производства энергии, *увеличенного поглощения O_2* из крови и использования небольших резервов O_2 в мышце (O_2 , связанного с *миоглобином*). Промежутки времени между двумя фазами часто воспринимаются как «низшая точка» физической нагрузки.

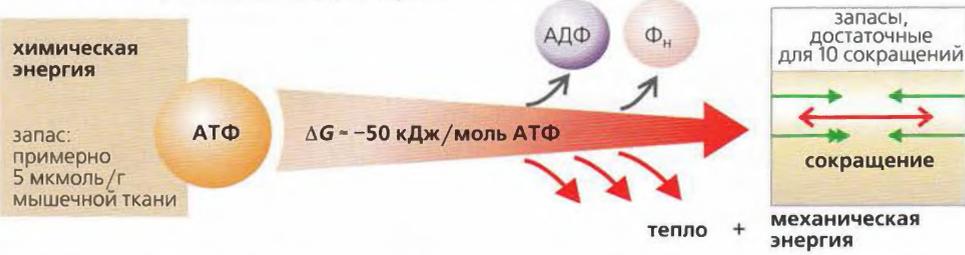
Сродство к O_2 у **миоглобина** выше, чем у гемоглобина, но ниже, чем у ферментов дыхательной цепи. Таким образом, миоглобин обычно насыщен O_2 и может передать кислород митохондриям при временной недостаточной поставке кислорода артериями.

Функциональные резервы сердца у тренированных спортсменов оцениваются в 370 Вт (~ 0,5 л. с.), и в основном это зависит от скорости, с которой поступает O_2 , а также от того, как быстро происходит аэробное окисление. Если резервы превышены, стационарное состояние не может быть достигнуто — сердечный ритм постоянно растет (с. 81Б). Мышцы могут временно компенсировать дефицит энергии (см. выше), но метаболизм лактата не может успевать за устойчиво высокой скоростью анаэробного восстановления запасов АТФ. Вследствие этого развивается *лактацидоз*, т. е. появляется избыток лактата и ионов H^+ . Если субъект превышает свои резервы сердца примерно на 60%, что почти эквивалентно максимальному потреблению кислорода (с. 80), то концентрация **лактата в плазме** резко повышается, достигая так называемого *анаэробного порога* 4 ммоль/л. С этого момента значительное увеличение исполняемой физической работы невозможно. Системное понижение pH приводит к увеличению ингибирования химических реакций, необходимых для мышечного сокращения. Это ведет к дефициту АТФ, быстрой мышечной утомляемости и, в конце концов, к остановке мышечной работы.

Метаболизм креатинфосфата и анаэробный гликолиз позволяют организму совершать в 3 раза больше мышечной работы, чем это возможно при аэробном восстановлении запасов АТФ, хотя только в течение примерно 40 с. Однако эти процессы приводят к **дефициту O_2** , который должен быть компенсирован в течение постнагрузочного восстановительного периода (**кислородный долг**). Организм «оплачивает» этот долг путем восстановления своих резервов энергии и разрушением избытка лактата в печени и сердце. После интенсивной нагрузки кислородный долг гораздо больше (до 20 л) по сравнению с тем дефицитом кислорода, который возникает по другим причинам.

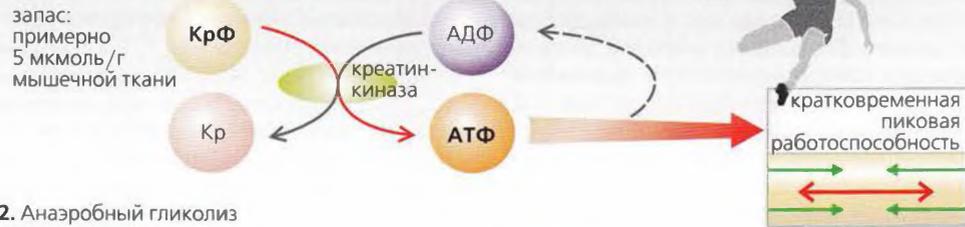
Нарушения периферического кровообращения, перемежающаяся хромота (синдром Шарко), лактацидоз

А. АТФ как прямой источник энергии

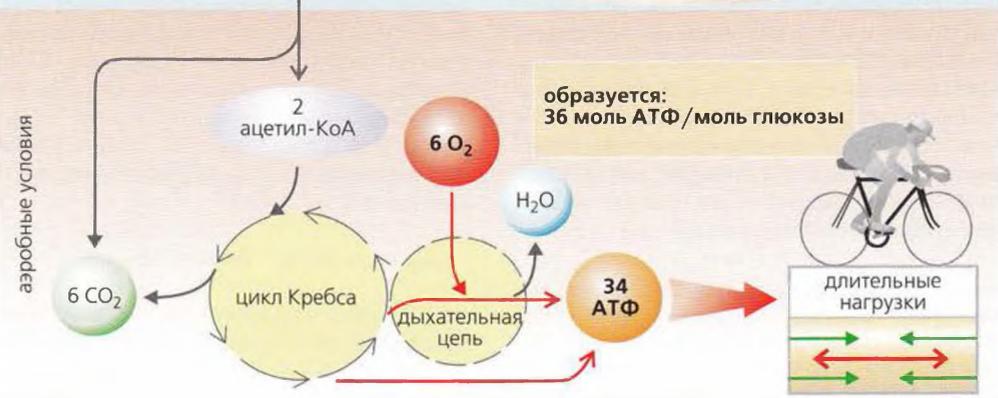
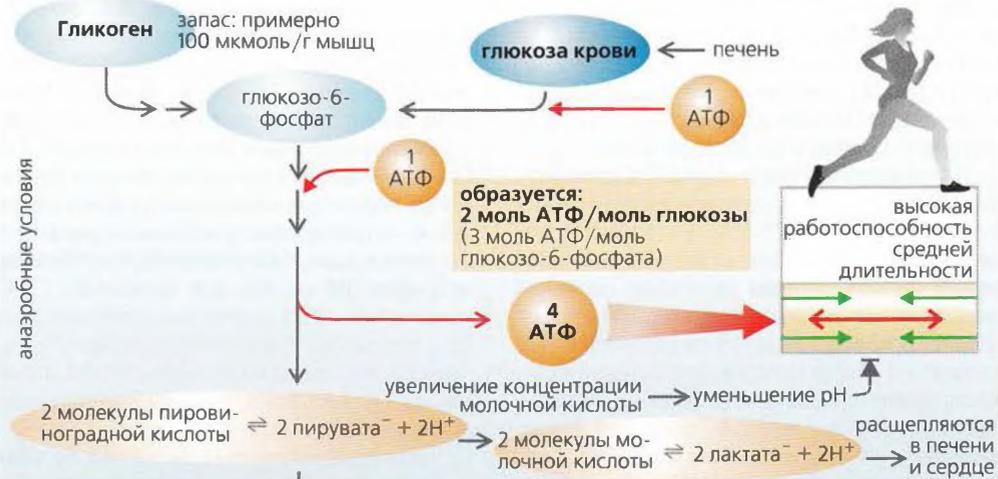


Б. Восстановление запасов АТФ

1. Расщепление креатинфосфата



2. Анаэробный гликолиз



Физическая работа

Существует три типа мышечной работы:

- *Положительная динамическая работа*, которая требует от мышц попеременного сокращения–расслабления (например, при подъеме в гору).
- *Отрицательная динамическая работа*, которая требует от мышц попеременного растяжения при торможении (*работа торможения*) и сокращения без нагрузки (например, при движении под гору).
- *Статическая работа по поддержанию позы* (постуральная работа), которая требует постоянного сокращения (например, в положении стоя).

Многие виды деятельности включают в себя комбинацию двух или трех видов мышечной работы. Направленная вовне механическая работа производится за счет динамической мышечной активности, но это не относится к постуральной работе (по поддержанию позы). В последнем случае Сила × Расстояние = 0. Однако химическая энергия при этом потребляется и полностью преобразуется в теплоту, называемую *теплотой поддержания позы* и равную произведению мышечной силы на длительность статической работы.

При интенсивной работе мышце требуется в 500 раз больше O_2 , чем в покое. В то же время мышца должна избавляться от продуктов метаболизма, таких как H^+ , CO_2 и **лактат** (с. 78). Таким образом, мышечная работа требует радикальных перестроек сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

У нетренированных людей минутный выброс (объем, CO , с. 194) увеличивается от 5–6 л/мин в покое до максимума в 15–20 л/мин во время нагрузки (с. 83В). Связанная с работой **активация симпатической нервной системы** увеличивает сердечный ритм примерно в 2,5 раза, а ударный объем сердца – примерно в 1,2 раза. При легкой или умеренной нагрузке сердечный ритм скоро поднимается до нового постоянного уровня, и усталость не развивается. *Очень интенсивную нагрузку*, напротив, приходится быстро заканчивать, поскольку сердце не способно к долговременному поддержанию необходимых для этого параметров своей работы (**Б**). Увеличенный минутный сердечный выброс обеспечивает приток крови к мышцам (**А**) и коже (*для отвода тепла*; с. 230). Кровоток в почках и кишечнике, напротив, при этом снижается ниже величины покоя (**А**). Систолическое **артериальное давление** (с. 214) возрастает, тогда как диастолическое давление остается постоянным, что приводит только к умеренному увеличению среднего давления.

Чем меньше масса мышц, участвующих в работе, тем значительнее повышение артериального давления. Следовательно, при ручной работе (подрезка живой изгороди в саду) увеличение артериального давления больше, чем при активном движении ногами (езда на велосипеде).

Для пациентов с поражением коронарных артерий или нарушением мозгового кровообращения работа руками более опасна, чем ногами, из-за риска инфаркта миокарда или мозгового кровоизлияния.

Мышечный кровоток. При максимальной нагрузке кровоток в расчете на 1 кг активной мускулатуры возрастает до 2,5 л/мин (с. 221), что эквивалентно 10% максимального минутного сердечного выброса. Следовательно, одновременно могут быть полностью активны не более 10 кг мышц (менее трети общей мышечной массы). Вазодилатация (расширение сосудов), необходимая для повышенного кровотока, в основном достигается посредством *локальных химических стимулов* ($PCO_2 \uparrow$, $PO_2 \uparrow$, $pH \downarrow$) или высвобождения NO (с. 220). При чисто статической работе увеличению кровотока частично препятствует постоянно сокращенная мышца, которая пережимает свои собственные сосуды. Таким образом, мышца *утомляется* быстрее, чем при ритмичной динамической работе.

При физических упражнениях (**В1**) **легочная вентиляция** (\dot{V}_E) возрастает до максимума (90–120 л/мин) по сравнению с состоянием покоя (примерно 7,5 л/мин) (**В3**). В это увеличение вносят вклад частота дыхания (максимум 40–60 мин⁻¹; **В2**) и циркулирующий объем (максимум примерно 2 л). По причине высокой легочной вентиляции и увеличения CO потребление кислорода (\dot{V}_{O_2}) может возрастать у нетренированного человека примерно от 0,3 л/мин в покое до максимума ($\dot{V}_{O_2 \max}$) – примерно 3 л/мин (**В4** и с. 82). Для потребления 1 л O_2 через легкие в покое должно быть пропущено около 25 л воздуха: *дыхательный коэффициент* (\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}) равен 25. Во время физических упражнений отношение \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} возрастает до 40–50, что превышает функциональные резервы.

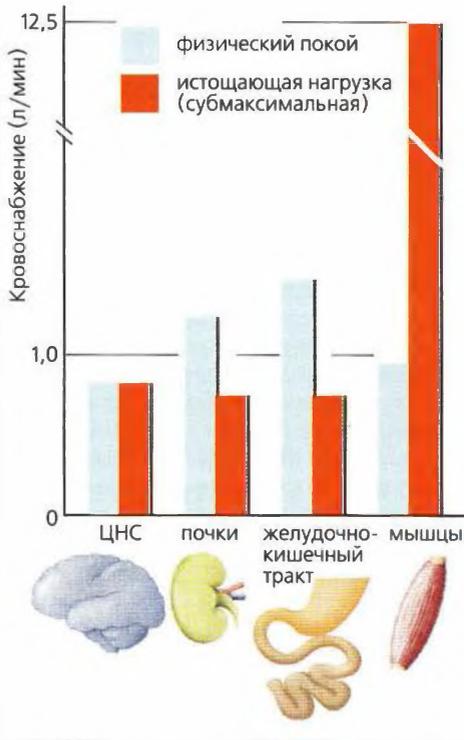
Увеличение **поглощения O_2** в тканях во время нагрузки также вносит вклад в существенное увеличение \dot{V}_{O_2} . Снижение pH и повышение температуры смещают кривую связывания O_2 вправо (с. 135Б). Поглощение O_2 вычисляется как произведение разности концентраций O_2 в артериях и венах (avD_{O_2} в л/л крови) на скорость кровотока (л/мин). **Максимальное потребление O_2** ($\dot{V}_{O_2 \max}$) определяется уравнением:

$$\dot{V}_{O_2 \max} = HR_{\max} \cdot SV_{\max} \cdot avD_{O_2 \max},$$

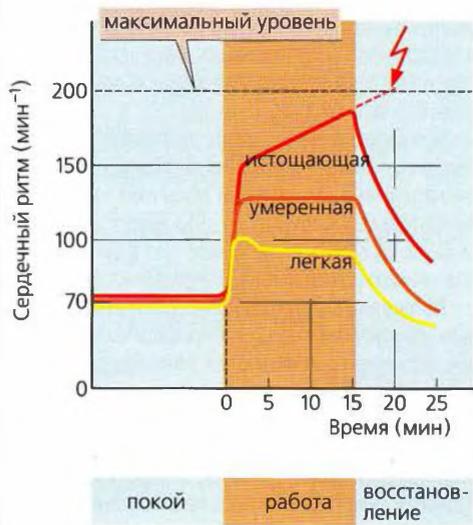
где HR – сердечный ритм, а SV – ударный объем сердца. Отношение $\dot{V}_{O_2 \max}$ к массе тела характеризует *способность к физической нагрузке* (с. 82).

Застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, дыхательная недостаточность

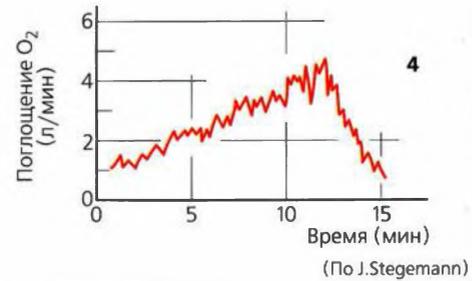
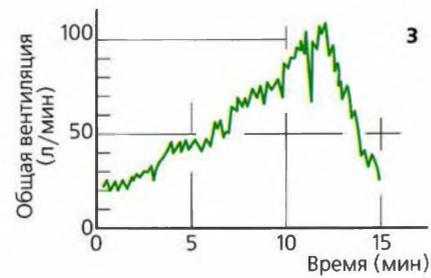
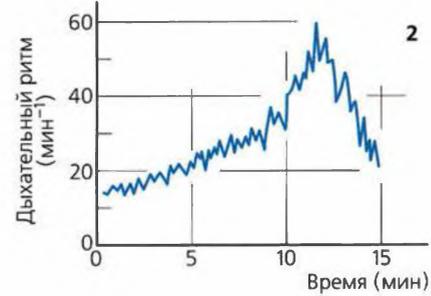
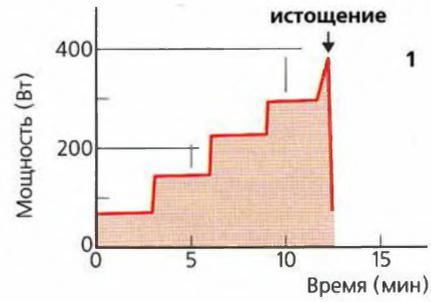
А. Кровоснабжение органов в покое и во время физической работы



Б. Сердечный ритм во время физической работы



В. Дыхание во время физической работы



Общая физическая подготовка и тренировки спортсменов

Способность к физической нагрузке может быть измерена при помощи простого стандартного метода — **эргометрии**. Это может быть необходимо, например, спортсменам для оценки результатов тренировки или пациентам, проходящим реабилитационную терапию. Метод эргометрии позволяет количественно связать воздействие упражнений и такие физиологические параметры, как потребление O_2 (\dot{V}_{O_2max}), частота дыхания, сердечный ритм (с. 80) и концентрация лактата в плазме (**A**). Измеряемый параметр — мощность (физическая работоспособность) выражается в ваттах (Вт) или Вт/кг массы тела.

При **эргометрии на велосипедном тренажере** с помощью тормоза подгоняется уровень мощности в ваттах. При эргометрии на *бегущей дорожке* «в горку» под углом α физическая работоспособность в ваттах рассчитывается как отношение произведения массы тела (кг) на ускорение силы тяжести g ($m \cdot c^{-2}$), дистанцию (м) и $\sin \alpha$ ко времени (с). В **шаговом тесте (Margaria)** тестируемый должен бежать вверх по лестнице как можно быстрее, начиная с некоторой стартовой дистанции. Физическая работоспособность затем рассчитывается как отношение произведения массы тела (кг), g ($m \cdot c^{-2}$) и высоты (м) ко времени (с).

Тесты при кратковременных физических нагрузках (10–30 с) оценивают работоспособность, достигаемую с помощью быстродоступных резервов энергии (креатинфосфат, гликоген). *Тесты физической работоспособности средней продолжительности* измеряют работоспособность, «питаемую» анаэробным гликолизом (с. 78). **Максимальное потребление O_2 (\dot{V}_{O_2max})** используется для оценки выполнения более длительных аэробных нагрузок, обеспечиваемых за счет окисления глюкозы и свободных жирных кислот (с. 80).

При интенсивной физической нагрузке (примерно 2/3 и более максимально возможной) аэробные механизмы не обеспечивают организм достаточной энергией, и для дополнительной поставки энергии должен служить анаэробный метаболизм. Это приводит к лактацидозу и резкому увеличению концентрации лактата в плазме (**A**). Организм может переносить **концентрацию лактата** до 2 ммоль/л (*аэробный пороговый уровень*) при длительных физических нагрузках. Концентрации лактата свыше 4 ммоль/л (*анаэробный пороговый уровень*) указывают на то, что организм близок к пределу физической работоспособности. Упражнения в итоге надо прерывать не из-за увеличения концентрации лактата, а из-за усиления ацидоза (с. 80).

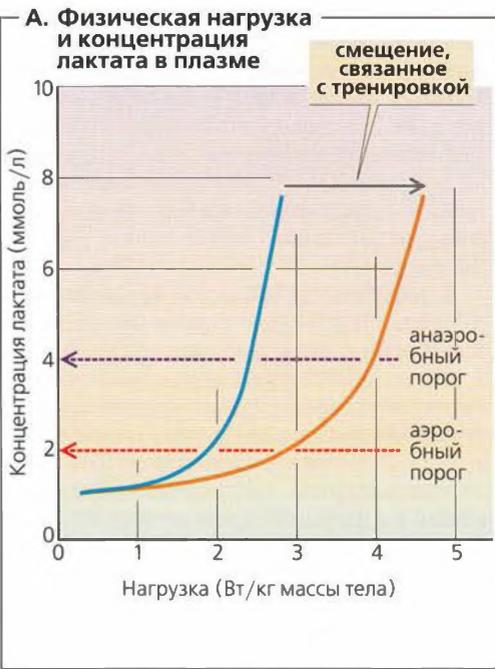
Физические тренировки увеличивают и поддерживают физическую работоспособность. Существуют *три стратегии* тренировок, но большинство тренировочных программ используют их в комбинации.

- *Тренировки (обучение)* увеличивают уровень и правильность двигательных навыков (например, при работе на пишущей машинке или наборе текстов на компьютере). Эти формы активности в основном регулирует ЦНС.
- *Тренировки на выносливость* улучшают длительную работоспособность, близкую к максимальной (например, при марафоне). Основная цель тренировок на выносливость заключается в увеличении окислительной емкости медленных двигательных единиц (с. 64), например благодаря увеличению плотности митохондрий, минутного сердечного выброса и, вследствие этого, увеличению \dot{V}_{O_2max} (**B, B**). В результате таких тренировок масса сердца увеличивается, что приводит к большему ударному объему сердца (**B**), а также к большему объему циркулирующей крови, а значит к урежению пульса и частоты дыхания. Тренированные спортсмены, таким образом, могут достигнуть более существенного увеличения минутного сердечного выброса и легочной вентиляции, чем нетренированные люди (**B**). У здорового человека \dot{V}_{O_2max} ограничен емкостью сердечно-сосудистой системы, а не дыхательной. У людей, которые развивают у себя выносливость, связанное с упражнениями увеличение концентрации лактата также меньше и развивается позже, чем у нетренированных (**A**).

Силовые нагрузки (например, поднятие тяжестей) улучшают максимальную кратковременную физическую работоспособность. Основная цель здесь — увеличить мышечную массу посредством увеличения размеров (гипертрофия) мышечных волокон и увеличить гликолитическую емкость двигательных единиц F-типа (с. 64).

Чрезмерные физические упражнения вызывают мышечную **боль и ригидность**. Причина этого заключается не в аккумуляции молочной кислоты, а в микротравмах саркомеров, что ведет к опуханию мышц и вызывает боли. Мышечная боль — это признак микровоспалений (**Г**).

Мышечное утомление может быть центральным или периферическим. *Периферическое утомление* вызывается истощением запасов энергии и аккумуляцией продуктов метаболизма в активной мышце. Это особенно быстро происходит во время статических нагрузок (с. 72). *Центральное утомление* характеризуется болью в работающих мышцах и суставах, что препятствует продолжению занятий спортом или снижает мотивацию к этому.

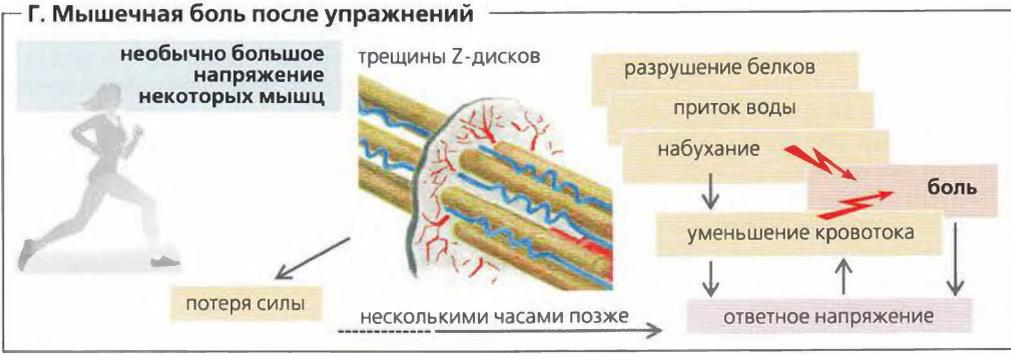


В. Сравнение людей без спортивной подготовки с тренированными на выносливость

физиологические параметры (два мужчины, 25 лет, 70 кг)

параметр	нетренированные		тренированные на выносливость	
	в покое	максимум нагрузки	в покое	максимум нагрузки
масса сердца (г)	300		500	
объем крови (л)	5,6		5,9	
сердечный ритм (мин ⁻¹)	80 → → 180		40 → → 180	
ударный объем (мл)	70 → → 100		140 → → 190	
минутный сердечный выброс (л/мин)	5,6 → → 18		5,6 → → 35	
общая вентиляция легких (л/мин)	8,0 → → 100		8,0 → → 200	
поглощение O ₂ (л/мин)	0,3 → → 2,8		0,3 → → 5,2	

(Частично по Н.-J. Ulmer)



Организация вегетативной нервной системы

В соматической нервной системе нервные волокна тянутся к скелетной мышце, коже и органам чувств, а также от них. Соматические нервные волокна обычно реагируют на стимулы из окружающей среды, как, например, в случае *рефлекса отдергивания* (с. 328). Большая часть активности соматической нервной системы происходит *сознательно и под волевым контролем*. Напротив, **вегетативная, или автономная, нервная система (ВНС)** в основном занята **регуляцией кровообращения и деятельности внутренних органов**. Она отвечает на изменяющиеся условия среды ортостатической реакцией, запуском реакций с целью регуляции **внутренней среды организма** (с. 8). Основные виды деятельности вегетативной нервной системы не подлежат волевому контролю.

Вегетативная и соматическая нервные системы, в основном на периферии, разделены анатомически и функционально (**A**), но тесно контактируют в центральной нервной системе (ЦНС) (с. 274). *Периферическая вегетативная нервная система является эфферентной (двигательной)*, но большинство вегетативных нервов несут также афферентные (сенсорные) нейроны. Они называются также *висцеральными афферентными нейронами*, потому что проводят сигналы от висцеральных (внутренних) органов, таких как пищевод, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие, сердце, артерии и мочевого пузыря. Некоторые из них называются по нерву, который они сопровождают, например афферентный нейрон блуждающего нерва.

Активность вегетативной нервной системы обычно регулируется **рефлекторной дугой**, которая имеет афферентный сегмент (висцеральные и/или соматические афферентные нейроны) и эфферентный сегмент (автономные и/или соматические афферентные нейроны). *Афферентные волокна* проводят стимулы от кожи (болевого, или ноцицептивного, стимулы; с. 324) и болевых рецепторов, от механорецепторов и хеморецепторов в таких органах, как легкие, желудочно-кишечный тракт, желчный пузырь, сосудистая система и гениталии. Вегетативная система содержит автономные *эфферентные волокна*, которые проводят рефлекторный ответ на афферентную информацию, индуцируя сокращение гладких мышц (с. 76) в таких органах, как глаза, легкие, пищеварительный тракт и желчный пузырь, и влияя на работу сердца (с. 202) и желез. Примеры действия *соматической нервной системы* — афферентные стимулы от кожи и органов чувств (например, реакция на световые стимулы) и эфферентные импульсы к скелетной мускулатуре (например, кашель и рвота).

Простые рефлексы могут быть *внутри органа* (например, в желудке, с. 252), но сложные (комплексные) рефлексы идут через **контролирующие вегетативные центры в ЦНС**, в основном в *спинном мозге (A)*. Эти центры контролируются *гипоталамусом*, активность которого связана с вегетативной нервной системой (с. 338). *Кора головного мозга* — самый высокоорганизованный нервный центр, связывающий вегетативную нервную систему с другими системами.

Периферическая ВНС состоит из *симпатического и парасимпатического отделов (A)*, которые в большинстве случаев действуют независимо (см. с. 86 и сл.). Вегетативные центры симпатического отдела расположены в *грудном и поясничном отделах спинного мозга*, а центры парасимпатического отдела — в *стволовом отделе головного мозга* (глаза, железы и органы, иннервируемые блуждающим нервом) и в *крестцовом отделе спинного мозга* (мочевой пузырь, нижняя часть толстой кишки и половые органы) (**A**). *Преганглионарные волокна* обоих отделов вегетативной нервной системы тянутся от центров к **ганглиям**, где заканчиваются на *постганглионарных нейронах*.

Преганглионарные **симпатические нейроны**, начинающиеся в спинном мозге, заканчиваются или в *околопозвоночной ганглионарной цепи*, в *шейном или брюшном ганглии*, или в так называемых терминальных ганглиях. Передача стимула от преганглионарных к постганглионарным нейронам является *холинергической*, т. е. опосредована высвобождением нейромедиатора *ацетилхолина* (с. 88). Стимуляция постганглионарными симпатическими волокнами всех эффекторных органов, кроме потовых желез, является *адренергической*, т. е. опосредована высвобождением *норадреналина (A и с. 90 и сл.)*.

Парасимпатические ганглии расположены вблизи или внутри эффекторных органов. Синаптическая передача в парасимпатических ганглиях и эффекторных органах является *холинергической (A)*.

Большинство органов иннервируется симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами. Однако ответы органов на активность этих двух систем могут быть или антагонистическими (как в сердце), или комплементарными (в половых органах).

Мозговое вещество надпочечников — это и ганглий, и эндокринная железа одновременно. Преганглионарные симпатические волокна в мозговом веществе надпочечников высвобождают ацетилхолин, что ведет к *выделению в кровотоки адреналина* (и некоторого количества норадреналина) (с. 92).

А. Схема вегетативной нервной системы

Парасимпатический отдел

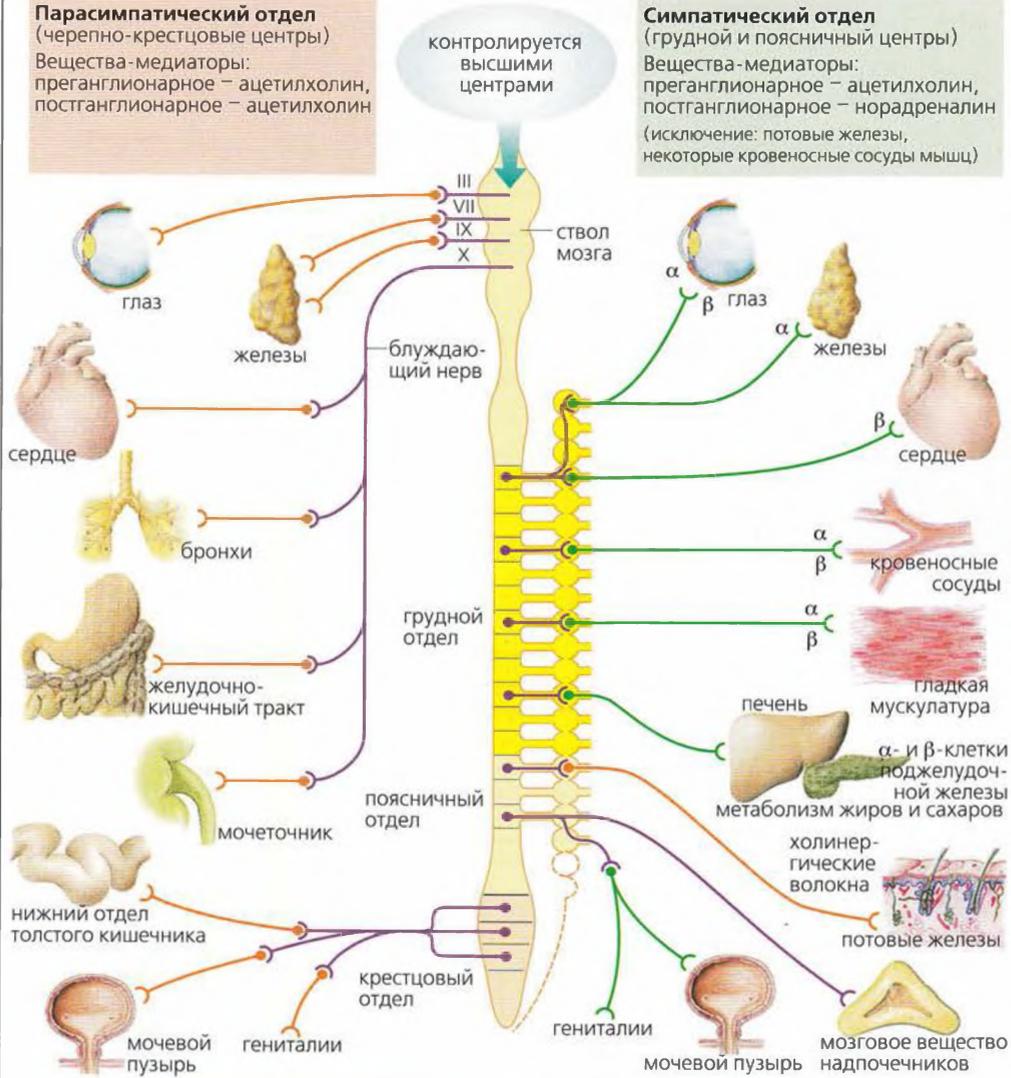
(черепно-крестцовые центры)

Вещества-медиаторы:
преганглионарное – ацетилхолин,
постганглионарное – ацетилхолин

Симпатический отдел

(грудной и поясничный центры)

Вещества-медиаторы:
преганглионарное – ацетилхолин,
постганглионарное – норадреналин
(исключение: потовые железы,
некоторые кровеносные сосуды мышц)



Холинорецепторы

Никотиновые холинорецепторы:
– все постганглионарные, автономные ганглии и дендриты;
– мозговое вещество надпочечников

Мускариновые холинорецепторы:
– все органы-мишени, иннервируемые постганглионарными парасимпатическими нервными волокнами (и потовые железы, иннервируемые симпатическими волокнами)

Адренорецепторы

α Обычно передают возбуждение (кроме желудочно-кишечного тракта, где они являются косвенными релаксантами)

β Обычно передают тормозящие стимулы (за исключением сердца, где они возбуждающие)
β₁ в основном в сердце
β₂ в бронхах, мочевом пузыре, матке, желудочно-кишечном тракте, и т. д.

— Постганглионарные: холинергические

— Преганглионарные: холинергические

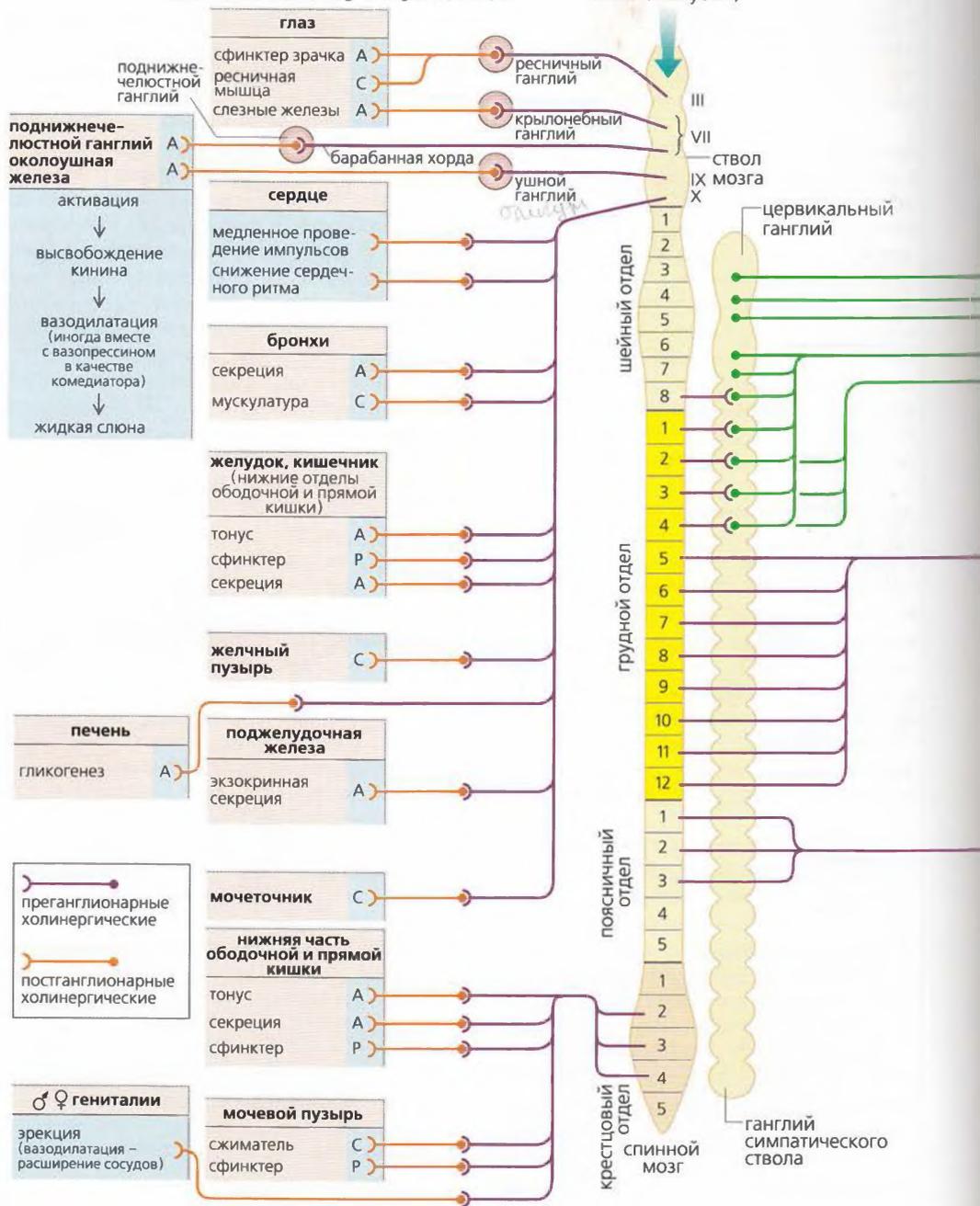
— Постганглионарные: адренергические

А. Функции вегетативной (автономной) нервной системы

парасимпатический отдел (холинергический)

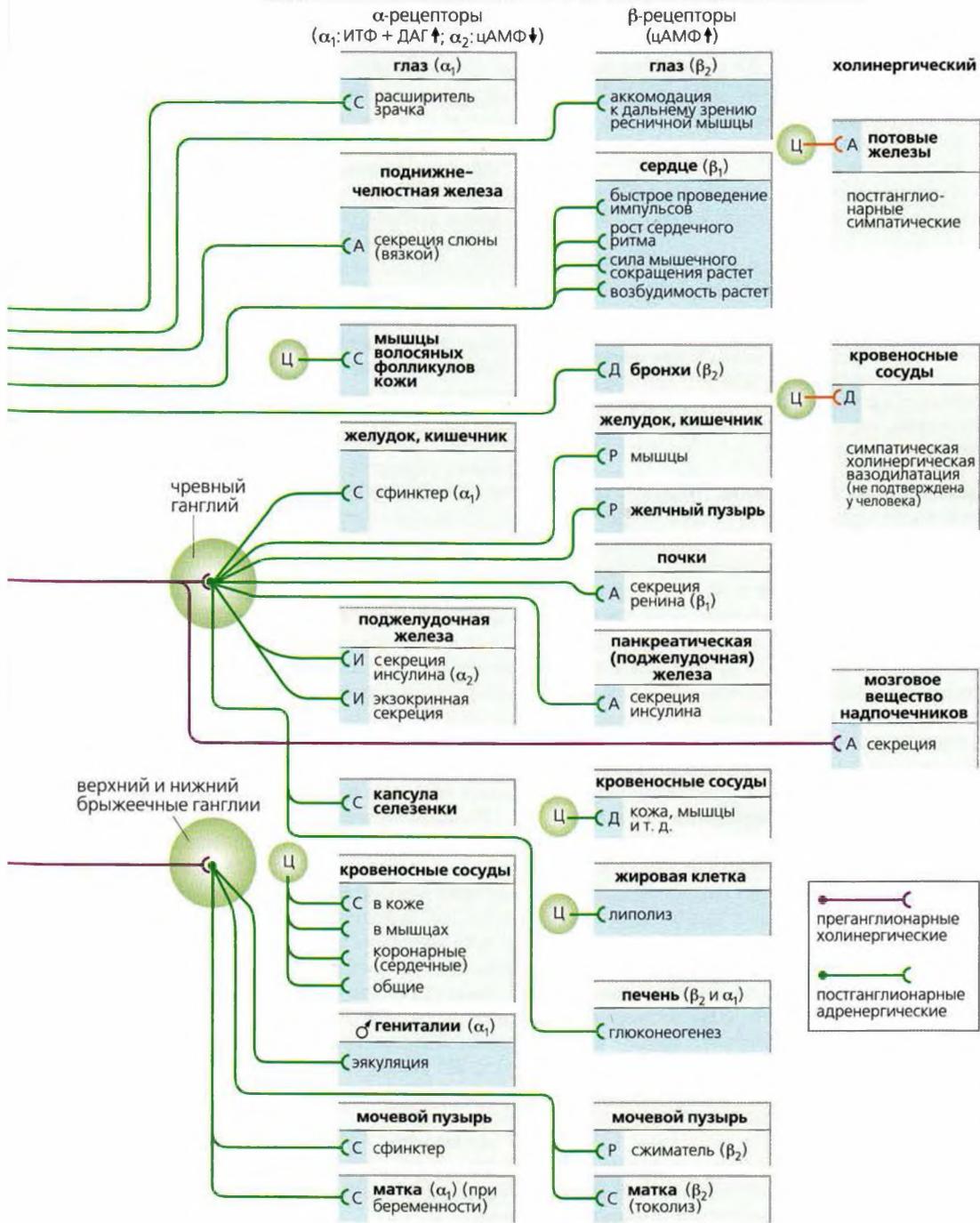
ганглии: N_N - и M_1 -рецепторы.
органы-мишени: M_2 - и M_3 -рецепторы

контролируется высшими центрами (например, гипоталамусом)



A = активация И = ингибирование C = сокращение P = релаксация Д = дилатация

симпатический (преганглионарные холинергические N_N - и M_1 -рецепторы, постганглионарные, в основном адренергические)



Ц = эфферентные волокна из примыкающих участков ЦНС

Ацетилхолин и холинергическая передача

Ацетилхолин (АХ) служит нейромедиатором не только двигательной концевой пластинки (с. 62) и в центральной нервной системе, но и в **вегетативной нервной системе, ВНС** (с. 84 и сл.), где проявляет активность

- во всех преганглионарных волокнах ВНС
- во всех парасимпатических постганглионарных нервных окончаниях
- в некоторых симпатических постганглионарных нервных окончаниях (потовые железы).

Синтез ацетилхолина. Ацетилхолин (АХ) синтезируется в цитоплазме нервных окончаний, а ацетилкофермент А (ацетил-КоА) — в митохондриях. Реакция ацетил-КоА + холин катализируется *холинацетилтрансферазой*, которая синтезируется в соме и достигает нервных окончаний при помощи аксоплазматического транспорта (с. 48). Поскольку холин должен быть удален из внутриклеточной среды при помощи переносчиков, этот этап является лимитирующей стадией в процессе синтеза ацетилхолина.

Высвобождение ацетилхолина. Пузырьки у пресинаптического нервного окончания высвобождают содержимое в синаптическую щель, когда концентрация Ca^{2+} в цитоплазме возрастает в ответ на потенциал действия (ПД) (А, с. 56 и сл.). Адреналин и норадреналин могут *ингибировать высвобождение ацетилхолина* путем стимуляции пресинаптических α_2 -адренорецепторов (с. 90). В постганглионарных парасимпатических волокнах ацетилхолин блокирует свое собственное высвобождение при помощи связывания с пресинаптическими ауторецепторами (M-рецепторами; см. ниже), как показано на рис. Б.

Ацетилхолин связывается с **постсинаптическими холинергическими рецепторами**, или **холинорецепторами**, в вегетативных ганглиях и органах, иннервируемых парасимпатическими волокнами, например в сердце, в гладкой мускулатуре (глаз, бронхов, мочеточников, мочевого пузыря, гениталий, кровеносных сосудов, пищевода и желудочно-кишечного тракта), в слюнных и слезных железах, а также в симпатически иннервируемых потовых железах (с. 86 и сл.). Холинорецепторы бывают никотинергическими (N) или мускаринергическими (M). **N-холинорецепторы** (*никотинергические*) стимулируются алкалоидом никотином, а **M-холинорецепторы** (*мускаринергические*) — алкалоидом яда грибов мускарином.

N_N -холинорецепторы вегетативных ганглиев, специфичные для нервов (А), отличаются от специфичных для мышц N_M -холинорецепторов на двигательной концевой пластинке (с. 62) тем, что образованы разными субъединицами. Они сходны тем, что и те

и другие являются **ионотропными рецепторами**, т. е. они действуют одновременно как холинорецепторы и как катионные каналы. Связывание ацетилхолина ведет к быстрому притоку ионов Na^+ и Ca^{2+} и к раннему (быстрому) возбуждающему постсинаптическому потенциалу действия (ВПСП; с. 56 и сл.), который запускает постсинаптический потенциал действия (ПД), как только превышает пороговый потенциал (А, левая часть).

M-холинорецепторы (M_1 – M_5) воздействуют на синаптическую передачу не прямо, а посредством G-белков (*метаботропные рецепторы*).

M_1 -холинорецепторы находятся в основном в вегетативных ганглиях (А), в ЦНС, в клетках желез внешней секреции. Они активируют фосфолипазу $C\beta$ (ФЛ- $C\beta$) с помощью G_q -белков в постганглионарных нейронах, в результате чего высвобождаются инозитолтрифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ) (вторичные мессенджеры) (с. 284). Это стимулирует приток Ca^{2+} и **поздний возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) (А, средняя часть рисунка)**. Передача синаптического сигнала модулируется поздним ВПСП, а также котрансмиттерными пептидами, запускающими *пептидергический ВПСП* или *ингибирующий постсинаптический потенциал (ИПСП) (А, правая часть)*.

M_2 -холинорецепторы расположены в сердце и функционируют в основном опосредованно, через G_i -белки (с. 282 и сл.). G_i -белок открывает *слизифические K^+ -каналы*, локализованные в основном в синусном узле, атриовентрикулярном узле и в клетках предсердия, таким образом оказывая отрицательный хронотропный и дромотропный эффекты на сердце (Б). G_i -белки также *ингибируют аденилатциклазу*, снижая таким образом приток Ca^{2+} (Б).

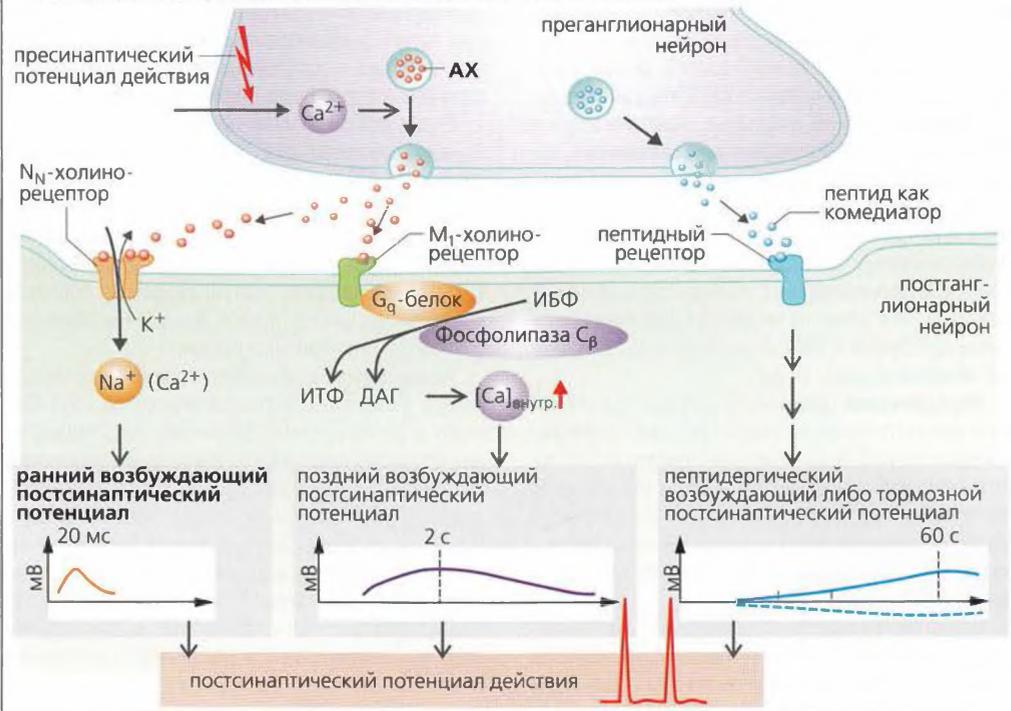
M_3 -холинорецепторы расположены в основном в гладких мышцах. Как и M_1 -холинорецепторы (А, средняя часть рисунка), M_3 -холинорецепторы запускают сокращение путем стимуляции входа Ca^{2+} в клетку (с. 76). Однако они также могут индуцировать релаксацию путем активации Ca^{2+} -зависимой NO-синтазы, например в *клетках эндотелия* (с. 286).

Конец действия ацетилхолина достигается путем опосредованного *ацетилхолинэстеразой* расщепления молекулы ацетилхолина в синаптической щели (с. 62). Примерно 50% высвобождаемого холина вновь поглощается пресинаптическими нервными окончаниями (Б).

Антагонисты. *Атропин* блокирует все M-холинорецепторы, тогда как *пирензепин*, *метоктрамин*, *гексагидрозиладифенидол* и *тропикамид* селективно блокируют M_1 -, M_2 -, M_3 - и M_4 -холинорецепторы соответственно, *тубокурарин* — N_M -холинорецепторы (с. 62), а *триметафан* — N_N -холинорецепторы.

Холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы, вегетативная невралгия

А. Передача нервного сигнала в вегетативных ганглиях



Б. Холинергическая передача в сердце

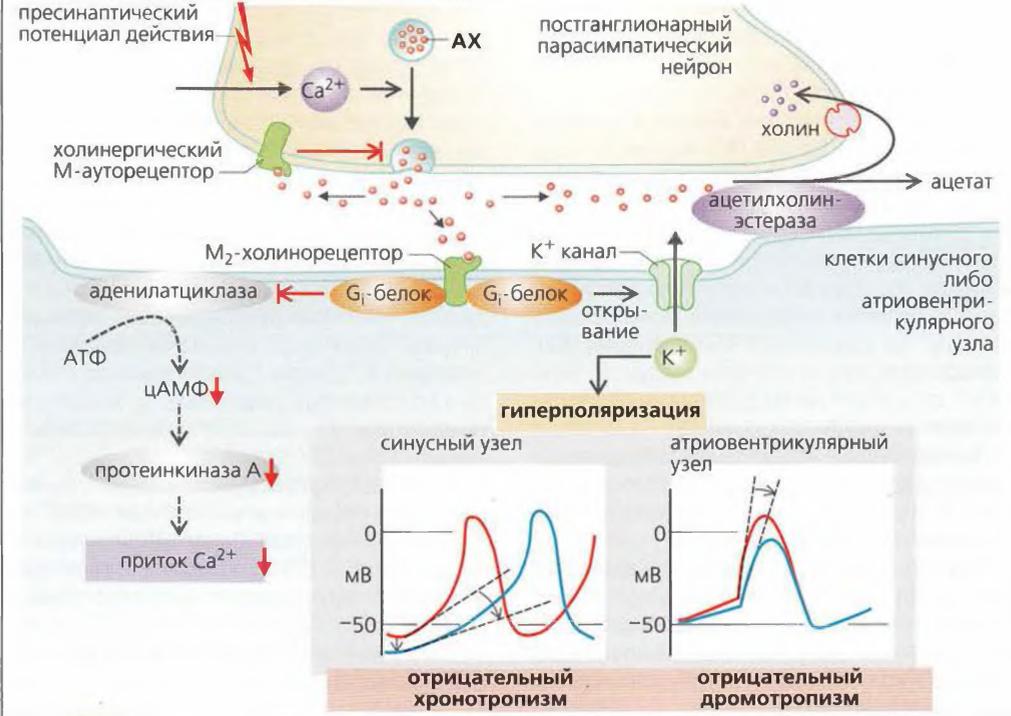


Рисунок 3.4. Ацетилхолин и холинергическая передача

Катехоламины. Адренергическая передача и адренорецепторы

Некоторые нейроны могут образовывать (при участии ферментов) *L-допа* или *L-дофа* (*L-дигидрооксифенилаланин*) из аминокислоты *L-тирозина*. *L-допа* — предшественник дофамина, норадреналина и адреналина — трех природных **катехоламинов**, которые синтезируются в указанной последовательности. Дофамин является финальным продуктом синтеза в нейронах, содержащих только ферменты, необходимые на первой стадии синтеза (это *декарбоксилаза ароматических L-аминокислот*). Дофамин используется в качестве медиатора дофаминергическими нейронами в ЦНС и вегетативными нейронами, иннервирующими почки.

Норадреналин (НА) синтезируется в том случае, если присутствует также второй фермент (*дофамин-β-карбоксилаза*). В большинстве симпатических постганглионарных нервных окончаниях и в норадренергических центральных нейронах норадреналин служит нейромедиатором наряду с *комедиаторами* — аденозинтрифосфатом (АТФ), соматостатином и нейропептидом Y (НП-Y).

В мозговом веществе надпочечников (см. ниже) и в адренергических нейронах продолговатого мозга *N-метилтрансфераза фенилэтанолamina* превращает норадреналин в **адреналин (А)**.

Окончания немиелинизированных симпатических постганглионарных нейронов являются шишковидными (узловатыми), или *варикозными (А)*. Эти узлы представляют собой синаптические контакты, хотя и не всегда близкие, с эфektorными органами. Они также служат участками **синтеза и хранения норадреналина**. *L-Тирозин (А1)* активно поглощается нервными окончаниями и превращается в дофамин. При адренергической стимуляции эта стадия ускоряется зависимым от протеинкиназы А (ПК-А; **А2**) фосфорилированием соответствующего фермента. Это приводит к увеличению запасов дофамина. Дофамин помещается в хромаффинные везикулы, где превращается в норадреналин (**А3**). Норадреналин, будучи конечным продуктом, ингибирует дальнейший синтез дофамина (отрицательная обратная связь).

Высвобождение норадреналина. Норадреналин высвобождается в синаптическую щель после поступления в нервные окончания потенциала действия и инициации притока Ca^{2+} (**А4** и с. 56).

Адренергические рецепторы, или **адренорецепторы (В)**. Различают четыре основных типа адренорецепторов (α_1 , α_2 , β_1 и β_2) в зависимости от их аффинности к адреналину и норадреналину, а также к многочисленным агонистам и антагонистам. Все адренорецепторы реагируют на адреналин; однако но-

радреналин оказывает слабое действие на β_2 -адренорецепторы. Изопротеренол (изопреналин) активирует только β -адренорецепторы, а фентоламин блокирует только α -адренорецепторы. Активность всех адренорецепторов опосредована G-белками (с. 61).

Выделяют различные подтипы (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) **α_1 -адренорецепторов (Б1)**. Их расположение и функции: ЦНС (усиление симпатической активности), слюнные железы, печень (усиление гликогенолиза), почки (действие на порог высвобождения ренина, с. 192) и гладкая мускулатура (сигнал к сокращению артериол, матки, различных протоков, бронхиол, мочевого пузыря, желудочно-кишечных сфинктеров и расширителя зрачка).

Активация α_1 -адренорецепторов (**Б1**), опосредованная *G_q-белками* и *фосфолипазой C β* (ФЛ-C β), ведет к формированию вторичных мессенджеров: *инозитолтрифосфата (ИТФ)*, который увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , и *диацилглицерола (ДАГ)*, который активирует протеинкиназу С (ПК-С, см. с. 284). Опосредованная *G_i-белками* активация α_1 -адренорецепторов также приводит к активации Ca^{2+} -зависимых *K⁺-каналов*. Результирующая утечка K^+ гиперполяризует и расслабляет мишень — гладкую мышцу (например, в желудочно-кишечном тракте).

Различают три подтипа (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) **α_2 -адренорецепторов (Б2)**. Их расположение и функции: ЦНС (снижение симпатической активности; например, использование α_2 -агониста клонидина для снижения кровяного давления), слюнные железы (уменьшение слюноотделения), островковые клетки поджелудочной железы (снижение секреции инсулина), жировые клетки (снижение липолиза), тромбоциты (увеличение агрегации) и нейроны (пресинаптические ауторецепторы, см. ниже). Активированные α_2 -адренорецепторы (**Б2**) связываются с *G_i-белком* и ингибируют (посредством α_1 -субъединицы *G_i-белков*) аденилатциклазу (*синтез цАМФ*, с. 280) и в то же время при помощи $\beta\gamma$ -субъединицы *G_i-белков* увеличивают вероятность открывания зависимых от потенциала K^+ -каналов (*гиперполяризация*). Так как α_2 -адренорецепторы сопряжены с *G_o-белками*, они также ингибируют зависимые от потенциала Ca^{2+} -каналы (снижая $[Ca^{2+}]_{\text{внутр.}}$).

Все **β -адренорецепторы** сопряжены с *G_s-белком* и их α_5 -субъединицы высвобождают цАМФ как вторичный мессенджер. Затем цАМФ активирует протеинкиназу А (ПК-А), которая фосфорилирует различные белки, что зависит от типа клеток-мишеней (с. 280).

Норадреналин и адреналин действуют через **β_1 -адренорецепторы (Б3)** и открывают посредством цАМФ и протеинкиназы А Ca^{2+} -каналы L-типа

Блокаторы адренорецепторов, ортостатическая гипотензия, гипогликемия

А. Адренергическая передача

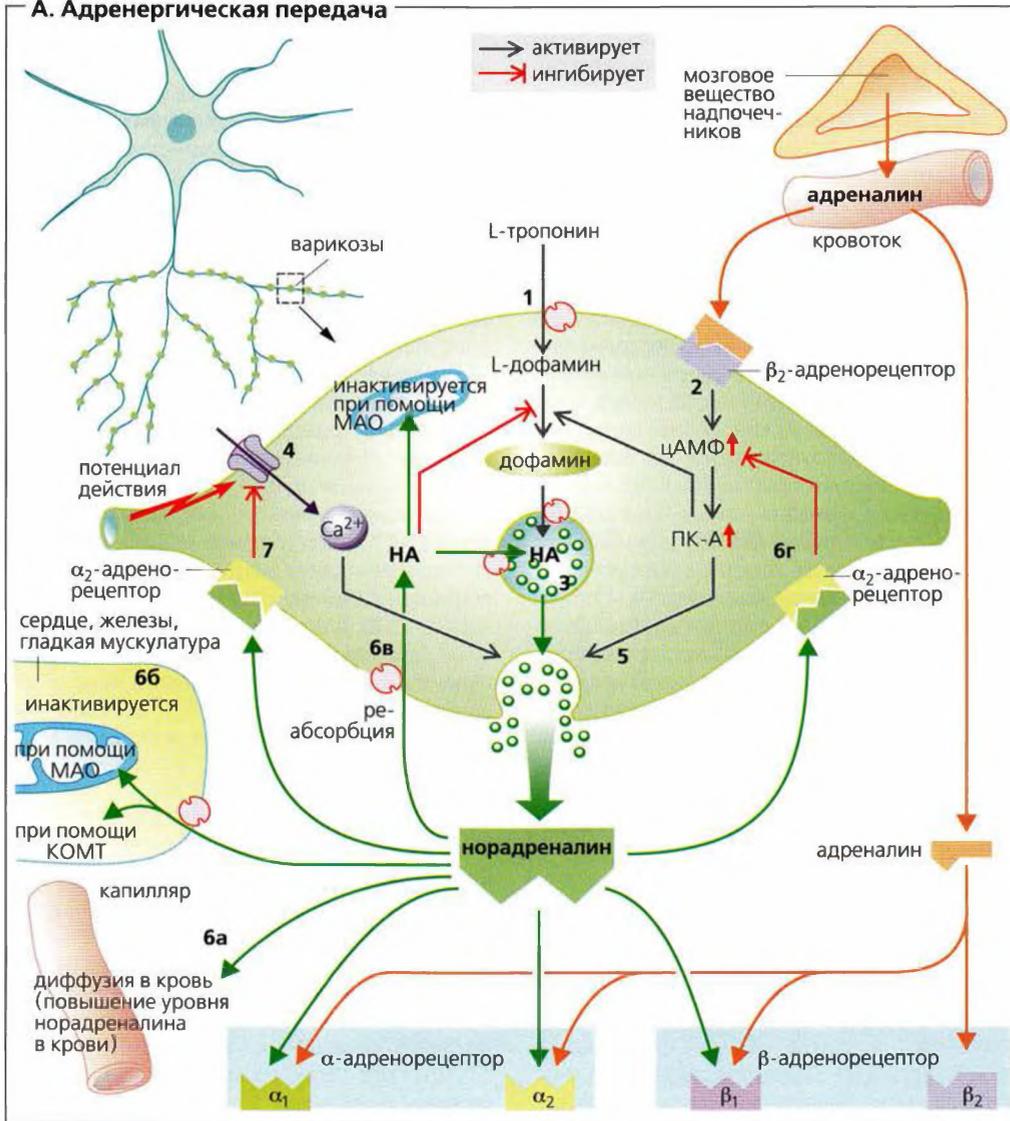


Рисунок 3.5. Адренергическая передача I

в мембранах *клеток сердца*. Это увеличивает $[Ca^{2+}]_{внутр.}$ и таким образом производит положительные *хронотропные, дромотропные и инотропные эффекты*. Активированные G_s -белки могут также напрямую увеличивать вероятность открывания зависимых от потенциала Ca^{2+} -каналов в сердце (**Б3**). В почках базальная секреция ренина увеличивается посредством β_1 -адренорецепторов.

Активация **β_2 -адренорецепторов** адреналином (**Б4**) увеличивает уровень цАМФ, таким образом снижая $[Ca^{2+}]_{внутр.}$ (механизм этого процесса пока

не ясен). Это *расширяет* бронхиолы и кровеносные сосуды в скелетных мышцах и *расслабляет* мышцы матки, различных протоков и желудочно-кишечного тракта. Дальнейшие эффекты активации β_2 -адренорецепторов – *увеличенная секреция инсулина* и *гликогенолиз* в печени и мышцах, а также *пониженная агрегация тромбоцитов*.

Адреналин также увеличивает высвобождение норадреналина в норадренергических волокнах посредством активации пресинаптических β_2 -адренорецепторов (**А2, А5**).

Продукция тепла увеличивается при помощи β_3 -адренорецепторов клеток бурого жира (с. 230).

Норадреналин в синаптической щели **инактивируется** при помощи (**А6а–г**):

- *диффузии* норадреналина из синаптической щели в кровь;
- *вненейронного поглощения адреналина* (в сердце, железах, гладких мышцах, нейроглии и печени) и последующей внутриклеточной деградации норадреналина посредством катехоламин-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО);
- *активного вторичного поглощения норадреналина* (70%) пресинаптическим нервным окончанием. Некоторое количество поглощенного норадреналина входит во внутриклеточные везикулы (**А3**) и используется повторно, а остальная часть инактивируется при помощи МАО;
- стимуляции пресинаптических α_2 -адренорецепторов (*ауторецепторов*; **А6г, 7**) норадреналином синаптической щели, который ингибирует дальнейшее высвобождение норадреналина.

Пресинаптические α_2 -адренорецепторы также можно обнаружить в холинергических нервных окончаниях, например в желудочно-кишечном тракте (снижение подвижности) и предсердии (отрицательный дромотропный эффект), а пресинаптические М-холинорецепторы присутствуют в норадренергических нервных окончаниях. Их взаимодействие позволяет в некоторой степени регулировать периферическую нервную систему.

Мозговое вещество надпочечников

После стимуляции преганглионарных симпатических волокон (холинергическая передача; с. 87) 95% всех клеток в мозговом веществе секретирует в кровь при помощи экзоцитоза гормон **адреналин (А)**, а другие 5% – высвобождают норадреналин (НА). *Синтез норадреналина* в мозговом веществе аналогичен таковому в норадренергических нейронах (см. выше), но большая часть норадреналина покидает везикулы и превращается в цитоплазме в адреналин. Специальные везикулы, называемые *хромаффинными тельцами*, после этого активно запасают адреналин и готовятся к высвобождению его и комедиаторов: энкефалина, нейропептида Y путем экзоцитоза.

При реакциях организма на стресс секреция адреналина (и некоторого количества норадреналина) мозговым веществом существенно увеличивается – ответ на физический, ментальный или эмоциональный стресс. Таким образом, клетки, не иннервированные симпатически, активируются и при стрессовой реакции. Адреналин увеличивает высво-

буждение норадреналина из нейронов посредством пресинаптических β_2 -адренорецепторов (**А2**). Секреция адреналина мозговым веществом (опосредованная увеличением симпатической активности) стимулируется некоторыми **триггерами**, например *физической работой*, холодом, теплом, тревогой, гневом (стрессом), *болью, дефицитом кислорода или снижением кровяного давления*. Например, при тяжелой гипогликемии ($< 0,3$ г/л) концентрация адреналина в плазме может увеличиваться до 20 раз, тогда как концентрация норадреналина увеличивается только в 2,5 раза, что ведет в соответствующему росту соотношения А/НА.

Основная задача, выполняемая адреналином, – мобилизовать хранящуюся химическую энергию, например, посредством *липолиза и гликогенолиза*. Адреналин увеличивает поглощение глюкозы в скелетных мышцах (с. 291) и активирует ферменты, которые ускоряют гликолиз и образование лактата (с. 78 и сл.). Чтобы увеличить кровоток в мышцах, организм увеличивает минутный сердечный выброс, сдерживая желудочно-кишечный кровоток и активность (с. 81А). Адреналин надпочечников и норадреналин нейронов начинают стимулировать секрецию гормонов, отвечающих за восполнение исчерпанных резервов энергии (например, АКТГ; с. 305А), пока продолжается реакция организма на стресс.

Нехолинергические и неадренергические нейромедиаторы

У человека гастринвысвобождающий пептид (ГВП) и вазоактивный интестинальный (кишечный) пептид (ВИП) служат комедиаторами в *преганглионарных симпатических волокнах*; а нейропептид Y (НП-Y) и соматостатин – в *постганглионарных* волокнах. Постганглионарные **парасимпатические волокна** используют в качестве комедиаторов нейропептиды энкефалин, вещество P и/или НП-Y.

Первичной целью преганглионарной секреции пептидов, по-видимому, является **регуляция постсинаптических нейронов**. Существует веское доказательство того, что **АТФ** (аденозинтрифосфат), **НП-Y** и **ВИП** также функционируют как независимые нейромедиаторы в вегетативной нервной системе. ВИП и ацетилхолин часто присутствуют одновременно (но в нескольких разных везикулах) в парасимпатических волокнах кровеносных сосудов, экзокринных железах и потовых железах. В желудочно-кишечном тракте ВИП (вместе с оксидом азота) индуцирует истощение слоя круговых мышц и мышц сфинктера, а также (вместе с комедиаторами динорфином и галанином) увеличивает желудочную секрецию. **Оксид азота (NO)** высвобождается из нитроергических нейронов (с. 286).

Феохромоцитома, тремор, паралич конечностей, ингибиторы МАО, боль

Состав и функции крови

Объем крови у взрослого человека соответствует его массе тела (без жировой ткани) и составляет при массе тела 70 кг примерно 4–4,5 л у женщин (♀) и 4,5–5 л у мужчин (♂) (табл.). **Функции крови** включают в себя *транспорт* различных молекул (O_2 , CO_2 , питательные вещества, метаболиты, витамины, электролиты и т. д.), поддержание (регуляцию) температуры тела и *передачу сигналов* (гормонов), а также *буферные свойства* и *иммунную защиту*. Кровь состоит из жидкости (*плазмы*) и *форменных элементов* (см. табл.). Красные кровяные клетки (*эритроциты*) транспортируют O_2 и играют важную роль в регуляции pH. Белые кровяные клетки (*лейкоциты*) можно подразделить на *нейтрофильные*, *эозинофильные* и *базофильные гранулоциты*, *моноциты* и *лимфоциты*. Нейтрофилы играют важную роль в неспецифической иммунной защите, тогда как моноциты и лимфоциты участвуют в специфическом иммунном ответе. **Кровяные пластинки (тромбоциты)** необходимы для гемостаза. *Гематокрит (Hct)* – это часть объема крови, приходящаяся на долю эритроцитов (отношение объема красных кровяных клеток ко всему объему крови) (**B** и табл.). **Плазма** – это жидкая часть крови, в которой растворены электролиты, питательные вещества, метаболиты, витамины, гормоны, газы и белки.

Белки плазмы (см. табл.) участвуют в гуморальной иммунной защите и определяют онкотическое давление, которое позволяет поддерживать объем крови на постоянном уровне. Благодаря *связыванию с белками крови* (плазмы крови) нерастворимые в воде компоненты могут транспортироваться

кровью, а многие вещества (например, гем) могут быть защищены от распада и от выведения через почки. Связывание небольших молекул с белками плазмы уменьшает коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление. Многие белки плазмы участвуют в свертывании крови и в фибринолизе (с. 108 и сл.). **Сыворотка** образуется при отделении фибриногена от плазмы путем свертывания крови.

Эритропоэз (кроветворение) происходит в красном костном мозге плоских костей у взрослого и в селезенке и печени у плода. Кроветворная ткань содержит *плюрипотентные стволовые клетки*, которые под действием кроветворных ростовых факторов (см. ниже) развиваются в миелоидные, эритроидные и лимфоидные клетки-предшественники. Поскольку плюрипотентные стволовые клетки являются самовоспроизводящимися, они существуют на всем протяжении жизни. При *дифференцировке* лимфоциты, происходящие от лимфоидных клеток-предшественников, вначале претерпевают специфическую дифференцировку (в тимусе или костном мозге), а потом оформляются в селезенке и лимфатических узлах, а также в костном мозге. Все другие клетки-предшественники образуются в ходе *миелоцитопоза*, т. е. процессы пролиферации, созревания и высвобождения в кровотоке происходит в костном мозге. В миелоцитопозе участвуют два гормона – эритропоэтин и тромбопоэтин. *Тромбопоэтин* (образующийся в основном в печени) способствует созреванию и развитию мегакариоцитов, от которых отделяются тромбоциты. Ряд других ростовых факторов с паракринным действием влияет на формирование клеток крови в костном мозге.

Эритропоэтин способствует **пролиферации красных кровяных клеток и их созреванию**. Он секретируется печенью плода, а в постнатальный период главным образом почками (примерно 90%). В ответ на дефицит кислорода (например, из-за большой высоты над уровнем моря, гемолиза и т. д.; **A**) секреция эритропоэтина возрастает, образуется больше красных кровяных клеток, и фракция ретикулоцитов (молодых эритроцитов) в крови возрастает. **Продолжительность жизни** красных кровяных клеток составляет примерно 120 суток. Красные кровяные клетки регулярно выходят из артериол в пульпе селезенки и проходят через небольшие поры, чтобы попасть в синус селезенки (**B**), где старые кровяные клетки отсортировываются и разрушаются (*гемолиз*). Макрофаги в селезенке, печени, костном мозге и т. д. поглощают и разрушают клеточные фрагменты. *Гем*, железосодержащая группа гемоглобина (Hb), высвобождаемая в результате гемолиза, распадается до билирубина (с. 258), а железо используется повторно (рециркулируется) (с. 96).

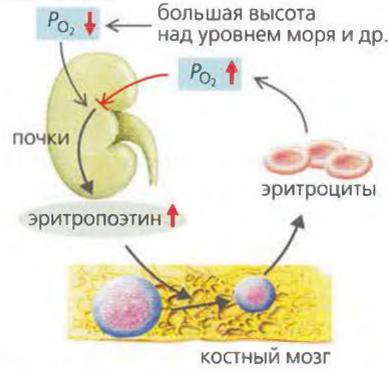
Таблица

Объем крови, л/масса тела (м, кг)	
♂ 0,041 • m (кг) + 1,53;	♀ 0,047 • m (кг) + 0,86
Гематокрит (Hct; объем эритроцитов/объем крови):	
♂ 0,40–0,54	♀ 0,37–0,47
Эритроциты ($10^{12}/л$ крови = $10^6/мкл$ крови):	
♂ 4,6–5,9	♀ 4,2–5,4
Гемоглобин (г/л крови):	
♂ 140–180	♀ 120–160
МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците;	
МСV – средний объем эритроцита;	
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (B).	
Лейкоциты ($10^9/л$ крови = $10^3/мкл$ крови):	
3–11 (64% гранулоцитов, 31% лимфоцитов, 6% моноцитов)	
Тромбоциты ($10^9/л$ крови = $10^3/мкл$ крови):	
♂ 170–360	♀ 180–400
Белки плазмы (г/л сыворотки):	
66–85 (включая 55–64% альбумина)	

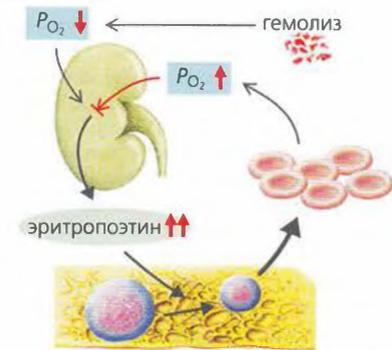
Анемия, лейкоцитоз, гиповолемия, гиперволемия, гипоксия, почечная недостаточность

А. Регуляция образования эритроцитов

1. Гипоксия



2. Гемолиз



Б. Жизненный цикл эритроцитов

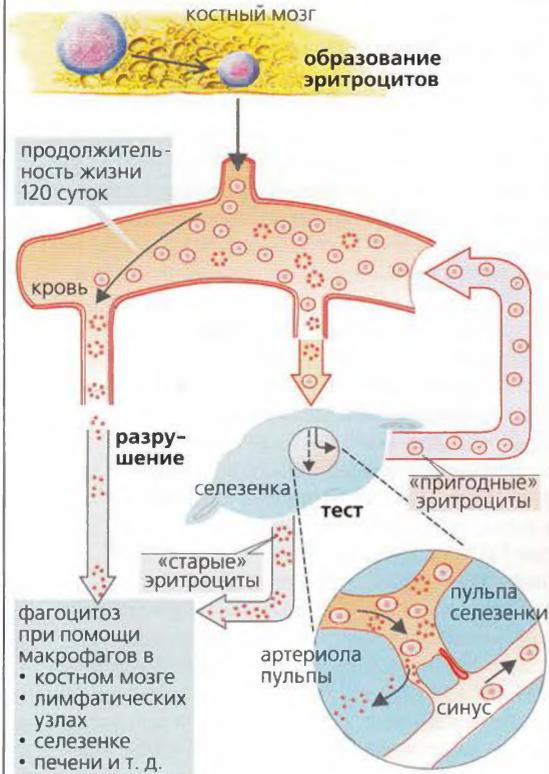
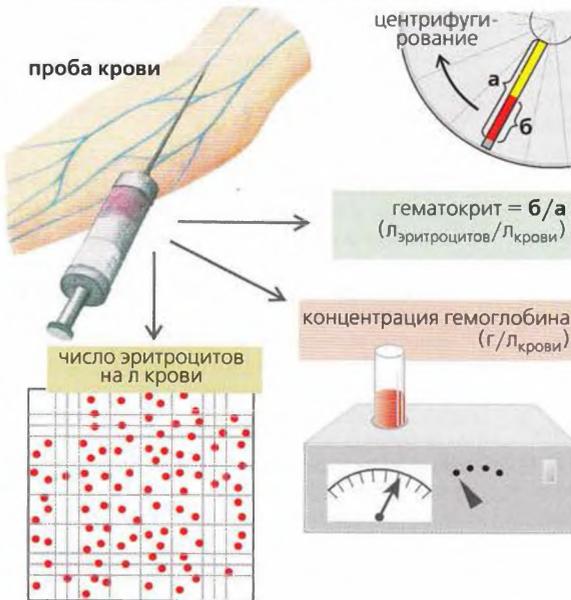


Рисунок 4.1. Состав и функции крови

В. Параметры эритроцитов: МСН, МСV и МСНС



МСН (содержание гемоглобина / количество эритроцитов)

$$= \frac{\text{концентрация гемоглобина}}{\text{число красных кровяных клеток}} \quad (\text{г/эритроцит})$$

В норме: 27–32 пг

МСV (средний объем эритроцита)

$$= \frac{\text{гематокрит}}{\text{число красных кровяных клеток}} \quad (\text{л/эритроцит})$$

В норме: 80–100 фл

МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах)

$$= \frac{\text{концентрация гемоглобина}}{\text{гематокрит}} \quad (\text{г/л_эритроцитов})$$

В норме: 320–360 г/л

Метаболизм железа и эритропоэз

Примерно $\frac{2}{3}$ **общего железа** в организме (примерно 2 г у женщин и 5 г у мужчин) связано с **гемоглобином** (Hb). Около $\frac{1}{4}$ существует в виде **запасов железа** (ферритин, гемосидерин), а остальное — **функциональное железо** (миоглобин, железосодержащие ферменты). **Потери железа** организмом составляют примерно 1 мг/сут у мужчин и 2 мг/сут у женщин (из-за менструации, во время родов и беременности). **Всасывание (абсорбция) железа** происходит в основном в двенадцатиперстной кишке и *варьирует в зависимости от потребностей*. У здоровых людей всасывается от 3 до 15% общего железа, поступающего с пищей, но при дефиците железа в организме эффективность всасывания может возрасти до 25% (A1). Поэтому рекомендуется ежедневное **потребление железа** в количестве не менее 10–20 мг в день (женщины > дети > мужчины).

Всасывание железа (A2). Fe(II), поступающее с пищей (гемоглобин и миоглобин в основном из мяса и рыбы), эффективно поглощается в виде комплекса **гем-Fe(II)** с помощью белка-транспортера *HCP1* (heme carrier protein 1). В клетках слизистой оболочки Fe³⁺ высвобождается с помощью *гем-оксигеназы* и восстанавливается до Fe²⁺, которое транспортируется через клеточную мембрану *мобилферрином* (Fe-транспортер между трансферрином и гемоглобином). Трехвалентное железо либо остается в слизистой оболочке в виде комплекса ферритин-Fe(III) и возвращается в просвет кишечника при обновлении клеток, либо поступает в кровотоки. **Негемовое железо** может поглощаться только в виде Fe²⁺. Таким образом, негемовое Fe(III) сначала должно быть восстановлено до Fe²⁺ *железоредуктазой* (ЖР; A2) и аскорбатом на поверхности слизистой оболочки кишечника (A2). Fe²⁺, вероятно, поглощается путем вторичного активного транспорта посредством Fe²⁺-H⁺-симпорта (переносчик *DCT1* — транспортер двухвалентных катионов Fe²⁺; DMT1 — транспортер двухвалентных металлов — конкурентов Mn²⁺, Co²⁺, Cd²⁺ и т. д.). В связи с этим важную роль играет *низкий pH химуса*, поскольку это (а) увеличивает градиент H⁺, который проводит Fe²⁺ в клетку посредством DCT1, и (б) высвобождает из комплексов железо, полученное с пищей. Поглощение железа в кровотоке *регулируется двумя механизмами*.

1. При дефиците железа фермент *аконитаза* (регулирующий уровень железа) связывается в цитоплазме с комплексом *ферритин-иРНК*, ингибируя тем самым трансляцию ферритина в слизистой. В результате в кровотоки может поступать повышенное количество Fe(II).
2. На базолатеральной стороне клеток Fe²⁺ окисляется до Fe³⁺ с помощью белка *гепестина* (=мембра-

носвязанный гомолог ферроксидазы церулоплазмина). Fe³⁺ покидает клетку с помощью *ферропортина-1* (=IREG1). Его плотность на мембране клеток слизистой (как и на мембранах гепатоцитов и макрофагов) убывает под действием *гепсидина*. Секретия этого гормона печени снижается при дефиците железа. Как следствие, плотность IREG1 возрастает и Fe³⁺ попадает в кровь. Затем он связывается с *апотрансферрином*, белком, отвечающим за **транспорт железа в плазме (A2, 3)**.

Трансферрин (=апотрансферрин + 2Fe(III)) поглощается в ходе эндоцитоза в эритроблестах и клетках печени, плаценты и т. д. при помощи *трансферриновых рецепторов*. Как только железо высвобождается в клетках-мишенях, апотрансферрин снова становится доступен для поглощения железа из кишечника и макрофагов (см. ниже).

Хранение и рециркуляция железа (A3). *Ферритин* — одна из главных форм, в виде которой железо хранится в организме; он находится в основном в слизистой оболочке кишечника, печени, костном мозге, красных кровяных клетках и плазме. Ферритин имеет места связывания для примерно 4500 ионов Fe³⁺ и обеспечивает быстрый доступ к запасам этого иона (примерно 600 мг), тогда как мобилизация иона из *гемосидерина* протекает гораздо медленнее. Комплексы Hb-Fe и гем-Fe, высвобождающиеся из плохо сформированных эритробластов (так называемый неэффективный эритропоэз) и красных кровяных клеток после их гемолиза, связываются с гаптоглобином и гемоплексином. Затем они поглощаются макрофагами в костном мозге или в печени и селезенке соответственно, что приводит к 97%-ной рециркуляции железа (A3).

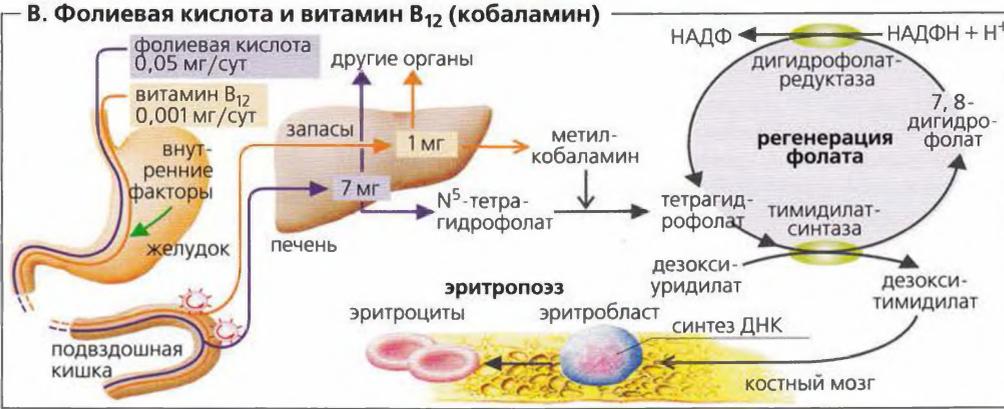
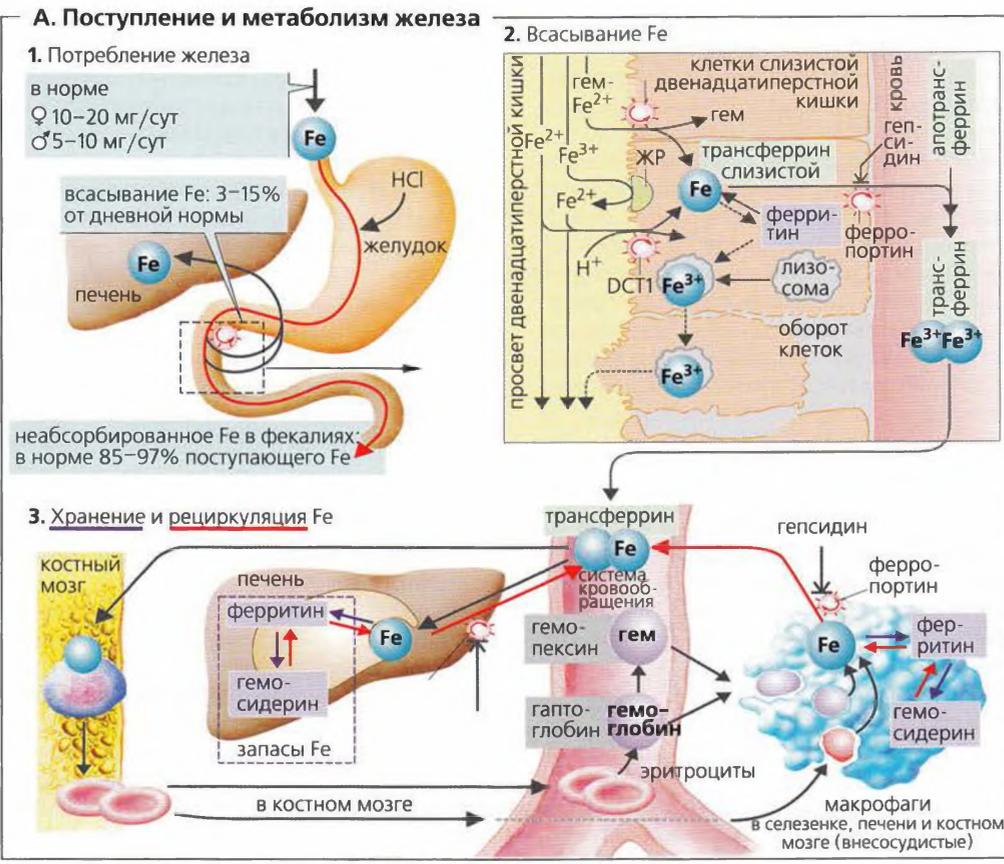
■ **Дефицит железа** ингибирует синтез гемоглобина, что приводит к гипохромной микроцитарной анемии, при которой MCH < 26 пг; MCV < 70 фл; Hb < 110 г/л. Основными причинами этого могут быть:

1. потеря крови (наиболее часто); 0,5 мг железа теряется с каждым мл крови;
2. недостаточное поглощение (абсорбция) железа;
3. увеличение потребности в железе во время роста, беременности, кормления грудью и т. д.;
4. сниженная рециркуляция железа (из-за хронической инфекции). Медиаторы воспаления, такие как IL6, увеличивают секретацию гепсидина. Поэтому плотность IREG1 в макрофагах также падает и Fe остается там.

Перегрузка железом (например, вызванная дефектами системы гепсидина и IREG1) чаще всего повреждает печень, поджелудочную железу и миокард (*гемохроматоз*). Если поставки железа обходят кишечный тракт (при инъекциях), емкость трансферрина может быть превышена и образующееся свободное железо может вызвать отравление. ■

■ **Витамин B₁₂ (кобаламин) и фолиевая кислота** также необходимы для эритропоэза (B). Дефицит

Потеря крови, дефицит железа, дефицит фолиевой кислоты и витамина B₁₂, гемохроматоз



этих веществ ведет к *гиперхромной анемии* (уменьшение числа эритроцитов, повышение МСН). Основными причинами являются недостаток внутреннего фактора (необходимого для ресорбции кобаламина) и плохое всасывание фолиевой кислоты из-за абсорбции малата (см. с. 268) или крайне несба-

лансированной диеты. Поскольку в организме обычно есть значительные запасы железа, сниженное всасывание кобаламина не ведет к симптомам дефицита в течение многих лет, тогда как при дефиците фолиевой кислоты симптомы развиваются в течение нескольких месяцев.

Реологические свойства крови

Вязкость (η) крови выше, чем вязкость плазмы, из-за содержания в ней эритроцитов (число эритроцитов/л крови). Вязкость (η) = 1/текучесть = напряжение сдвига (τ)/скорость сдвига ($\dot{\gamma}$) [Па · с]. Вязкость крови возрастает с увеличением *гематокрита* и уменьшением *скорости кровотока*. В эритроцитах отсутствуют основные органеллы и, как следствие, они легко деформируются. По причине низкой вязкости их содержимого, текучей похожей на пленку мембраны и высокого соотношения поверхность/объем кровь ведет себя скорее как эмульсия, чем как суспензия клеток, особенно если она быстро течет. В мелких артериях (диаметром около 20 мкм) вязкость циркулирующей крови ($\eta_{\text{крови}}$) составляет примерно 4 усл. ед. Это в 2 раза выше, чем вязкость плазмы (для плазмы $\eta = 2$ усл. ед.; для воды $\eta = 1$ усл. ед. = 0,7 мПа · с при 37 °С).

Эритроциты *легко деформируются*, в норме они не имеют затруднений при прохождении через капилляры или поры в сосудах селезенки (с. 95Б), хотя их диаметр (< 5 мкм) меньше, чем диаметр свободных подвижных эритроцитов (7 мкм). Несмотря на то что при замедлении скорости потока в мелких сосудах вязкость крови увеличивается, это частично компенсируется ($\eta_{\text{крови}} \downarrow$) тем, что красные кровяные клетки выстраиваются в цепочку друг за другом по центру небольшого сосуда (диаметром < 300 мкм). Этот феномен известен как **эффект Фареуса–Линдквиста (А)**. Вязкость крови лишь немногим выше вязкости плазмы в артериолах (диаметр ~ 7 мкм), но заметно возрастает в капиллярах (диаметр ~ 4 мкм).

■ *Критическое увеличение* вязкости крови может произойти, если (а) кровоток становится слишком вялым и/или (б) текучесть красных кровяных клеток снижается из-за высокого осмотического давления (приводящего к зазубренности эритроцитов), наличия клеточных включений, дефиците гемоглобина (например, при серповидноклеточной анемии), изменений в клеточной мембране (например, в старых эритроцитах) и т. д. При таких условиях эритроциты претерпевают агрегацию (*образуется столбик эритроцитов*), резко увеличивая вязкость крови (до 1000 усл. ед.). Это может быстро привести к остановке кровотока в малых сосудах (с. 226). ■

Плазма, распределение ионов

Плазму получают, предотвращая свертывание крови и удаляя форменные элементы путем центрифугирования (с. 95В). Высокомолекулярные белки (Б), наряду с ионами и незаряженными веществами с низкой молекулярной массой, растворены в плазме.

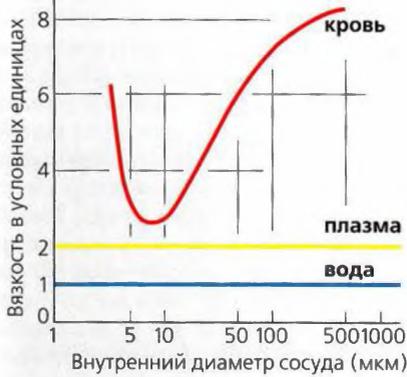
Общая концентрация этих частиц создает *осмотическое давление крови*; так называемая осмоляльность плазмы равна 290 мОсм/кг H₂O (с. 170, 389). Наиболее распространенным катионом в плазме является Na⁺, а наиболее распространенными анионами – Cl⁻ и HCO₃⁻. Хотя белки плазмы несут некоторый суммарный отрицательный заряд (В), обусловленное ими осмотическое давление меньше, поскольку в данном случае определяющим фактором служит количество частиц, а не заряд ионов.

Доля белков, способных покинуть кровеносные сосуды, мала и в разных органах варьирует. Капилляры печени, например, гораздо более проницаемы для белков, чем капилляры мозга. Состав *интерстициальной (межклеточной) жидкости* из-за этого значительно отличается от состава плазмы, особенно по белковому компоненту (В). Состав цитоплазмы совсем иной; здесь основным катионом является K⁺, а основные анионы – фосфаты, белки и другие органические анионы (В), содержание которых колеблется в зависимости от типа клеток.

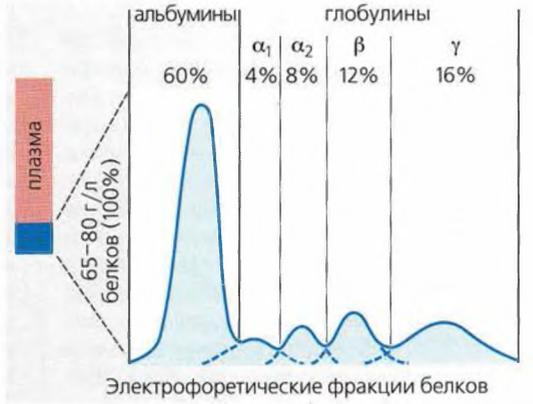
На альбумин приходится 60% всех **белков плазмы** (35–40 г/л; Б). Альбумин служит транспортным средством для многих веществ крови. Белки крови являются основной причиной коллоидно-осмотического давления, или иначе, *онкотического давления* (с. 216, 390); они также обеспечивают белковый резерв при дефиците белка. α_1 , α_2 и β -Глобулины в основном служат для транспортировки липидов (аполипопротеины), гемоглобина (гаптоглобин), железа (апотрансферрин), кортизола (транскортин) и кобаламина (транскобаламин). Большинство факторов коагуляции (фибринолиза) в плазме также являются белками. Большинство *иммуноглобулинов* плазмы (Ig, Г) относится к группе γ -глобулинов и служат защитными белками (антителами). IgG, наиболее распространенный иммуноглобулин (7–15 г/л), может пересекать плацентарный барьер (транспорт от матери к плоду, Г). Любой иммуноглобулин состоит из двух группоспецифичных тяжелых белковых цепей (IgG: γ -цепь; IgA: α -цепь; IgM: μ -цепь; IgD: δ -цепь; IgE: ϵ -цепь) и двух легких белковых цепей (λ - или χ -цепь), соединенных дисульфидными связями с формированием характерной Y-образной структуры (с. 101А).

Полицитемия, циркуляторный шок, серповидноклеточная анемия и сфероцитоз, нарушения электролитного баланса

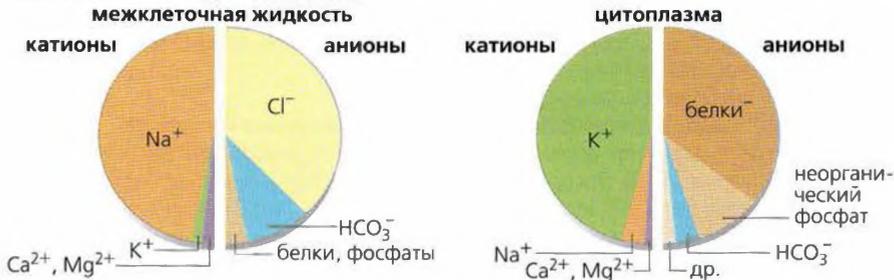
А. Эффект Фареуса-Линдквиста



Б. Белки плазмы



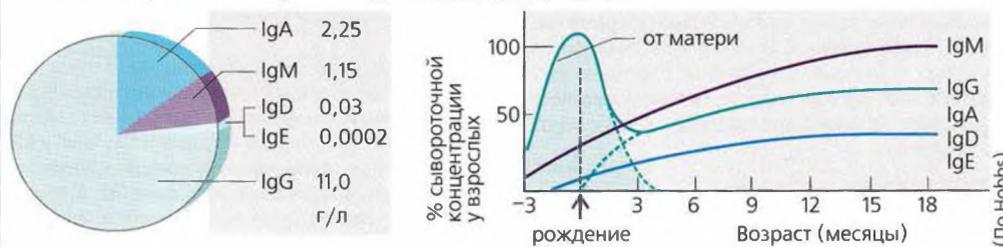
В. Ионный состав жидкостей тела



Ион	Плазма	Сыворотка	ммоль/л	
			Межклеточная жидкость	Цитоплазма
катионы				
Na ⁺	142	153	145	примерно 12
K ⁺	4,3	4,6	4,4	примерно 140
свободный Ca ²⁺	2,6 (1,3*)	2,8 (1,3)	2,5 (1,5)	< 0,001
свободный Mg ²⁺	1,0 (0,5**)	1,0 (0,5)	0,9 (0,45)	1,6
сумма	150	162	153	примерно 152
анионы				
Cl ⁻	104	112	117	примерно 3
HCO ₃ ⁻	24	36	27	10
неорганический фосфат	2	2,2	2,3	примерно 30
белки	14	15	0,4	примерно 54
др.	5,9	6,3	6,2	примерно 54
сумма	150	162	153	примерно 152

* общая концентрация Ca в плазме 2,5 ммоль/л; ** общая концентрация Mg в плазме 0,9 ммоль/л

Г. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке



Иммунная система

Основные принципы

Организм имеет *неспецифическую (врожденную) иммунную защиту*, которая дополняется *специфической (приобретенной) иммунной защитой*, что позволяет противостоять бактериям, вирусам, грибам, паразитам и чужеродным макромолекулам. Защитные функции организма действуют через **антигены**, т. е. вещества, стимулирующие специфическую иммунную систему, активируя антигенспецифические **T-лимфоциты (Т-клетки)** и **В-лимфоциты (В-клетки)**. В-Лимфоциты дифференцируются в плазмочиты (*плазматические клетки*), которые секретируют антигенспецифические **антитела (иммуноглобулины, Ig) (В и с. 99Г)**. Ig нейтрализуют и опсонизируют антигены, а также активируют систему комплемента (с. 102). Такие механизмы обеспечивают *специфическое распознавание* соответствующего антигена и последующее его удаление неспецифическим путем. Некоторые Т- и В-клетки имеют *иммунную память*.

Предшественники лимфоцитов без антигенсвязывающего рецептора подвергаются *препроцессингу* в *тимусе (Т)* и *костном мозге (В)*. Эти органы производят до 10^8 моноспецифичных Т- или В-клеток, каждая из которых направлена против специфического антигена. *Наивные Т- и В-клетки*, которые не сталкивались еще с антигеном, циркулируют в организме (кровь → периферические лимфатические ткани → лимфа → кровь) и претерпевают **клональную экспансию и селекцию** после контакта со своим специфическим антигеном (обычно в лимфатической ткани). Затем лимфоциты начинают быстро делиться, производя многочисленные моноспецифичные дочерние клетки. Потомство дифференцируется в клетки плазмы (плазмочиты) или в «вооруженные» Т-клетки, которые инициируют уничтожение антигена.

Клональные делеции — это механизм уничтожения лимфоцитов с рецепторами, направленными против собственной ткани. После первого контакта с их аутоспецифичным антигеном эти лимфоциты в ранние стадии развития уничтожаются в тимусе или костном мозге. Клональные делеции приводят к **центральной иммунологической толерантности**. Способность иммунной системы различать эндогенные и чужеродные антигены называется **распознаванием «свое-чужое»**. Эта способность формируется почти сразу от рождения. Все вещества, с которыми сталкивается к этому времени организм, считаются эндогенными («своими»), остальные идентифицируются как чужеродные («чужие»).

■ Неспособность различать эндогенные и экзогенные компоненты проявляется в виде *аутоиммунных заболеваний*. ■

Активная и пассивная иммунизация (вакцинация), аутоиммунные заболевания, инфекционные болезни, воспалительные реакции

■ При первом контакте с вирусом (например, вирусом кори) неспецифические иммунные механизмы обычно не могут предотвратить вирусную пролиферацию и развитие кори. Специфичная иммунная система со своими Т-киллерами (**Б2**) и Ig (сначала IgM, а затем IgG; **В3**) реагирует медленно: происходит **первичный иммунный ответ**, или **сенсibilизация**. После активации иммунных функций патоген уничтожается, т. е. человек излечивается от кори. **Вторичный иммунный ответ**, или **сенсibilизация**: при вторичном инфицировании специфический IgG продуцируется гораздо быстрее. Вирус быстро уничтожается, и болезнь во второй раз не развивается. Такая форма защиты от инфекционных болезней называется **иммунитетом**. Он может быть достигнут вакцинацией при помощи специального антигена (*активная иммунизация*). *Пассивную иммунизацию* можно провести, вводя уже готовые Ig (иммунную сыворотку). ■

Неспецифический иммунитет

Лизоцим и *факторы комплемента*, присутствующие в плазме (**А1**), а также «естественные» *клетки-киллеры (NK)* и *фагоциты*, особенно *нейтрофилы* и *макрофаги*, которые происходят от *моноцитов*, мигрирующих в ткани (**А2**), играют важную роль в *неспецифическом иммунитете*. В организме циркулируют нейтрофилы, моноциты и эозинофилы. Они имеют рецепторы *хемокинов* (например, CXCR1 и 2 для IL-8) и прикреплены посредством различных хемокинов (например, IL-8) к тем участкам, в которые вторглись микроорганизмы (*хемотаксис*). Эти клетки способны мигрировать. Они закрепляются на эндотелии (*маргинация*) при помощи селективных, проникают сквозь эндотелий (*диapedез*), поглощают и повреждают микроорганизмы с помощью *лизоцима*, *оксидантов* (например, H_2O_2), кислородных радикалов (O_2^- , OH^\bullet , 1O_2) и *оксида азота (NO)*. За этим следует расщепление (*лизис*) микроорганизма при помощи ферментов лизосом. Если антиген оказывается слишком большим для расщепления (паразитический червь и т. д.), этими клетками также экзоцитируются другие агенты, участвующие в неспецифическом иммунитете (например, протеазы и цитотоксические белки).

Восстанавливающие ферменты, такие как каталаза и супероксиддисмутаза, обычно поддерживают концентрацию оксидантов на низком уровне. Это состояние часто нарушается, особенно при активации макрофагов (см. ниже и **Б3**), чтобы полностью использовать бактерицидный эффект оксидантов. Однако возникающее *воспаление (А2, 4)* повреждает клетки, участвующие в неспецифической защите, а в некоторых случаях даже другие клетки.

А. Неспецифическая иммунная защита, усиленная специфическими антителами

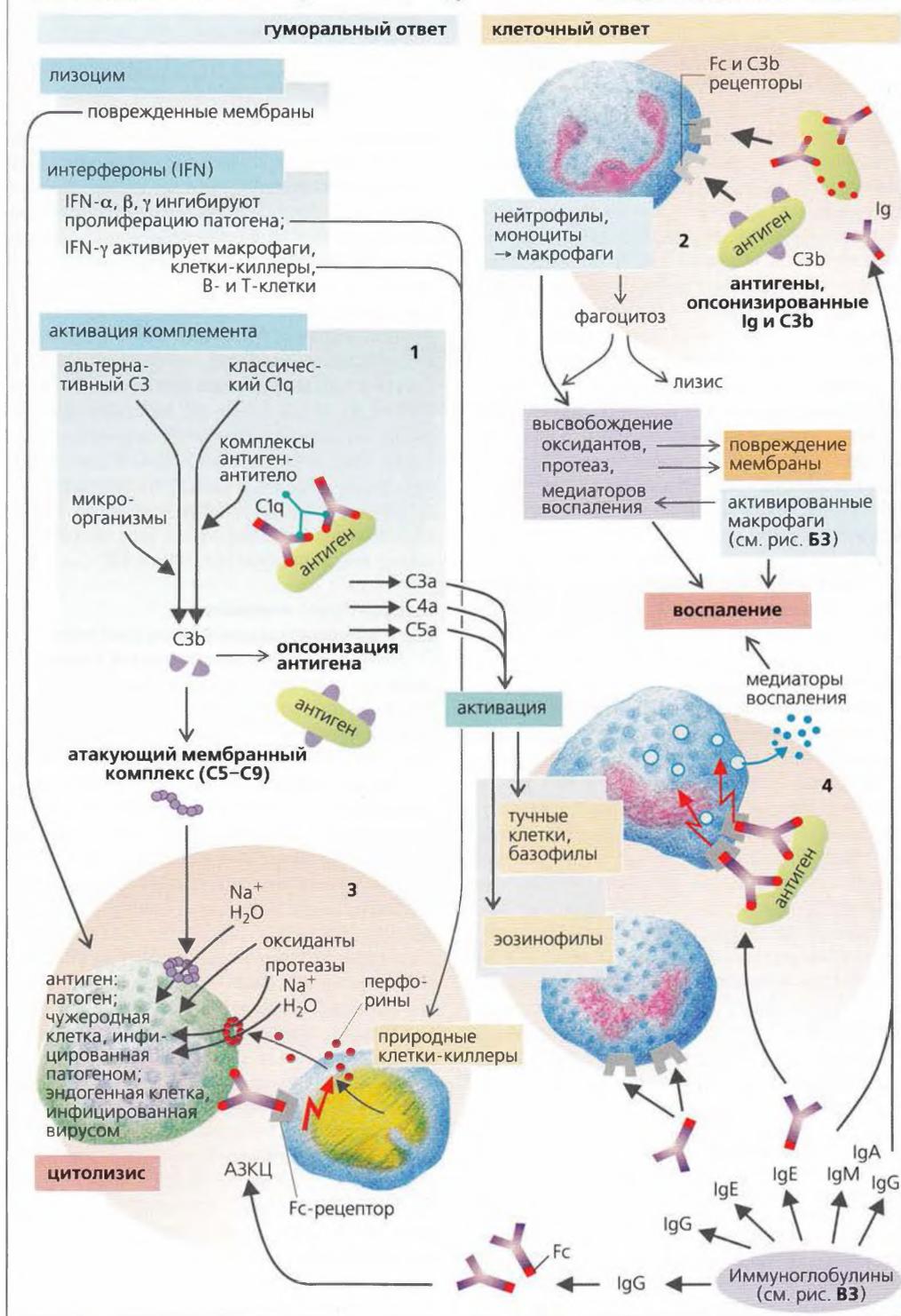


Рисунок 4.4. Иммунная система I

Опсонизация (А1, 2) заключается в связывании *опсоинов*, например IgG или фактора комплемента C3b, со специфическими доменами антигена, тем самым усиливается фагоцитоз. Это единственный способ фагоцитировать бактерии с полисахаридной оболочкой. Фагоциты имеют **рецепторы** на поверхности для (антигеннезависимого) Fc-сегмента IgG, а также для C3b. Таким образом, антигенсвязанные IgG и C3b связываются с соответствующими им рецепторами, соединяя тем самым неспецифичный процесс фагоцитоза со специфической системой иммунной защиты. Углеводсвязывающие белки (лектины) плазмы – *коллектины* (например, *маннозосвязывающий белок*), которые закрепляются на клеточных стенках микробов, также действуют как неспецифические опсоины.

Каскад комплемента активируется антигенами, опсонизованными Ig (классический путь), а также неопсонифильными антигенами (альтернативный путь) (**А1**). Компоненты комплемента C3a, C4a и C5a активируют базофилы и эозинофилы (**А4**). Компоненты комплемента C5–C9 генерируют *мембраноатакующий комплекс* (МАК), который перфорирует и убивает (грамотрицательные) бактерии путем **цитоллиза (А3)**. Этой форме защиты способствует **лизоцим** (= мурамидаза), фермент, разрушающий бактериальные клеточные стенки, содержащие муреин. Это происходит в гранулоцитах, плазме, лимфе и секретах.

«Естественные» клетки-киллеры (NK) – это большие гранулярные лимфоциты, специализирующиеся на неспецифической защите против вирусов, микобактерий, опухолевых клеток и т. д. Они распознают инфицированные и опухолевые клетки по «чужеродным поверхностям» и закрепляются при помощи своих Fc-рецепторов на IgG-опсонированных поверхностных антигенах (*антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность; АЗКЦ; А3*). *Перфорины*, экзоцитируемые «естественными» клетками-киллерами, формируют поры в стенках клеток-мишеней, таким образом способствуя их дальнейшему лизису (*цитолизу*). Это не только препятствует пролиферации патогена (ферментного инструмента клетки), но также превращает его (и другие внутриклеточные патогены) в объект атаки других защитных механизмов.

Различные **интерфероны (IFN)** стимулируют активность «естественных» клеток-киллеров: IFN- α , IFN- β и, в меньшей степени, IFN- γ . IFN- α и IFN- β высвобождаются в основном лейкоцитами и фибробластами, тогда как IFN- γ поступает из активированных Т-клеток и «естественных» клеток-киллеров. Инфицированные вирусом клетки поступают большое количество интерферонов, что приводит к повышенной вирусоустойчивости неинфицированных ви-

русом клеток. **Дефенсины** – это цитотоксические пептиды, высвобождаемые фагоцитами. Они могут оказывать неспецифичное цитотоксическое действие на патогены, устойчивые к «естественным» клеткам-киллерам (например, путем формирования ионных каналов в мембранах клеток-мишеней).

Макрофаги происходят от моноцитов, мигрирующих в ткани. Некоторые макрофаги свободно подвижны (*свободные макрофаги*), тогда как другие (*фиксированные макрофаги*) ограничены некоторой областью, например находятся в печеночном синусе (клетках Купфера), легочных альвеолах, серозной оболочке кишечника, синусе селезенки, лимфатических узлах, коже (клетках Лангерганса), суставной жидкости (синовиальных А-клетках), мозге (микроглии) или эндотелии (например, почечных клубочков). **Система мононуклеарных фагоцитов (от англ. MPS)** – это общий термин для моноцитов, циркулирующих в крови, и макрофагов, циркулирующих в тканях. Макрофаги распознают сравнительно неспецифические углеводные компоненты на поверхности бактерий и поглощают их путем фагоцитоза. Макрофаги активируются в том случае, если патогены выживают внутри фагосом (см. ниже и **Б3**).

Специфический иммунитет:

клеточно-опосредованный иммунный ответ

Поскольку специфический клеточноопосредованный иммунный ответ при помощи «вооруженных» эфektorных Т-клеток требует для активации несколько дней, он называется *иммунным ответом замедленного типа*. Он требует участия **специализированных антигенпрезентирующих клеток (APC)**: дендритных клеток, макрофагов и В-клеток. APC-клетки обрабатывают и презентуют антигенные пептиды Т-клеткам, ассоциированным с *МНС-I* и *МНС-II белками*, передавая тем самым сигнал костимулятора, необходимый для активации наивных Т-клеток. (Гены, кодирующие эти белки, относятся к главным комплексам гистосовместимости (МНС) I (МНС-I) и II (МНС-II) классов; **HLA** (*человеческий лейкоцитарный антиген*) – принятое обозначение МНС человека.) Инфицированные вирусом дендритные клетки (локализованные в основном в лимфатической ткани) обычно выступают в роли APC. Такая HLA-зависимая презентация антигена (**Б1**) включает в себя введение антигена в участок связывания HLA. *ICAM* (от англ. молекула внутриклеточной адгезии) на поверхности APC затем связывается с *LFA1* (антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов) на мембране Т-клеток. Когда Т-клетки, специфические для данного антигена, образуют комплекс, связь усиливается, и *двойной сигнал APC* стимулирует активацию и клональную селекцию Т-клеток (**Б1**).

Б. Специфический иммунитет: активация Т-клеток

антигенпрезентирующие клетки (АРС):

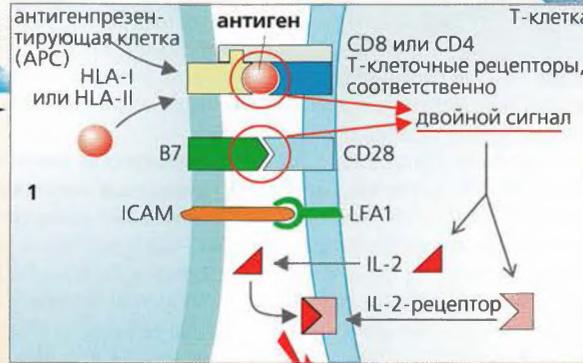
- макрофаги
- дендритные клетки
- В-клетки

пример:
дендритные
клетки

Т-лимфоциты

CD8⁺ Т-клетки распознают антиген в HLA(MHC)-I

CD4⁺ Т-клетки распознают антиген в HLA(MHC-II)



Т-клетка
наивные
Т-клетки

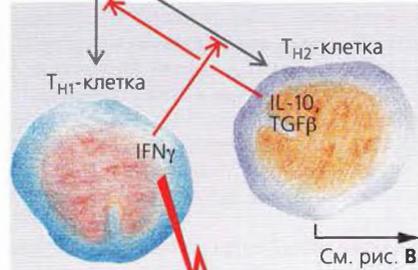
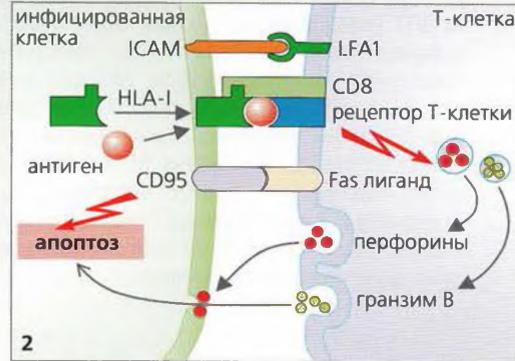
пролиферация Т-клеток
(клональная экспансия и дифференцировка)

CD8/HLA-I

CD4/HLA-II

инфицированная клетка,
опухолевая клетка,
чужеродная клетка

цитотоксическая
Т-клетка



активация макрофагов

3

воспаление

Двойной сигнал APC состоит из: **1) распознавания антигена** (HLA-зависимого антигена I или II класса) при помощи **рецепторов T-клеток** и их **коррецепторов** и **2) коstimуляторного сигнала**, т. е. связывания белка B7 (на APC) с белком CD28 на T-клетке (**B1**). Молекулы CD8 на цитотоксических T-клетках (T_C-клетка = T-киллерная клетка) и молекулы CD4 на хелперных T-клетках (T_H-клетка) функционируют как коррецепторы. Когда связывание антигена происходит без коstimуляции (например, в печени, где нет APC), лимфоциты инактивируются, т. е. становятся **анергичными**, и развивается **периферическая иммунная толерантность**.

T-клетки могут получать двойной сигнал APC от инфицированных макрофагов или В-клеток, обеспечивая связывание их рецепторов с данным антигеном (например, яда насекомого или змеи, или аллергена). Двойной сигнал APC заставляет T-клетки выделять **интерлейкин-2 (IL-2)** и связываться с соответствующим **рецептором интерлейкина-2 (B1)**. IL-2 является реальным сигналом для **клональной экспансии** этих моноспецифических T-клеток. Он действует через аутокринные и паракринные механизмы.

■ Применяя ингибиторы IL-2, такие как **циклоспорин А**, можно достичь мощной **иммуносупрессии**, например, при трансплантации органов. ■

Во время клональной экспансии T-клетки дифференцируются на три «вооруженных» подтипа, т. е. **цитотоксические T-клетки (T_C-клетки, или T-киллеры)** и **T-хелперы** типа I (**T_{H1}-клетки**) и типа II (**T_{H2}-клетки**). Эти клетки не нуждаются более в коstimуляции и экспрессируют другой тип молекул адгезии (VLA-4 вместо L-селектинов), с помощью которых они теперь закрепляются на эндотелии воспаленных тканей (скорее, чем в лимфатической ткани, как делали их необученные предшественники).

T-киллеры развиваются из наивных, содержащих CD8 (CD8⁺) T-клеток после HLA-I-зависимой презентации антигена (**B2**). **Эндогенная презентация антигена** происходит, когда белок HLA-I поглощает антиген (патоген, белок цитозоля) из цитозоля APC, как это обычно и происходит. Вместе с рецептором T-клетки, ассоциированным с белком CD8, T-киллерная клетка способна распознавать HLA-I-рестриктированные антигены на инфицированных (вирусом) эндогенных клетках, на опухолевых клетках, а также на клетках трансплантированных органов. Это последовательно ведет клетку к **апоптозу** (программируемой смерти клетки) или **некрозу**. Связывание **Fas-лиганда** с CD95 (= Fas) приводит к тому же, что и протеаза гранзим В, которая входит в клетку через поры, образованные поглощенными (путем экзоцитоза) **перфоринами (B2)**.

Терапия циклоспином, некроз, апоптоз, воспаление, иммунодефицит

Когда происходит **HLA-II-зависимая презентация (B1)** антигена из внутриклеточных везикул (например, поглощенные (путем фагоцитоза) бактерии или белки вирусной оболочки, т. е. **экзогенная презентация антигена**), наивные CD4⁺-T-клетки трансформируются в незрелые T-хелперы (T_{H0}), которые дифференцируются в T_{H1}- или T_{H2}-клетки. **T_{H1}-клетки** индуцируют **воспалительный ответ** и способствуют активации макрофагов при помощи IFN-γ (**B3**), тогда как **T_{H2}-клетки** необходимы для **активации В-клеток (B2)**. T_{H1}- или T_{H2}-клетки **супрессируют** друг друга, благодаря чему только один тип клеток из этих двух будет преобладать в клеточноопосредованном иммунном ответе (**B3**).

Специфический иммунитет: гуморальный иммунный ответ

Гуморальный иммунитет — это функция **В-клеток (B1)**. Многочисленные **мономеры IgD и IgM**, прикрепленные к поверхности В-клеток, связывают соответствующий антиген (в растворе IgM существует в форме пентамера). Образующаяся сеть антигенсвязанных Ig ведет к **интернализации (поглощению)** и **процессингу комплекса антиген-антитело** в В-клетках. Однако **активация В-клеток** требует второго сигнала, который может поступать прямым путем от тимуснезависимого (TI, от англ. independent) антигена (например, бактериального полисахарида) или косвенным — от **T_{H2}-клеток** в случае тимусзависимого (TD, от англ. depend) антигена. В последнем случае В-клетки передают HLA-II-рестриктированный TD антиген T_{H2}-клеткам (**B2**). Если **CD4-ассоциированный T-клеточный рецептор (TCR)** T_{H2}-клеток распознает антиген, то на поверхности T_{H2}-клеток экспрессируются **лиганды CD40** (лиганды CD40 связываются с белками CD40 на поверхности В-клеток) и секретруется **IL-4**. Лиганд CD40 и IL-4 (далее также IL-5 и IL-6) стимулируют **клональную селекцию** В-клеток, секрецию IgM и их дифференцировку в **плазмocyты (B3)**. Перед дифференцировкой может произойти **переключение классов Ig**, т. е. при помощи альтернативного сплайсинга ДНК (с. 14 и сл.) могут быть экспрессированы разные типы тяжелых цепей Ig (с. 98). Таким образом, IgM превращается в IgA, IgG или IgE (с. 98). Все типы Ig, происходящие от данного клона В-клеток, остаются моноспецифичными к одному и тому же антигену. Плазмocyты, образованные после переключения классов, производят только один тип иммуноглобулинов.

В. Специфический иммунитет: активация В-клеток

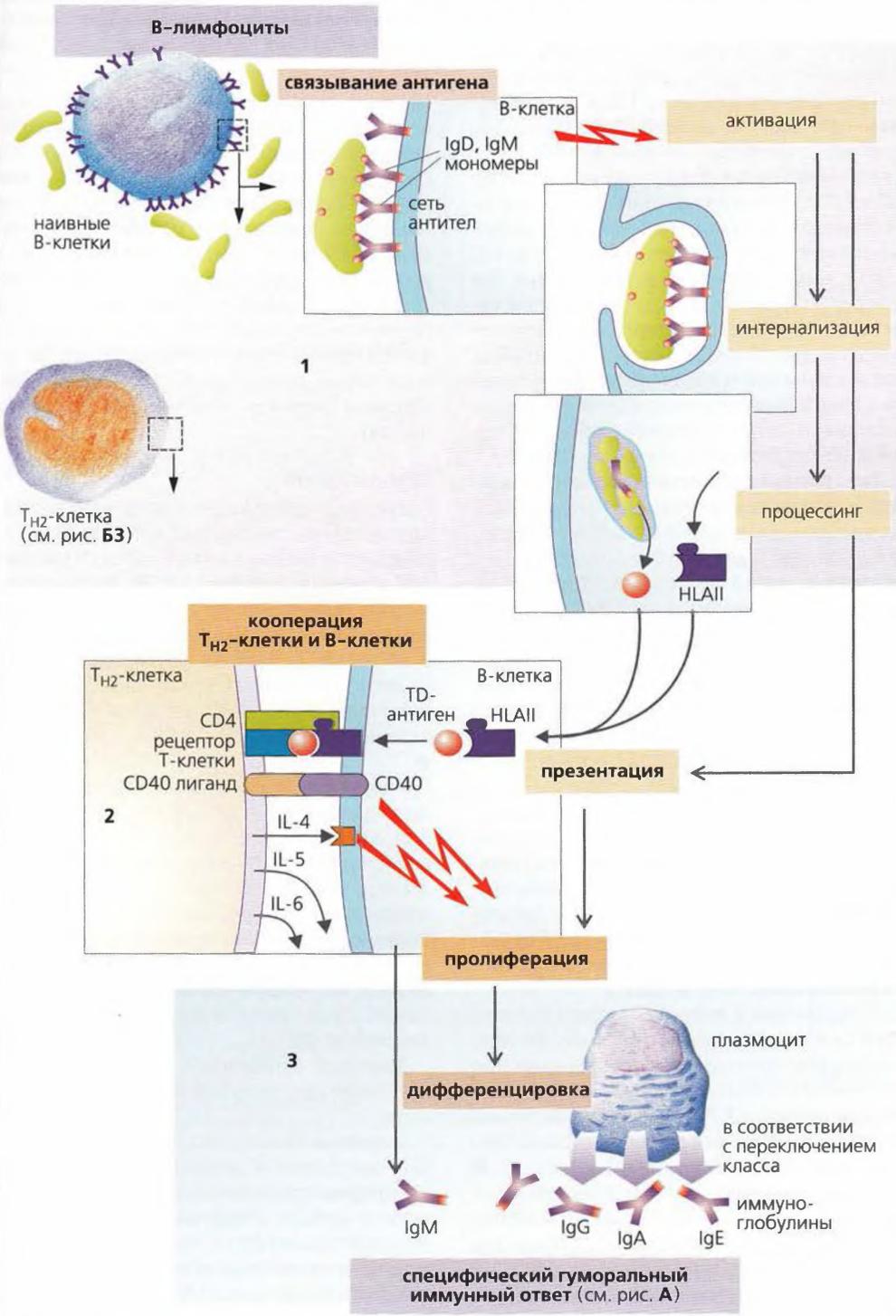


Рисунок 4.6. Иммунная система III

Реакция гиперчувствительности (аллергия)

Аллергия – это специфический преувеличенный иммунный ответ на чужеродное (обычно безвредное) вещество или антиген (с. 100 и сл.). **Аллергены** – это антигены, вызывающие аллергию. Наибольшие молекулы, конъюгированные с эндогенными белками, могут также иметь антигенный эффект. В этом случае их называют неполными антигенами или **гаптенами**. Усиленный иммунный ответ на вторичный антигенный контакт (с. 100 и сл.) в норме оказывает защитное действие. При аллергии, однако, первый контакт с антигеном вызывает сенсибилизацию (аллергизацию), а последующее воздействие ведет к разрушению здоровых клеток и интактной ткани. Это также может привести к повреждению эндогенных белков и выработке *собственных антител*. Основной причиной повреждений являются *воспалительные реакции*.

Типы реакций гиперчувствительности. Реакции типа I наиболее распространенные. При первом контакте антиген, поглощенный В-клетками, передается Т_{H2}-клеткам. В-клетки затем пролиферируют и дифференцируются в плазмочиты (с. 104), которые высвобождают *иммуноглобулин E (IgE)*. Фрагмент Fc **IgE** связывается с *тучными клетками* (мастоцитами) и *базофилами*. При последующем контакте антигены связываются с уже доступными сцепленными с IgE тучными клетками (**A**). Из-за быстрого высвобождения из клеток наиболее вазоактивных медиаторов воспаления, таких как гистамин, лейкотриены и тромбоцитарноактивирующий фактор (PAF, от англ. platelet-activating factor), немедленная реакция (*анафилаксия*) происходит в течение нескольких минут или даже секунд: **немедленный тип гиперчувствительности**. По этому механизму аллергены, попадающие в легкие, инициируют сенную лихорадку или приступ астмы. Сосудорасширяющий эффект генерализованной реакции типа I может привести к *анафилактическому шоку* (с. 226).

В реакции **типа II** иммунная система в основном атакует *клетки* с антигенными свойствами. Это касается эритроцитов неподходящей группы крови (при переливании крови) или *гаптен* (например, лекарственных препаратов), связывающихся с эндогенными клетками. Связывание гаптен с тромбоцитами может привести к тромбоцитопении.

Реакции **типа III** вызываются комплексами антиген–антитело. Если антиген более доступен по сравнению с антителом, *растворимые комплексы антиген–антитело* циркулируют в крови в течение длительного времени (**B**) и оседают

в основном в капиллярах, делая капиллярные стенки объектом атаки системы комплемента. Это ведет к развитию **сывороточной болезни (B)**, основными симптомами которой являются боль и лихорадка.

Реакции **типа IV** в основном опосредованы Т_{H1}-клетками, Т_C-клетками и макрофагами. Поскольку симптомы появляются на 2–4 день после контакта с антигеном, этот тип реакции называется **отложенным типом гиперчувствительности**. Основными триггерами являются микобактерии (например, туберкулеза), другие чужеродные белки и гаптены, такие как лекарственные препараты и растительные компоненты, например ядовитый плющ. Первичное *отторжение трансплантата* также является реакцией гиперчувствительности **типа IV**, как и *контактный дерматит*, вызываемый различными гаптенами (например, никелем в ювелирных украшениях).

Группы крови

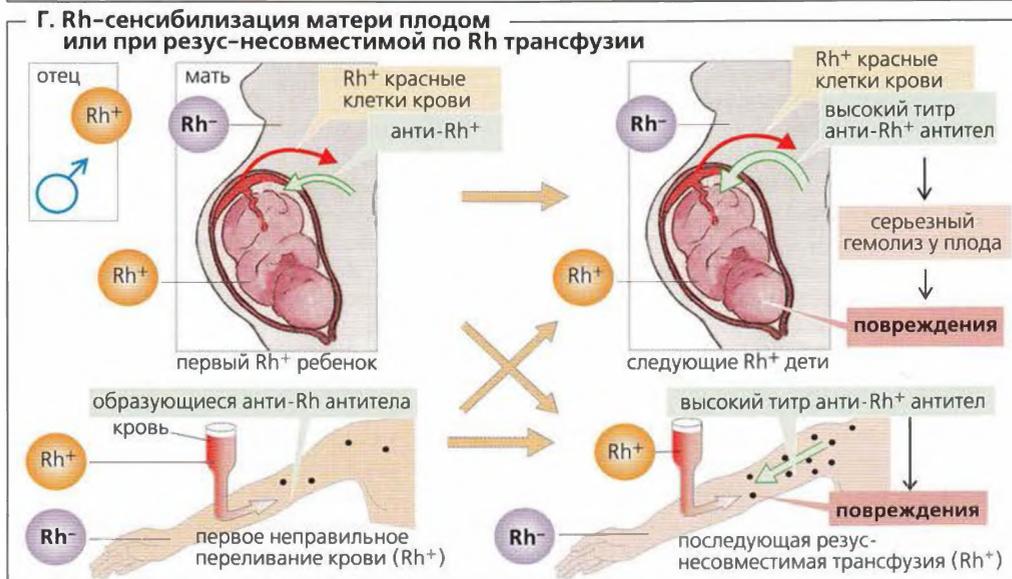
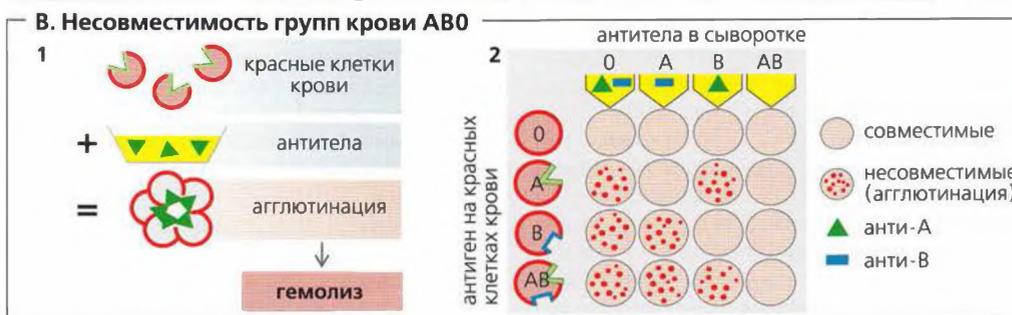
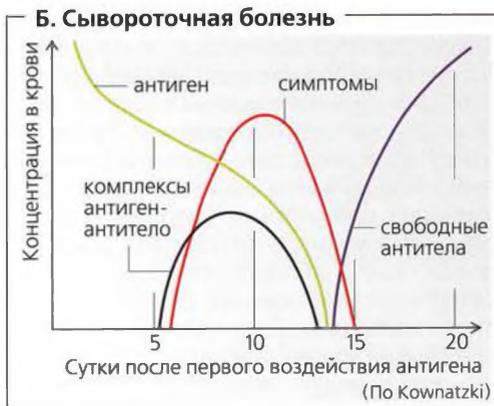
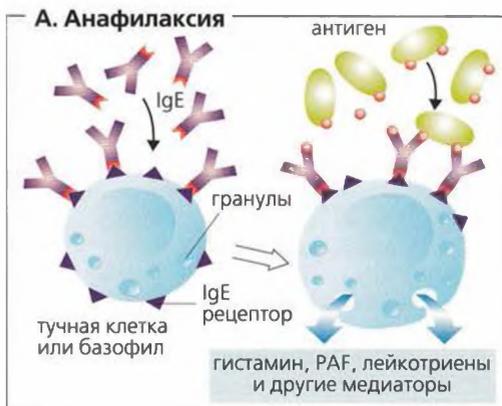
Группа крови человека определяется типом антигена (определенные гликолипиды), присутствующего на поверхности красных кровяных клеток. В **системе ABO** антигенами являются A и B (**B**). В крови группы A присутствуют антиген A (на эритроцитах) и анти-B антитела (в сыворотке); в крови группы B присутствуют антиген B и антитела анти-A, в крови группы AB отсутствуют антитела и присутствуют антигены A и B, а в крови группы O нет антигена и присутствуют антитела анти-A и анти-B.

При **переливании крови** важно соответствие групп крови донора и реципиента, чтобы эритроциты донора, например группы A, не контактировали с соответствующими антителами реципиента (в нашем примере анти-A). Если перелить донорскую кровь неподходящего типа, то произойдет *агглютинация* (перекрестное сшивание посредством IgM) и *гемолиз* (разрыв) донорских эритроцитов (**B1**). Таким образом, группы крови донора и реципиента должны быть совместимы и *определяться* до процедуры переливания (**B2**).

Поскольку антитела ABO относятся к классу IgM, они обычно не проходят через плацентарный барьер.

В **системе Rh** антитела к резус-антигенам (C, D, E) на эритроцитах не развиваются, если не произошло *предварительной сенсибилизации*. D, безусловно, является наиболее аллергенным. Человек является *Rh-положительным* (Rh+), если на поверхности эритроцитов его крови присутствует D (большинство людей), и *Rh-отрицательным* (Rh–), если D отсутствует. Анти-D антитела принадлежат к классу IgG

Аллергии, аутоиммунные заболевания, анафилаксия, сывороточная болезнь, ошибки при переливании крови



иммуноглобулинов, которые способны преодолевать плацентарный барьер (с. 99Г).

У человека с отрицательным резус-фактором могут образовываться антi-Rh⁺ (= антi-D) антiтела после сенсбилизации, например из-за переливания не-

соответствующей крови или у Rh-отрицательной беременной женщины с Rh-положительным плодом. Последствием контакта с несоответствующей группой крови является тяжелая реакция образования антiген-антiтела, характеризующаяся внутрисосудистой агглютинацией и гемолизом (Г).

Рисунок 4.7. Группы крови

Гемостаз

Система гемостаза останавливает кровотечение. Для остановки кровотечения взаимодействуют *тромбоциты (красные пластинки) и факторы коагуляции (или свертывания) в плазме и на стенках сосудов*. Поврежденный сосуд сжимается (вазоконстрикция), высвобождая эндотелин, и тромбоциты агрегируют в месте прокола (привлекаются дополнительные тромбоциты), чтобы «запаять» дырку при помощи «пробки» из тромбоцитов. Время, которое требуется для этого (примерно 2–4 мин), называется *временем кровотечения*. Вслед за этим система коагуляции «строит» фибриновую сеть. Благодаря ковалентным перекрестным сшивкам фибриновая сеть превращается в *фибриновый сгусток*, или *тромб*, который впоследствии стягивается, укрепляя тем самым запаянное место. В дальнейшем восстановление проходимости сосуда может быть достигнуто путем фибринолиза.

Тромбоциты ($170\text{--}400 \cdot 10^3/\text{мкл}$ крови; время полужизни ~ 10 суток) — это маленькие безъядерные тельца, которые отщепляются от мегакариоцитов в костном мозге. При повреждении эндотелия тромбоциты прикрепляются к субэндотелиальным коллагеновым волокнам (**A1**) с участием **фактора фон Виллебранда (vWF)**, который образуется эндотелиальными клетками и циркулирует в плазме в комплексе с фактором VIII. Гликопротеиновый комплекс GP IIb/IX на тромбоцитах является рецептором для vWF. Такая *адгезия* активирует **тромбоциты (A2)**. Они начинают высвобождать вещества (**A3**), некоторые из них способствуют адгезии тромбоцитов (vWF); другие вещества, такие как серотонин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и тромбоксан A_2 (TXA_2), вызывают сужение кровеносных сосудов (вазоконстрикцию). Вазоконстрикция и *сгустки* тромбоцитов замедляют кровоток. Медиаторы, высвобождаемые тромбоцитами, увеличивают активацию тромбоцитов и привлекают новые тромбоциты: АДФ, TXA_2 , тромбоцитактивирующий фактор (PAF). Форма активированных тромбоцитов существенно изменяется (**A4**). Дисковидные тромбоциты становятся сферическими и образуют псевдоподии, которые переплетаются с псевдоподиями других тромбоцитов. Такая *агрегация тромбоцитов (A5)* далее усиливается тромбином и стабилизируется при помощи GP IIb/IIIa. После того как тромбоциты изменяют форму, GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов экспрессируется, что ведет к связыванию с фибриногеном и агрегации тромбоцитов. GP IIb/IIIa также увеличивает способность к адгезии тромбоцитов, что облегчает их прилипание к эндотелиальному фибронектину.

В процесс свертывания крови вовлечено несколько **факторов коагуляции**, которые все, кроме Ca^{2+} ,

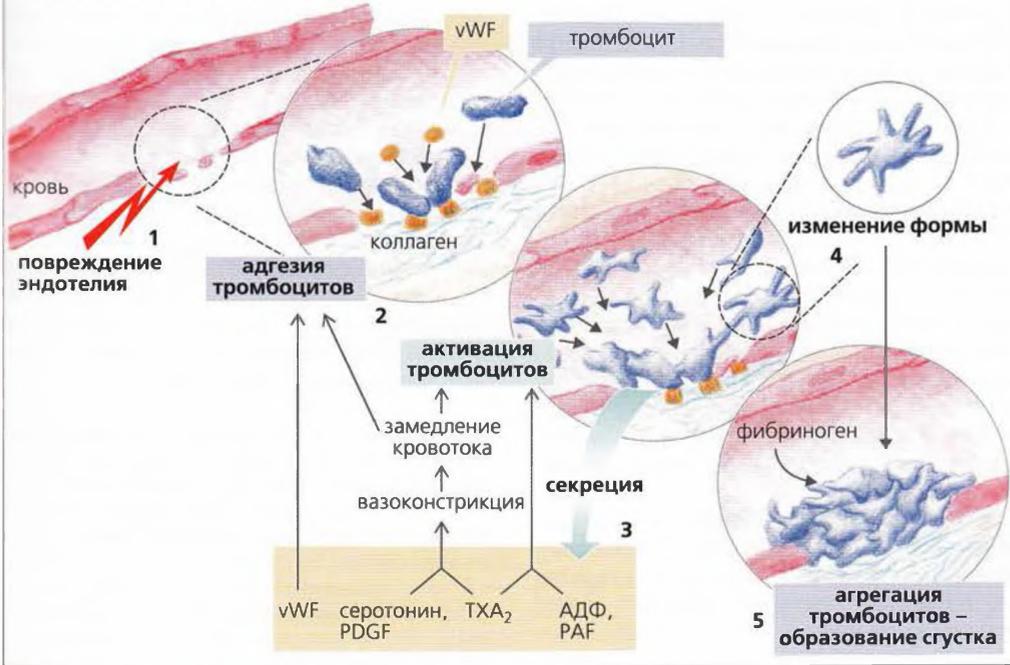
Таблица

		Время полужизни (ч)
I	Фибриноген	96
II ^K	Протромбин	72
III	Тканевой тромбопластин	
IV	Ионизированный кальций (Ca^{2+})	
V	Проакселерин	20
VII ^K	Проконвертин	5
VIII	Антигемофильный фактор А	12
IX ^K	Антигемофильный фактор В; тромбопластиновый компонент плазмы (PTC); кристмас-фактор	24
X ^K	Фактор Стюарта-Пауэра	30
XI	Предшественник плазматического тромбопластина (PTA)	48
XII	Фактор Хейгемана	50
XIII	Фибринстабилизирующий фактор (FSF)	250
—	Прекалликреин (PKK), фактор Флетчера	
—	Высокомолекулярный кининоген (НМК); фактор Фитцджеральда	

являются белками, образующимися в *печени (Б и см. табл.)*. Факторы, отмеченные в таблице буквой «К» (наряду с белком С и белком S, см. ниже), синтезируются вместе с **витамином К**, важным кофактором посттрансляционного γ -карбоксилирования глутаматных остатков этих факторов. Такие γ -карбоксиглутаматные группы являются хелатирующими лигандами Ca^{2+} . Они требуются для Ca^{2+} -опосредованного комплексобразования факторов на поверхности фосфолипидного слоя (ФЛ), в основном на мембране тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 3). Витамин К окисляется в этой реакции и должен быть снова восстановлен эпоксид-редуктазой печени (*рециркуляция витамина К*). **Ионы Ca^{2+}** требуются на нескольких стадиях процесса свертывания крови (**Б**). При добавлении к образцам крови *in vitro* цитрат, оксалат и ЭДТА связывают ионы Ca^{2+} , таким образом предотвращая процесс свертывания крови. Эти процессы играют важную роль при проведении разных анализов крови. **Активация свертывания крови (Б)**. Большинство факторов коагуляции обычно неактивны и представляют собой *проферменты*. Их активация требует целого каскада реакций (добавление буквы «а» к названию фактора означает «активированный»). Таким образом, даже малое количество триггерного фактора ведет к быстрому свертыванию крови. Триггер может быть эндогенным (внутри сосуда) или экзогенным. В случае экзогенной (экстравакулярной) активации, сопровождающей повреждение кровяного русла (**Б**, наверху слева), *тканевой фактор* (ТФ — наружный тромбопластин, трансмембранный белок) формирует комплекс с VIIa и Ca^{2+} , уже содержащимися в крови,

Дефицит витамина К, тромбоцитопения и тромбоцитопатия, гемофилия

А. Тромбоцитарный гемостаз



Б. Свертывание крови

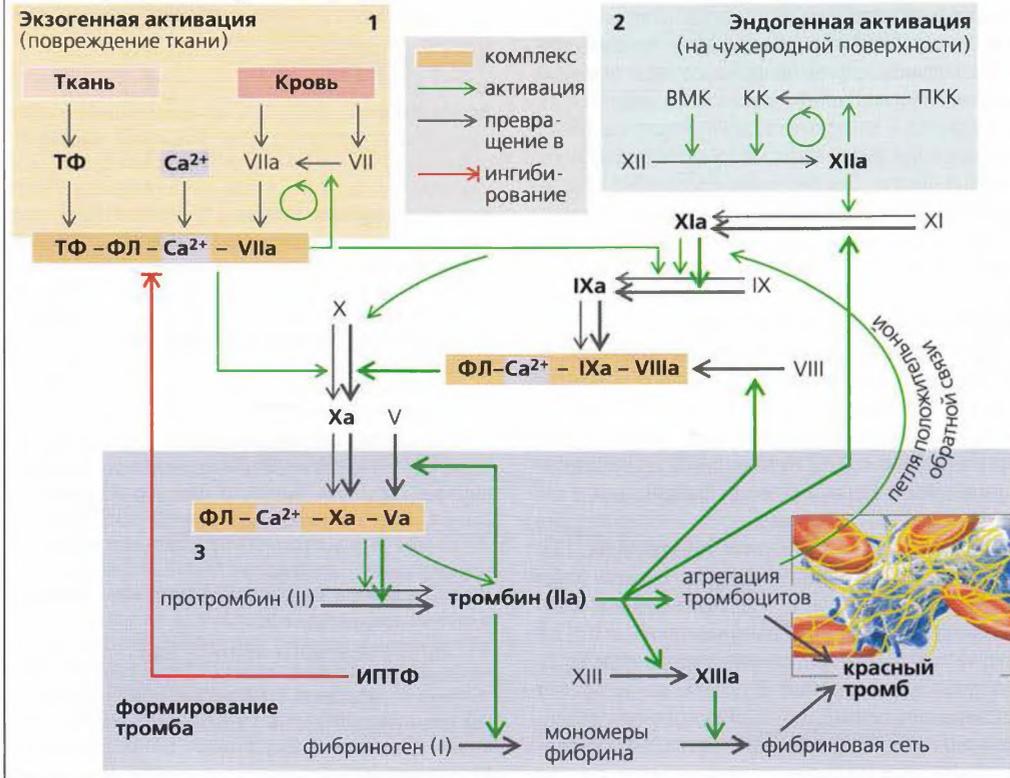


Рисунок 4.8. Свертывание крови

на фосфолипидной (ФЛ) стороне мембраны. Данный комплекс активирует VII, IX и X, что в свою очередь ведет к образованию небольшого количества тромбина (**реакция инициации**, **Б**, тонкие стрелки). Этого количества тромбина достаточно для активации V, VIII, XI, IX и X (**Б**, жирные стрелки); затем по механизму положительной обратной связи высвобождается тромбин в количестве, достаточном для образования сгустка (см. ниже). Эффекты комплекса ТФ-ФЛ- Ca^{2+} -VIIa теперь ингибируются TFP1 (от англ. ингибитор пути тканевого фактора) (**Б**, слева). «Эндогенная» активация (**Б**, справа сверху) начинается при контактной активации XII. Так как у больных с наследственным дефектом XII геморрагический диатез не наблюдается, в настоящее время считается, что этот тип активации имеет место лишь в случаях наличия внешней (в лабораторном эксперименте) или внутренней (при наличии сосудистого протеза) чужеродных поверхностей.

Образование фибрина (БЗ). Ха и Va образуют дополнительный комплекс с ФЛ и Ca^{2+} . Этот комплекс активирует протромбин (II), превращая его в **тромбин** (IIa). В ходе этого процесса Ca^{2+} связывается с фосфолипидами и N-концевой участок протромбина отделяется. Высвобождающийся тромбин активирует не только V, VIII, IX, X и XI (см. выше), но и фибриноген с образованием **фибрина**, как и фибринстабилизирующий фактор (XIII). Мономерный фибрин преобразуется из растворимой формы (*фибрина_s*) в нерастворимый фибрин (*фибрин_r*), стабилизируясь при помощи XIIIa. Фактор XIIIa — это трансамидаза, которая соединяет боковые цепи фибриновых нитей посредством ковалентных связей. Тромбин также содействует агрегации тромбоцитов, приводящей к образованию очень стойкого барьера (красный тромб) из агрегированных тромбоцитов (белый тромб) и фибриновой сети.

Фибринолиз и тромболитическая терапия

Для предотвращения избыточного свертывания крови, окклюзии (непроходимости) главных кровеносных сосудов (*тромбоза*), а также их *закупорки* (эмболии) из-за миграции тромба сразу после начала восстановления сосуда фибрин снова превращается в растворимую форму (фибрин_s; фибринолиз), а ингибиторные факторы активируются.

Фибринолиз опосредуется **плазмином (В)**. Разнообразные факторы в крови (калликреин плазмы, фактор XIIa), в тканях (тканевой активатор плазминогена, tPA, на эндотелиальных клетках и т. д.) и в моче (урокиназа) активируют **плазминоген**, который переходит в плазмин. В терапии для активации плазминогена используются стрептокиназа, урокиназа и tPA. Это необходимо для растворения свежего тромба, например, в коронарной артерии.

Фибрин расщепляется на фибринопептиды, которые ингибируют образование тромбина и полимеризацию фибрина, таким образом предотвращая дальнейшее формирование сгустка. α_2 -**Антиплазмин** — это эндогенный ингибитор фибринолиза. **Транексамовая кислота** применяется в терапии с той же целью.

Тромболитическая терапия. Антитромбин III (серпин) является самым важным тромболитическим белком плазмы (**Г**). Он инактивирует протеазную активность тромбина и факторов IXa, Xa, XIa и XIIa путем образования с ними комплексов. Этот процесс усиливается **гепарином** и гепариноподобными эндотелиальными глюкозамингликанами. Гепарин в норме образуется в тучных клетках и гранулоцитах, а в терапевтических целях вводится синтетический гепарин.

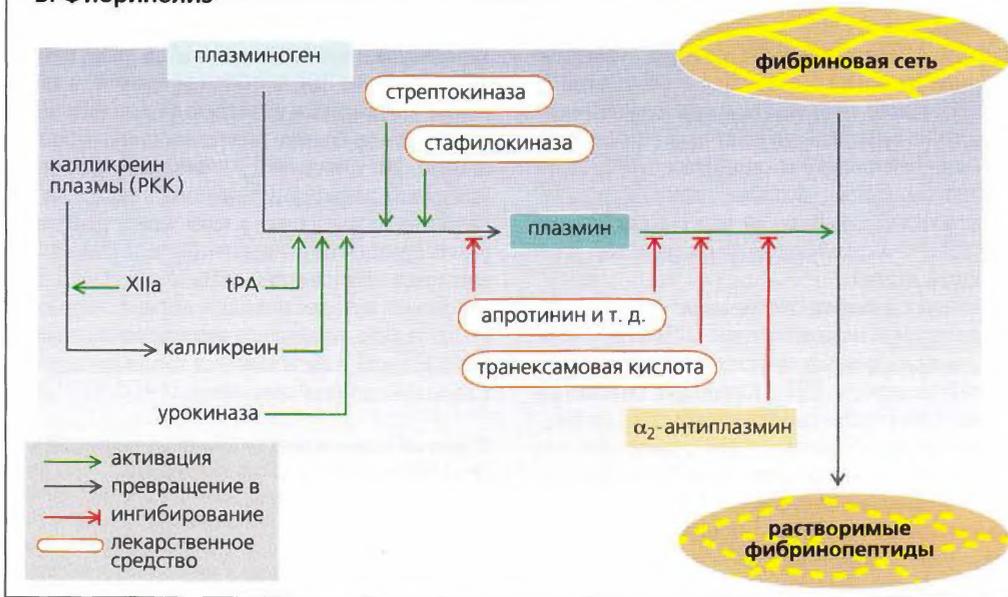
Связывание тромбина с эндотелиальным **тромбомодулином** обеспечивает дальнейшую тромболитическую. Только в этой форме тромбин имеет эффект антикоагулянта (**Г**, отрицательная обратная связь). Тромбомодулин активирует белок C к Ca, который после связывания с белком S деактивирует факторы коагуляции Va и VIIIa. Синтез белков C и S зависит от витамина K. Другие белки плазмы, ингибирующие тромбин, — это α_2 -**макроглобулин** и α_1 -**антитрипсин (Г)**. Эндотелиальные клетки секретируют **тканевый ингибитор тромбопластина**, вещество, ингибирующее экзогенную активацию коагуляции, и **простагландин** (= простагландин I₂), который ингибирует адгезию тромбоцитов к здоровому эндотелию.

Антикоагулянты вводятся для тромболитической у пациентов с риском свертывания крови. Введенный **гепарин** обладает немедленным действием. Перорально производные кумарина (фенпрокумон, варфарин, аценокумарол) являются **антагонистами витамина K**, действующими через ингибирование эпиксидредуктазы печени, что необходимо для рециркуляции витамина D. Таким образом, эти лекарства не дают эффекта до тех пор, пока сывороточная концентрация факторов коагуляции, зависящих от витамина K, не снижается. **Ингибиторы циклооксигеназы**, такие как аспирин (ацетилсалициловая кислота), ингибируют агрегацию тромбоцитов путем блокирования синтеза тромбоксана A₂ (TXA₂) (с. 277).

Геморрагический диатез может быть вызван следующими причинами: (а) врожденным дефицитом некоторых факторов коагуляции; недостаток факторов VIII или IX, например, ведет к **гемофилии A** или **B** соответственно; (б) приобретенным дефицитом факторов коагуляции; основные причины — повреждение печени или дефицит витамина K, вызванный нарушением синтезирующей витамин K кишечной микрофлоры или кишечной абсорбции малата; (в) повышенным расходом факторов коагуляции по причине **синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания**; (г) дефицитом тромбоцитов (тромбоцитопенией) или дефектом тромбоцитов (тромбоцитопатией); (д) некоторыми сосудистыми заболеваниями; (е) чрезмерным фибринолизом.

Тромбозы, эмболии, терапия антикоагулянтами, тромболитическая терапия

В. Фибринолиз



Г. Подавление коагуляции

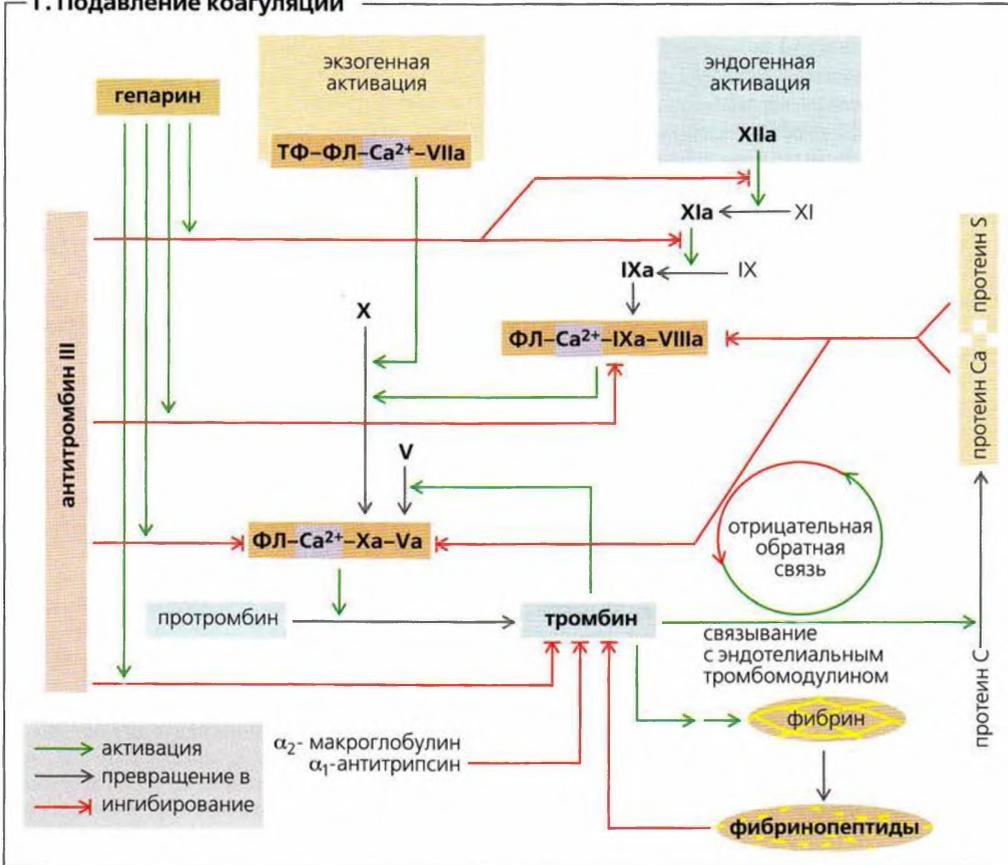


Рисунок 4.9. Фибринолиз и тромболитикация

Функции легких. Дыхание

Основная функция легких – дыхание, но они также выполняют *метаболические функции*, например там ангиотензин I превращается в ангиотензин II (с. 192). Кроме того, легочный круг кровообращения служит буферной емкостью для сохранения в организме постоянного объема крови (с. 212), там отфильтровываются небольшие сгустки крови из венозного кровообращения, до того как они попадут в артерии, тем самым препятствуя тромбозам (в сердце, мозге!).

Внешнее **дыхание** обеспечивает **обмен газов** между телом и внешней средой. (При *внутреннем*, или *тканевом*, *дыхании* происходит окисление питательных веществ, с. 236.) **Конвекция (массовый поток)** – это способ транспортировки газов на большие дистанции (с. 30) вместе с потоком воздуха или крови. Оба этих потока обусловлены разностью давлений. **Диффузия** используется для транспорта газов на короткие расстояния (несколько мкм), например, через клеточные мембраны и другие физиологические барьеры (с. 26 и сл.). Газообмен между атмосферой и альвеолами называется **вентиляцией легких**. При вдохе (воздуха) кислород (O_2) попадает в альвеолы за счет конвекции и, проходя сквозь альвеолярную мембрану, диффундирует в кровотоки. Затем кислород переносится кровотоком в ткани, где диффундирует из крови к клеткам и, в конечном счете, попадает в митохондрии. **Углекислый газ** (CO_2), образующийся в митохондриях, возвращается в легкие.

Общая легочная вентиляция в единицу времени, \dot{V}_T (минутный объем) – это объем воздуха (V), вдыхаемый или выдыхаемый в единицу времени. Поскольку обычно измеряется объем выдыхаемых газов, используется обозначение \dot{V}_E (от *англ.* expiratory – выдыхаемый). Для организма человека в покое $\dot{V}_E \approx 8$ л/мин при **уровне потребления кислорода (\dot{V}_{O_2})** 0,3 л/мин и **уровне удаления углекислого газа (\dot{V}_{CO_2})** 0,25 л/мин. Таким образом, нужно через легкие прокачать (вдох–выдох) примерно 26 л воздуха, чтобы обеспечить 1 л O_2 . **Экскурсирующий объем (V_T)** – это объем воздуха, входящий и выходящий из легких за время одного дыхательного цикла. \dot{V}_E равно произведению V_T (примерно 0,5 л в покое) на **частоту дыхания f** (в покое примерно 16 циклов/мин) (параметры при физической работе см. с. 80), только примерно 5,6 л/мин (при $f = 16 \text{ мин}^{-1}$) из $\dot{V}_E = 8$ л/мин достигает альвеол – это **альвеолярная вентиляция (\dot{V}_A)**. Остальной воздух в воздушных путях не дает вклада в газообмен (**вентиляция мертвого объема, (\dot{V}_D)**; с. 120 и 126).

У человека примерно 300 миллионов альвеол (тонкостенных воздушных пузырьков диаметром

примерно 0,3 мм), расположенных на концах бронхиол. Альвеолы окружены плотной сетью **легочных капилляров** и имеют общую площадь своей поверхности примерно 100 м². По этой причине, а также потому что диффузия из воздуха в кровь происходит здесь на очень близкие расстояния (лишь несколько мкм) (с. 28, уравнение 1.7), даже при 10-кратном увеличении потребности организма в кислороде через альвеолярные стенки в кровь может диффундировать достаточное количество O_2 , а из крови в альвеолярное пространство – CO_2 (с. 80, 126 и сл.). В легочной артерии имеющая дефицит кислорода венозная кровь насыщается кислородом (становится артериальной) и выталкивается левым желудочком в большой круг кровообращения.

Минутный объем сердца (= минутный сердечный выброс) (CO) – это объем крови, прокачиваемый через большой и малый круги кровообращения в единицу времени (5–6 л/мин в покое). CO, умноженный на **артериально-венозную разницу O_2 ($avDO_2$)**, т. е. разность между содержанием O_2 в артериальной крови в аорте и смешанной венозной крови в правом предсердии (примерно 0,05 л O_2 на 1 л крови) дает **объем O_2 транспортируемого в единицу времени** из легких к периферии. В покое $6 \cdot 0,05 = 0,3$ л/мин – величина, соответствующая \dot{V}_{O_2} (см. выше). И наоборот, если измерить величины \dot{V}_{O_2} и $avDO_2$, то можно рассчитать CO по **принципу Фика**:

$$CO = \dot{V}_{O_2} / avDO_2. \quad [5.1]$$

Ударный объем (УО) получают делением CO на сердечный ритм (частоту пульса).

В соответствии с **законом Дальтона**, общее давление (P_{total}) **смеси газов** равно сумме **парциальных давлений (P)** отдельных газов. Если объемную долю газа (F , в л/л; с. 388) умножить на P_{total} , то получим парциальное давление; для O_2 , например, $P_{O_2} = F_{O_2} \times P_{total}$. Для сухого воздуха на уровне моря ($P_{total} = 101,3 \text{ кПа} = 760 \text{ мм рт. ст.}$) можно рассчитать парциальные давления газов, зная их содержание: $F_{O_2} = 0,209$, $F_{CO_2} = 0,0004$, $F_{N_2} + \text{благородные газы} = 0,79$ (**A**, вверху справа).

Если смесь газов «влажная», то **парциальное давление воды P_{H_2O}** нужно вычитать из P_{total} (обычно P_{total} равно атмосферному давлению). Парциальные давления других газов при этом также будут ниже, поскольку $P_X = F_X (P_{total} - P_{H_2O})$. Проходя через дыхательные пути (37 °C), вдыхаемый воздух насыщается влагой. В результате, P_{H_2O} возрастает до 6,27 кПа (47 мм рт. ст.), а P_{O_2} падает на 1,32 кПа ниже, чем в сухом атмосферном воздухе (с. 118). Парциальное давление во вдыхаемом воздухе, в артериолах, артериях, венах (смешанная венозная кровь), тканях и выдыхаемом воздухе указано на рис. **A**.

Легочная эмболия и отек легких, гипоксия, гипер- и гипокания

А. Транспорт газов

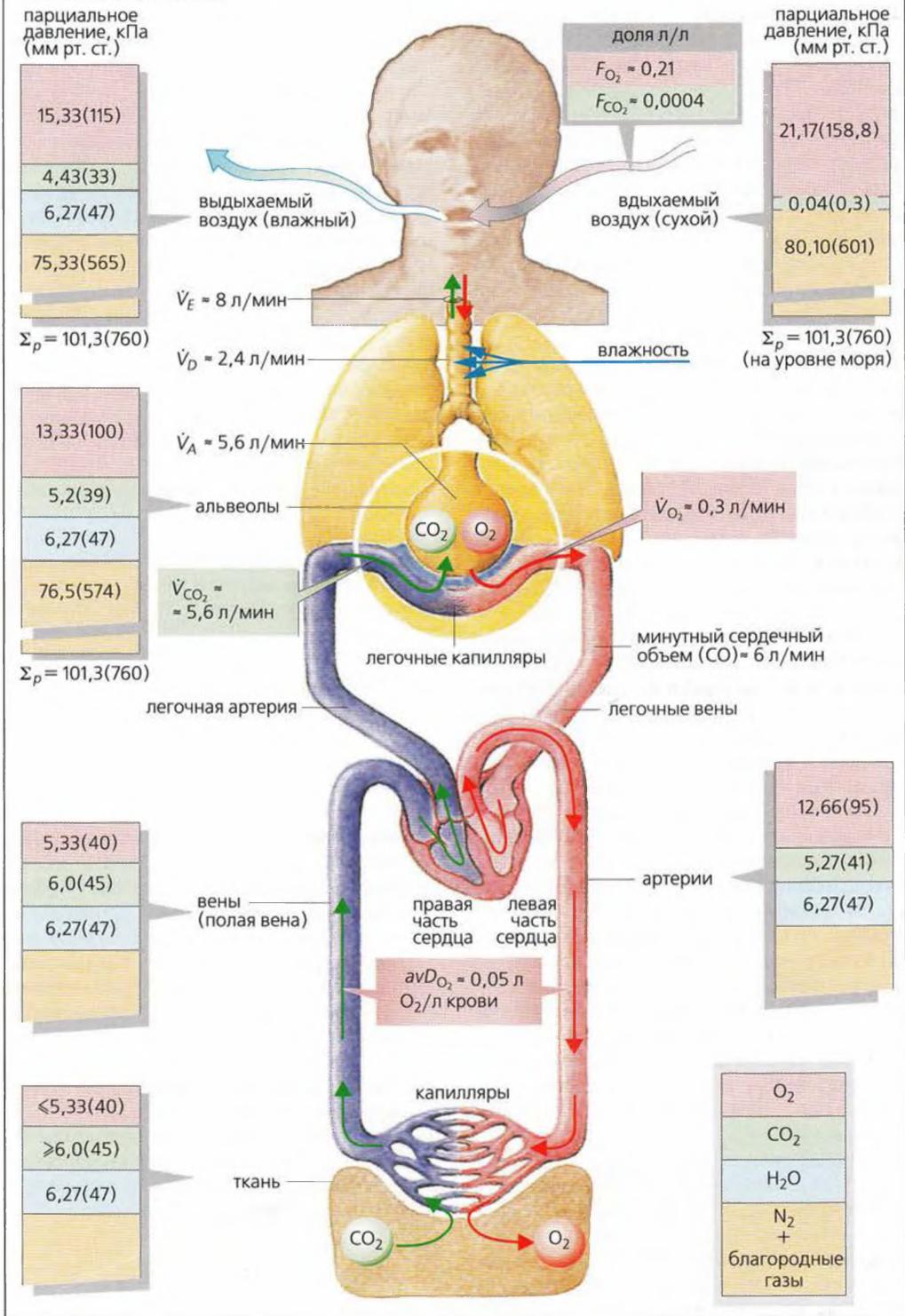


Рисунок 5.1. Функции легких, дыхание

Механизм дыхания

Разность в давлении между альвеолами и окружающей средой является движущей силой газообмена, осуществляемого при вентиляции. **Альвеолярное давление** (P_A – внутрилегочное давление; **Б**) должно быть ниже, чем атмосферное (барометрическое) давление (P_B) во время **вдоха** и выше во время **выдоха**. Если атмосферное давление P_B взять за точку отсчета (нулевая линия), то альвеолярное давление отрицательно во время вдоха и положительно во время выдоха (**Б**). Эти разности давления создаются с помощью согласованных движений диафрагмы и грудной клетки (торака), что приводит к увеличению объема легких (V_{pulm}) во время вдоха и уменьшению – во время выдоха (**А1, 2**).

Дыхательная мускулатура состоит из *диафрагмы, косых мышц живота и наружных межреберных мышц*. Их сокращения опускают (уплощают) диафрагму и поднимают и расширяют грудную клетку, тем самым расширяя легкие. Вдох, таким образом, представляет собой *активный* процесс. При глубоком дыхании вовлекаются наружные межреберные мышцы и вспомогательные дыхательные мышцы. Во время **выдоха** диафрагма и другие участвующие во вдохе мышцы *расслабляются*, поднимая диафрагму и уменьшая объем грудной клетки и легких. Поскольку этот обратный процесс происходит в основном благодаря эластичности легких (с. 122), выдох в покое является *пассивным*. При более глубоком дыхании в выдохе могут участвовать также активные механизмы: *внутренние межреберные мышцы* сокращаются, и диафрагма толкается вверх *брюшным давлением*, создаваемым мышцами брюшной стенки.

Два близлежащих ребра связаны внутренней и внешней межреберными мышцами. Разнонаправленное сокращение мышц передает на верхнее и нижнее ребра разную силу (**А3**). Расстояние между местом крепления внешней межреберной мышцы к верхнему ребру (Y) и осью вращения верхнего ребра (X) меньше, чем расстояние от места крепления мышцы к нижнему ребру (Z') и осью вращения нижнего ребра (X'). Таким образом, X'–Z' является более длинным и более мощным рычагом, чем X–Y. Грудная клетка поднимается, когда сокращаются наружные межреберные мышцы, и опускается, когда сокращаются противоположные внутренние межреберные мышцы.

Чтобы использовать движение диафрагмы и грудной клетки для вентиляции, легкие должны иметь возможность следовать этому движению и не быть прикрепленными к диафрагме и груди. Это достигается при помощи **плевры** – тонкого слоя покрытых жидкостью клеток, которые выстилают каждое легкое (*висцеральная плевра*), отделяя от близлежа-

щих органов, которые также покрыты плеврой (*париетальная, пристеночная плевра*).

В нормальном состоянии легкие сжимаются благодаря своей *собственной эластичности и под действием сил альвеолярного поверхностного натяжения* (с. 124). Поскольку плевральное пространство не может расширяться, а легкие прикреплены к внутренней поверхности грудной клетки, в результате возникает подсосывание (которое тем не менее не препятствует движению двух плевральных листов по касательной друг к другу). **Плевральное давление** (P_{pl}), таким образом, отрицательно относительно атмосферного давления. P_{pl} также называется *внутриплевральным*, или *интраторакальным*, давлением, можно измерить во время дыхания (динамически) с использованием пищевода зонда ($\approx P_{pl}$). Интенсивность подсосывания (отрицательное давление) увеличивается, когда грудная клетка расширяется во время вдоха, и уменьшается во время выдоха (**Б**). P_{pl} обычно не бывает положительным, за исключением очень сильного выдоха с использованием специальных мышц.

Трансмуральное давление (P_{tm}) *дыхательной системы* (разница между внутренним и наружным давлением) вычисляется с использованием P_A , P_{pl} (**Б**) и барометрического давления (в окружающей среде) (P_{atm} , см. выше):
 – P_{tm} : легкие $P_A - P_{pl} =$ транспульмонарное давление (**Б**, внизу справа);
 – P_{tm} : грудная клетка + диафрагма $P_{pl} - 0 = P_{pl} =$ трансторакальное давление;
 – P_{tm} : легкие + грудная клетка $P_A - 0 = P_A =$ трансмуральное давление всей дыхательной системы. См. с. 123А.

Характеристика дыхательной активности. Термины *гиперпноз* и *гипопноз* используются для описания ненормального увеличения или уменьшения глубины и скорости дыхательных движений. *Тахипноз* (учащенное дыхание) и *брадипноз* (слишком медленное дыхание), а также *апноэ* (асфиксия, удушье) описывают ненормальные изменения в скорости дыхания. Термины *гипервентиляция* и *гиповентиляция* подразумевают, что объем выдыхаемого CO_2 больше или меньше соответственно, чем уровень продукции CO_2 , и артериальное парциальное давление CO_2 (P_{aCO_2}) соответственно снижается или повышается (с. 148). *Диспноэ* – термин, описывающий тяжелое или затрудненное дыхание (одышку), тогда как *ортопноэ* – это состояние, при котором дыхание затруднено в любом положении тела, кроме вертикального.

Асфиксия, переломы ребер, анкилоз, искусственная вентиляция легких, плеврит

А. Дыхательные мышцы

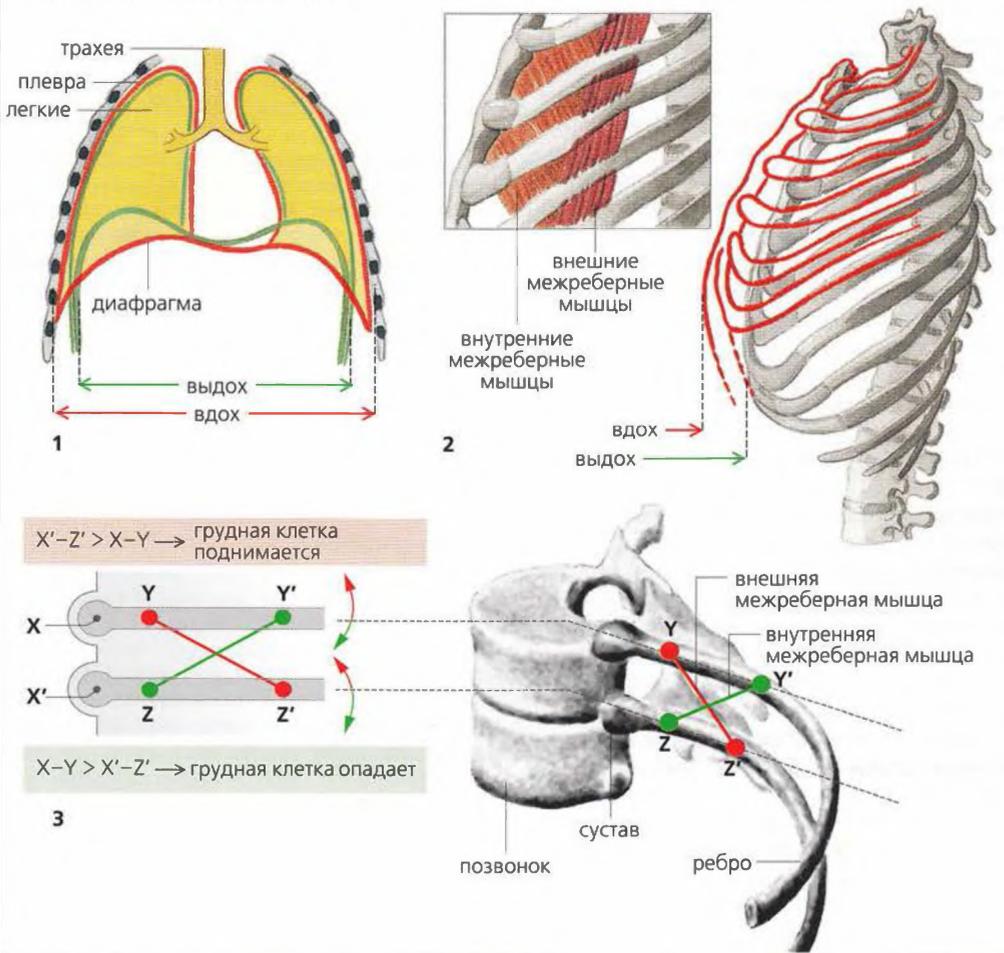
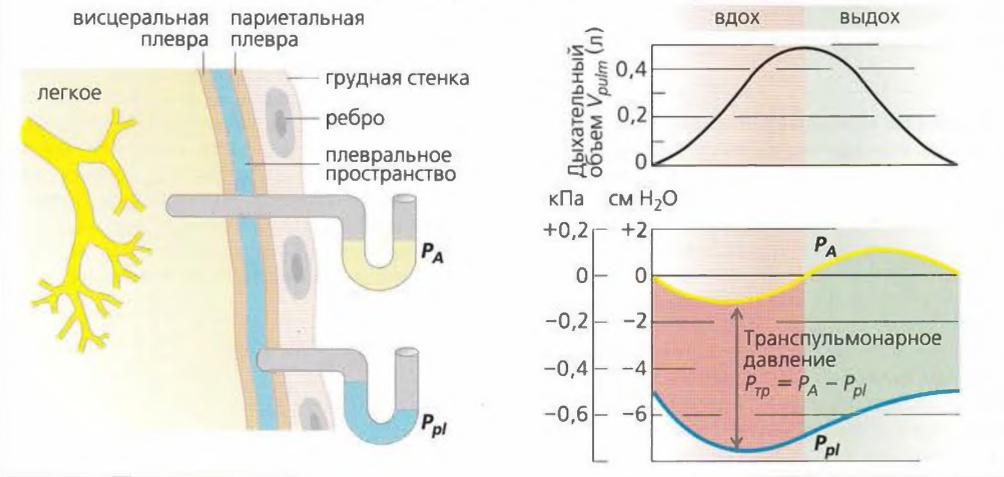


Рисунок 5.2. Механизм дыхания

Б. Альвеолярное давление P_A и плевральное давление P_{pl} во время дыхания



Очистка вдыхаемого воздуха

Вдыхаемые чужеродные частицы захватываются слизью носа, горла, трахеи и бронхов. Захваченные частицы поглощаются *макрофагами* и возвращаются ресничным эпителием бронхов назад в трахею. Действует **цилиарный эскалатор**: реснички двигаются со скоростью 5–10 с⁻¹ и проталкивают слизь в ротовую полость со скоростью 1 см/мин на пленку жидкого секрета эпителия. Интенсивное курение, муковисцидоз, генетические дефекты вязкости слизи могут ухудшать ресничный транспорт. Каждый день вырабатывается 10–100 мл слизи, в зависимости от типа и частоты локального раздражения (например, при курении) и стимуляции блуждающего нерва. Слизь обычно проглатывается, и жидкая фракция переваривается в желудочно-кишечном тракте.

Искусственное дыхание

Реанимация путем дыхания рот в рот – это экстренная мера, применяемая, когда у человека останавливается дыхание. Пациента укладывают на спину. Зажимая ноздри пациента, оказывающий помощь прикладывает ртом ко рту пациента и выдыхает с силой в легкие пациента (**A3**). Это повышает альвеолярное давление (с. 114) в легких пациента по сравнению с атмосферным давлением и заставляет легкие и грудь подниматься (вдох). Выталкивание воздуха, который вдохнули в легкие (выдох), происходит благодаря естественной эластической отдаче легких и грудной клетки (с. 115**A2**). Этот процесс может быть ускорен путем надавливания на грудную клетку. Спасатель должен осуществлять вентиляцию легких пациента со скоростью примерно 16 циклов в 1 мин. Содержание O₂ в выдыхаемом спасателем воздухе (с. 113**A**) достаточно для того, чтобы насытить кислородом кровь пациента. Изменение цвета кожи пациента от голубоватой (цианоз, с. 136) до розовой служит показателем того, что реанимация успешна.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Механическая вентиляция легких при импульсном положительном давлении основана на том же принципе. Этот метод используется, когда дыхательные мышцы парализованы из-за болезни, анестезии и т. д. Насос респиратора проводит воздух в легкие пациента во время вдоха (**A1**). Внешние пути вдоха и выдоха разделены клапаном (расположенным как можно ближе ко рту пациента), чтобы предотвратить увеличение мертвого объема (с. 120). На аппарате искусственного дыхания можно установить частоту вентиляции, экскурсирующий объем, дыхательный поток, длительность вдоха и выдоха. Недостаток такой вентиляции состоит в том, что возврат венозной крови несколько ослаблен (с. 212). Сегодня стандартной методикой вентиляции является *непре-*

рывная положительная нагнетательная вентиляция. В отличие от механической вентиляции при нагнетательной вентиляции *эндэкспираторное давление* поддерживается положительным. В любом случае пациенты, которым делают искусственную вентиляцию легких, должны находиться под постоянным наблюдением и мониторингом (состав выдыхаемых газов, состав газов в крови и т. д.).

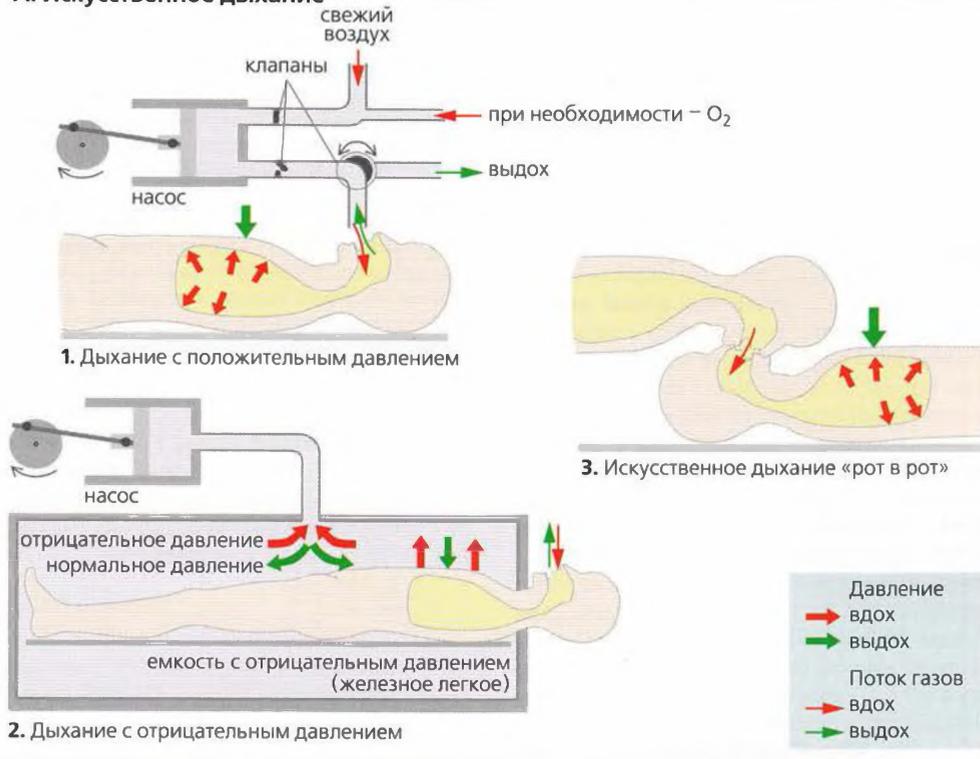
Железное легкое (аппарат искусственного дыхания) использует *подсасывающее дыхание* (дыхание с отрицательным давлением) (**A2**). Пациент при этом закрыт вниз от головы в металлическом «танке». Чтобы осуществить вдох, давление в танке снижается до уровня ниже внешнего давления и, таким образом, ниже альвеолярного давления. Эта разница в давлении заставляет грудную клетку расширяться (фаза вдоха), а прекращение отрицательного давления в танке позволяет пациенту выдохнуть (фаза выдоха). Этот способ используется для вентиляции легких у пациентов, которым требуется длительная механическая вентиляция из-за паралитических заболеваний, таких как полиомиелит.

Пневмоторакс

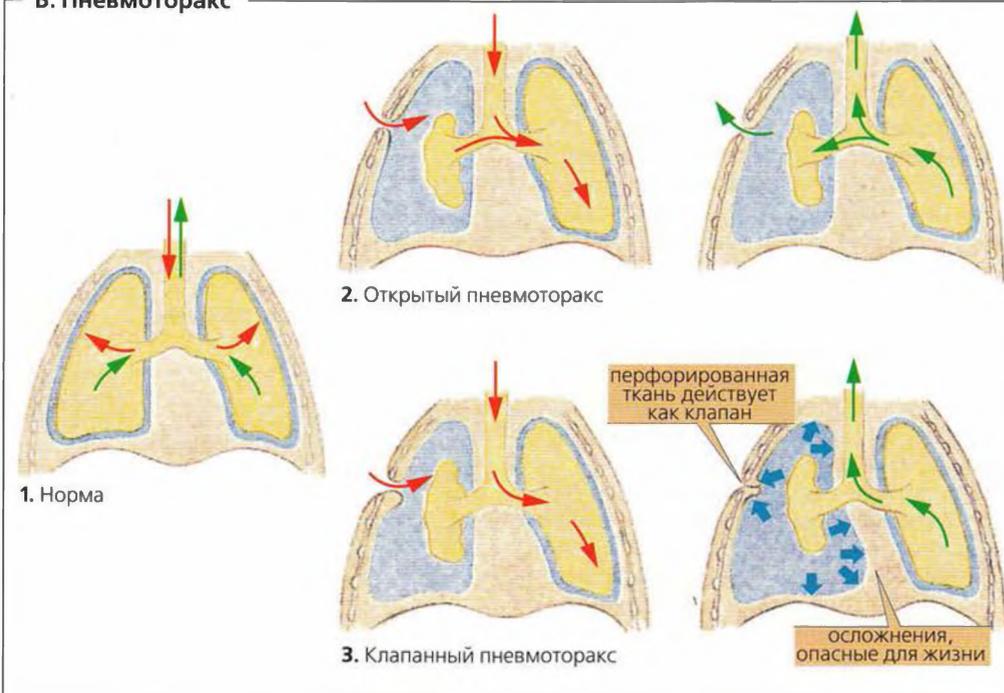
Пневмоторакс происходит, когда воздух входит в плевральное пространство и P_{pl} падает до 0 (с. 114), что может вести к коллапсу поврежденного легкого из-за эластической реакции и прекращения дыхания (**B**). Другое легкое тоже повреждается, так как часть вдыхаемого воздуха перемещается туда и обратно между здоровым и поврежденным легким и не участвует в газообмене. **Закрытый пневмоторакс**, т. е. отток воздуха из альвеолярного пространства в плевральное, может произойти спонтанно (например, легочный разрыв из-за буллезной эмфиземы) или из-за повреждения легкого (например, при механической вентиляции – баротравме, с. 140). **Открытый пневмоторакс (B2)** может быть вызван открытой травмой грудной клетки (например, прорыв плевры сломанным ребром). **Клапанный пневмоторакс (B3)** – это опасная для жизни форма пневмоторакса, которая развивается, когда воздух поступает в плевральное пространство с каждым вдохом и более не может быть вытеснен. Схлопывание действует подобно клапану. При этом развивается положительное давление в плевральной полости на поврежденной стороне, а также в остальной части грудной клетки. Поскольку экскурсирующий объем увеличивается из-за гипоксии, быстро развивается высокое давление (30 мм рт. ст.). Это ведет к нарастающему ухудшению сердечного наполнения и компрессии здорового легкого. Лечение клапанного пневмоторакса заключается в медленном дренаже избытка давления и мерах предотвращения дальнейшей клапанной активности.

Муковисцидоз, бронхит, искусственная вентиляция легких, пневмоторакс

А. Искусственное дыхание



Б. Пневмоторакс



Объем легких и его измерение

К концу нормального спокойного выдоха система грудная клетка – легкие возвращается в присущее ей **положение покоя**. В норме при спокойном дыхании с каждым вдохом в легкие поступает около 0,5 л воздуха; этот объем называется **экскурирующим объемом покоя (ЗОП)**. Этот объем может быть увеличен примерно на 3 л при форсированном (максимальном) вдохе – **резервный объем вдоха (РОВд)**. Точно так же выдыхаемый объем может быть увеличен на 1,7 л при форсированном (максимальном) выдохе – **резервный объем выдоха (РОВвд)**. Резервные объемы вдоха и выдоха используются во время энергичной физической нагрузки (с. 80) и в других ситуациях, когда нормальный экскурсирующий объем недостаточен. Но даже после форсированного выдоха в легких остается 1,3 л воздуха, это **остаточный объем (ОО)**. Емкость легких представляет собой сумму отдельных легочных объемов. **Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)** – это максимальный объем воздуха, который может попасть внутрь легких при вдохе и выйти из легких при выдохе, т. е. за один дыхательный цикл. Таким образом, $ЖЕЛ = ЗОП + РОВд + РОВвд$. Средний 20-летний мужчина ростом 1,80 м имеет ЖЕЛ примерно 5,3 л. С возрастом жизненная емкость легких уменьшается, а остаточный объем увеличивается ($1,5 \Rightarrow 3$ л). **Общий объем легких** (емкость легких – ОЕ) – это сумма ЖЕЛ и ОО, обычно от 6 до 7 л. **Остаточная функциональная емкость легких (ОФЕЛ)** – это сумма РОВвд и ОО (**А** с. 120). *Емкость вдоха* – сумма ЗОП и РОВд. Все численные значения этих объемов относятся к физиологическим условиям организма (BTPS) (см. ниже).

Спирометрия. Эти легочные объемы и емкости (кроме ОФЕЛ, ОО) могут быть измерены методом спирометрии. *Спирометр (А)* обычно состоит из заполненного водой танка с плавающей емкостью (поплавок). Трубка соединяет воздушное пространство внутри спирометра с дыхательными путями тестируемого. На поплавке находится противовес. Положение поплавка показывает, как много воздуха находится в спирометре, который калибруется в единицах объема (L_{ATPS} ; см. ниже). Поплавок спирометра поднимается, когда тестируемый дует в устройство (выдох), и опускается при вдохе (**А**).

Если спирометр оснащен записывающим устройством (*спирографом*), то с помощью полученных графиков можно измерить скорость общей вентиляции (\dot{V}_E ; с. 112 и 124), эластичность (с. 122), потребление O_2 (\dot{V}_{O_2}), а также тестировать динамические функции легких (с. 124).

Жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Емкость легких сильно варьирует в зависимости от возраста, роста, физической конституции, пола и степени физической подготовленности. В норме ЖЕЛ составляет от 2,5 до 7 л. Для лучшей оценки результатов функциональных легочных тестов разработаны эмпирические формулы. Например, следующие формулы используются для вычисления области нормальных значений ЖЕЛ для европейцев:

$$\text{мужчины: } ЖЕЛ = 5,2 h - 0,022a - 3,6 \pm (0,58);$$

$$\text{женщины: } ЖЕЛ = 5,2 h - 0,018a - 4,36 \pm (0,42),$$

где h – рост в метрах, a – возраст в годах, в скобках дано стандартное отклонение. По причине широких рамок стандартного отклонения пациенты с нетяжелыми легочными заболеваниями могут быть упущены. В идеале пациентов с легочными заболеваниями следует диагностировать при помощи записи базисной линии и последующей регистрации *отклонений* от нее с течением времени.

Расчеты с объемами. Объем V газа (в л или m^3 , $1 m^3 = 1000$ л) можно рассчитать, зная количество вещества газа n (в молях), абсолютную температуру T (в кельвинах, К) и общее давление P (в паскалях, Па) по *уравнению идеального газа*:

$$V = n \cdot R \cdot T / P, \quad [5.2]$$

где P – барометрическое давление (P_B) минус парциальное давление воды (P_{H_2O} ; с. 112) и R – универсальная газовая постоянная ($8,31 \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$).

Обозначения, принятые при указании условий измерения объема

STPD: Стандартные температура и давление, нулевая влажность ($273 \text{ К}, 101 \text{ кПа}, P_{H_2O} = 0$)

ATPS: Температура и давление окружающей среды
Влажность равна давлению насыщенных водяных паров при данных условиях (T_{amb}, P_B, P_{H_2O} при T_{amb})

BTPS: Температура и давление тела, влажность равна давлению насыщенных водяных паров при данных условиях ($310 \text{ К}, P_B, P_{H_2O} = 6,25 \text{ кПа}$)

Из этого следует, что:

$$V_{STPD} = n \cdot R \cdot 273 / 101\,000 \text{ [м}^3\text{]}$$

$$V_{ATPS} = n \cdot R \cdot T_{amb} / (P_B - P_{H_2O}) \text{ [м}^3\text{]}$$

$$V_{BTPS} = n \cdot R \cdot 310 / (P_B - 6250) \text{ [м}^3\text{]}.$$

Например, $V_{BTPS} / V_{STPD} = 1,17$. Если V_{ATPS} измеряется методом спирометрии при комнатной температуре ($T_{amb} = 20 \text{ }^\circ\text{C}$; $P_{H_2O\text{sat}} = 2,3 \text{ кПа}$) и $P_B = 101 \text{ кПа}$, то $V_{BTPS} \approx 1,1$ и $V_{STPD} \approx 0,9 V_{ATPS}$.

А. Объем легких и его измерение

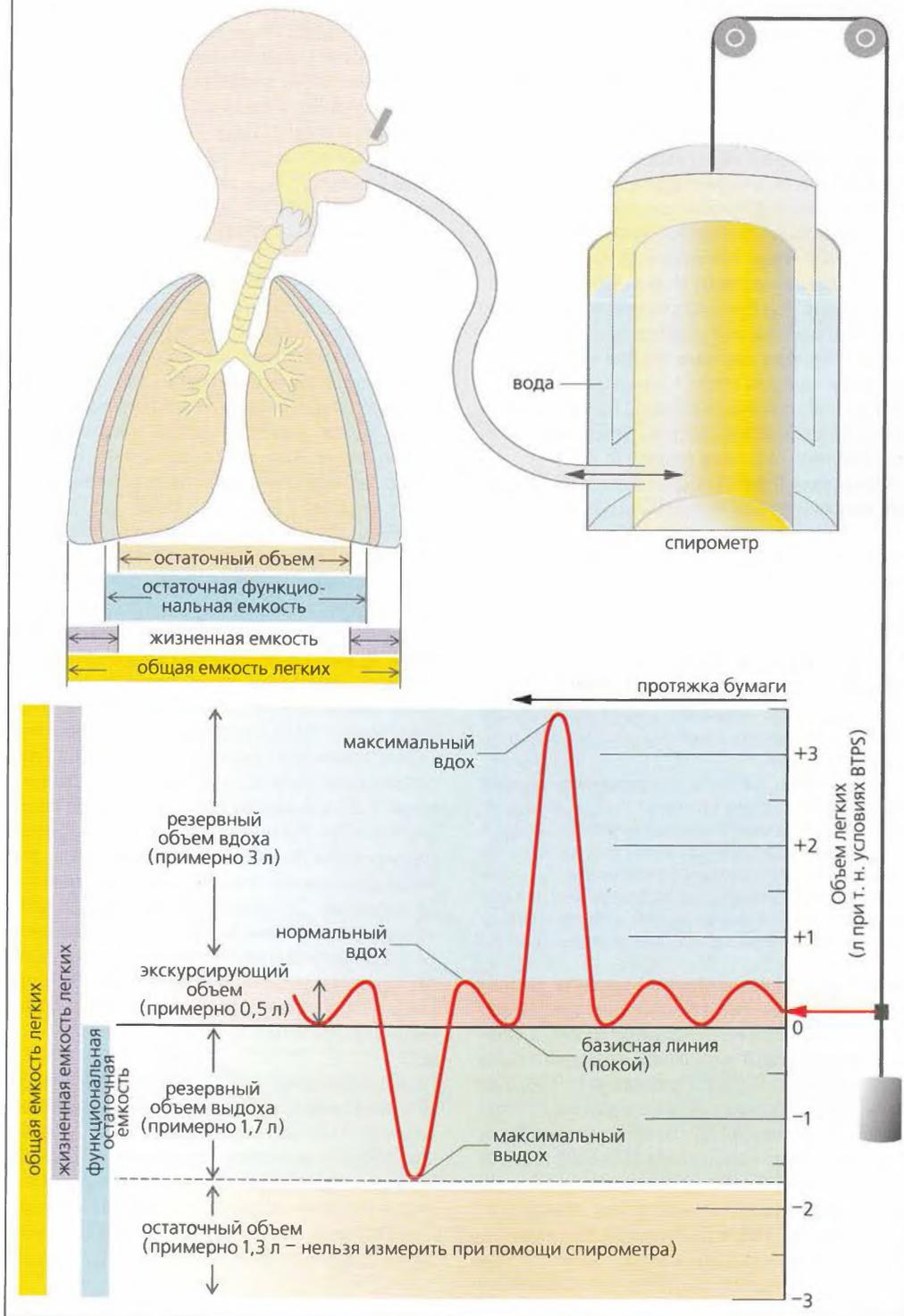


Рисунок 5.4. Объем легких и его измерение

Мертвый объем, остаточный объем, сопротивление дыхательных путей

Обмен газов в дыхательном тракте происходит в альвеолах. Только часть экскурсирующего объема (V_T) достигает альвеол; она называется **альвеолярным объемом** (V_A). Остальная часть поступающего объема воздуха не участвует в обмене газов и называется **мертвым объемом** (V_D). Ротовые, носовые, фарингеальные полости, а также трахеи и бронхи вместе называются **физиологическим мертвым объемом**, или **проводящей зоной дыхательных путей**. Физиологический мертвый объем (примерно 0,15 л) эквивалентен функциональному мертвому объему, последний становится больше, чем физиологический мертвый объем, если газообмен не может происходить в части альвеол (с. 126). **Функции мертвого объема** заключаются в том, чтобы проводить воздух в альвеолы, а также очищать (с. 116), увлажнять и согревать вдыхаемый из окружающей среды воздух. Мертвый объем также является элементом голосового аппарата (с. 376).

Уравнение Бора (А) может быть использовано для оценки размеров мертвого объема.

Происхождение: выдыхаемый экскурсирующий объем V_T эквивалентен сумме $V_A + V_D$ (**А, верхняя часть рисунка**). Каждая из этих трех переменных содержит характеристическую долю CO_2 (с. 388) (E – выдох, A – альвеола, I – вдох): F_{ECO_2} в V_T , F_{ACO_2} в V_A , F_{ICO_2} в V_D . Содержание CO_2 на входе F_{ICO_2} очень мало и поэтому этой величиной можно пренебречь. Произведение объема и долю CO_2 дает объем CO_2 в этом объеме. Объем CO_2 в выдыхаемом воздухе ($V_T \cdot F_{\text{ECO}_2}$) эквивалентен сумме объемов CO_2 в двух других объемах V_A и V_D (**А**).

Таким образом, для того чтобы **определить мертвый объем**, нужно знать три величины: V_T , F_{ECO_2} и F_{ACO_2} . V_T можно измерить с использованием спирометра, а F_{ECO_2} и F_{ACO_2} – с использованием стеклянной бюретки Банта или инфракрасного абсорбционного спектрометра. F_{ECO_2} присутствует в последней выдыхаемой фракции V_T , т. е. в **альвеолярном газе**. Эту величину можно измерить с использованием клапана Рана или подобных приспособлений.

Остаточная функциональная емкость легких (ОФЕЛ) – это количество воздуха, остающееся в легких в конце нормального спокойного выдоха, а **остаточный объем** (ОО) – это объем, остающийся после форсированного максимального выдоха (с. 118). При нормальном спокойном дыхании альвеол достигает около 0,35 л воздуха (V_A) при каждом вдохе. Таким образом, в покое только около 12% ОФЕ (12% от 3 л) обновляется. По этой причине состав газов в альвеолярном объеме остается достаточно постоянным.

Измерение ОФЕ и ОО не может быть произведено при помощи спирометрии. Это можно сделать непрямыми методами, например путем **гелиевого разбавления** (**Б**). Гелий (He) – это практически

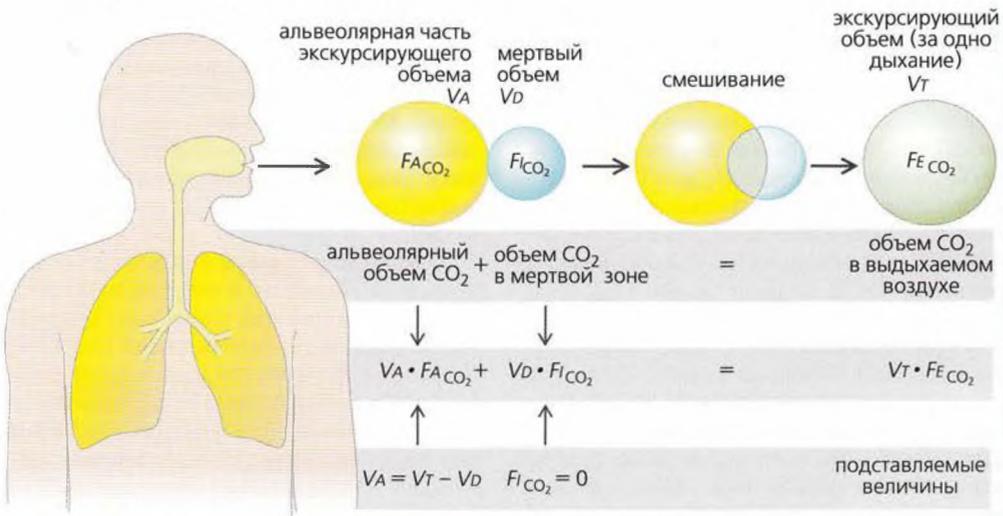
нерастворимый инертный газ. Тестируемого человека инструктируют часто вдыхать и выдыхать в спирометр известный объем гелийсодержащей смеси газов (например, при содержании гелия $F_{\text{He}_0} = 0,1$). Гелий равномерно распределяется в легких (V_L) и спирометре (**Б**), и таким образом образуется раствор гелия в воздухе ($F_{\text{He}_x} < F_{\text{He}_0}$). Поскольку общий объем гелия не изменяется, известный начальный объем гелия ($V_{S_0} \cdot F_{\text{He}_0}$) равен его конечному объему $F_{\text{He}_x} (V_{S_0} + V_L)$. V_L можно определить, если F_{He_x} в спирометре измеряли в конце теста (**Б**). $V_L \sim \text{ОО}$ в том случае, если тест был начат после форсированного выдоха, и $V_L \sim \text{ОФЕ}$, если тест был начат после нормального выдоха, т. е. из положения покоя легких и грудной клетки. Метод гелиевого разбавления применяют только в **вентилируемых** дыхательных путях.

С помощью **плетизмографии** можно определять инкапсулируемые объемы легких (например, объем кисты). Тестируемый помещается в воздухонепроницаемую камеру, и ему дают дышать через **пневмотахограф** (аппарат для записи скорости потока вдыхаемого воздуха). В то же время идет запись изменений давления воздуха во рту пациента и в камере (давление меняется, так как пациент дышит). Из этих измерений можно получить ОФЕ и ОО.

Такие измерения также могут быть использованы для определения **сопротивления дыхательных путей**, R_L , которое определяется как отношение **градиента давления** между альвеолами и атмосферой к **потоку воздуха в единицу времени**. Сопротивление дыхательных путей в нормальных условиях очень низкое, особенно во время вдоха, когда (а) легкие расширяются (**латеральная тракция дыхательных путей**) и (б) повышается **транспульмонарное давление**, т. е. ($P_A - P_{pl}$) (с. 114). Разность $P_A - P_{pl}$ представляет собой трансмуральное (пристеночное) давление дыхательных путей, которое, увеличиваясь, расширяет их. Сопротивление дыхательных путей может стать чрезмерно высоким, если дыхательные пути сужены из-за слизи, например при хронических обструктивных легочных заболеваниях, или при спазме соответствующих гладкомышечных тканей (например, при астме) (с. 124).

■ Доля, приходящаяся на **остаточный объем** (ОО) **общей емкости легких** (ОЕ) – клинически значимая величина (с. 118). Обычно у здоровых людей она не более 0,25, а с возрастом увеличивается. Доля ОО повышается до 0,55 и более при патологическом увеличении альвеол, например, при **эмфиземе легких**. Таким образом, отношение ОО/ОЕ служит для грубой оценки серьезности таких заболеваний. ■

А. Измерение мертвого объема



Уравнение Бора

$$\text{Мертвый объем } V_D = \frac{V_T(F_{A\text{CO}_2} - F_{A\text{CO}_2})}{F_{A\text{CO}_2}}$$

используя нормальные значения:

$$V_D = \frac{0,5(0,056 - 0,040)}{0,056}$$

мертвый объем $V_D = 143$ мл

Б. Измерения остаточного объема и остаточной функциональной емкости

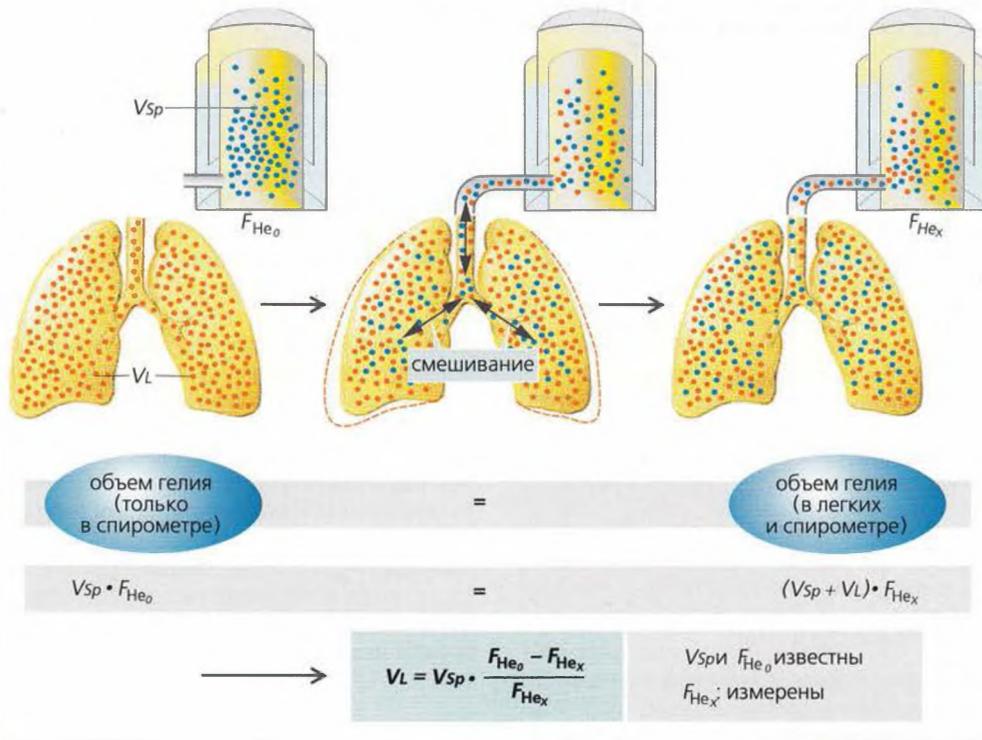


Рисунок 5.5. Мертвый объем, остаточный объем, сопротивление дыхательных путей

Кривая давление–объем, работа дыхания

Положение легких в покое (ПП) – это положение, когда система легкие–грудная клетка возвращается к концу нормального выдоха; при этом объем легких эквивалентен остаточной функциональной емкости легких (ОФЕ, с. 120). На рисунке **А–В** его величина установлена на нулевом уровне ($V_{pulm} = 0$). ПП (**А1**) – это стабильное центральное положение, характеризующееся взаимной компенсацией двух пассивных сил: силы выдоха грудной клетки (СВГК) и сократительной силы легких (ССЛ). Когда мы вдыхаем и выдыхаем, система легкие–грудная клетка отклоняется от положения покоя; таким образом, при вдохе $ССЛ > СВГК$, при выдохе $СВГК > ССЛ$. Разница между СВГК и ССЛ, т. е. движущая сила (синяя стрелка на **А2, 3, 5, 6**) эквивалентна **альвеолярному давлению** (P_A ; с. 114), если дыхательные пути закрыты (например, путем поворота запорного крана, как на рис. **А1–3, 5, 6**) после вдыхания известного объема воздуха ($V_{pulm} > 0$; **А2**) через спирометр или выдыхания в него ($V_{pulm} < 0$; **А3**). (В положении покоя $СВГК = ССЛ$ и $P_A = 0$.) Таким образом, связь между V_{pulm} и P_A в системе грудная клетка–легкие может быть описана **зависимостью объема статического давления покоя (P–V)** (синяя кривая на рис. **А–В**, см. с. 114) («статическое» означает, что измерения производятся на задержке дыхания, а «покоя» – что дыхательные мышцы расслаблены).

(При этом во время измерения надо учитывать сжатие или расширение объема V_{pulm} положительным или отрицательным давлением P_A ; **А**, темно-серые участки диаграммы.)

Наклон статической кривой P – V покоя, $\Delta V_{pulm}/\Delta P_A$, представляет собой (статическую) **эластичность системы грудная клетка–легкие** (**Б**). Наиболее крутая часть кривой (область наибольшей эластичности; примерно 1 л/кПа у взрослых) лежит между ПП и $V_{pulm} = 1$ л. Это нормальные дыхательные показатели. Кривая снижает свою крутизну, т. е. снижается эластичность, для преклонного возраста или при наличии легочного заболевания. В результате для поддержания того же экскурсирующего объема требуются большие усилия.

Изложенное выше относится к эластичности грудной клетки и легких. Также возможно подсчитать *отдельно* эластичность с одной стороны легкого ($\Delta V_A/\Delta P_{pl} = 2$ л/кПа) и одного легких ($\Delta V/\Delta P_A - P_{pl} = 2$ л/кПа), если известно легочное давление (P_{pl}) (с. 116).

По зависимости объем–давление во время максимального вдоха и выдоха можно также графически определить **пиковое давление вдоха и выдоха** (**А**,

красная и зеленая кривые). Из позиции выдоха, близкого к максимальному ($V_{pulm} \ll 0$; **А7**), может быть генерировано лишь очень незначительное давление, по сравнению с пиковым давлением примерно в 15 кПа (≈ 110 мм рт. ст.) при $V_{pulm} \gg 0$ (прием Вальсальвы; **А5**). Аналогично, наибольшее отрицательное давление (подсасывание) (≈ 10 кПа = 75 мм рт. ст.) может генерироваться из положения максимального выдоха (прием Мюллера; **А6**), но не из позиции вдоха (**А4**).

Динамическую кривую P–V получают во время дыхания (**В**). Результатом является петля, состоящая из противоположных кривых вдоха (красная) и выдоха (зеленая), разделяемых синей кривой положения покоя, поскольку при вдохе и выдохе должно быть преодолено сопротивление дыхательных путей (R_L) (в основном в верхней и средней части дыхательных путей). *Движущая сила – градиенты давления* (ΔP) – также противоположны друг другу (при вдохе $P_A < 0$, при выдохе $P_A > 0$; с. 115Б). Согласно закону Ома, $\Delta P = R_L \cdot$ скорость тока воздуха при дыхании (\dot{V}). Таким образом, ΔP должно увеличиваться, если бронхиальные трубки узкие и/или если увеличивается скорость потока воздуха (**В**).

При **астме** радиус дыхательных путей (r) уменьшается, и для нормальной вентиляции требуется очень высокий градиент ΔP ($R_L = 1/r^4$). Во время выдоха высокое значение ΔP снижает *трансплюмонарное давление* ($P_A - P_{pl}$) и, таким образом, сжимает дыхательные пути ($R_L \uparrow$). Высокое значение R_L приводит к снижению давления в дыхательных путях ($P_{airway} \downarrow$) до тех пор, пока не будет достигнуто $P_{airway} - P_{pl} < 0$. В этот момент происходит коллапс дыхательных путей – **динамическая компрессия дыхательных путей**; часто это опасно для жизни – порочный круг: $r \downarrow \leftrightarrow \Delta P \uparrow \leftrightarrow r \downarrow \leftrightarrow \Delta P \uparrow \dots$

Работа дыхания. Закрашенные участки внутри петли (A_{Rinsp} и A_{Rexp} ; **В**) представляют P – V -работу вдоха и выдоха (с. 384) по преодолению сопротивления потока. Заштрихованный участок (**В**) – это работа, необходимая для преодоления внутренней эластической силы легких и грудной клетки (A_{elast}). *Работа вдоха* определяется как $A_{Rinsp} + A_{elast}$. Мышцы, участвующие во вдохе (с. 114), должны преодолеть эластическую силу, тогда как та же самая эластическая сила обеспечивает (пассивную) движущую силу для выдоха в покое: таким образом, *работа выдоха* $A_{Rexp} - A_{elast}$. Если A_{Rexp} становится больше, чем A_{elast} , то выдох также требует мышечной энергии, например, во время форсированного дыхания, или если увеличивается R_L .

Отек легких, фиброз легких, пневмония, дефицит сурфактанта, меры предосторожности при дайвинге

А. Кривая давление–объем системы легкие–грудная клетка

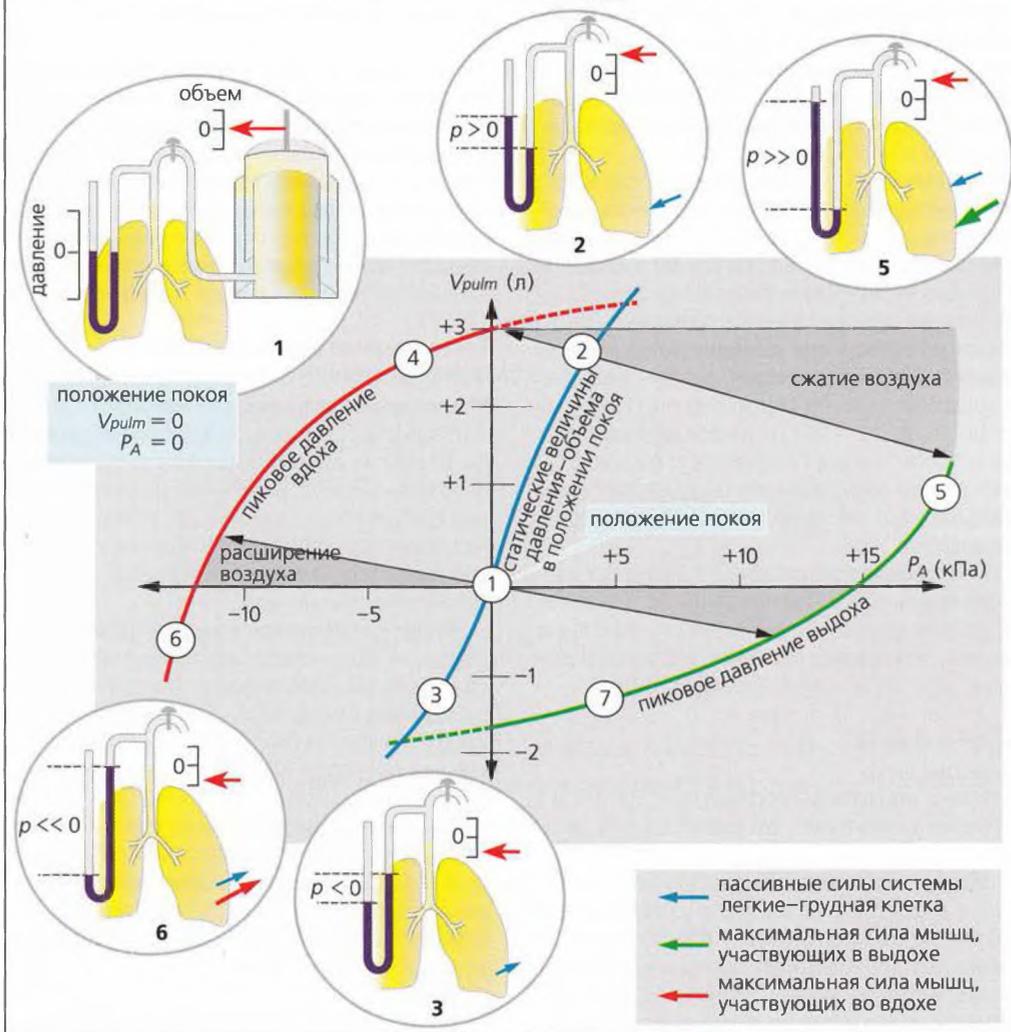
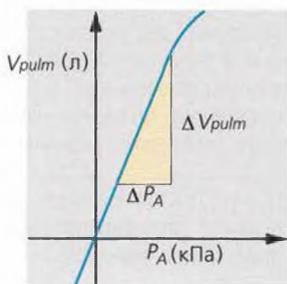


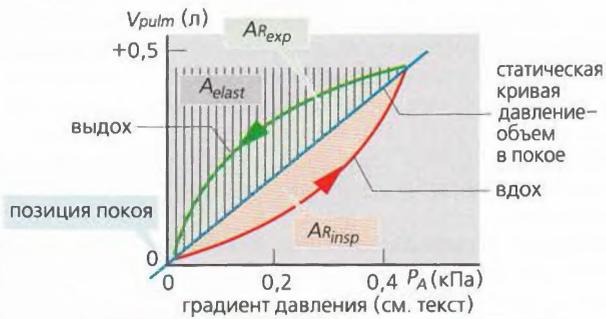
Рисунок 5.6. Кривая давление–объем, работа дыхания

Б. Статическая эластичность



$$\frac{\Delta V_{pulm}}{\Delta P_A} = \text{эластичность системы легкие–грудная клетка}$$

В. Динамическая кривая давление–объем



работа дыхания
 вдох: $A_{R_{insp}} + A_{elast}$
 выдох: $A_{R_{exp}} - A_{elast}$

Поверхностное натяжение. Сурфактант

Поверхностное натяжение — это основной фактор, определяющий *эластичность* системы грудная клетка–легкие (с. 122) и площадь поверхности газ–жидкость, а для легких этот параметр напрямую влияет на *осушительность газообмена на поверхности альвеол* (примерно 100 м²).

Эффективность этих поверхностных сил можно продемонстрировать при помощи наполнения изолированного, полностью «опавшего» (претерпевшего коллапс) легкого (а) воздухом или (б) жидкостью. В примере (а) легкое проявляет гораздо большее сопротивление, особенно в начале наполнения. Это отражается на **начальном давлении**, которое при достижении полной емкости легких повышает альвеолярное давление (P_A) примерно до 2 кПа, или 15 мм рт. ст. (с. 119А). В примере (б) сопротивление и, таким образом, P_A только на $\frac{1}{4}$ больше. В соответствии с этим в примере (а) для преодоления поверхностного натяжения необходимо более высокое давление.

Если *газовый пузырек* радиуса r находится в жидкости, поверхностное натяжение γ (Н · м⁻¹) на границе раздела создает внутри пузырька давление более высокое, чем внешнее давление (пристеночное давление $\Delta P > 0$). По *закону Лапласа* (с. 196):

$$\Delta P = 2\gamma/r \text{ (Па)}. \quad [5.3]$$

Поскольку, как правило, для плазмы $\gamma = 10^{-3}$ Н · м⁻¹ (постоянная величина), ΔP растет с уменьшением r .

Модель мыльного пузырька. Если мыльный пузырек в виде пленки на горлышке цилиндра имеет достаточно большой радиус r (А1), то возникает небольшое ΔP . (Здесь две поверхности раздела воздух–жидкость, поэтому $\Delta P = 4\gamma/r$.) Чтобы увеличить объем пузырька, надо уменьшить r и увеличить ΔP (А2). Поэтому требуется сравнительно высокое «начальное давление». Когда далее пузырек растет, r вновь увеличивается (А3) и отношение прирост давления/увеличение объема уменьшается. Альвеолы работают похожим образом. Эта модель демонстрирует, что в случае двух альвеол, соединенных друг с другом (А4), меньшая альвеола (ΔP_2 высокое) становится еще меньше, а большая (ΔP_1 низкое) — еще больше, чтобы выравнять давление с первой.

Сурфактант (поверхностно-активное вещество, ПАВ), выстилающий внутреннюю поверхность альвеол, предотвращает эту проблему: в меньшей альвеоле γ понижается, а в большей альвеоле нет. (Концентрация ПАВ на меньшей поверхности больше.) Сурфактант — смесь белков и фосфолипидов

(главным образом, дипальмитоил-лецитин) — секретируется альвеолярными клетками II типа.

■ **Респираторный дистресс-синдром новорожденных** — серьезное нарушение газообмена — вызывается тем, что недоразвитое легкое отказывается продуцировать достаточное количество сурфактанта. Легочное повреждение, связанное с токсичностью O₂ (с. 142), частично происходит также из-за кислородного разрушения сурфактанта, что ведет к уменьшению эластичности легких. Это необратимо приводит к альвеолярному коллапсу (*ателектазу*) и отеку легких. ■

Тестирование динамических функций легких

Максимальная вентиляция легких (МВЛ) — это самый большой объем газа, который можно вдохнуть (за 10 с) путем волевого увеличения экскурсирующего объема и частоты дыхания (Б). У здорового человека МВЛ может достигать 70–120 л/мин. Эта величина может быть полезна для обнаружения болезней, воздействующих на дыхательные мышцы, например злокачественной миастении.

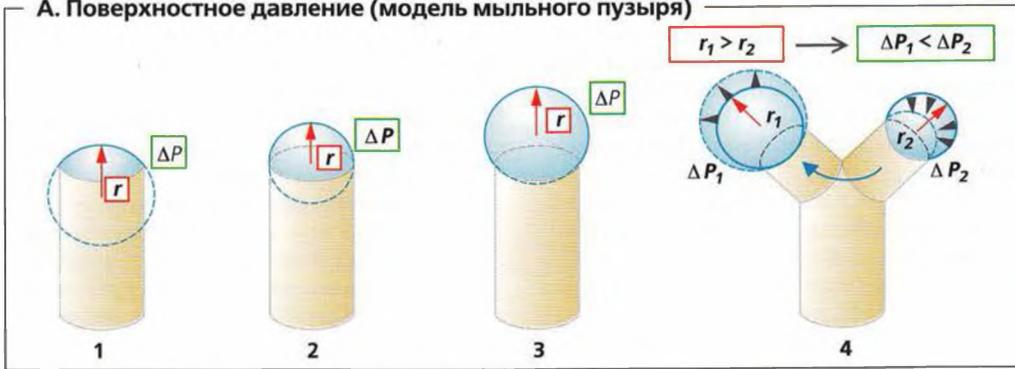
Объем форсированного выдоха (ОФВ или тест Тиффно) — это максимальный объем газа, который может быть вытеснен из легких. В клинической медицине обычно измеряется ОФВ за первую секунду (ОФВ₁). Отношение ОФВ к *форсированной жизненной емкости легких* (ФЖЕЛ) называется *объемом форсированного выдоха* ОФВ₁ (обычно ОФВ₁ > 0,7). (ФЖЕЛ — это максимальный объем газа при быстром форсированном выдохе из положения полного вдоха; В.) Обычно это значение немного ниже, чем жизненная емкость ЖЕЛ (с. 118). Максимальная скорость при выдохе при измерениях на пневмотрахографе ФЖЕЛ составляет около 10 л/с.

■ Тестирование динамических функций легких используется для дифференциации *рестриктивной легочной болезни* (РЛБ) и *обструктивной легочной болезни* (ОЛБ). РЛБ характеризуется функциональным уменьшением объема легких, как, например, при отеке легких, пневмонии и ухудшении легочного наполнения при искривлении позвоночника. При ОЛБ происходит сужение воздушных путей, как, например, при астме, бронхите, эмфиземе и параличе голосовых связок (В2). ■

Как и в случае ЖЕЛ (с. 118), эмпирические формулы также используются для стандартизации ФЖЕЛ по возрасту, росту и полу пациентов.

Идиопатический респираторный дистресс-синдром новорожденных, гипероксия, обструктивная болезнь легких

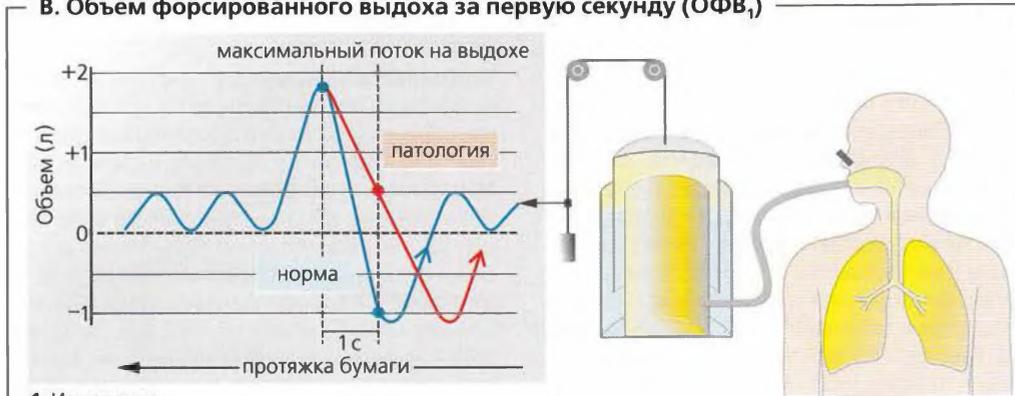
А. Поверхностное давление (модель мыльного пузыря)



Б. Максимальная вентиляция легких (МВЛ)



В. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)



1. Измерение

2. Клиническая значимость

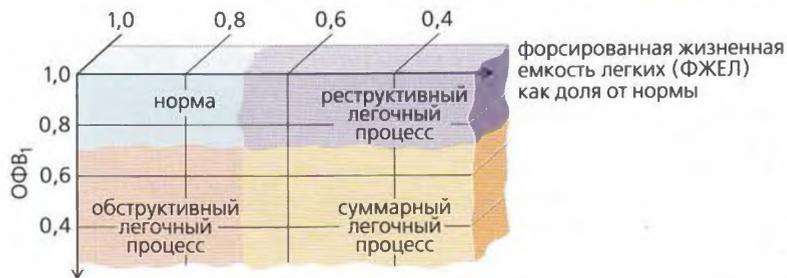


Рисунок 5.7. Поверхностное натяжение, функциональные тесты легких

Газообмен в легких

Вентиляция альвеол. Только альвеолярная часть (V_A) экскурсирующего объема достигает альвеол. Остальной воздух остается в мертвом объеме (V_D). $V_A = V_T - V_D$ (л) (с. 120). Произведение объема на частоту дыхания (f мин⁻¹) дает вентиляцию, т. е. \dot{V}_A , \dot{V}_E (или \dot{V}_T) и \dot{V}_D . Таким образом, $\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$ (л · мин⁻¹). Поскольку величина V_D задана анатомически, значение $\dot{V}_D (= V_D \cdot f)$ повышается с увеличением f . Если при данной общей вентиляции ($\dot{V}_E = V_T \cdot f$) дыхание становится более частым ($f \uparrow$), хотя и менее глубоким ($V_T \downarrow$), \dot{V}_A будет снижаться, поскольку \dot{V}_D увеличивается.

Пример. Если $\dot{V}_E = 8$ л · мин⁻¹, $V_D = 0,15$ л, нормальная частота дыхания $f = 16$ мин⁻¹, то $\dot{V}_A = 5,6$ л · мин⁻¹, т. е. 70% \dot{V}_E . Когда f удваивается и V_T снижается до половинного значения, \dot{V}_A падает до 3,2 л · мин⁻¹, т. е. 40% \dot{V}_E , хотя \dot{V}_E (8 л · мин⁻¹) остается без изменений.

■ Таким образом, альвеолярный газообмен может ухудшаться при неглубоком и частом дыхании (например, из-за перелома ребра) или вследствие болезни, или искусственного увеличения V_D (с. 140). ■

Потребление O_2 (\dot{V}_{O_2}) определяется как *разность скорости потока вдыхаемого O_2* ($= \dot{V}_E \cdot F_{O_2}$), и *скорости выдыхаемого O_2* ($= \dot{V}_E \cdot F_{EO_2}$). Таким образом, $\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E (F_{O_2} - F_{EO_2})$. В покое $\dot{V}_{O_2} \approx 8$ (0,21 - 0,17) = 0,32 л · мин⁻¹.

Объем удаляемого CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) определяется как $\dot{V}_T \cdot F_{ECO_2} \approx 0,26$ л · мин⁻¹ в покое; ($F_{ECO_2} \approx 0$). При интенсивной физической работе (с. 80) \dot{V}_{O_2} и \dot{V}_{CO_2} увеличиваются примерно в 10 раз. Отношение $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$ называется **дыхательным коэффициентом (RQ)**, который зависит от алиментарного статуса человека. RQ варьирует от 0,7 до 1,0 (с. 236).

Газообмен между альвеолами и кровью происходит путем *диффузии* и описывается законом диффузии Фика (уравнение 1.7, с. 28). В капиллярах легких движущая сила этой диффузии – *разность парциальных давлений* в альвеолах и эритроцитах (**A**). Среднее парциальное давление O_2 в альвеолах $P_{AO_2} \approx 13,3$ кПа (100 мм рт. ст.), а парциальное давление CO_2 $P_{ACO_2} \approx 5,3$ кПа (40 мм рт. ст.). В «венозной крови» легочных артерий среднее парциальное давление $P_{\dot{V}O_2} \sim 5,3$ кПа (40 мм рт. ст.) и $P_{\dot{V}CO_2} \sim 6,1$ кПа (46 мм рт. ст.). Таким образом, средняя **разность парциальных давлений** в альвеолах и в капиллярах составляет около 8 кПа (60 мм рт. ст.) для O_2 и 0,8 кПа (6 мм рт. ст.) для CO_2 , но в некоторых частях легких эти величины могут варьировать (с. 128). P_{AO_2} с уменьшением P_{ACO_2} увеличивается (например, это обусловлено гипервентиляцией) и наоборот (газовое уравнение для альвеол, с. 142).

O_2 диффундирует на расстояние примерно 1–2 мкм из альвеол в кровоток (**расстояние диффузии**). При нормальных условиях, в покое, кровь в легочных капиллярах находится в контакте с альвеолами примерно 0,75 с. Это **время контакта (A)** является достаточно продолжительным для достижения равновесия между кровью и альвеолярными газами. Таким образом, капиллярная кровь *артериализуется*. P_{O_2} и P_{CO_2} в артериализованной крови (P_{aO_2} и P_{aCO_2}) примерно одинаковы по величине с соответствующими альвеолярными давлениями (P_{AO_2} и P_{ACO_2}). Однако венозная кровь входит в артериализованную через артериовенозные шунты в легких, а также из бронхиальных вен (**B**). Этот *внеальвеолярный шунт*, а также *вентиляционно-перфузионное неравенство* (с. 128) вызывают снижение P_{aO_2} от 13,3 кПа (после прохождения через альвеолы) до 12,0 кПа (90 мм рт. ст.) в аорте (P_{aCO_2} увеличивается лишь незначительно; **A** и с. 113).

Малая разность давлений, составляющая примерно 0,8 кПа, тем не менее достаточна для альвеолярного обмена CO_2 , поскольку в тканях коэффициент диффузии Коха $K_{CO_2} \approx 2,5 \cdot 10^{-16}$ м² · с⁻¹ · Па⁻¹, что в 23 раза больше, чем для O_2 . Во время физической работы (высокий минутный объем сердца) время контакта снижается и составляет всего треть величины покоя. Если диффузия ослаблена (см. ниже), уравнивание парциальных давлений O_2 в альвеолах при физической нагрузке менее вероятно, чем в покое.

■ **Ухудшение альвеолярного газообмена** может произойти по нескольким причинам: (а) при снижении скорости кровотока по альвеолярным капиллярам (например, из-за *легочного инфаркта*; **B2**), (б) при наличии *диффузионного барьера* (например, из-за утончения капиллярной стенки при отеке легких; **B3**), (в) если *ослаблена альвеолярная вентиляция* (например, из-за закупорки бронха; **B4**). В случаях **B2** и **B3** происходит *увеличение функционального мертвого объема* (с. 120), а в случаях **B3** и **B4** – *неадекватная артериализация крови (альвеолярный шунт*, т. е. смешивание неартериализованной крови с артериальной). Постепенные нарушения **B2** и **B4** могут происходить даже у здоровых людей (с. 128). ■

Отек легких, инфаркт и фиброз, переломы ребер, аспирация

А. Газообмен в альвеолах

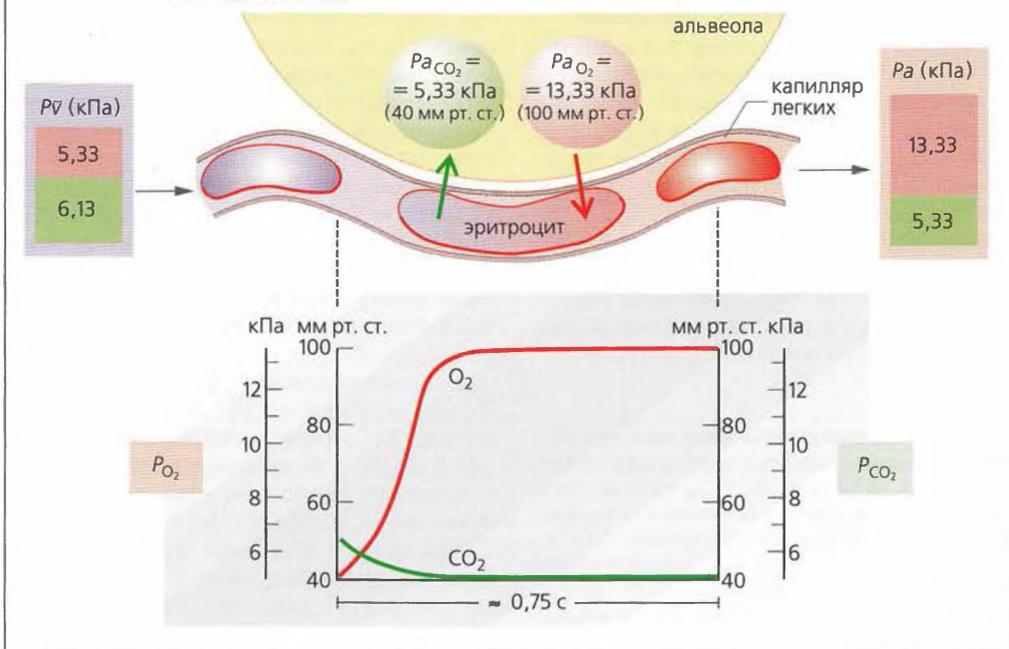
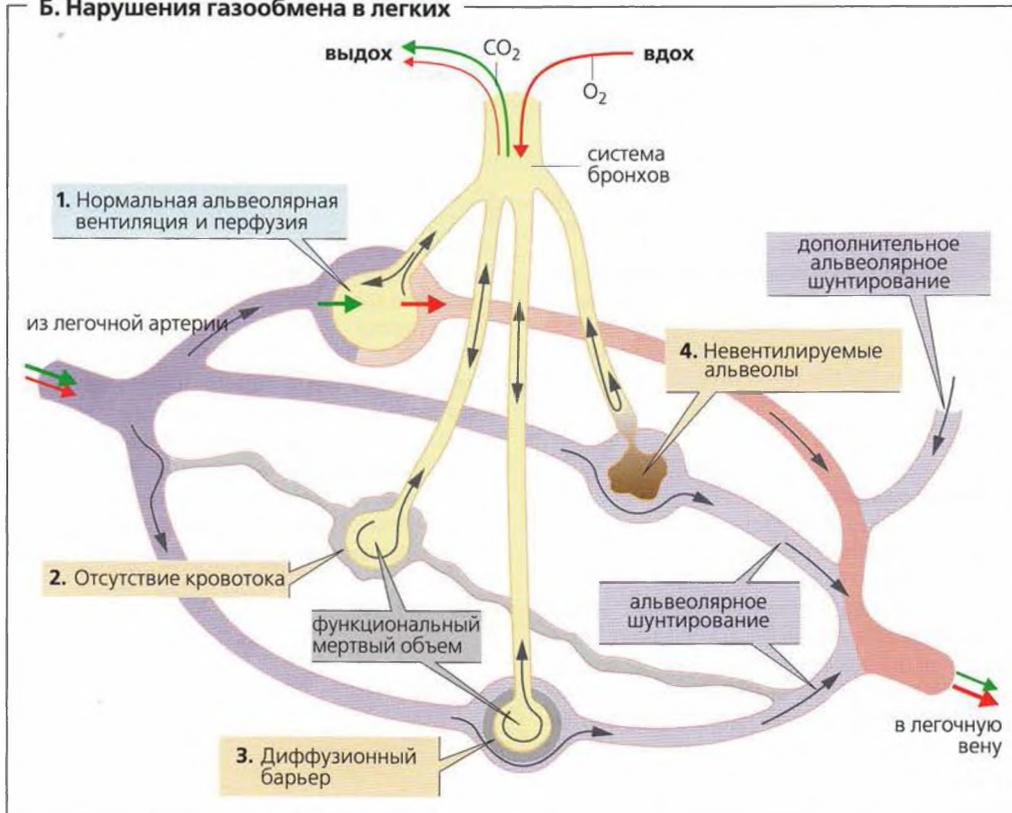


Рисунок 5.8. Газообмен в легких

Б. Нарушения газообмена в легких



Легочный кровоток, соотношение «вентиляция–перфузия»

Если пренебречь небольшим количеством крови, которая достигает легких по бронхиальным артериям, средняя **бронхиальная перфузия (\dot{Q})**, или кровоток к легким, эквивалентна минутному объему сердца (CO = 5–6 л/мин). Легочное артериальное давление составляет около 25 мм рт. ст. в систоле и 8 мм рт. ст. в диастоле, и в среднем $\bar{P} \approx 15$ мм рт. ст. \bar{P} снижается до 12 мм рт. ст. в прекапиллярном участке ($P_{преcap}$, до начала легочных капилляров) и примерно до 8 мм рт. ст. в посткапиллярном участке ($P_{postcap}$). Эти величины относятся к участкам легких, расположенным на уровне клапана легочного ствола.

Неравномерное распределение кровотока внутри легкого (А). Благодаря суммарному эффекту гидростатического давления (до 12 мм рт. ст.) $P_{преcap}$ увеличивается в кровеносных сосудах ниже легочных клапанов (ниже основания легкого), когда грудная клетка расположена вертикально. Вблизи вершины легкого $P_{преcap}$ снижается в сосудах выше клапана легочной артерии (А, зона 1). При этих условиях $P_{преcap}$ может снижаться даже до субатмосферного уровня, а среднее альвеолярное давление (P_A) находится на уровне атмосферного и, таким образом, может вызывать распространенную компрессию капилляров ($P_A > P_{преcap} > P_{postcap}$, А). В результате величина \dot{Q} на единицу легочного объема очень мала. В центральной части легкого (А, зона 2) может произойти сужение просвета капилляра – его венозной части, по крайней мере временно ($P_{преcap} > P_A > P_{postcap}$), тогда как участок вблизи основания легкого (А, зона 3) постоянно снабжается кровью ($P_{преcap} > P_{postcap} > P_A$). Таким образом, величина \dot{Q} на единицу легочного объема снижается от вершины легкого к основанию (А, В, красная линия).

Неравномерное распределение альвеолярной вентиляции. Альвеолярная вентиляция на единицу объема также увеличивается от вершины к основанию легких из-за эффекта гравитации (Б, оранжевая линия), хотя и не так значительно, как \dot{Q} . Таким образом, отношение \dot{V}_A/\dot{Q} снижается от вершины к основанию легкого (Б, зеленая кривая и верхняя шкала).

Дисбаланс отношения \dot{V}_A/\dot{Q} . В среднем для всего легкого отношение \dot{V}_A/\dot{Q} составляет 0,93 (В). Эта величина вычисляется из средней альвеолярной вентиляции \dot{V}_A (5,6 л/мин) и общей перфузии \dot{Q} (6 л/мин), что эквивалентно минутному объему сердца (CO). При экстремальных условиях, когда одна из частей легкого не вентилируется совсем, $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ (В1). При другой крайности, когда кровоток отсутствует ($\dot{V}_A/\dot{Q} \rightarrow \infty$; В3), в альвеолах будет преобладать «свежий» воздух (функциональный мертвый объем; с. 126). Таким образом, теоретически для отношения \dot{V}_A/\dot{Q} возможны большие

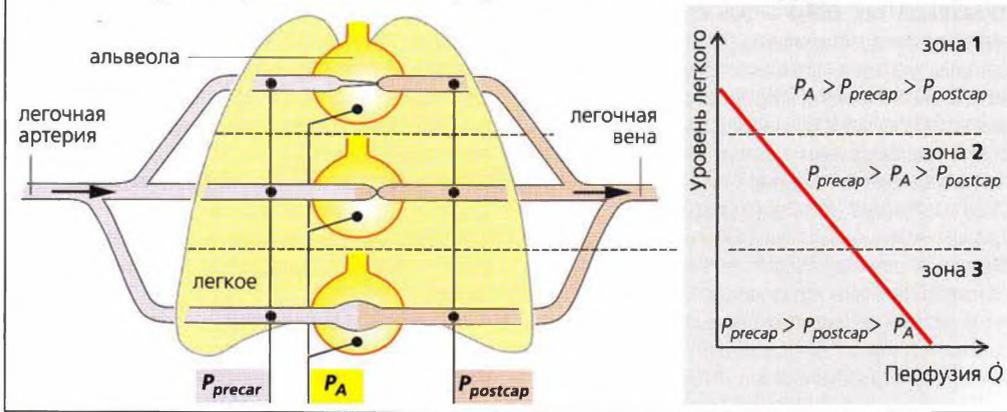
вариации: от 0 до бесконечности. В этом случае PA_{O_2} будет колебаться между смешанной венозной $P\bar{V}_{O_2}$ и $P_{I_{O_2}}$ (влажного) свежего воздуха (Г). В здоровом вертикальном легком \dot{V}_A/\dot{Q} в покое значительно снижается (от 3,3 до 0,63) от вершины к основанию (Б, зеленая линия). PA_{O_2} (PA_{CO_2}) составляет, таким образом, 17,6 (3,7) кПа в «гипервентилируемой» верхушке легкого, 13,3 (5,3) кПа в нормально вентилируемой центральной зоне, и 11,9 (5,6) кПа в гиповентилируемом основании легкого. Эти изменения не так резко выражены во время физических нагрузок, поскольку \dot{Q} в зоне 1 также возрастает из-за соответствующего увеличения $P_{преcap}$.

Дисбаланс отношения \dot{V}_A/\dot{Q} снижает эффективность газообмена в легких. Несмотря на высокое давление PA_{O_2} в верхушке легкого (примерно 17,6 кПа; Г, справа) и относительно нормальное среднее значение PA_{O_2} , сравнительно небольшая \dot{Q} -фракция зоны 1 вносит небольшой вклад в общее значение \dot{Q} легочных вен. В этом случае $PA_{O_2} < PA_{O_2}$, и поэтому существует альвеолярно-артериальная разность O_2 ($AaDO_2$) (обычно около 1,3 кПа). При наличии общего артерио-венозного шунта ($\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$) пациенту не поможет даже кислородное лечение, поскольку кислород не достигнет ложа легочных капилляров (В1).

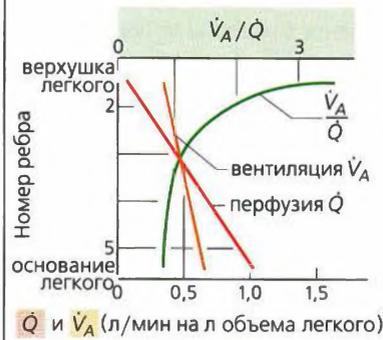
Гипоксическая вазоконстрикция регулирует кровоснабжение капилляров и предотвращает развитие экстремальных отношений \dot{V}_A/\dot{Q} . Когда PA_{O_2} резко снижается, рецепторы в альвеолах производят локальные сигналы, запускающие сокращение подходящих кровеносных сосудов. Это сдавливает шунты в слабовентилируемых или невентилируемых участках легкого, таким образом направляя большие количества крови для газообмена в более продуктивные участки.

Дисбаланс \dot{V}_A/\dot{Q} может вызывать серьезные осложнения при многих легочных заболеваниях. При *легочном шоке*, например, шунты могут составлять до 50% от общей величины \dot{Q} . Опасное для жизни прекращение легочной функции быстро развивается при отеке легкого, альвеолярном диффузионном барьере и нарушениях выделения сурфактанта (с. 124).

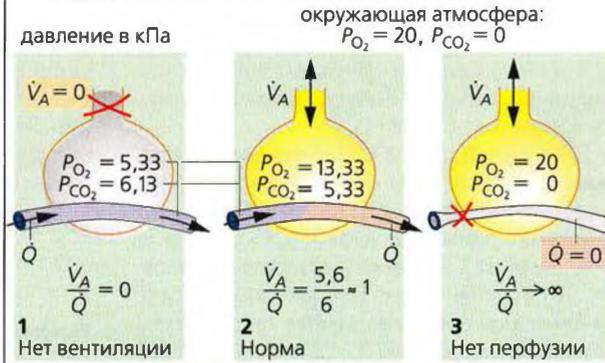
А. Регионарный кровоток в легких (вертикальное положение грудной клетки)



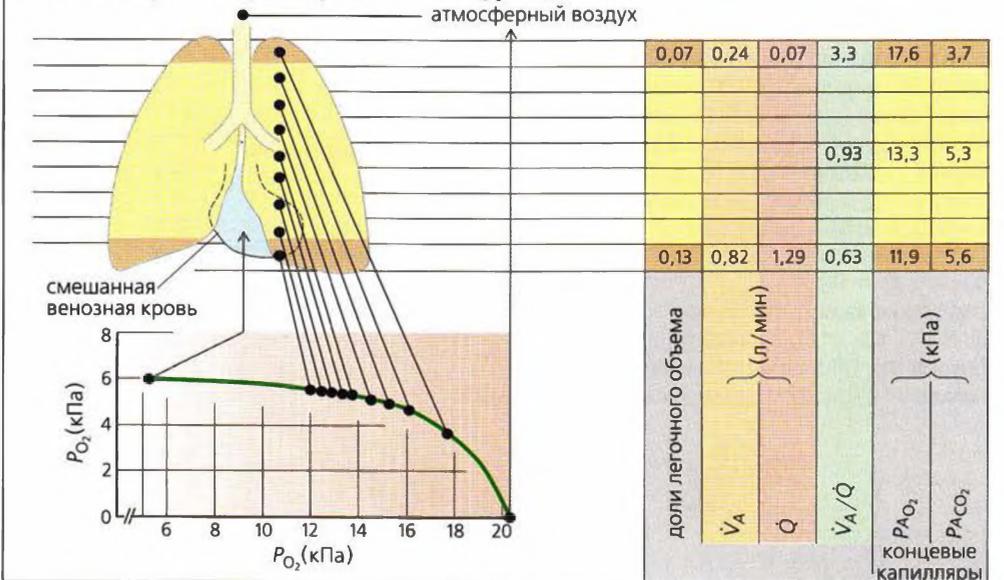
Б. Регионарная перфузия и вентиляция легкого



В. Влияние отношения вентиляции/перфузия (\dot{Q}/\dot{V}_A) на парциальное давление в легких



Г. Регионарные параметры легочной функции

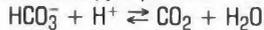


(А, Б, В, Г по West et al.)

Транспорт CO₂ в крови

Углекислый газ (CO₂) – это конечный продукт энергетического метаболизма (с. 236). CO₂, продуцируемый клетками организма, претерпевает **физическое вытеснение** и диффундирует в соседние кровеносные капилляры. Небольшое количество CO₂ остается растворенным в крови, тогда как в основном он **химически связан** в форме HCO₃⁻ и карбоксигемоглобина (**A**, нижняя часть рисунка, синие стрелки; артериовенозная разница концентрации CO₂ дана в таблице). Кровоток, насыщенный CO₂, попадает в легочные капилляры из правого предсердия. В легочных капиллярах CO₂ высвобождается (**A**, красные стрелки), диффундирует в альвеолы и выводится в атмосферу (**A** и с. 112).

Фермент **карбонангидраза** (карбонатдегидратаза) катализирует реакцию

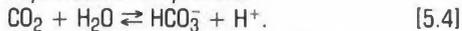


в эритроцитах (**A5, 7**). Поскольку это ускоряет установление равновесия, краткого времени контакта (< 1 с) между красными кровяными клетками и альвеолами или периферическими тканями достаточно для превращения CO₂ ⇌ HCO₃⁻.

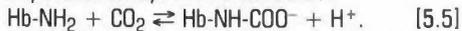
Диффундирующей из клеток **периферической крови** CO₂ (**A**, см. внизу «Ткань») увеличивает P_{CO₂} (в артериальной крови ~5,3 кПа = 40 мм рт. ст.) до среднего давления в венах P_{CO₂} (~6,3 кПа = 47 мм рт. ст.). Это также увеличивает концентрацию CO₂ в плазме. Однако большая часть CO₂ диффундирует в красные кровяные клетки, тем самым увеличивая содержание в них CO₂. В клетках крови CO₂ (+H₂O) превращается в HCO₃⁻ (**A5, 2**) и **карбоксигемоглобин (A3)**. Концентрация HCO₃⁻ в эритроцитах, таким образом, становится выше, чем в плазме. В результате около трех четвертей ионов HCO₃⁻ выходят из эритроцитов с помощью HCO₃⁻/Cl⁻ антипортера. Этот **анионный обмен** также называется **переносом хлора (сдвигом Хамбургера)** и отображен на **A4**.

Ионы H⁺ высвобождаются, когда CO₂ красных кровяных клеток периферической крови превращается в HCO₃⁻ и карбоксигемоглобин.

Образование бикарбоната:



Образование карбоксигемоглобина:



Гемоглобин (Hb) является главным **буфером для ионов H⁺** в красных кровяных клетках (**A6**; см.

с. 146, «Небикарбонатные буферы»). До тех пор пока удаление ионов H⁺ в реакциях [5.4] и [5.5] не допускает быстрого установления равновесия, большие количества CO₂ могут связываться в HCO₃⁻ и карбоксигемоглобин. Деоксигенированный гемоглобин (Hb) может принять больше ионов H⁺, чем оксигемоглобин (Oxy-Hb), поскольку Hb является более слабой кислотой (**A**). Это способствует поглощению CO₂ периферической кровью (*эффект Холдена*) благодаря одновременному высвобождению O₂ из эритроцитов, т. е. благодаря дезоксигенации Oxy-Hb до Hb.

В легочных капиллярах эти реакции протекают в противоположном направлении (**A**, верхняя часть рисунка, красные и черные стрелки). Давление P_{CO₂} в альвеолах ниже, чем в венозной крови, поэтому CO₂ диффундирует в альвеолы, и равновесие реакций [5.4] и [5.5] сдвигается влево. CO₂ высвобождается из HCO₃⁻ и карбамата гемоглобина, за счет чего ионы H⁺ (высвобождаемые из Hb) связываются в обеих реакциях (**A7, 8**), и направление транспорта в HCO₃⁻/Cl⁻ обменнике меняется на обратное (**A9**). Реоксигенация Hb в Oxy-Hb в легком способствует этому процессу, поскольку улучшает снабжение ионами H⁺ (*эффект Холдена*).

Таблица

Распределение CO₂ в крови(ммоль/л крови, 1 ммоль = 22,26 мл CO₂)

	растворенный CO ₂	HCO ₃ ⁻	карбамат	итого
Артериальная кровь				
Плазма*	0,7	13,2	0,1	14,0
Эритроциты**	0,5	6,5	1,1	8,1
Кровь	1,2	19,7	1,2	22,1
Смешанная венозная кровь				
Плазма*	0,8	14,3	~0,1	15,2
Эритроциты**	0,6	7,2	1,4	9,2
Кровь	1,4	21,5	1,5	24,4
Артериовенозная разница CO₂ в крови				
	0,2	1,8	0,3	2,3
Процент от общей артериовенозной разницы				
	9%	78%	13%	100%

* Примерно 0,55 л плазмы/л крови.

** Примерно 0,45 л эритроцитов/л крови.

А. Транспорт CO₂ в крови

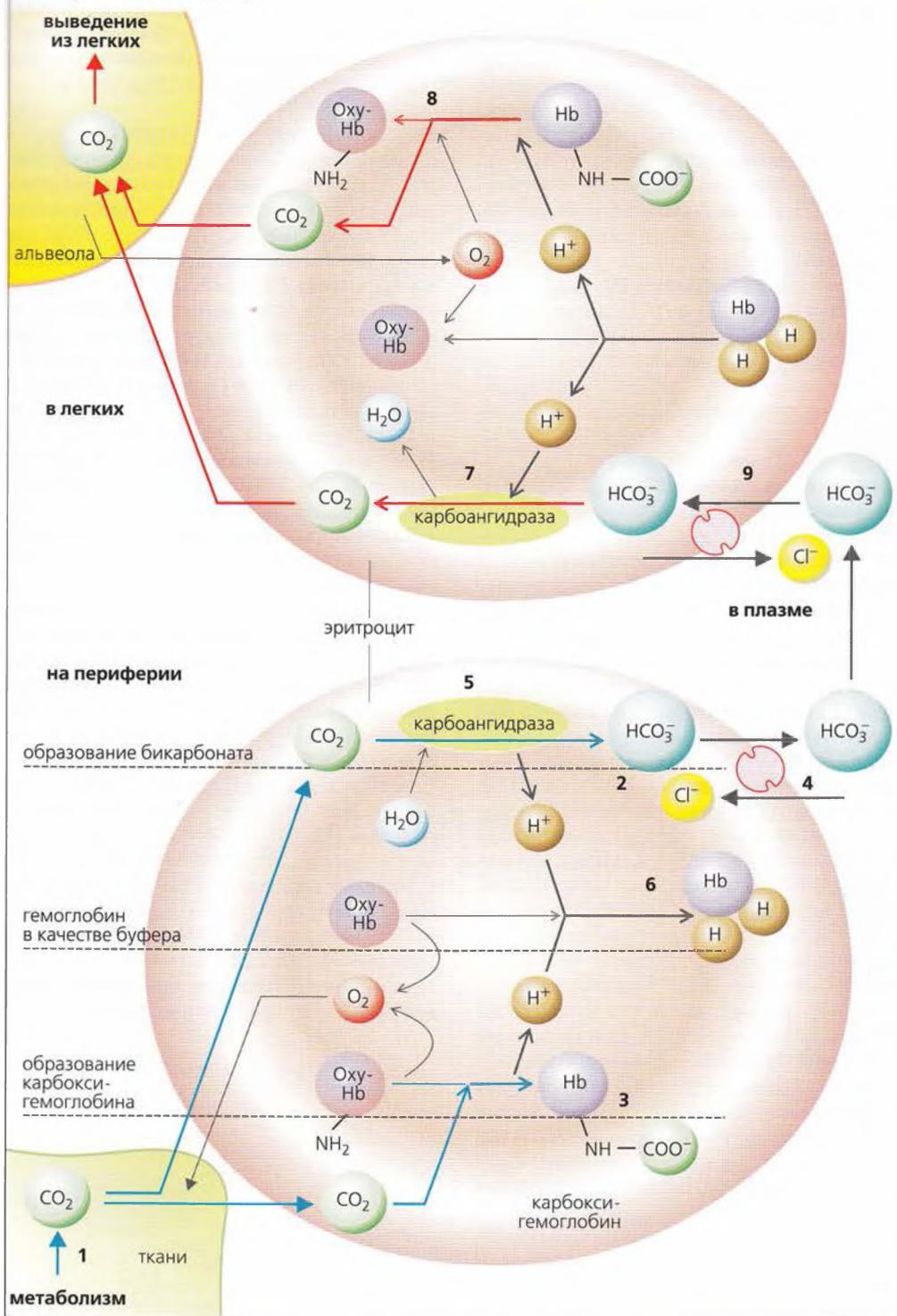


Рисунок 5.10. Транспорт CO₂ в крови

Связывание CO_2 в крови

Общая концентрация углекислого газа (= химически связанный CO_2 + растворенный CO_2) в смешанной венозной крови составляет примерно 24–25 ммоль/л; в артериальной крови – примерно 22–23 ммоль/л. Почти 90% этого количества углекислоты существует в виде HCO_3^- (А, справа, а также табл. с. 130). Парциальное давление CO_2 (P_{CO_2}) является основным фактором, определяющим содержание CO_2 в крови. **Кривая диссоциации CO_2** иллюстрирует, как общая концентрация CO_2 зависит от P_{CO_2} (А).

Концентрация **растворенного CO_2 [CO_2]** в плазме прямо пропорциональна P_{CO_2} в плазме и может быть рассчитана следующим образом:

$$[\text{CO}_2] = \alpha_{\text{CO}_2} \cdot P_{\text{CO}_2} \text{ (ммоль/л плазмы или мл/л плазмы)}, \quad [5.6]$$

где α_{CO_2} – *растворимость CO_2* (коэффициент Бунзена). При 37 °С

$$\alpha_{\text{CO}_2} = 0,225 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{кПа}^{-1}.$$

После перевода количества CO_2 в объем CO_2 (мл = ммоль \cdot 22,26) получаем

$$\alpha_{\text{CO}_2} = 5 \text{ мл} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{кПа}^{-1}.$$

Зависимость концентрации растворенного CO_2 в крови, таким образом, линейна (А, зеленая линия).

Буферная емкость пары гемоглобин–оксигемоглобин ограничена, поэтому зависимость содержания «связанного CO_2 » от P_{CO_2} уже нелинейна. **Кривая диссоциации рассчитана для общего содержания CO_2** (сумма растворенного и связанного CO_2) (А, красная и фиолетовая линии).

Связывание CO_2 с гемоглобином зависит от **степени насыщения кислородом (S_{O_2})** гемоглобина. При одинаковом P_{CO_2} кровь, полностью насыщенная O_2 , не способна связывать такие же количества CO_2 , как совсем не содержащая O_2 (А, красная и фиолетовая линии). Когда в легких венозная кровь поглощает O_2 , буферная емкость гемоглобина и, следовательно, уровень химического связывания CO_2 снижаются из-за эффекта Холдена (с. 130). Венозная кровь никогда не может совсем не содержать O_2 , наоборот, в зависимости от того, о каком органе идет речь (с. 136), в ней всегда содержатся те или иные количества кислорода. Величина S_{O_2} смешанной венозной крови составляет около 0,75. Кривая диссоциации CO_2 для $S_{\text{O}_2} = 0,75$, таким образом, лежит между кривыми для $S_{\text{O}_2} = 0,00$ и $S_{\text{O}_2} = 1,00$ (А, прерывистая линия). В артериальной крови $P_{\text{CO}_2} \approx 5,33$ кПа и $S_{\text{O}_2} \approx 0,97$ (А, точка а). В смешанной венозной крови $P_{\text{CO}_2} \approx 6,27$ кПа и $S_{\text{O}_2} \approx 0,75$ (А, точка \bar{v}). Нормальный уровень диссоциации CO_2 определяется интервалом а– \bar{v} на физиологической кривой диссоциации CO_2 , которую можно построить, если провести через точки а и \bar{v} прямую.

Отношение концентраций HCO_3^- и растворенного CO_2 в плазме и красных кровяных клетках различается (примерно 20:1 в плазме и 12:1 в эритроцитах). Это соответствует разным значениям рН в плазме (7,4) и эритроцитах (примерно 7,2) (с. 144 и сл.).

CO_2 в спинномозговой жидкости

В отличие от HCO_3^- и H^+ , молекула CO_2 может относительно легко преодолевать гематоэнцефалический барьер между кровью и спинномозговой жидкостью (СМЖ) (Б1 и с. 318). P_{CO_2} в СМЖ тем самым быстро адаптируется к **резким изменениям P_{CO_2} в крови**. Связанные с CO_2 (респираторные) изменения рН в организме могут быть нейтрализованы только при помощи **небикарбонатных буферов** (НББ) (с. 150). Поскольку концентрация небикарбонатных буферов в СМЖ очень низкая, резкий рост P_{CO_2} (респираторный ацидоз; с. 150) ведет к довольно быстрому снижению рН в СМЖ (Б1, рН ↓↓), что регистрируется центральными хемосенсорами (хеморецепторами), которые регулируют в соответствии с этим дыхательную активность (с. 138). (В данной книге чувствительные рецепторы называются сенсорами с целью отличить их от рецепторов гормонов и медиаторов.)

В крови концентрация небикарбонатных буферов (гемоглобин, белки плазмы) высокая. Когда концентрация CO_2 растет, высвобождающиеся ионы H^+ эффективно забуфериваются в крови. Реальная концентрация HCO_3^- в крови при этом довольно медленно растет и результат становится выше, чем в СМЖ. Благодаря этому ионы HCO_3^- диффундируют (довольно медленно) в СМЖ (Б2), приводя к новому повышению рН в СМЖ, поскольку увеличивается отношение $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ (с. 146). Это, в свою очередь, ведет к уменьшению дыхательной активности (через центральные хемосенсоры); процесс усиливается в почках – рН крови растет благодаря задержке HCO_3^- (с. 150). При помощи этого механизма организм в итоге адаптируется к хронически повышенному давлению P_{CO_2} , т. е. **хронически повышенное значение P_{CO_2}** не будет действовать на дыхание (с. 138).

А. Кривая диссоциации CO₂

Концентрация CO₂ в крови (ммоль/л)

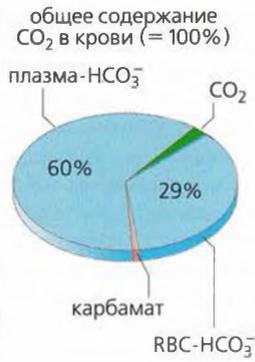
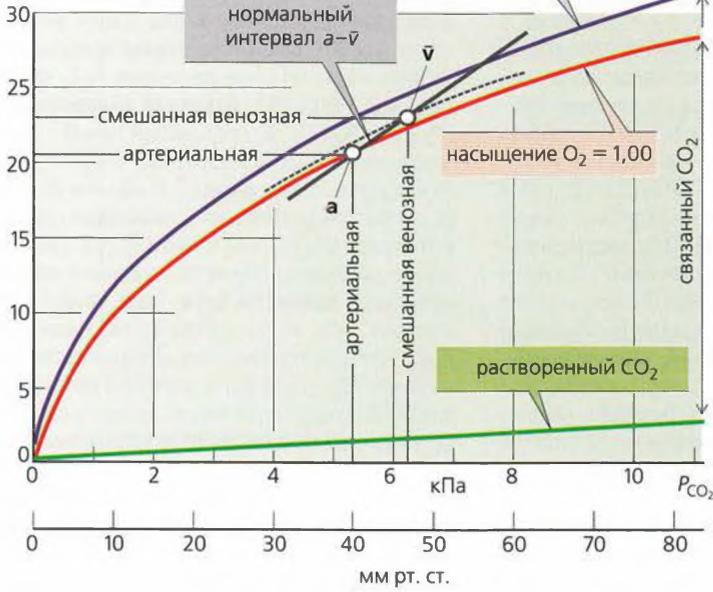


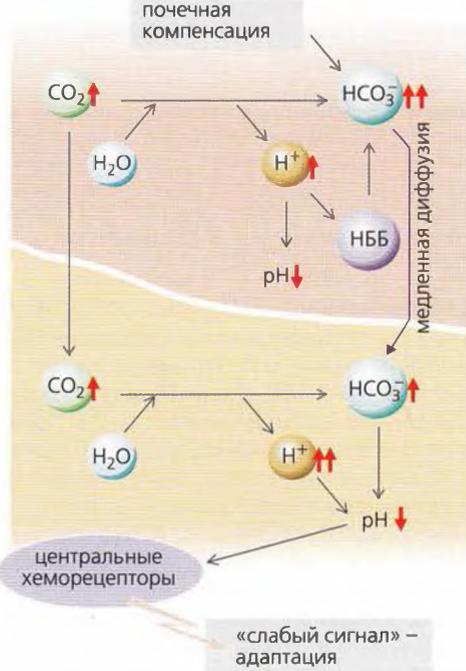
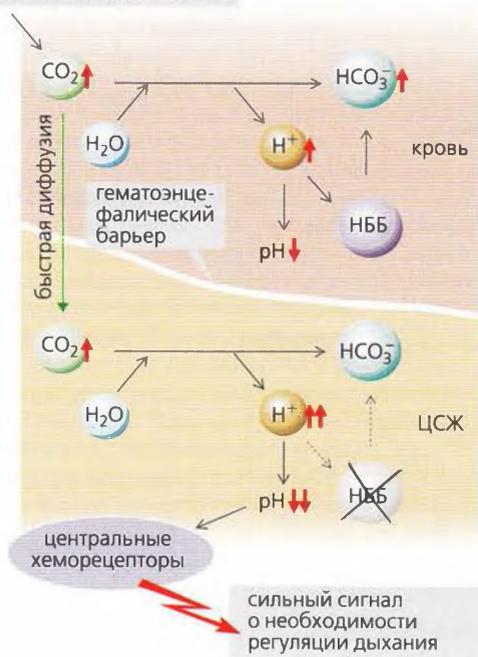
Рисунок 5.11. Связывание CO₂ в крови. CO₂ в СМЖ

Б. Действие CO₂ на pH спинномозговой жидкости (СМЖ)

пример: дыхательный ацидоз

1. Острый

2. Хронический



Связывание и транспорт кислорода в крови

Гемоглобин (Hb) – это белок красных кровяных клеток с молекулярной массой 64 500 кДа, осуществляющий транспорт O_2 . Hb участвует также в транспорте CO_2 и является важным рН-буфером (с. 130 и с. 144 и сл.). Hb представляет собой тетрамер, состоящий из 4 субъединиц (у взрослых: 98%: $2\alpha + 2\beta = \text{HbA}$; 2%: $2\alpha + 2\delta = \text{HbA}_2$), каждая со своим гемом. **Гем** состоит из порфирина и **Fe(II)**. Каждый из четырех атомов Fe(II) (связанный с одним гистидиновым остатком гемоглобина) обратимо связывается с молекулой O_2 . Этот процесс называется **оксигенацией** (не окислением!). Hb в оксигемоглобин (Oxy-Hb). Количество O_2 , связанного с Hb, зависит от парциального давления O_2 (P_{O_2}): **кривая диссоциации кислорода (А, красная линия)**. Кривая имеет сигмоидальную форму, поскольку первоначально связанные молекулы O_2 меняют конформацию тетрамера Hb (положительная кооперативность) и таким образом увеличивают **аффинность гемоглобина к O_2** .

При насыщении кислородом 1 моль тетрамерного Hb соединяется с 4 молекулами O_2 , т. е. 64 500 г Hb соединяется с $4 \cdot 22,4$ л O_2 . Таким образом, 1 г Hb теоретически может транспортировать *in vivo* 1,39 мл O_2 , или 1,35 мл (число Хюфнера). Общая концентрация Hb в крови ($[\text{Hb}]_{total}$) в среднем составляет 150 г/л (с. 94), что соответствует максимальной концентрации O_2 9,1 ммоль/л или 0,203 л O_2 /л крови. **Транспортная емкость крови по кислороду** является функцией $[\text{Hb}]_{total}$ (А).

Содержание O_2 в крови практически эквивалентно количеству O_2 , связанному с гемоглобином, поскольку только 1,4% O_2 находится в растворе в виде свободных молекул кислорода при P_{O_2} 13,3 кПа (А, оранжевая линия). Коэффициент растворимости кислорода (α_{O_2}) равен 10 ммоль \cdot л $^{-1}$ \cdot кПа $^{-1}$, что в 22 раза меньше, чем α_{CO_2} (с. 132).

Насыщение кислородом (S_{O_2}) – это доля Oxy-Hb от $[\text{Hb}]_{total}$ или отношение **реальной концентрации O_2 к транспортной емкости по O_2** . В норме для артериальной крови ($P_{aO_2} = 12,6$ кПа или 95 мм рт. ст.) S_{O_2} достигнет **плато насыщения** примерно при 0,97, тогда как для смешанной венозной крови ($P_{\bar{v}O_2} = 5,33$ кПа или 40 мм рт. ст.) S_{O_2} все еще только 0,73. S_{O_2} для вен в разных органах сильно варьирует (с. 136).

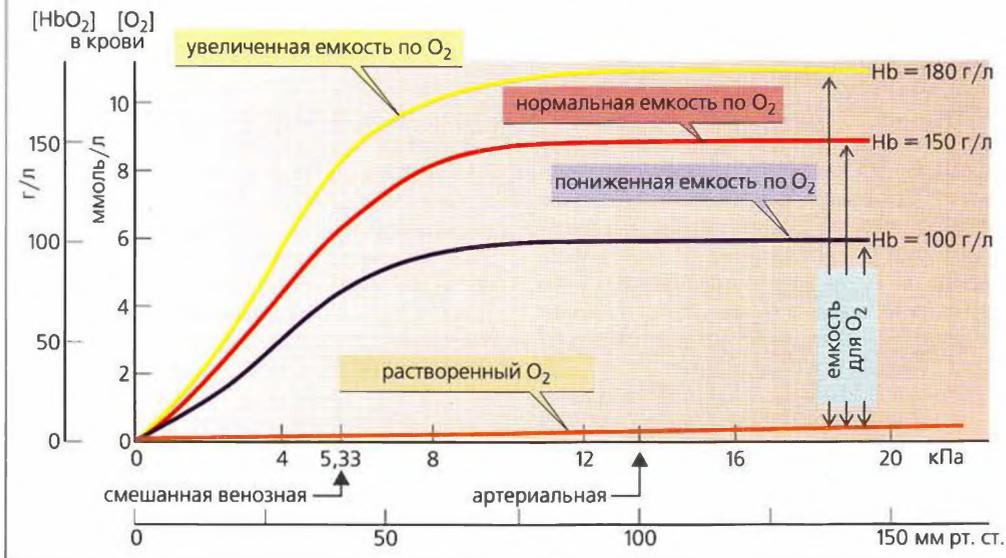
Диссоциация O_2 не зависит от общего содержания гемоглобина, что видно из графика (Б). Изменения сродства O_2 к гемоглобину можно легко оценить по **смещению кривой диссоциации O_2** . Смещение кривой вправо означает уменьшение сродства, а смещение влево – его увеличение (плато

удлинится, а кривая вначале имеет большую крутизну). **Смещение влево** вызывается увеличением рН (со снижением/без снижения P_{CO_2}) и/или уменьшением P_{CO_2} , температуры и содержания 2,3-бисфосфоглицерата (БФГ; в норме 1 моль БФГ/моль тетрамера Hb). **Смещение вправо** происходит из-за уменьшения рН и/или увеличения P_{CO_2} , температуры и 2,3-БФГ (Б). **Давление полунасыщения ($P_{0,5}$ или P_{50}) O_2 (Б, прерывистая линия)** – это такое давление P_{O_2} , при котором $S_{O_2} = 0,5$, или 50%. $P_{0,5}$, в норме составляющее 3,6 кПа или 27 мм рт. ст., является критерием того, произойдет сдвиг кривой вправо ($P_{0,5} \uparrow$) или влево ($P_{0,5} \downarrow$). Смещение кривой диссоциации O_2 из-за изменений рН и P_{CO_2} называется **эффектом Бора**. Сдвиг кривой вправо означает, что из периферической крови (рН \downarrow , $P_{CO_2} \uparrow$) могут поглощаться большие количества O_2 без снижения P_{O_2} , что является движущей силой диффузии O_2 (Б, прерывистая линия). Высокое сродство к O_2 в легочных капиллярах затем устанавливается заново (рН \uparrow , $P_{CO_2} \downarrow$). Сдвиг кривой влево бывает полезен, когда снижено P_{aO_2} (например, при высотной гипоксии), т. е. в ситуации, когда насыщение артерий кислородом наблюдается левее плато S_{O_2} .

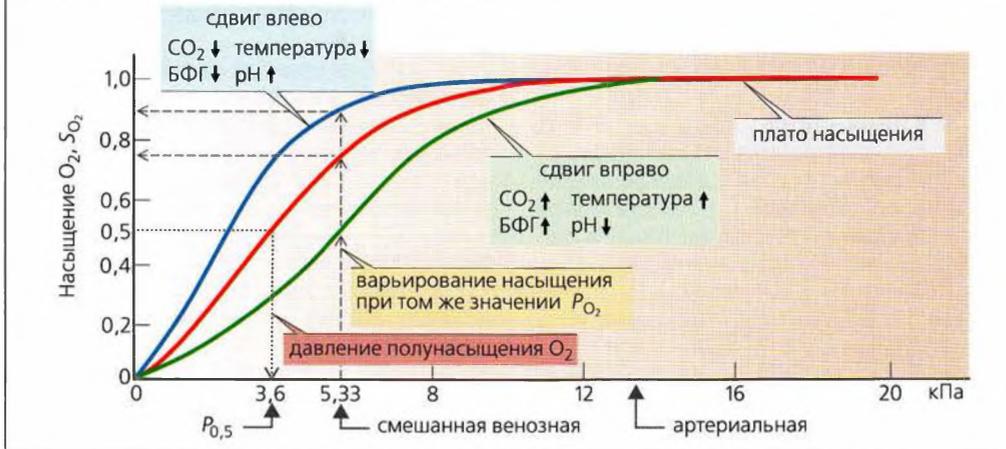
Миоглобин представляет собой Fe(II)-содержащий мышечный белок, который служит для кратковременного запаса O_2 (с. 78). Поскольку это мономер (нет положительной кооперативности), его кривая диссоциации O_2 при низких P_{O_2} гораздо круче, чем аналогичная кривая для Hb (В). Кривая диссоциации O_2 **фетального гемоглобина** ($2\alpha + 2\gamma = \text{HbF}$) также достаточно крутая, и в пупочной вене эмбриона могут быть достигнуты P_{O_2} от 45 до 70%, несмотря на низкое давление P_{O_2} (3–4 кПа или 22–30 мм рт. ст.) в материнской плацентарной крови. Это существенно, поскольку у эмбриона концентрация $[\text{Hb}]_{total} = 180$ г/л. **Кривая диссоциации монооксида углерода (СО)** имеет очень крутой наклон. Таким образом, даже незначительные количества СО во вдыхаемом воздухе вызывают диссоциацию O_2 из Hb. Это может привести к **отравлению СО (В)**. **Метгемоглобин** Met-Hb (обычно 1% от Hb) образуется из гемоглобина при окислении Fe(II) в Fe(III) либо спонтанно, либо под действием эндогенных оксидантов. Met-Hb не может присоединять O_2 (В). **Редуктаза метгемоглобина** восстанавливает Fe(III) из Met-Hb в Fe(II); дефицит этого фермента может вызывать метгемоглобинемию, приводя к неонатальной аноксии.

Анемия, эритроцитоз, ацидоз, высотная гипоксия, отравление угарным газом, метгемоглобин

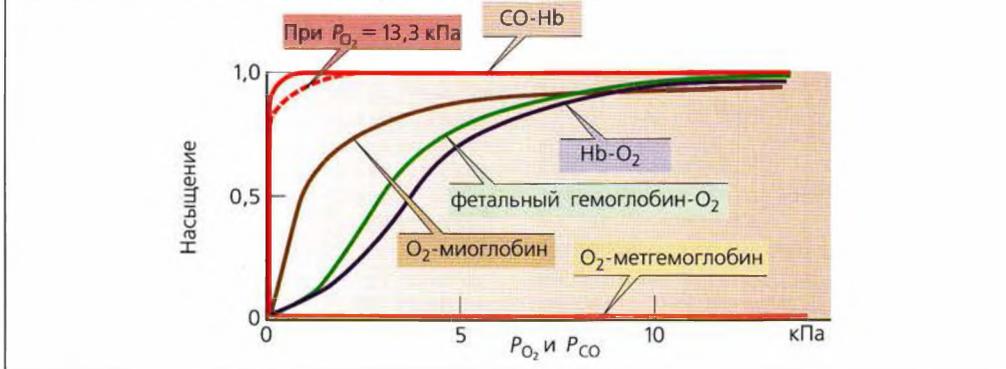
А. Кривая диссоциации O_2 : транспортная емкость по O_2



Б. Кривая «диссоциация O_2 –насыщение O_2 »



В. Кривые диссоциации O_2 и угарного газа (CO)



Тканевое дыхание. Гипоксия

O₂ диффундирует из периферической крови к близлежащим тканям, а CO₂ – в обратном направлении (с. 26 и сл. и 112). Поскольку CO₂ диффундирует гораздо быстрее (с. 126), диффузия O₂ является лимитирующим фактором. Достаточное снабжение O₂ обеспечивается развитой капиллярной сетью с площадью газообмена ~1000 м². Расстояние диффузии (*R*) составляет только 10–25 мкм. Движущая сила диффузии – это разность парциальных давлений кислорода (ΔP_{O_2}) в капиллярной крови и митохондриях, где P_{O_2} не должно падать ниже 0,1 кПа (1 мм рт. ст.). Поскольку P_{O_2} понижается с расстоянием по ходу капилляров, на удаленном (дистальном) конце капилляра (при входе его в венозное русло) доставка O₂ к клеткам (большое *R*) незначительна, что и показано на цилиндрической модели Круга (А1). Такие клетки первые страдают от дефицита кислорода (гипоксии), поэтому иногда этот участок называют «летальной зоной» (А2).

По принципу Фика (с. 112) потребление кислорода в данном органе, \dot{V}_{O_2} (в л/мин), определяется как разность между артериальным запасом ($\dot{Q} \cdot [O_2]_a$) и неиспользованным венозным остаточным объемом O₂/время ($\dot{Q} \cdot [O_2]_v$), где \dot{Q} – скорость кровотока в органе (л/мин), $[O_2]$ – содержание кислорода (л O₂/л крови):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} ([O_2]_a - [O_2]_v) \quad (5.7)$$

Для того чтобы отвечать **повышенным потребностям в O₂**, скорость кровотока \dot{Q} может быть увеличена за счет **вазодилатации** в данном органе и/или путем **увеличения извлечения кислорода в тканях (E_{O_2})**. E_{O_2} – потребление O₂ в органе, т. е. отношение $\dot{Q} ([O_2]_a - [O_2]_v)$, см. уравнение 5.7) к артериальному запасу O₂ ($\dot{Q} \cdot [O_2]_a$). Выражение для \dot{Q} можно упростить,

$$E_{O_2} = ([O_2]_a - [O_2]_v) / [O_2]_a \quad (5.8)$$

E_{O_2} варьирует с типом органа и его функцией в условиях покоя: кожа 0,04 (4%), почки 0,07; мозг, печень и скелетные мышцы в покое ~0,3, миокард 0,6. Во время интенсивной физической нагрузки мышц E_{O_2} может увеличиваться до 0,9. Скелетные мышцы при нагрузке отвечают тем, что их **потребность в кислороде повышается**, т. е. E_{O_2} увеличивается (0,3 \Rightarrow 0,9). Аналогичной способностью обладает и миокард, но в значительно меньшей степени (с. 218) и в случае трех типов гипоксии, описанных ниже (Б1–3), возможна только ограниченная компенсация.

Гипоксия. При аномально сниженном снабжении тканей кислородом возникают различные типы гипоксии.

1. Гипоксическая гипоксия (А2, Б1): недостаточное снабжение крови кислородом, например, из-за понижения атмосферного давления P_{O_2} на большой

высоте над уровнем моря (с. 142), из-за сниженной альвеолярной вентиляции или из-за ослабленного альвеолярного газообмена.

2. Анемическая гипоксия (Б2): сниженная транспортная емкость крови по кислороду (с. 134), например, из-за снижения общего содержания Hb при железодефицитной анемии (с. 96).

3. Застойная, или ишемическая, гипоксия (Б3): недостаточное количество O₂ поступает в ткани из-за снижения скорости кровотока ($\dot{Q} \downarrow$). Причина может быть системной (например, сердечная недостаточность) или локальной (например, закупорка артерии). Для того чтобы поддерживать адекватное снабжение кислородом, уменьшение кровотока должно быть компенсировано увеличением E_{O_2} (уравнение 5.7). Это невозможно в случае гипоксической и анемической гипоксии. Приток и отток субстратов и метаболитов также уменьшает застойную гипоксию. При этом анаэробный гликолиз (с. 78) мало помогает.

4. Гипоксия также может развиваться при увеличении **расстояния диффузии** из-за утолщения тканей без увеличения числа капилляров. Это приводит к недостаточному кровоснабжению клеток, расположенных в цилиндре Круга за радиусом кислородного снабжения (*R*) (А).

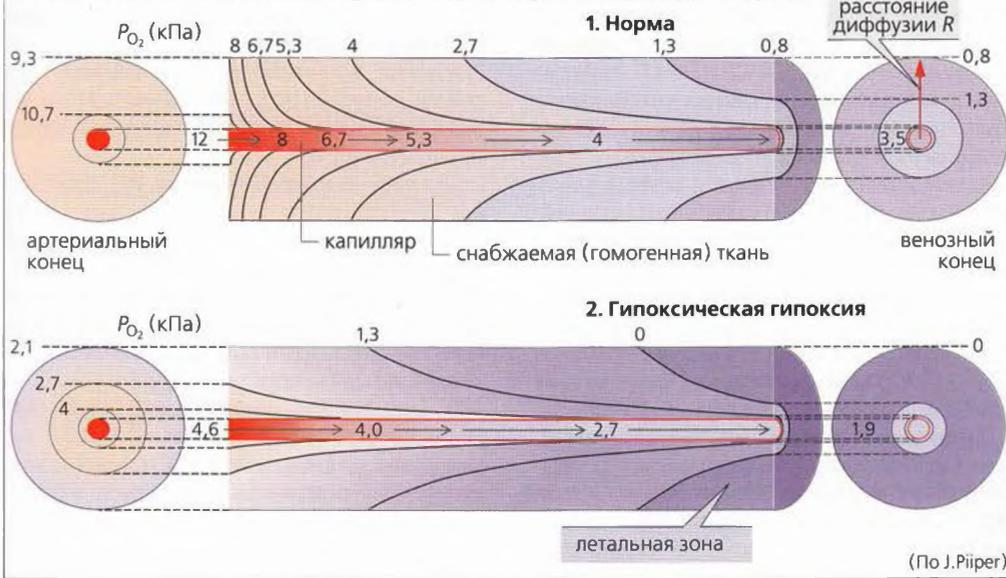
5. Гистотоксическая или цитотоксическая гипоксия происходит из-за уменьшенной утилизации O₂ тканями, несмотря на достаточную доставку O₂ митохондриями, что наблюдается при **отравлении цианидом**. Цианид-ион (CN⁻) нарушает окислительный клеточный метаболизм, блокируя цитохромоксидазу.

Мозг крайне чувствителен к гипоксии, которая может вызывать критические повреждения, поскольку погибшие нервные клетки обычно не восстанавливаются. **Аноксия**, или полное отсутствие кислорода, может развиваться из-за сердечной или дыхательной недостаточности. Таким образом, время жизни мозга является лимитирующим фактором вообще для выживания организма. Потеря сознания случается уже после 15 с аноксии, а если аноксия продолжается более 3 мин, то происходят необратимые повреждения мозга.

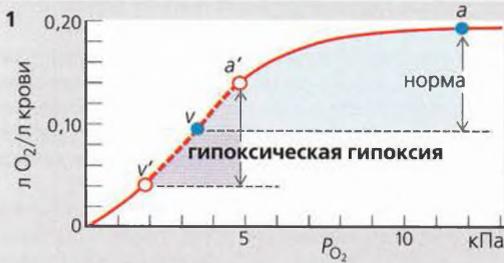
Цианоз – это синюшное окрашивание кожи, губ, ногтей и т. д., из-за избытка в артериальной крови дезоксигемоглобина (> 50 г/л). Цианоз является признаком гипоксии у людей с нормальным или умеренно пониженным уровнем гемоглобина. Когда уровень гемоглобина очень низкий, дефицит кислорода (анемическая гипоксия) может быть опасным для жизни, даже в отсутствие симптомов цианоза. Цианоз может быть, и если нет объективных признаков гипоксии и уровень гемоглобина повышен. ■

Типы гипоксии, анемия, ишемия, цианоз, остановка сердца, остановка дыхания

А. Снабжение тканей кислородом: цилиндрическая модель Крога



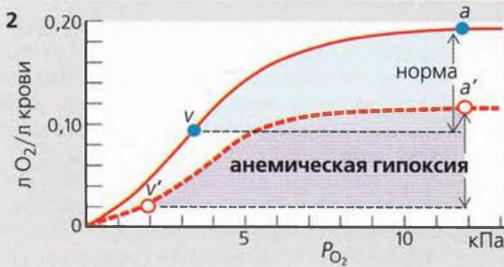
Б. Гипоксия



понижение артериального P_{O_2} и $[O_2]_a$ от a до a'

$[O_2]_v \downarrow$ от v до v'

$([O_2]_a - [O_2]_v)$ не изменяется, но $E_{O_2} \uparrow$



уровень Hb снижается

O_2 емкость \downarrow от a до a'

$[O_2]_v \downarrow$ от v до v'

$([O_2]_a - [O_2]_v)$ не изменяется, но $E_{O_2} \uparrow$



перфузия (\dot{Q}) снижается

O_2 поступает ($= \dot{Q} \cdot [O_2]_a$) \downarrow $E_{O_2} \uparrow$

$[O_2]_v \downarrow$ от v до v'

$([O_2]_a - [O_2]_v) \uparrow$

Контроль и стимуляция дыхания

Дыхательные мышцы (с. 114) иннервируются нервными волокнами, идущими от шейного и грудного отделов спинного мозга (С4–С8 и Т1–Т7). Наиболее важные **контролирующие центры** расположены в *продолговатом мозге и шейном отделе* (С1–С2), где находятся взаимосвязанные *нейроны вдоха и выдоха* разных уровней (**А1**, красный и зеленый цвета). Сеть этих пространственно разделенных групп нейронов образует **генератор ритма (дыхательный центр) (А1)**. Группы нейронов активируются попеременно, что приводит к ритмичному чередованию вдохов и выдохов. Они активируются тонически (независимо от ритма) *ретикулярной формацией*, которая получает сигналы от *дыхательных стимуляторов* на периферии и более высоких центров в мозге.

Дыхательные сенсоры, или рецепторы, вовлечены в дыхательную систему управления по механизму обратной связи (с. 10). *Центральные и периферические хемосенсоры* в продолговатом мозге и в артериальной системе постоянно регистрируют парциальные давления газов в спинномозговой жидкости и в крови соответственно, а *механорецепторы* грудной клетки отвечают на сокращение межреберных мышц, регулируя глубину дыхания (**А2**). *Рецепторы легочного сокращения* в стенках трахеи и бронхов отвечают на значительные изменения легочного объема, таким образом ограничивая глубину дыхания у человека (*рефлекс Геринга–Брейера*). *Мышечные веретена* (с. 326) дыхательных мышц также отвечают на изменения сопротивления дыхательных путей.

Химические стимуляторы дыхания. Степень произвольной вентиляции в основном определяется парциальным давлением O_2 и CO_2 , а также рН крови и спинномозговой жидкости. Хемосенсоры отвечают на любое изменение этих трех переменных. **Периферические хеморецепторы** в аортальном и сонном ганглиях (**А3**) регистрируют изменения P_{O_2} в артериях. Если это давление падает, происходит стимуляция вентиляции посредством блуждающего (X) и языкоглоточного нервов (IX) до тех пор, пока P_{O_2} в артериях не увеличится вновь. Это происходит, например, на большой высоте над уровнем моря (с. 142). Частота сенсорных импульсов резко возрастает, когда P_{O_2} падает ниже 13 кПа или 97 мм рт. ст. (**путь периферической вентиляции**). Эти изменения даже усиливаются, если P_{O_2} и/или концентрация ионов H^+ в крови увеличивается.

Центральные хеморецепторы, расположенные, в частности, в продолговатом мозге, реагируют на увеличение концентрации CO_2 и H^+ (= снижение рН) в спинномозговой жидкости (**А4** и с. 132). Затем вентиляция увеличивается до тех пор, пока P_{CO_2}

и концентрация H^+ в крови и спинномозговой жидкости не снизятся до нормы. Такое, в основном **центральное управление дыханием** очень эффективно в случае резких изменений. Увеличение P_{CO_2} в артериях, например от 5 до 9 кПа, увеличивает общую вентиляцию в 10 раз, как показано на *кривой CO_2 -ответа (А6)*.

При **хроническом увеличении P_{CO_2}** повышенный до этого центральный дыхательный стимул уменьшается (с. 132). Если O_2 , доставляемый путем искусственного дыхания, «обманывает» периферические хеморецепторы, заставляя их «верить», что существует адекватная вентиляция, при этом сохранение периферического дыхательного стимула также оказывается в опасности.

Во время выполнения **физической работы (А5)** общая вентиляция увеличивается за счет (а) коиннервации дыхательных центров (коллатеральными кортикальными эфферентными мотонейронами) и (б) посредством импульсов, проводимых проприоцептивными волокнами от мышц.

Сенсорные рецепторы без обратной связи, а также стимуляторы тоже играют важную роль в модуляции нормального ритма дыхания. Они включают:

- *Рецепторы раздражения* в бронхиальной слизи оболочке, которые быстро отвечают на снижение объема легких с помощью увеличения частоты дыхания (рефлекс дефляции, или рефлекс Геда), а также реагируют на пылинки и раздражающие газы, запуская кашлевой рефлекс.
- *J-рецепторы* свободных С-концов волокон на альвеолярных и бронхиальных стенках; они стимулируются при отеке легких, запуская такие симптомы, как апноэ и снижение кровяного давления.
- *Высшие нервные центры*, такие как кора мозга, лимбическая система, гипоталамус и варолиев мост. Они принимают участие в выражении эмоций, таких как страх, боль, радость; рефлексов, таких как чихание, кашель, зевание и глотание; а также в волевом контроле дыхания при разговоре, пении и т. д.
- *Прессорецепторы* (с. 222), которые отвечают за усиление дыхания при снижении кровяного давления.
- *Холодовые и тепловые рецепторы* кожи и терморегуляторных центров. Повышение (жар) и понижение температуры тела ведет к усилению дыхания.
- *Некоторые гормоны* также помогают регулировать дыхание. Прогестерон, например, усиливает дыхание во второй половине менструального цикла и во время беременности.

Инсульт, снижение активности дыхательного центра, дыхание в условиях высокогорья, отек легких

А. Контроль и стимуляция дыхания

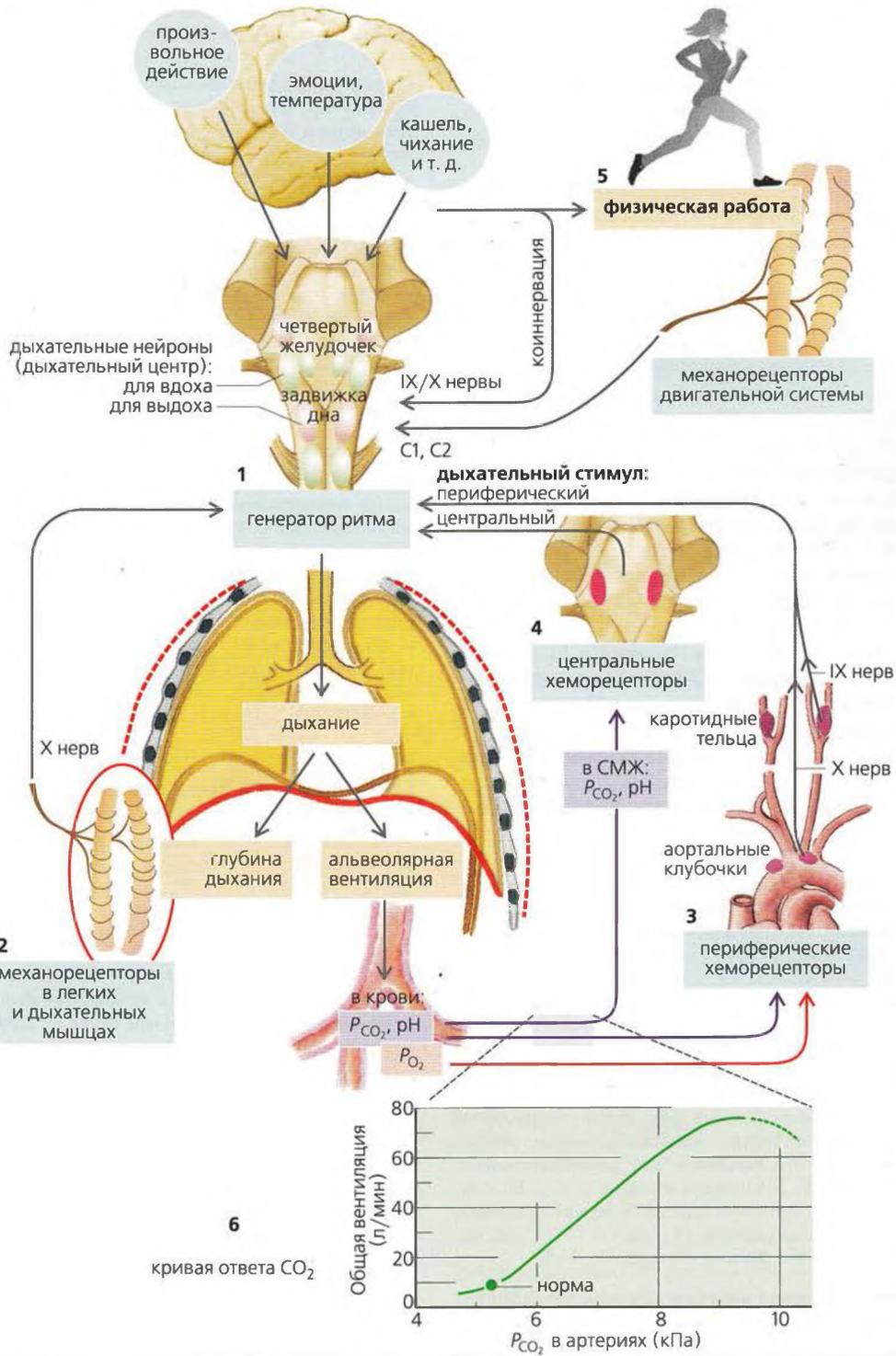


Рисунок 5.14. Контроль и стимуляция дыхания

Дыхание при подводном плавании

Подводное плавание создает проблемы для дыхания из-за недостатка нормального снабжения воздухом и увеличения внешнего давления на тело. Общее давление на тело под водой равно сумме давления воды (98 кПа или 735 мм рт. ст. на каждые 10 м погружения) и атмосферного давления (на поверхности воды).

При подводном плавании можно использовать специальную **трубку (А)**, но это увеличивает мертвый объем легких (с. 120, 126), затрудняя дыхание. Также с каждым вдохом приходится преодолевать дополнительную нагрузку, которую создает давление воды на грудную клетку и брюшную полость.

Глубина, на которой можно использовать трубку, ограничена, поскольку: 1) при использовании слишком узкой и длинной трубки может недопустимо увеличиться мертвый объем или повыситься сопротивление дыхательных путей, и 2) на большой глубине давление воды препятствует вдоху. Максимальное отрицательное (подсасывающее) давление, создаваемое при вдохе, составляет ~11 кПа, что эквивалентно 112 см воды (пиковое давление вдоха, с. 122). Следовательно, при погружении более чем на 112 см дыхание становится невозможным из-за риска гипоксической аноксии (А).

Для дыхания на больших глубинах (до 70 м) необходимо **снаряжение для подводного плавания – «скуба»** (от англ. self-contained underwater breathing apparatus – дыхательный аппарат для подводного плавания). Давление воздуха при вдохе (из герметичного цилиндра) автоматически подгоняется к давлению воды, что позволяет ныряльщику дышать с нормальным усилием.

Однако дополнительное давление воды увеличивает парциальное давление **азота** P_{N_2} (Б), что приводит к высокой концентрации N_2 в крови. Давление на глубине 60 м примерно в 7 раз выше, чем на поверхности воды. Давление снижается, когда ныряльщик возвращается к поверхности, однако дополнительное N_2 выделяется в кровь в виде газовых пузырьков. Следовательно, ныряльщик должен подниматься медленно, с тем чтобы избыток N_2 мог быть выведен из легких. Слишком быстрое возвращение к поверхности приведет к появлению пузырьков N_2 в тканях (что вызывает боль) и в крови, где они могут вызвать затрудненную проходимость и закупорку небольших кровеносных сосудов. Это называется **кессонной** (или **декомпрессионной**) **болезнью (Б)**. При плавании на глубине от 40 до 60 м может наступить состояние эйфории (N_2 -наркоз), называемое также глубинной эйфорией. На глубине от 75 м и более может произойти отравление кислородом (с. 142).

При подводном плавании без специальных приспособлений (при задержке дыхания) P_{CO_2} в крови возрастает, поскольку образующийся CO_2 не выдыха-

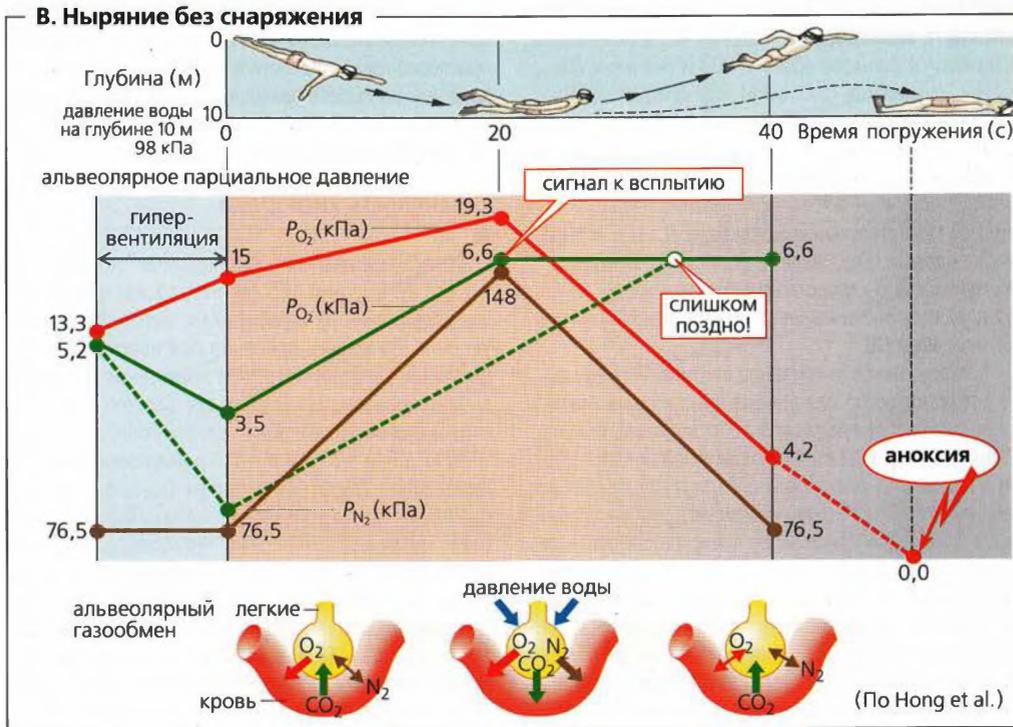
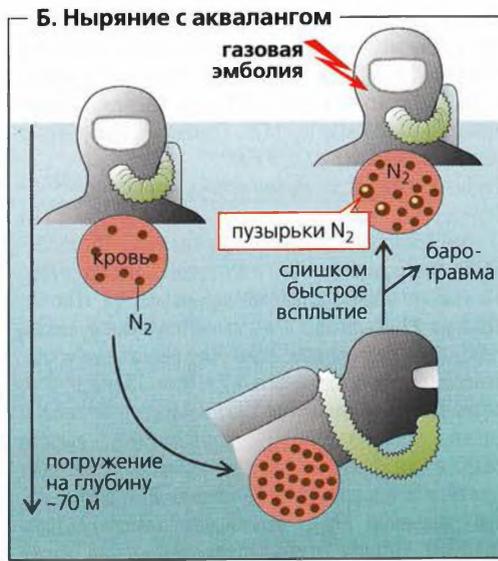
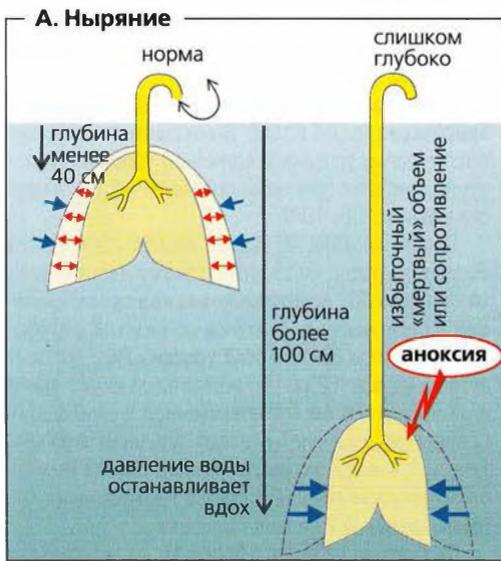
ется. При достижении определенного P_{CO_2} хеморецепторы (с. 138) вызывают ощущение нехватки дыхания, сигнализируя, что пора подниматься на поверхность.

Чтобы отсрочить время поднятия на поверхность, можно понизить P_{CO_2} в крови путем **гипервентиляции перед погружением**. Опытные ныряльщики таким образом готовят себя к тому, чтобы дольше оставаться под водой. Изменение альвеолярного парциального давления с течением времени и направление газообмена во время подводного плавания (глубина 10 м; продолжительность 40 с) показаны на рис. В: гипервентиляция до погружения снижает P_{CO_2} (толстая зеленая линия) и слегка увеличивает P_{O_2} (красная линия) в альвеолах (и в крови). Ныряние на глубину 10 м удваивает давление на грудную клетку и брюшную полость. В результате парциальное давление газов (P_{CO_2} , P_{O_2} , P_{N_2}) в альвеолах резко возрастает. Увеличенные количества CO_2 и O_2 диффундируют из альвеол в кровь. Как только P_{O_2} крови возрастает до определенной величины, организм получает сигнал, что пора подниматься на поверхность. Если ныряльщик всплывает на поверхность в это время, P_{O_2} в альвеолах и крови быстро снижается (потребление O_2 + снижение давления) и альвеолярный обмен O_2 прекращается.

На поверхности воды P_{O_2} достигает уровня, который является приемлемым. Если ныряльщик перед погружением проделает излишнюю гипервентиляцию, сигнал к всплытию может прийти слишком поздно, и P_{O_2} упадет до 0 (**аноксия**) до того, как человек достигнет поверхности воды, что может привести к бессознательному состоянию и утоплению (В, прерывистая линия).

Баротравмы. Увеличенное давление, связанное с подводным плаванием, ведет к компрессии органов, заполненных воздухом, таких как легкие и среднее ухо. Объем газа, заполняющего их, уменьшается до половины от нормы при погружении на глубину 10 м, и до четверти при погружении на 30 м.

Недостающий объем воздуха в легких автоматически компенсируется при использовании скубы, но этого не происходит с воздухом в среднем ухе. Среднее ухо и горло соединены евстахиевой трубой, которая открыта только в определенные моменты времени (например, при глотании) или же не открывается совсем (например, при фарингите). Если потеря объема в ухе во время подводного плавания не компенсируется, увеличивающееся давление воды во внешнем слуховом канале распирает барабанную перепонку, что может вызвать боль и даже разрыв барабанной перепонки. В результате холодная вода может войти в среднее ухо и повредить орган равновесия, что ведет к тошноте, головокружению и дезориентации. Это можно предотвратить, проталкивая воздух из легких в среднее ухо, для чего надо зажать нос и надуться с закрытым ртом.



Воздух в заполненных воздухом органах расширяется, когда ныряльщик поднимается на поверхность. Слишком быстрое всплытие, т. е. без вытеснения воз-

духа с регулярными интервалами, может вести к таким осложнениям, как разрыв легкого и пневмоторакс (с. 116), а также к потенциально фатальной геморрагии и закупорке (эмболии) кровеносных сосудов.

Дыхание в условиях высокогорья

На уровне моря среднее барометрическое давление (P_B) ≈ 101 кПа (760 мм рт. ст.), содержание кислорода $F_{O_2} = 0,209$, а парциальное давление O_2 на вдохе $P_{iO_2} \approx 21$ кПа (с. 112). Однако P_B снижается с увеличением высоты (h , в км):

$$P_B \text{ (на высоте } h) = P_B \text{ (на уровне моря)} \cdot e^{-0,127 \cdot h} \quad [5.9]$$

Это приводит к падению легочного P_{O_2} (**A**, колонка 1), альвеолярного $P_{A_{O_2}}$ и артериального $P_{a_{O_2}}$. $P_{A_{O_2}}$ на уровне моря составляет примерно 13 кПа (**A**, колонка 2). Величина $P_{A_{O_2}}$ является важной мерой снабжения кислородом. Если $P_{A_{O_2}}$ падает ниже критического уровня (примерно 4,7 кПа ≈ 35 мм рт. ст.), развивается гипоксия (с. 136) и нарушение работы мозга. Критическое $P_{A_{O_2}}$ соответствует высоте 4000 м над уровнем моря при нормальной вентиляции (**A**, прерывистая линия в колонке 2). Однако низкое значение $P_{A_{O_2}}$ активирует хеморецепторы (с. 138), которые стимулируют увеличение общей вентиляции (\dot{V}_E); это называется **вентиляцией при дефиците кислорода** (**A**, колонка 4). В результате выдыхаются большие объемы CO_2 и значения $P_{a_{CO_2}}$ и $P_{a_{O_2}}$ снижаются (см. ниже). Как следует из газового уравнения для альвеол

$$P_{A_{O_2}} = P_{iO_2} - \frac{P_{a_{CO_2}}}{RQ}, \quad [5.10]$$

где RQ – дыхательный коэффициент (с. 126 и 236), любое падение $P_{a_{CO_2}}$ ведет к росту $P_{A_{O_2}}$. Вентиляция при дефиците O_2 предотвращает приближение $P_{A_{O_2}}$ к критическому значению вплоть до высоты 7000 м над уровнем моря (**A**).

Максимальное увеличение вентиляции (примерно трехкратное по сравнению с величиной покоя) во время острого дефицита O_2 относительно мало по сравнению с увеличением вентиляции (примерно в 10 раз по сравнению с величиной покоя) во время интенсивной физической нагрузки на уровне моря (с. 80, **B3**), поскольку повышенная вентиляция на большой высоте уменьшает $P_{a_{CO_2}}$ (= **гипервентиляция**, с. 114), что приводит к развитию **дыхательного алкалоза** (с. 150). Центральные хеморецепторы (с. 138) испускают сигналы, ослабляющие дыхательную передачу, таким образом противодействуя сигналам (от O_2 хеморецепторов) к усилению дыхательного стимула. Когда альпинист адаптируется, дыхательный алкалоз компенсируется за счет увеличенной почечной экскреции HCO_3^- (с. 150). Это помогает вернуть рН крови к норме, и усиление дыхания, связанное с дефицитом кислорода, становится основным эффектом. Стимуляция кислородных хеморецепторов в высокогорных условиях ведет также к увеличению сердечного рит-

ма и связанному с этим *увеличению минутного сердечного выброса*, улучшая таким образом снабжение тканей кислородом.

Кроме того, высокогорные условия стимулируют **эритропоэз** (с. 94 и сл.). Длительное воздействие высокогорных условий увеличивает уровень гемокрита, хотя этот процесс и ограничен ростом вязкости крови (с. 98, 194).

Для выживания на высоте свыше 7000 м, где P_{iO_2} почти равно барометрическому давлению P_B (**A**, колонка 3), необходимо **кислородное дыхание** из специальных баллонов со сжатым кислородом. При этом критический уровень $P_{A_{O_2}}$ достигается на уровне 12 км – с нормальной вентиляцией и на уровне 14 км – с повышенной вентиляцией. Современные самолеты летают чуть ниже этой критической высоты, чтобы пассажиры смогли выжить с кислородной маской в случае неожиданного падения давления в салоне самолета.

Выживание на высоте более 14 км невозможно без специальных барокабин или специальных костюмов, наподобие космических скафандров. Без таких приспособлений жидкости в составе тела начали бы закипать на высоте примерно 20 км (**A**), поскольку на этой высоте P_B ниже, чем давление водяного пара при температуре тела (37 °C).

Токсичность кислорода

Если легочное давление P_{iO_2} поднимается выше нормы (> 22 кПа или 165 мм рт. ст.) из-за увеличения содержания O_2 (*кислородная терапия*) или из-за увеличения общего давления при нормальном содержании O_2 (например, при подводном плавании, с. 140), то наступает *гипероксия*. Степень токсичности O_2 зависит от P_{iO_2} (критическое значение ~ 40 кПа или 300 мм рт. ст.) и продолжительности гипероксии. Дисфункция легких (с. 124, *дефицит сурфактанта*) развивается, если $P_{iO_2} \approx 70$ кПа (525 мм рт. ст.) в течение нескольких дней, или 200 кПа (1500 мм рт. ст.) – в течение 3–6 часов. Нарушения работы легких первоначально проявляют себя как *кашель* и *болезненность при дыхании*. При $P_{iO_2} > 220$ кПа (1650 мм рт. ст.; например, при подводном плавании на глубине ~ 100 м с использованием сжатого кислорода) возможна кратковременная или долговременная *потеря сознания*.

Новорожденные могут ослепнуть, если подвергнутся длительному воздействию $P_{iO_2} > 40$ кПа (300 мм рт. ст.) (например, в кувезе новорожденного), поскольку при этом мутнеет стекловидное тело глаза. ■

Острая и хроническая горная болезнь, гипоксия и гипероксия, алкалоз, авиационная и авиакосмическая медицина

А. Дыхание на большой высоте над уровнем моря (без предварительной акклиматизации)

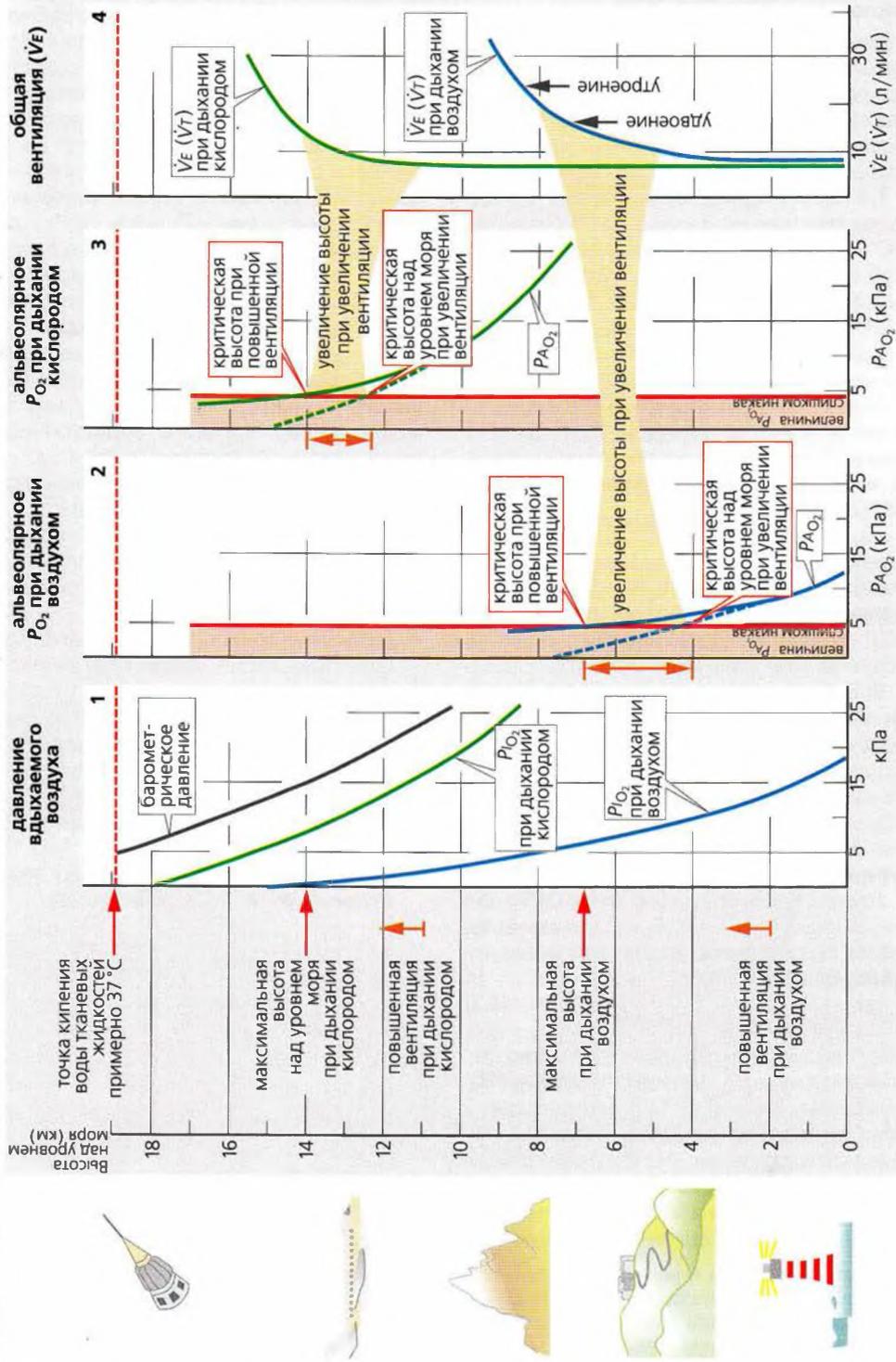


Рисунок 5.16. Дыхание в условиях высокогорья

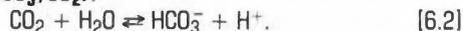
pH, pH-буферы.**Кислотно-основный баланс**

Значение pH (*водородный показатель*) служит для оценки активности (эффе́ктивной концентрации) ионов водорода H^+ в растворе (активность $H^+ = f_H \cdot [H^+]$, квадратные скобки означают концентрацию; с. 390).

$$pH = -\lg (f_H \cdot [H^+]). \quad [6.1]$$

У здоровых людей **pH крови** в среднем составляет **7,4** (область нормальных значений см. с. 148), что соответствует активности ионов H^+ примерно в 40 нмоль/л. Поддержание в организме постоянного pH жизненно важно. Большие отклонения от нормы могут оказывать нежелательное влияние на метаболизм, проницаемость мембраны, распределение электролитов. Значения pH крови ниже 7,0 и выше 7,8 являются летальными.

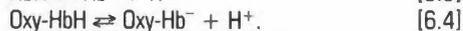
За поддержание постоянного pH в организме отвечают различные **pH-буферы** (с. 391). Одним из важных буферов крови и других жидкостей организма является **бикарбонатная буферная система (HCO_3^-/CO_2)**:



Значение pK_a (с. 384 и сл.) определяет соотношение между концентрациями буферного основания и буферной кислоты (в уравнении [6.2] $[HCO_3^-]$ и $[CO_2]$ соответственно) при заданном значении pH (уравнение Хендерсона–Хассельбаха; **A**).

Основная **функция бикарбонатной буферной системы** крови – нейтрализация ионов H^+ . Эта буферная система играет особо важную роль, поскольку концентрации обоих буферных компонентов можно регулировать независимо друг от друга: $[CO_2]$ – путем дыхания, $[HCO_3^-]$ – в печени и в почках (**A**, см. с. 182). Таким образом, это **открытая буферная система** (с. 146).

Гемоглобин красных кровяных клеток (320 г Hb/л эритроцитарной массы, с. 95В) – вторая важная **буферная система крови**, которая также называется **небикарбонатной**.



Анион оксигемоглобина ($Oxy-Hb^-$) способен присоединить меньше ионов H^+ , чем дезоксигенированный Hb^- (более слабая кислота) (с. 130). Таким образом, в легких при окислении гемоглобина до оксигемоглобина высвобождаются ионы H^+ . Равновесие реакции [6.2] сдвигается влево, что способствует высвобождению CO_2 из бикарбоната (с. 130). При этом, в свою очередь, увеличивается удаление CO_2 легкими.

Другие небикарбонатные буферы крови включают *белки плазмы* и неорганический *фосфат* ($H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$), а также органические фосфаты (в красных кровяных клетках). Внутриклеточные органические и неорганические вещества в различных тканях также функционируют как буферы.

Буферная система характеризуется **буферной емкостью** (моль \cdot л $^{-1}$ \cdot $[\Delta pH]^{-1}$); это количество ионов H^+ или OH^- , которое надо добавить в расчете на единицу объема, чтобы изменить pH раствора на одну единицу. Буферную емкость можно найти из кривой титрования (с. 392Б). Буферная емкость зависит: (а) от концентрации буфера и (б) от pH. Чем дальше pH раствора от pK_a буферной кислоты, тем меньше буферная емкость (с. 392). Буферная емкость крови составляет ~ 75 ммоль \cdot л $^{-1}$ \cdot $[\Delta pH]^{-1}$ при pH 7,4 и постоянном P_{CO_2} . Поскольку буферная емкость зависит от P_{CO_2} , для оценки буферной емкости крови в клинической медицине обычно используется **концентрация буферных оснований** крови (норма ~ 48 экв/л) (с. 148, 152). Концентрация буферных оснований – это сумма концентраций всех компонентов буфера, которые связывают ионы водорода, т. е. HCO_3^- , Hb^- , $Oxy-Hb^-$, дифосфоглицерат-анионы, анионные белки плазмы, HPO_4^{2-} и т. д.

Изменения pH крови обусловлены главным образом следующими факторами (**A** и с. 148 и сл.).

- **Поступление ионов H^+** : из пищи (например, из уксуса) или как продуктов метаболизма; они могут также удаляться из крови (например, почками; с. 182 и сл.).
- **Поступление ионов OH^-** : из пищи, содержащей соли слабых кислот, особенно при вегетарианской диете.
- **Изменение концентрации CO_2** : из-за нарушений метаболизма или выведения CO_2 через легкие. Уменьшение $[CO_2]$ ведет к увеличению pH (**A**: $[CO_2]$ находится в знаменателе).
- **HCO_3^-** : может удаляться прямо из крови через почки или кишечник (при диарее) (с. 148, 182). Увеличение или уменьшение $[HCO_3^-]$ ведет к изменению pH (**A**: $[HCO_3^-]$ в числителе).

А. Факторы, вызывающие изменение рН (водородного показателя) крови

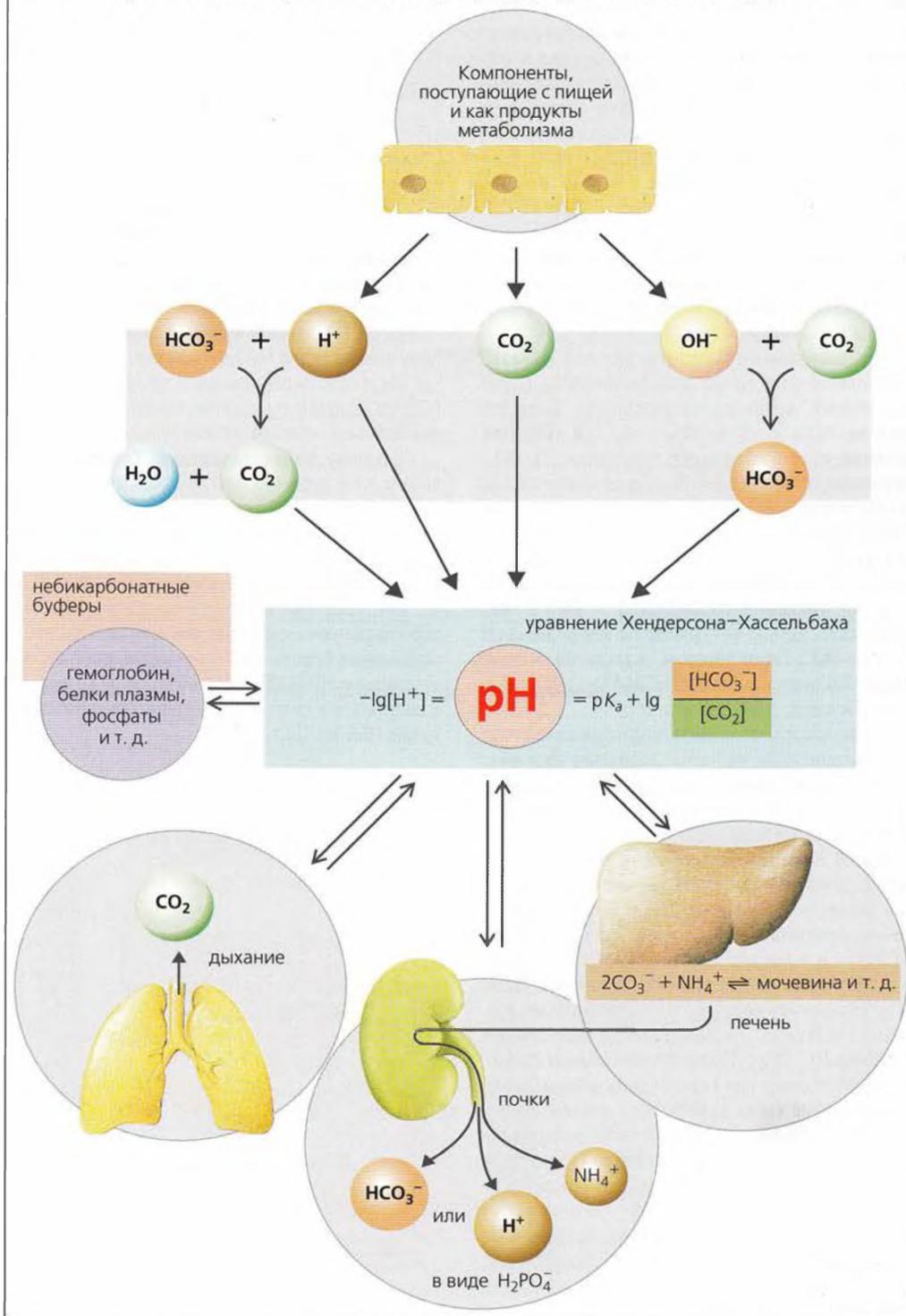


Рисунок 6.1. рН, рН-буферы. Кислотно-основный баланс

Буферная система бикарбонат – диоксид углерода

pH в любом буферном растворе определяется *соотношением* концентраций компонентов буфера и pK_a (с. 390). Согласно уравнению Хендерсона–Хассельбаха, pH раствора бикарбонатного буфера определяется отношением концентраций бикарбоната и растворенного углекислого газа ($[HCO_3^-]/[CO_2]$) (**A1**). Если $[HCO_3^-] = 24$ ммоль/л, а $[CO_2] = 1,2$ ммоль/л, то $[HCO_3^-]/[CO_2] = 24/1,2 = 20$. $\lg 20 = 1,3$, а $pK_a = 6,1$. Подставив эти значения в уравнение (**A2**), получим $pH = 7,4$. Если $[HCO_3^-]$ уменьшится до 10, а $[CO_2]$ до 0,5 ммоль/л, то отношение концентраций $[HCO_3^-]/[CO_2]$ не изменится, и pH останется постоянным.

При добавлении к буферному раствору ионы H^+ соединяются с буферным основанием (HCO_3^- в данном случае), что приводит к образованию буферной кислоты ($HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$). **В закрытой системе**, из которой не может быть удален CO_2 (**A3**), количество образовавшейся буферной кислоты (CO_2) эквивалентно количеству буферного основания (HCO_3^-). Обращение направления реакции происходит при добавлении гидроксид-ионов: $CO_2 + OH^- \rightarrow HCO_3^-$. После **добавления** 2 ммоль/л ионов H^+ исходное отношение $[HCO_3^-]/[CO_2] = 24/1,2$ (**A2**) меняется на 22/3,2, что приводит к уменьшению pH до 6,93 (**A3**). Таким образом, *в закрытой системе* при pH 7,4 буферная емкость HCO_3^-/CO_2 , $pK_a = 6,1$, очень низкая (с. 144, 392 и сл.).

Если, однако, дополнительно образовавшийся CO_2 выводится из системы (**открытая система**; **A4**), при **добавлении** H^+ (2 ммоль/л) изменится только $[HCO_3^-]$, а отношение $[HCO_3^-]/[CO_2]$ (24/1,2) и pH (7,36) при этом лишь немного отличается от закрытой системы. В организме бикарбонатный буфер действует как открытая система, в которой парциальное давление (P_{CO_2}) и, следовательно, концентрация углекислого газа в плазме ($[CO_2] = \alpha \cdot P_{CO_2}$; с. 132) регулируется при дыхании (**B**). Через легкие обычно удаляется столько CO_2 , сколько его образуется в результате метаболизма (15 000–20 000 ммоль/сут), а альвеолярное давление P_{CO_2} (P_{aCO_2}) остается постоянным (с. 126 и сл.). Поскольку при каждом дыхательном цикле P_{CO_2} в плазме крови приводится к альвеолярному P_{CO_2} , артериальное P_{CO_2} (P_{aCO_2}) также остается постоянным. Увеличение концентрации H^+ на периферии ведет к увеличению P_{CO_2} венозной крови ($HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$) (**B1**). Легкие удаляют дополнительный CO_2 так быстро, что артериальное давление P_{CO_2} остается практически неизменным, несмотря на поступление дополнительного количества ионов H^+ (открытая система).

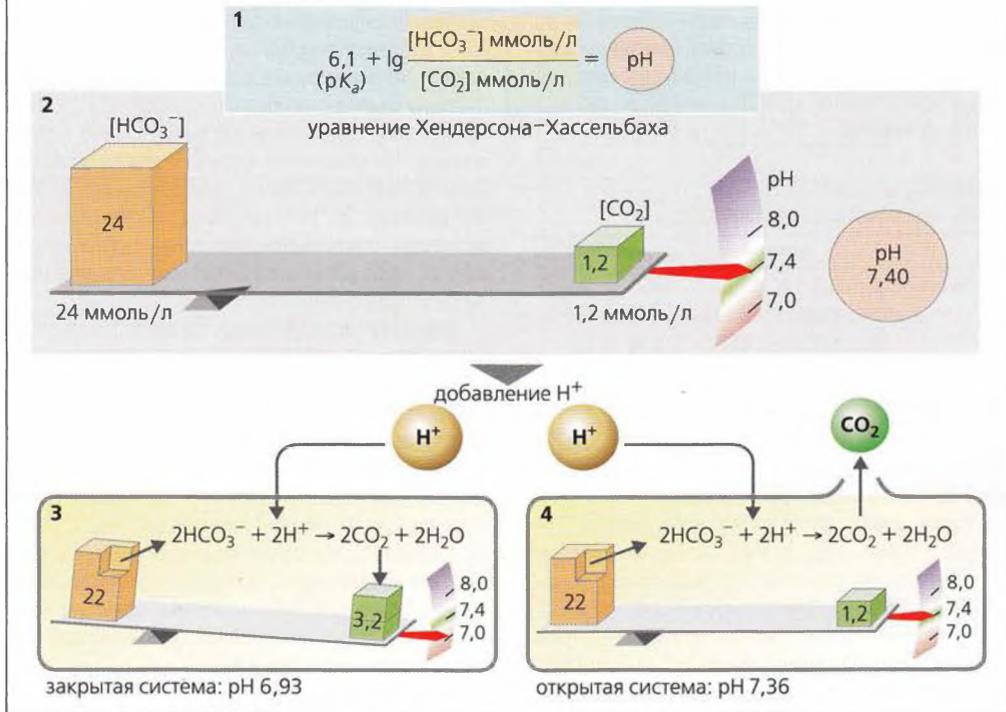
Следующий пример демонстрирует, что **повышенное выведение CO_2 через легкие** дает небольшой эффект. Двукратное увеличение количества ионов H^+ , образующихся в организме за день (обычно 60 ммоль/сут), приведет к дополнительному образованию 60 ммоль CO_2 (без учета небикарбонатных буферов). Это соответствует только 0,3% от нормального ежедневного удаления CO_2 .

Повышенный приток ионов OH^- на периферию имеет примерно такой же эффект. Поскольку $CO_2 + OH^- \rightarrow HCO_3^-$, концентрация бикарбоната $[HCO_3^-]$ возрастает, P_{CO_2} в венозной крови становится меньше нормы. Так как скорость удаления CO_2 также снижена, артериальное давление P_{CO_2} (в приведенном примере) не меняется (**B2**).

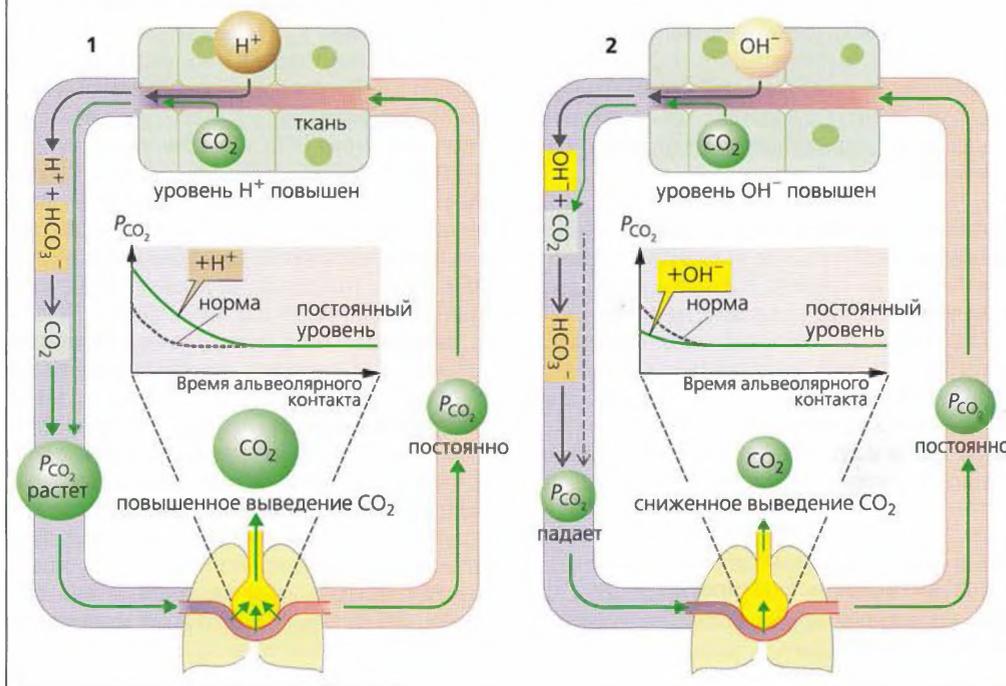
При pH 7,4 открытая буферная система HCO_3^-/CO_2 обеспечивает около $2/3$ буферной емкости крови, когда P_{CO_2} остается постоянным – на уровне 5,33 кПа (с. 144). Остальную буферную емкость создают внутриклеточные небикарбонатные буферы.

Поскольку **небикарбонатные буферы** (НББ) действуют в *закрытых системах*, общая концентрация их компонентов ([основание] + [кислота]) остается постоянной даже после нейтрализации, однако в ответ на изменения концентрации гемоглобина она изменяется (гемоглобин – главный компонент НББ) (с. 144, 152). При нереспираторных (метаболических) кислотно-основных нарушениях (с. 148) небикарбонатные буферы дополняют карбонатную буферную систему HCO_3^-/CO_2 , а если патология не связана с дыхательной системой, то эффективно работают только НББ (с. 150).

А. Бикарбонатный буфер в закрытой и открытой системах



Б. Бикарбонатный буфер в крови (открытая система)



Ацидоз и алкалоз

Основная цель кислотно-основной регуляции – поддержание в норме pH крови и, таким образом, всего организма. Референтные (в норме) показатели кислотно-основного гомеостаза в плазме (артериализованной капиллярной крови) указаны в таблице (см. также табл. на с. 130 – P_{CO_2} и $[HCO_3^-]$).

Таблица

Референтные (в норме) кислотно-основные показатели плазмы крови		
	женщины	мужчины
$[H^+]$ (нмоль/л)	39,8 ± 1,4	40,7 ± 1,4
pH	7,40 ± 0,015	7,39 ± 0,015
P_{CO_2} (кПа)	5,07 ± 0,3	5,47 ± 0,3
(мм рт. ст.)	38,9 ± 2,3	41,0 ± 2,3
$[HCO_3^-]$ (ммоль/л)	24,0 ± 2,5	24,0 ± 2,5

Кислотно-основной гомеостаз осуществляет сохранение баланса в нескольких процессах:

1. (Приток извне или образование ионов H^+) – (приток или образование ионов HCO_3^-) = (выведение ионов H^+) – (выведение ионов HCO_3^-) ≈ 60 ммоль/сут (зависит от диеты).
2. (Образование ионов CO_2) = (выведение CO_2) = 15 000–20 000 ммоль/сут.

Основными факторами, влияющими на первое равновесие, являются образование ионов H^+ (HCl , H_2SO_4 , молочная кислота, H_3PO_4 и т. д.) и их адекватное выведение почками (с. 182 и сл.). Вегетарианская диета может привести к значительному притоку ионов HCO_3^- (метаболизм: $CO_2 + OH^- \rightarrow HCO_3^-$; с. 144). Чтобы компенсировать дополнительный приток извне, HCO_3^- выводится с мочой (следовательно, моча у вегетарианцев имеет тенденцию к защелачиванию).

Нарушения кислотно-основного баланса. *Алкалоз* наступает в том случае, если pH крови увеличивается выше нормы (см. таблицу), а *ацидоз* – при падении pH крови ниже наименьшего допустимого значения. *Респираторные (дыхательные)* кислотно-основные патологии наступают из-за первичных изменений P_{CO_2} (с. 150), тогда как *нереспираторные (метаболические)* – из-за изменений $[HCO_3^-]$. Кислотно-основные патологии могут быть частично или почти полностью компенсированы. ■

Нереспираторные (метаболические) кислотно-основные патологии

Нереспираторный ацидоз в основном вызывается: (1) *почечной недостаточностью* или дефектом секреции H^+ в почечных канальцах, что приводит

к нарушению нормального выведения ионов H^+ (*почечный ацидоз*); (2) *гиперкалиемией* (с. 188); (3) увеличенным образованием β -гидроксимасляной и ацетоуксусной кислот (*сахарный диабет, голодание*); (4) повышенным анаэробным превращением глюкозы в молочную кислоту (лактат + H^+), т. е. *интенсивной физической нагрузкой* (с. 80) или гипоксией; (5) усиленным метаболическим образованием HCl и H_2SO_4 в случае потребления пищи, *богатой белками*; (6) *потерей HCO_3^-* за счет почечной экскреции (проксимальный почечно-канальцевый ацидоз, использование ингибиторов карбоангидразы) или при *диарее*.

Нейтрализация (A1) избытка ионов H^+ происходит на первых стадиях нереспираторного ацидоза (потеря одного аниона HCO_3^- приводит к прибавлению одного иона H^+). Две трети буферной емкости обеспечивается за счет HCO_3^- , остальное ($1/3$) – за счет небикарбонатной буферной системы (HBB^-), причем CO_2 , образующийся из HCO_3^- , удаляется из организма через легкие (открытая система, с. 146). Понижаются стандартный бикарбонат ($[HCO_3^-]_{St}$), фактическая концентрация $[HCO_3^-]_{Act}$ и концентрация буферных оснований (БО), возникает «дефицит оснований», т. е. отрицательный избыток оснований (BE, *от англ. base excess*) (с. 152).

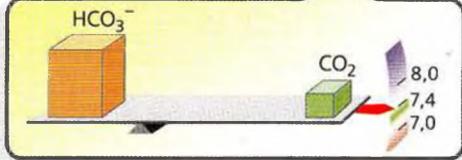
Дыхательная компенсация нереспираторного ацидоза (A2) происходит на второй стадии. Общая вентиляция в ответ на уменьшение pH (через центральные хемосенсоры) снижает альвеолярное и артериальное давление P_{CO_2} (*гипервентиляция; A2a*). Это не только помогает вернуть отношение $[HCO_3^-]/[CO_2]$ к норме (20:1), но и превращает HBB^- обратно в HBB^- (через увеличение pH) (A2б). Дальнейший процесс также требует HCO_3^- и, следовательно, дальнейшего компенсационного удаления CO_2 через легкие (A2в). Если причина ацидоза сохраняется, то дыхательная компенсация в итоге становится недостаточной и происходит увеличение почечной экскреции ионов H^+ (с. 182 и сл.), при условии ацидоза почечного происхождения (см. выше, причина 1).

Нереспираторный (метаболический) алкалоз вызывается: (1) введением оснований (например, при инфузии HCO_3^-); (2) увеличением распада *органических анионов* (например, лактат-, α -кетоглутарат²⁻); (3) потерей ионов H^+ из-за рвоты (с. 246) или гипокалиемии; (4) уменьшением объема жидкости. **Нейтрализация** при метаболическом алкалозе аналогична таковой при нереспираторном ацидозе (увеличение $[HCO_3^-]_{St}$, положительный избыток оснований; BE – международный показатель; *от англ. base excess*). Однако емкость **дыхательной компенсации** посредством гиповентиляции ограничена из-за возникающего дефицита O_2 . ■

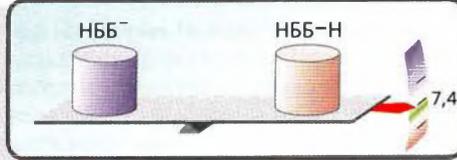
Почечная недостаточность, гиперкалиемия, несхарный диабет, лактацидоз, диарея

А. Метаболический ацидоз

бикарбонатный буфер

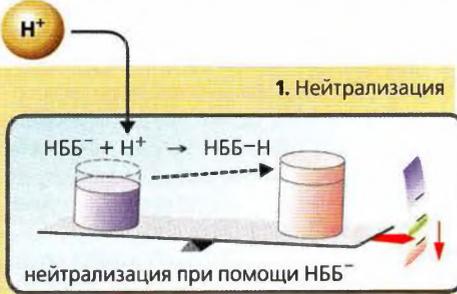
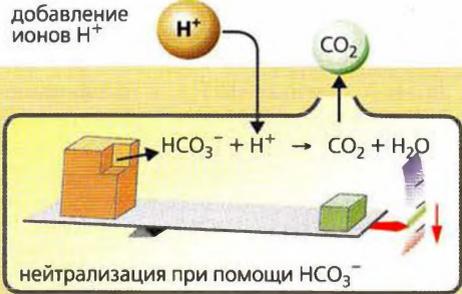


небикарбонатный буфер



норма: pH 7,4

добавление ионов H^+



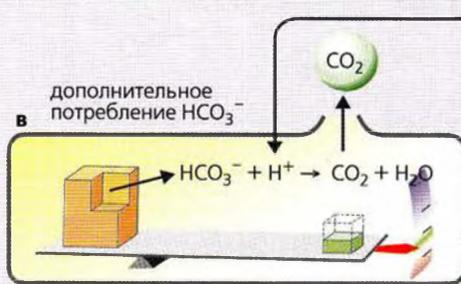
нереспираторный (метаболический) ацидоз: pH ↓

стимуляция хеморецепторов

общая вентиляция возрастает



2. Дыхательная компенсация



Но: $[HCO_3^-]_{Act}$ и P_{CO_2} снижается

повышенное выведение почками ионов H^+ и NH_4^+

пополнение запасов HCO_3^-

Рисунок 6.3. Ацидоз и алкалоз I

Респираторные (дыхательные) кислотно-основные патологии

Респираторный (дыхательный) алкалоз (Б) происходит в том случае, когда легкие удаляют больше CO_2 , чем образуется при метаболизме — гипервентиляция, что приводит к снижению P_{CO_2} в плазме крови (гипокапния). И соответственно респираторный ацидоз происходит в том случае (Б), если удаляется меньше CO_2 , чем образуется, — гиповентиляция, что приводит к увеличению P_{CO_2} в плазме (гиперкапния). Бикарбонатные и небикарбонатные (HBB^-) буферные основания вместе компенсируют увеличение pH при метаболическом (нереспираторном) ацидозе (с. 148), однако при респираторном алкалозе эти две буферные системы ведут себя различно (Б1). Система $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ в данном случае неэффективна, поскольку изменение P_{CO_2} — причина, а не результат дыхательного алкалоза.

Респираторный (дыхательный) ацидоз может происходить при повреждении легочной ткани (например, при туберкулезе), при ухудшении альвеолярного газообмена (например, при отеке легких), при параличе дыхательных мышц (например, при полиомиелите), дыхательной недостаточности (например, при передозировке наркотиков), при недостаточной подвижности грудной клетки (например, в результате сильного искривления позвоночника), а также при других патологиях. В результате происходит увеличение концентрации CO_2 в плазме ($[\text{CO}_2] = \alpha \cdot P_{\text{CO}_2}$) и увеличение продукции HCO_3^- и H^+ (Б1, слева). Ионы H^+ связываются основаниями некарбонатных буферов ($\text{HBB}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HBB}-\text{H}$; Б1, справа), в то время как фактическая концентрация $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$ увеличивается. В отличие от нереспираторного ацидоза при респираторном ацидозе $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$ не изменяется (по крайней мере, в начале, так как этот показатель определен для нормы P_{CO_2} ; с. 152) и [Б0] сохраняется неизменной, потому что *снижение $[\text{HBB}^-]$ эквивалентно увеличению $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$* . Поскольку относительное увеличение $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$ гораздо ниже, чем рост $[\text{CO}_2]$, отношение $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ и pH ниже, чем в норме (ацидоз).

Если повышенное давление P_{CO_2} поддерживается, происходит **почечная компенсация (Б2)** дыхательных нарушений. После латентного периода в 1–2 дня почки также начинают выводить избыточное количество ионов H^+ в составе титруемых кислот (с. 182 и сл.) и NH_4^+ . Каждый выведенный ион NH_4^+ приводит к связыванию одного иона HCO_3^- в печени, а каждый выведенный ион H^+ приводит к высвобождению канальцевыми клетками одного иона HCO_3^- в кровь (с. 182 и сл.). Этот процесс продолжается до тех пор, пока pH не достигнет нормы,

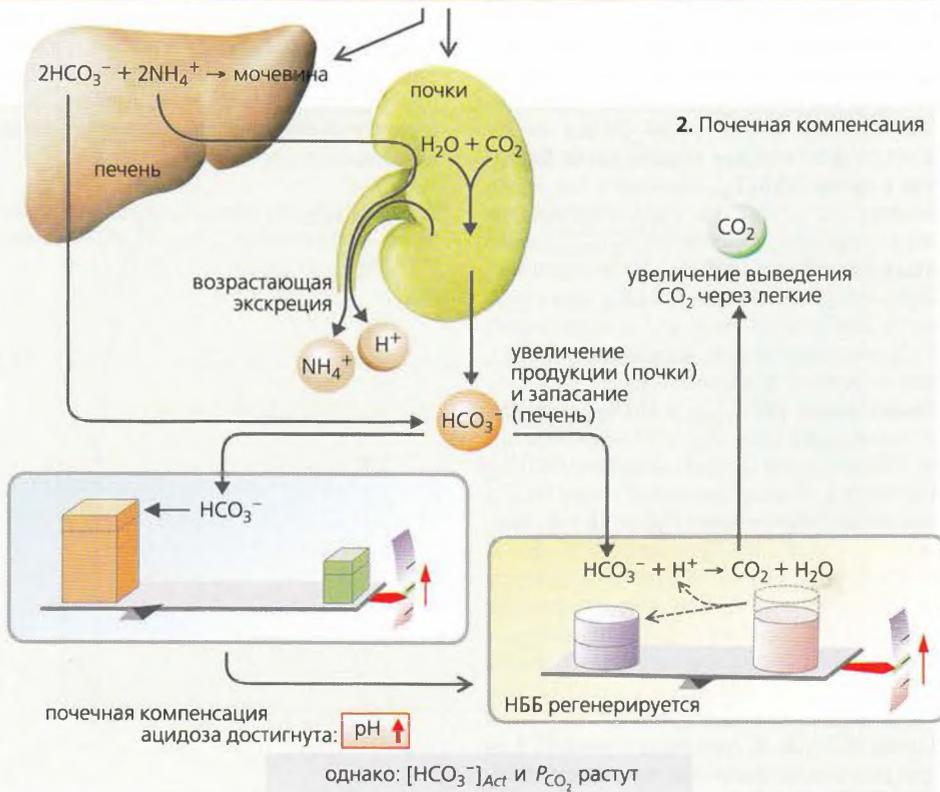
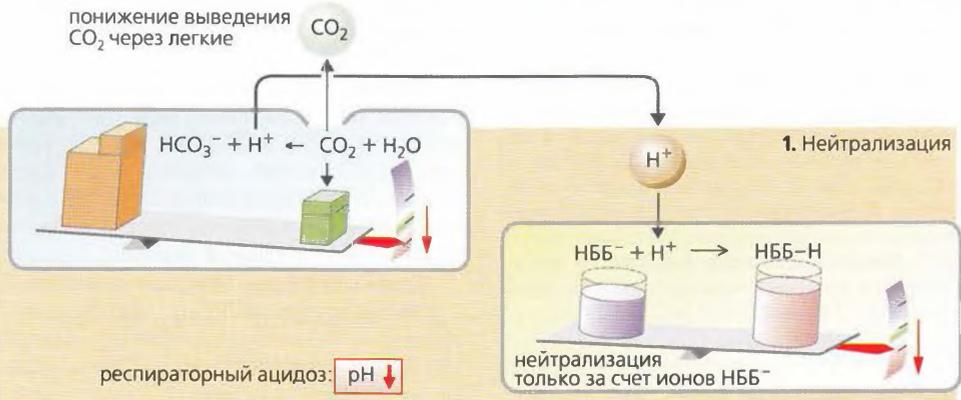
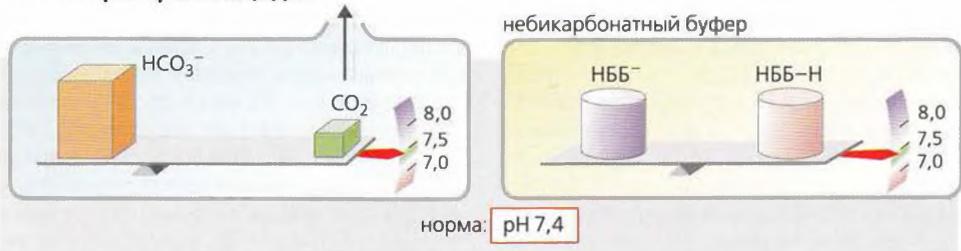
несмотря на увеличение P_{CO_2} . Часть ионов HCO_3^- используется для связывания H^+ , высвобождаемых в реакции $\text{HBB}-\text{H} \rightarrow \text{HBB}^- + \text{H}^+$ (Б2, справа). По причине сравнительно длительного латентного периода почечной компенсации уменьшение pH более выражено при остром дыхательном ацидозе, чем при хроническом. При хронической форме ацидоза $[\text{HCO}_3^-]$ может возрастать примерно на 1 ммоль на каждые 1,34 кПа (10 мм рт. ст.) увеличения P_{CO_2} .

Респираторный (дыхательный) алкалоз обычно *вызывается* гипервентиляцией из-за тревоги (беспокойства) или в условиях высокогорья (дефицит кислородной вентиляции; с. 142), что приводит к уменьшению P_{CO_2} в плазме крови. Это ведет к небольшому снижению $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$, поскольку некоторые ионы HCO_3^- превращаются в CO_2 ($\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$); необходимые для этой реакции ионы HCO_3^- нейтрализуются ионами H^+ из HBB (**нейтрализация**: $\text{HBB}-\text{H} \rightarrow \text{HBB}^- + \text{H}^+$). Это также является причиной для дополнительного снижения $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$ при дыхательной компенсации нереспираторного ацидоза (с. 149А, внизу, с. 152). Для адекватной нормализации pH (компенсации) требуется дальнейшее снижение $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$. Это достигается при уменьшении выведения ионов H^+ почечными канальцами. В результате почки выводят повышенное количество ионов HCO_3^- (почечная компенсация).

При остром респираторном ацидозе или алкалозе CO_2 диффундирует из крови в спинномозговую жидкость (СМЖ) быстрее, чем HCO_3^- и H^+ . Низкая концентрация HBB при этом вызывает довольно сильные флуктуации значений pH спинномозговой жидкости (с. 132), обеспечивая адекватную стимуляцию центральных хемосенсоров (с. 138). ■

Пневмония, отек легких, асфиксия, синдром острой дыхательной недостаточности, дыхание в условиях высокогорья

Б. Респираторный ацидоз



Оценка кислотно-основного статуса

По уравнению Хендерсона–Хассельбаха для бикарбонатной буферной системы ($\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$)

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \lg(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2). \quad [6.5]$$

Поскольку $[\text{CO}_2] = \alpha \cdot P_{\text{CO}_2}$ (с. 132), уравнение [6.5] содержит две константы ($\text{p}K_a$ и α) и три переменные (pH , $[\text{HCO}_3^-]$ и P_{CO_2}). При 37°C плазмы крови $\text{p}K_a = 6,1$ и $\alpha = 0,225 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{кПа}^{-1}$ (с. 132). Когда одна из переменных не изменяется (например, $[\text{HCO}_3^-]$), две другие (например, P_{CO_2} и pH) взаимозависимы. На графике это прямая, если по оси X отложить pH , а по оси Y — $\lg P_{\text{CO}_2}$ (**A–B** и с. 394).

Если в **бикарбонатном буфере** (в отсутствие других буферов) изменяется P_{CO_2} , то pH меняется, но $[\text{HCO}_3^-]$ остается постоянной (**A**, жирная линия). Можно также нанести на график линии для различных концентраций HCO_3^- , все они параллельны друг другу (**A**, **B**, оранжевые прерывистые линии). На рис. **A–B** использованы шкалы, при которых линии концентраций бикарбоната пересекают оси координат под углом в 45° . **Номограмма Сиггарда–Андерсена (B)** использует не линии, а точки пересечения линий $[\text{HCO}_3^-]$ с линией P_{CO_2} в норме ($5,33 \text{ кПа} = 40 \text{ мм рт. ст.}$).

Кровь содержит не только буфер $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, но также **небикарбонатный буфер, НББ** (с. 144). Благодаря этому изменения P_{CO_2} не затрагивают pH в той степени, как в растворе, содержащем только бикарбонатный буфер (с. 150). Следовательно, в номограмме $P_{\text{CO}_2}/\text{pH}$ наклон круче, чем 45° (**B**, зеленая и красная линии). Отсюда при изменении pH **фактическая концентрация бикарбоната в крови $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$** меняется в том же направлении, что и P_{CO_2} (с. 150). Поэтому при анализе крови определяют и $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$, и **стандартный бикарбонат $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$** . По определению, $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$ представляет собой $[\text{HCO}_3^-]$ при P_{CO_2} в норме ($5,33 \text{ кПа} = 40 \text{ мм рт. ст.}$). Следовательно, $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$ позволяет оценить концентрацию $[\text{HCO}_3^-]$, которая не зависит от изменения P_{CO_2} .

Концентрации $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$ и $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$ находят путем измерения в крови P_{CO_2} и pH на анализаторе газов. На **номограмме Сиггарда–Андерсена $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$** определяется в точках пересечения линии $[\text{HCO}_3^-]$ (**B**, оранжевые линии) и линии $P_{\text{CO}_2}/\text{pH}$ (**B** и **B**, зеленая и красная линии) при P_{CO_2} в норме $5,33$ (**B** и **B**, точки D и d). $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$ определяют из пересечения линии $[\text{HCO}_3^-]$ с линией $P_{\text{CO}_2}/\text{pH}$ на уровне **фактически измеряемого давления P_{CO_2}** . Поскольку P_{CO_2} в норме и измеряемая величина коррелируют, обычно $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}} \approx [\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$. Если P_{CO_2} отклоняется от нормы (**B**, **B**, точка c), то $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$ соответствует точке e на линии HCO_3^- (**B**, **B**, прерывистая линия 45°), на которой расположена фактически измеряемое давление P_{CO_2} (**B**, **B**, точка c).

Диагностика нарушений кислотно-основного баланса

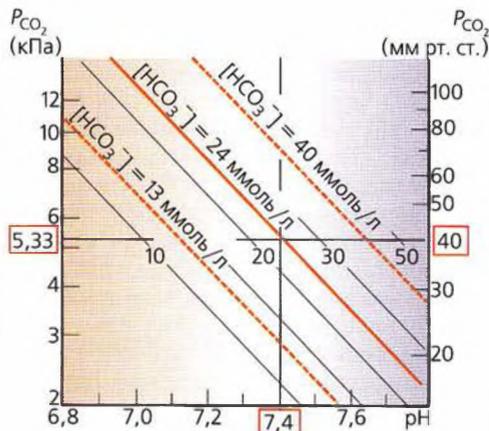
Измерения P_{CO_2} и pH крови. При использовании метода калибровки (*метода Аструпа*) снимаются три показания pH : (1) в образце цельной крови; (2) в равновесном образце с высоким P_{CO_2} (например, $10 \text{ кПа} = 75 \text{ мм рт. ст.}$; **B**: точки A и a), (3) в равновесном образце с низким P_{CO_2} ($2,7 \text{ кПа} = 20 \text{ мм рт. ст.}$; **B**: точки B и b). P_{CO_2} в исходном образце крови затем можно определить из линий A–B и a–b, используя значение pH , полученное в измерении 1. В норме (**B**, прописные буквы, зеленый цвет) $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}} = [\text{HCO}_3^-]_{\text{St}} = 24 \text{ ммоль/л}$ (**B**, точки E и D).

На примере 2 (**B**, строчные буквы, красный цвет) показаны кислотно-основные нарушения: pH слишком низкий (7,2) и $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$ (**B**, точка d) уменьшилась до 13 ммоль/л (метаболический ацидоз). Произошла частичная компенсация (с. 148) с уменьшением P_{CO_2} до 4 кПа , что привело к снижению $[\text{HCO}_3^-]_{\text{Act}}$ до 11 ммоль/л (**B**, точка e).

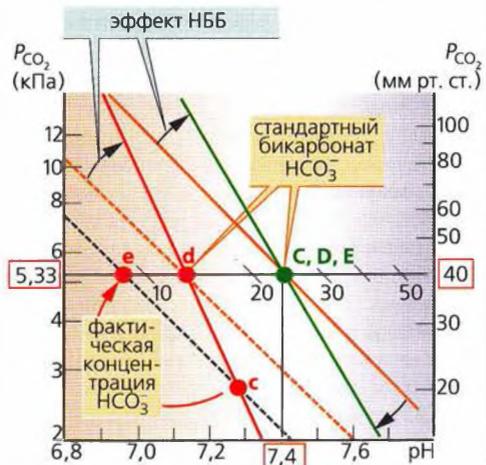
Общее содержание буферных оснований (БО) и избыток оснований (BE) (с. 148) также можно определить из номограммы Сиггарда–Андерсена (**B**). Избыток оснований (точки F и f) равен разности между измеренной суммарной концентрацией буферных оснований (точки G и g) и нормой буферных оснований (точка G). Точка G зависит от концентрации гемоглобина в крови (**B**, (Hb)/БО). Подобно $[\text{HCO}_3^-]_{\text{St}}$, отклонение БО от нормы ($0 \pm 2,5 \text{ мэкв/л}$) применяется при диагностике первичных нереспираторных кислотно-основных патологий.

Зависимость $P_{\text{CO}_2}/\text{pH}$ образца крови (**B**) может быть определена, если известны: (1) P_{CO_2} , (2) pH , (3) концентрация гемоглобина.

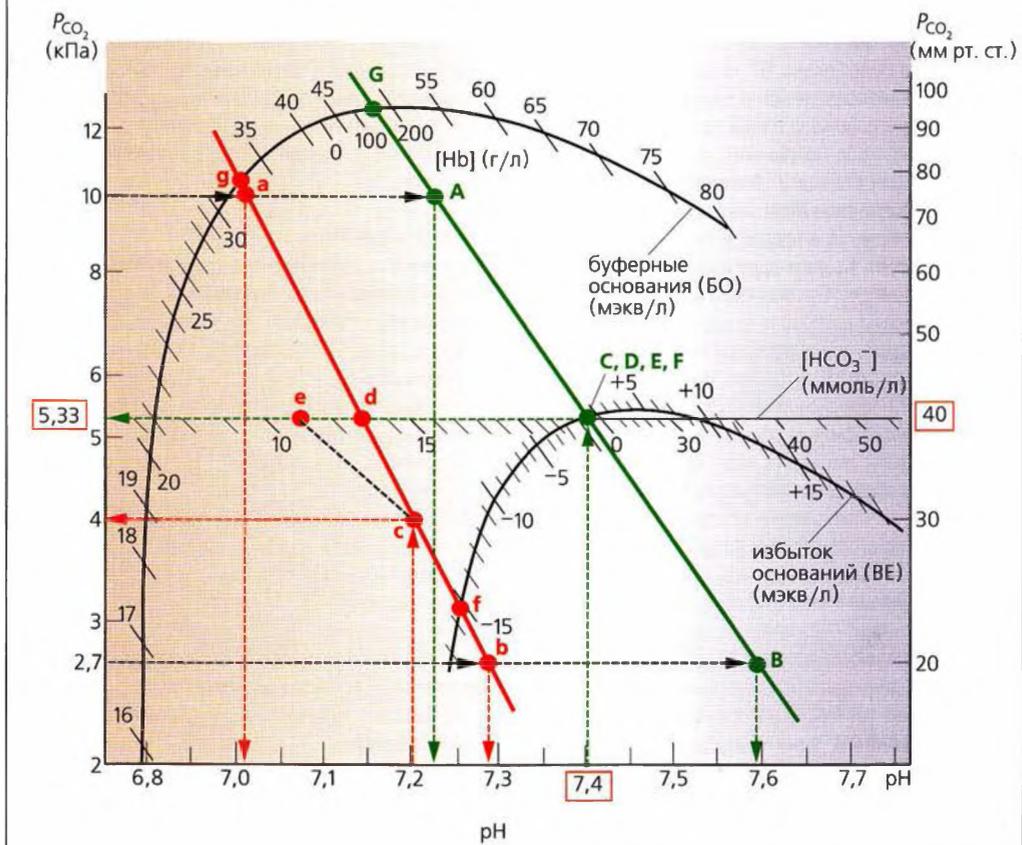
А. Номограмма P_{CO_2}/pH (без НББ)



Б. Номограмма P_{CO_2}/pH (с НББ)



В. Номограмма Сиггарда-Андерсена



Строение и работа почек

В почках протекают три процесса: (1) большие количества воды и растворенных в ней веществ **фильтруются** из крови — образуется *первичная моча*; (2) первичная моча входит в почечные канальцы, где большая ее часть **реабсорбируется**, т. е. выходит из канальцев и поступает обратно в кровь; (3) некоторые вещества (например, токсины) не реабсорбируются, а активно **секретируются** в просвет канальцев. Нереабсорбированный остаточный фильтрат **выводится (экскретируется)** вместе с растворенными в нем веществами в виде *вторичной мочи*.

Функции. Почки (1) регулируют выведение из организма воды и солей с целью поддержания постоянного объема *внеклеточной жидкости* и *осмоляльности*; (2) помогают поддерживать *кислотно-основной гомеостаз*; (3) удаляют *конечные продукты метаболизма* и чужеродные вещества; (4) предотвращают выведение полезных веществ (например, глюкозы) путем реабсорбции; (5) продуцируют *гормоны* (например, эритропоэтин) и активаторы гормонов (ренин); (6) выполняют *метаболические функции* (катаболизм белков и пептидов, глюконеогенез и т. д.).

Строение нефрона

Каждая почка имеет около 10^6 нефронов, каждый состоит из мальпигиева тельца и канальца. **Мальпигиево тельце** расположено в коре почек (**A**) и состоит из пучка капилляров (**клубочка**), окруженного капсулой с двойными стенками (**боуменовой капсулой, капсулой Боумена–Шумлянского**). *Первичная моча* аккумулируется в просвете между двумя стенками капсулы (**B**). Кровь входит в клубочек через приносящую артериолу (*приносящий сосуд*) и выходит через выносящую артериолу (*выносящий сосуд*), которая распадается на капиллярную сеть (с. 156). **Клубочковый фильтр (B)** отделяет кровеносную систему от просвета боуменовой капсулы.

Клубочковый фильтр состоит из фенестрированного (окончатого, дырчатого или перфорированного) эндотелия клубочковых капилляров (размер поры 50–100 нм), за ним следует второй слой базальной мембраны и со стороны мочи висцеральная мембрана боуменовой капсулы. Последняя мембрана образована *подоцитами* с многочисленными пальцеобразными отростками (*ножками*). Щели между ними покрыты *щелевой мембраной*, поры которой имеют около 5 нм в диаметре. Они образованы белком *нефрином*, который заякорен на цитоскелете подоцитов.

- **Проксимальный каналец (A)**, темно-зеленый цвет) — самый длинный отдел нефрона (примерно 10 мм). Его скрученный начальный сегмент (*проксимальный извитой каналец, ПИК; A3*) переходит в прямой отдел (*собирательной трубочки; A4*).

- **Петля Генле** состоит из *толстого сегмента нисходящего колена*, который тянется в мозговое вещество почки (**A4** = ППК, *проксимальный прямой каналец*), *тонкого сегмента нисходящего колена (A5)*, *тонкого сегмента восходящего колена* (только в юкстамедуллярных нефронах, имеющих длинную петлю) и *толстого сегмента восходящего колена, СВК (A6)*. Петля Генле имеет **плотное пятно** (с. 192) — группу специализированных клеток, которые близко контактируют с клубочком соответствующего нефрона. Только около 20% всех петель Генле (глубоких юкстамедуллярных нефронов) имеют достаточную длину для того, чтобы проникнуть в мозговое вещество. Кортикальные нефроны имеют более короткие петли (**A** и с. 156).

- **Дистальный каналец (A)**, серо-зеленый цвет) имеет прямой начальный отдел (= СВК петли Генле, **A6**), который сливается с извитым канальцем (*дистальный извитой каналец, ДИК, A7*).

ДИК переходит в соединительный каналец (**A8**). Большинство из них ведет в **собирательную трубочку, СТ (A9)**, которая тянется сквозь кору почки (корковая собирательная трубочка) и мозговое вещество (мозговая собирательная трубочка). У *почечных сосочков* собирательная трубочка открывается в *почечную лоханку*. Отсюда моча, проталкиваемая перистальтическими сокращениями, по *мочеточнику* поступает в *мочевой пузырь* и далее в *мочеиспускательный канал (уретру)*, по которому и выводится из организма.

Мочеиспускание

Опорожнение мочевого пузыря регулируется рефлекторно. Наполнение пузыря активирует гладкую мускулатуру стенки мочевого пузыря посредством сократительных рецепторов и парасимпатических нейронов (S_2 – S_4 , с. 84 и сл.). При малом объеме наполнения стенки расслабляются посредством симпатических нейронов (L_1 – L_2), контролируемых супраспинальными центрами (варолиев мост). При увеличении объема наполнения ($> 0,3$ л) достигается пороговое давление (около 1 кПа), запускающее *мочеиспускательный рефлекс* по принципу положительной обратной связи. Мышцы стенки пузыря сокращаются, что ведет к увеличению давления, дальнейшему увеличению сокращения и т. д. до тех пор, пока не открываются *внутренние* (гладкомышечные) и *внешние сфинктеры* (поперечно-полосатые мышцы); в результате происходит мочеиспускание.

А. Анатомия почек (схема)

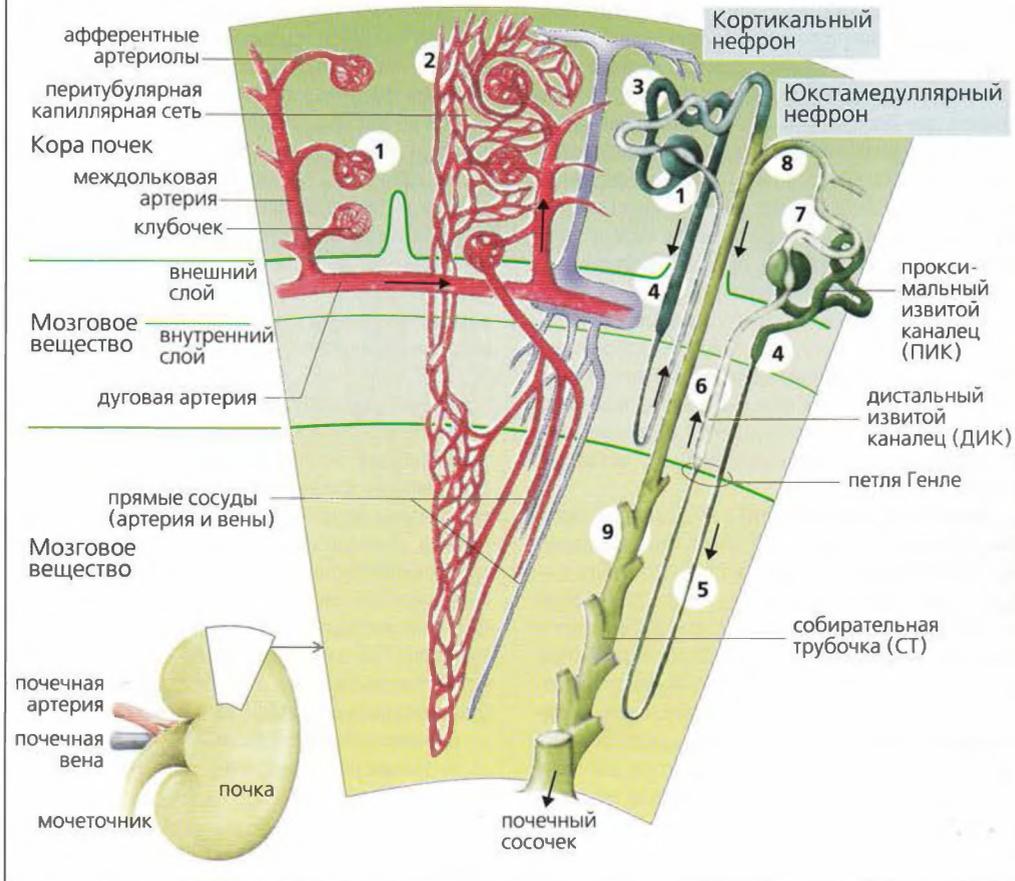
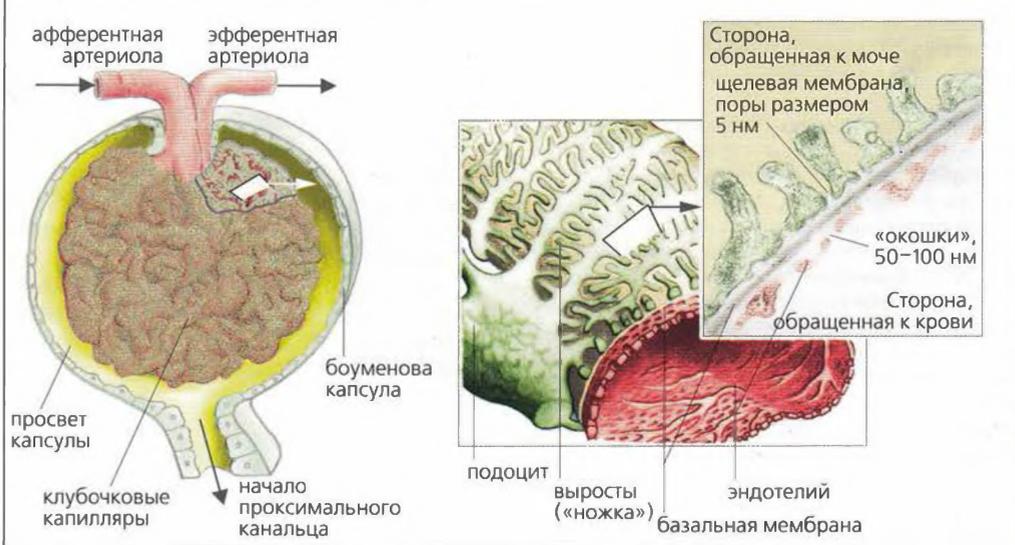


Рисунок 7.1. Строение и работа почек

Б. Клубочек и боуменова капсула



Почечная циркуляция

Дуговые артерии (А1) проходят между корой и мозговым веществом почек. По направлению к коре они разветвляются на *междольковые артерии (А2)*, от которых отходят *приносящие артериолы* (или *приносящие сосуды*) (**А3**). Кровоснабжение почек уникально и устроено по принципу *двух последовательных капиллярных сетей*, которые соединены друг с другом *выводящими артериолами* (*выносящими сосудами*) (**А, Б**). Давление в первой сети **клубочковых капилляров** (с. 154) относительно высокое (**Б** и с. 158) и регулируется путем изменения просвета междольковой артерии, приносящих и/или выносящих сосудов (**А3, 4**). Вторая сеть **перитубулярных капилляров (А)** обвивает кортикальные каналцы. Эта сеть снабжает кровью клетки каналцев, но также выполняет обмен веществ с просветом каналцев (реабсорбция, секреция; с. 160 и сл.).

Почечный кровоток (ПКТ) относительно быстрый (высокий), примерно 1,2 л/мин, что эквивалентно 20–25% минутного сердечного выброса. Это требует поддержания высокого уровня (скорости) клубочковой фильтрации (СКФ; с. 158) и ведет к очень низкой артериально-венозной разнице O_2 (примерно 15 мг/л крови). *В коре почек O_2 потребляется* (примерно 18 л/мин) для окислительного **метаболизма** жирных кислот и других веществ. Большая часть продуцируемого АТФ используется для обеспечения активного транспорта. В мозговом веществе почек метаболизм в основном анаэробный (с. 78).

Около 90% почечного кровотока идет в кору почек. В расчете на грамм ткани примерно 5, 1,75 и 0,5 мл/мин крови проходит через кору, внешний и внутренний слои мозгового вещества соответственно. Даже самый обедненный кровью внутренний слой мозгового вещества (всего 0,5 мл/мин) получает крови больше, чем большинство других органов (с. 221А).

Почки содержат **два типа нефронов**, которые различаются свойствами второй капиллярной сети (**А**).

- **Нефроны коры** оснащены перитубулярными капиллярами и имеют короткие петли Генле.

- **Юкстамедуллярные нефроны** расположены на границе коры и мозгового вещества. Их выносящие артериолы дают начало сравнительно длинным (≤ 40 мм) прямым артериолам, которые проходят через мозговое вещество. **Прямые артериолы** снабжают мозговое вещество почек и могут сопровождать длинные петли Генле юкстамедуллярных нефронов до самых вершин почечных сосочков (с. 154). Их волособразная форма важна для концентрирования мочи (с. 170 и сл.).

Любые изменения распределения крови в этих двух типах нефронов воздействуют на выведение NaCl. Антидиуретический гормон (АДГ) увеличивает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) юкстамедуллярных нефронов.

Благодаря **саморегуляции почечного кровотока** колебания кровяного давления в интервале 80–180 мм рт. ст. вызывают лишь небольшие изменения *почечного плазматок* (ППТ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (даже в деиннервированной почке) (**В**). Сопротивление в *междольковых артериях* и *приносящих артериолах*, расположенных выше клубочков коры, автоматически выравнивается, когда меняется среднее кровяное давление (**Б, В**). Однако, если кровяное давление падает ниже 80 мм рт. ст., почечная циркуляция и фильтрация уменьшаются (**В**). ПКТ и СКФ могут регулироваться независимо друг от друга путем изменения сопротивления приносящих и выносящих артериол (с. 158).

Неинвазивным методом можно **определить ПКТ** в том случае, если известен **почечный плазматок (ППТ)** (обычно около **0,6 л/мин**). ПКТ измеряют по равновесному количеству (согласно принципу Фика) внутривенно введенного контрастного вещества (например, *п-аминогиппурата, ПАГ*), которое должно почти полностью выводиться с мочой за время одного почечного цикла (ПАГ фильтруется и очень эффективно выводится, с. 162 и сл.). Выводимое количество ПАГ можно найти как разность между скоростью притока ПАГ в почки по артерии и скоростью венозного оттока ПАГ из почек:

$$\begin{aligned} \text{Количество вещества/время} &= \\ &= (\text{объем раствора/время}) \cdot \text{концентрация} \quad [7.1] \\ (\text{ППТ} \cdot P_{\text{ПАГ}}) - (\text{ППТ} \cdot P_{\text{VПАГ}}) &= \dot{V}_U \cdot U_{\text{ПАГ}} \quad [7.2] \end{aligned}$$

$$\text{или} \quad \text{ППТ} = \dot{V}_U \cdot U_{\text{ПАГ}} / (P_{\text{ПАГ}} - P_{\text{VПАГ}}), \quad [7.3]$$

где $P_{\text{ПАГ}}$ – концентрация ПАГ в артериальной крови, $P_{\text{VПАГ}}$ – концентрация ПАГ в венозной крови, $U_{\text{ПАГ}}$ – концентрация ПАГ в моче, \dot{V}_U – скорость продукции мочи (в единицу времени); $P_{\text{VПАГ}}$ составляет только 10% $P_{\text{ПАГ}}$ и в норме ее не измеряют напрямую, а оценивают как **0,9 клиренса ПАГ** ($= \dot{V}_U \cdot U_{\text{ПАГ}} / 0,9 \cdot P_{\text{ПАГ}}$; с. 158). Таким образом,

$$\text{ППТ} = \dot{V}_U \cdot U_{\text{ПАГ}} / 0,9 \cdot P_{\text{ПАГ}} \quad [7.4]$$

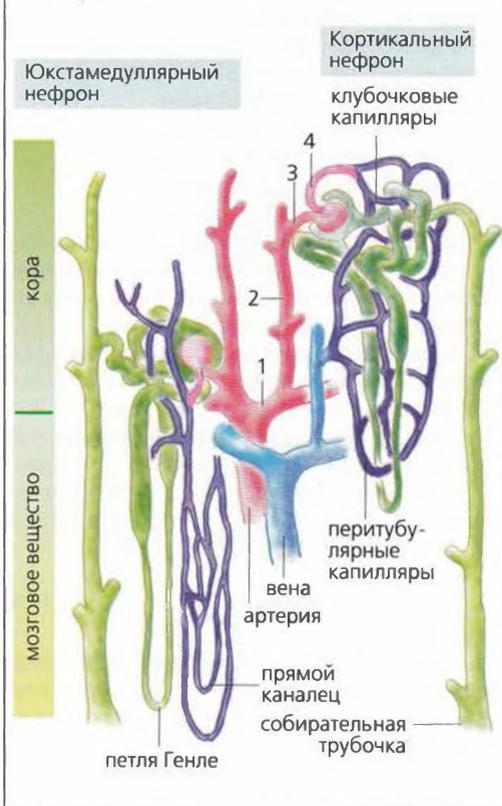
Эта формула верна только в том случае, если значение $P_{\text{VПАГ}}$ не очень высокое. Иначе секреция ПАГ выходит на насыщение, и клиренс ПАГ гораздо меньше, чем ППТ (с. 167А).

Почечный кровоток (ПКТ) получаем, вводя известное значение гематокрита (Hct) (с. 94) в следующее уравнение:

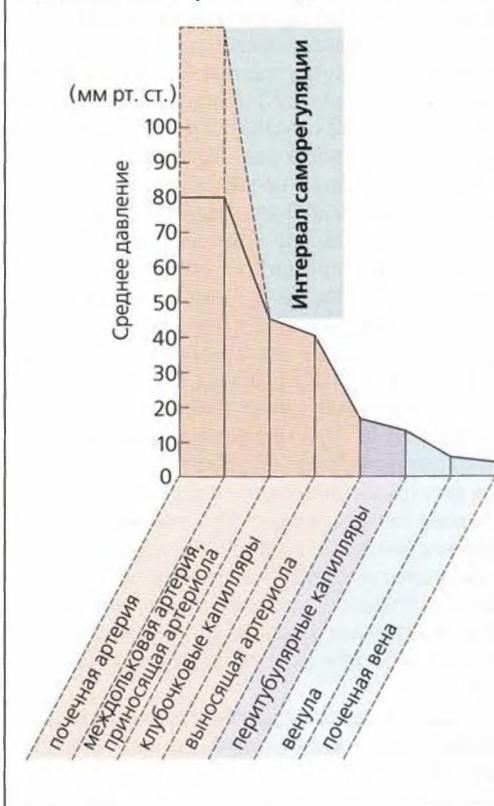
$$\text{ПКТ} = \text{ППТ} / (1 - \text{Hct}). \quad [7.5]$$

Диагностика почечной недостаточности, ишемия почечных сосудов как причина гипертензии, шоковая почка

А. Кровоток в почках



Б. Почечное кровяное давление



В. Саморегуляция почечного кровотока (ПКТ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

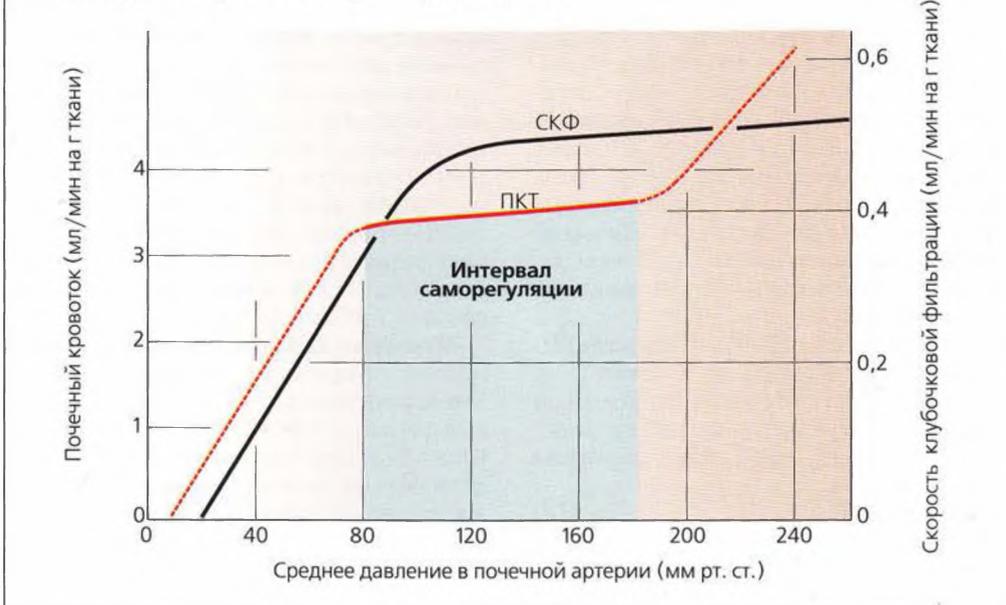


Рисунок 7.2. Почечная циркуляция

Клубочковая фильтрация и клиренс

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – общий объем жидкости, фильтруемый клубочками обеих почек за единицу времени. Обычно он составляет **120 мл/мин** на 1,73 м² поверхности тела, что эквивалентно 180 л/сутки. Соответственно объем внеклеточной жидкости всего тела (примерно 17 л) проходит через почечные канальцы около 10 раз в сутки. Около 99% СКФ возвращается во внеклеточное пространство за счет канальцевой реабсорбции. В среднем на *экскрецию H₂O*, таким образом, приходится около 1% от СКФ, а абсолютная экскреция H₂O (**выход мочи/время** = \dot{V}_U) составляет около 1–2 л в сутки. (Фильтрация растворенных веществ рассмотрена на с. 160.)

СКФ составляет около 20% почечного плазмотока, ППТ (с. 156). **Фильтрационная фракция (ФФ)** определяется как отношение СКФ/ППТ. Фракция фильтрации увеличивается под действием *атриопептина*, пептидного гормона, усиливающего сопротивление выносящих артериол (*Re*) и одновременно снижающего сопротивление приносящих артериол (*Ra*). Это повышает давление эффективной фильтрации в клубочковых капиллярах, при этом существенно не меняя общего сопротивления почечной циркуляции.

Эффективное фильтрационное давление (P_{eff}) – это движущая сила фильтрации. P_{eff} равно разности давлений в клубочковых капиллярах ($P_{cap} \approx 48$ мм рт. ст.), в просвете боуеновой капсулы ($P_{bow} \approx 13$ мм рт. ст.) и онкотического давления капиллярной крови (π_{cap} от 25 до 35 мм рт. ст.):

$$P_{eff} = P_{cap} - P_{bow} - \pi_{cap} \quad [7.6]$$

На артериальном конце капилляров $P_{eff} = 48 - 13 - 25 = 10$ мм рт. ст. По причине большой фильтрационной фракции концентрация белков в плазме и, следовательно, величина π_{cap} в клубочковых капиллярах увеличивается (с. 390), а P_{eff} снижается. (Среднее эффективное фильтрационное давление \bar{P}_{eff} использовано в уравнении [7.7].) Таким образом, фильтрация прекращается (у дистального конца капилляров), когда π_{cap} увеличивается примерно до 35 мм рт. ст., снижая до нуля давление P_{eff} (наступает *фильтрационное равновесие*).

СКФ является функцией \bar{P}_{eff} (среднее для всех клубочков), площади фильтрации *A* (зависит от количества интактных клубочков) и *гидравлической проводимости k* клубочкового фильтра для воды*. Иногда используют *коэффициент фильтрации* $K_f = A \cdot k$:

$$СКФ = \bar{P}_{eff} \cdot K_f \quad [7.7]$$

* *k* – это объем воды, фильтруемой через единицу площади в единицу времени при единичной разности давлений.

Диагностика почечной недостаточности

Для измерения СКФ в кровь вводят **индикаторное вещество** и определяют его содержание в плазме. Индикаторное вещество должно удовлетворять следующим требованиям:

- свободно фильтроваться почками;
- количество этого вещества не меняется из-за ресорбции или секреции в канальцах;
- не метаболизироваться в почках;
- не влиять на функцию почек.

Этим требованиям удовлетворяет **инулин**, вводимый внутривенно. Используют также **эндогенный креатинин**, в норме присутствующий в крови, хотя для этого индикатора существуют ограничения.

Количество индикатора, фильтрующегося в единицу времени (**A**), определяется как произведение его концентрации в плазме (P_{in} , в г/л или моль/л) на СКФ, в л/мин. За данное время в моче появляется такое же количество индикатора (условия 2 и 3, см. выше), которое находят как произведение $V \cdot U$ (л/мин) на концентрацию индикатора в моче (U_{in} , в г/л или моль/л), т. е. $P_{in} \cdot СКФ = \dot{V}_U \cdot U_{in}$, или

$$СКФ = \frac{\dot{V}_U \cdot U_{in}}{P_{in}} \text{ [л/мин]}. \quad [7.8]$$

Выражение в правой части уравнения [7.8] называется **клиренсом**, вне зависимости от того, какое вещество изучается. Таким образом, *клиренс инулина* или *клиренс креатинина* характеризует СКФ. (Концентрация креатинина в плазме, P_{cr} , растет с уменьшением СКФ, однако креатинин не очень надежен для определения СКФ.)

Клиренс равен абсолютно свободному (очищенному) объему плазмы, проходящему через почку в единицу времени. **Фракция экскреции (ФЭ)** определяется как отношение клиренса вещества *X* к клиренсу инулина (C_X/C_{in}). **ФЭ** показывает, какая доля фильтруемого количества вещества *X* была удалена через почки (ср. с. 160). Если вещество удаляется из канальца путем реабсорбции (например, Na^+ , Cl^- , аминокислоты, глюкоза и т.д.; **Б1**), то ФЭ < 1, а если вещество подлежит фильтрации и секреции в канальцах, то его ФЭ > 1 (**Б2**). Для ПАГ (с. 156) канальцевая секреция очень эффективна, и ФЭ_{ПАГ} = 5 (500%).

Абсолютный уровень реабсорбции и секреции свободно фильтруемого почками вещества *X* (ммоль/мин) определяется как разность между фильтруемым за определенное время количеством ($СКФ \cdot P_x$) и экскретируемым количеством за то же время ($\dot{V}_U \cdot U_x$), причем положительное число означает чистую реабсорбцию, а отрицательное – чистую секрецию. (Для инулина результат был бы равен 0.)

А. Клиренс инулина = скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

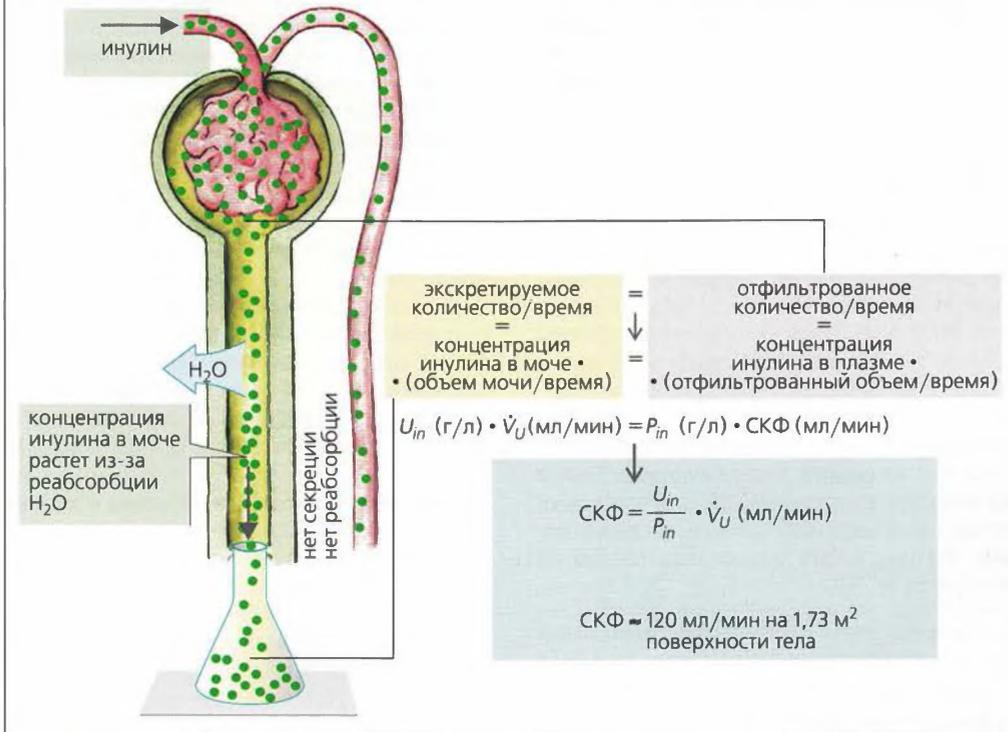
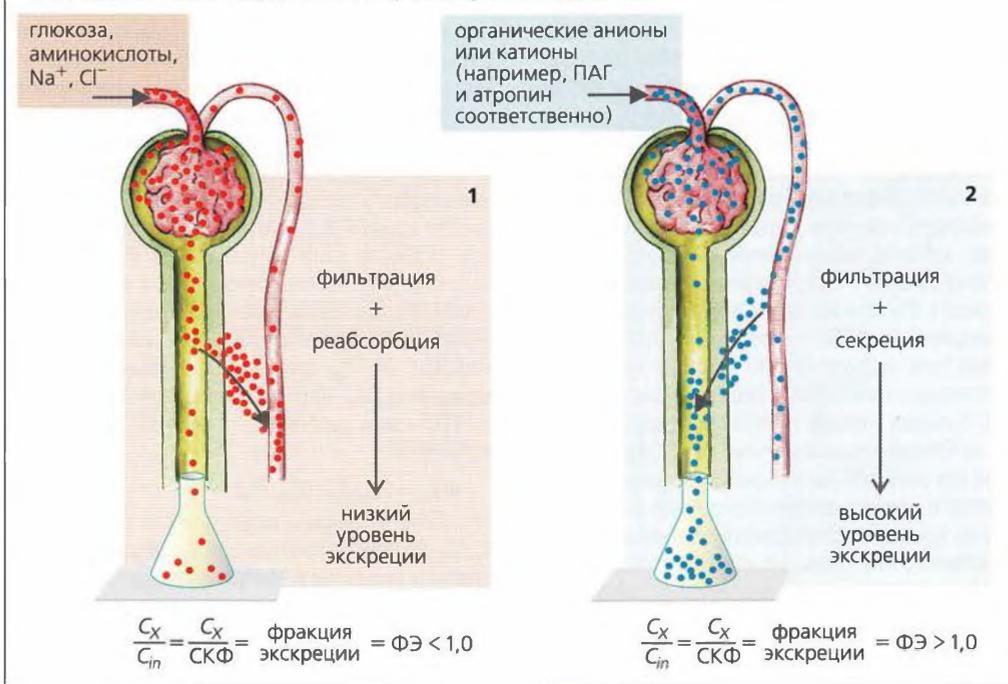


Рисунок 7.3. Клубочковая фильтрация и клиренс

Б. Клиренс ниже (1) или выше (2) клиренса инулина



Транспорт в нефроне

Фильтрация растворенных веществ. Клубочковый фильтрат также содержит в растворе небольшие молекулы из плазмы (*ультрафильтрат*) (с. 158). *Клубочковый коэффициент просеивания (ККС)* данного вещества (отношение концентрации в фильтрате к концентрации в плазме) — это мера гидравлической проницаемости клубочкового фильтра для этого вещества (с. 154). Молекулы с радиусом $r < 1,8$ нм (молекулярная масса $< 10\,000$ Да) могут свободно проходить через фильтр (ККС $\approx 1,0$), а молекулы с радиусом $r > 4,4$ нм (например, глобулины, молекулярная масса $> 80\,000$ Да) обычно не проходят (ККС = 0). Лишь часть молекул размером $1,8 \text{ нм} < r < 4,4 \text{ нм}$ способна пройти через фильтр (ККС от 0 до 1). Отрицательно заряженные частицы (например, альбумин: $r = 3,4$; ККС $\approx 0,0003$) хуже проникают через фильтр, чем нейтральные частицы того же радиуса, поскольку отрицательный заряд на стенках клубочкового фильтра отталкивает эти ионы. Если небольшие молекулы связаны с белками плазмы, то эта фракция практически не фильтруется (с. 30).

Считается, что молекулы, захваченные клубочковым фильтром, элиминируются фагоцитами (с. 100 и сл.) и клубочковыми подоцитами.

Канальцевый эпителий. Эпителиальные клетки, выстилающие почечные каналцы и собирательную трубочку, *полярные*. Так, их обращенная в просвет со стороны мочи (апикальная) мембрана значительно отличается от базолатеральной мембраны (со стороны крови). Апикальная мембрана проксимального канальца покрыта густой *щеточной каймой*, которая значительно увеличивает контакт мембраны с канальцевой жидкостью (особенно проксимальных извитых канальцев). Базолатеральная мембрана этого сегмента канальцев увеличена за счет многочисленных отростков, которые, переплетаясь, образуют систему широких каналов — *базолатеральный лабиринт*, находящийся в близком контакте с внутриклеточными митохондриями (с. 156), производящими АТФ, необходимый для работы $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФазы}$ (с. 32) в базолатеральной мембране (всех эпителиальных клеток). Большая площадь поверхности (около 100 м^2) клеток проксимальных канальцев обеих почек необходима для реабсорбции большей части растворенных веществ в течение контактного времени в несколько секунд. Клеткам постпроксимальных канальцев микроворсинки очень нужны, так как количество реабсорбированных веществ резко снижается от проксимального к дистальному сегменту канальцев.

Проводимость этих двух мембран имеет решающее значение для **трансцеллюлярного транспорта** (реабсорбция, секреция), а герметичность *плотных контактов* (с. 24) определяют парацеллюлярную проводимость эпителия для воды и растворенных веществ, которые пересекают эпителий при помощи **парацеллюлярного транспорта**. Плотные контакты проксимальных канальцев относительно проницаемы для воды и небольших ионов на большом участке поверхности клеточной мембраны, делая эпителий хорошо оснащенным для пара- и трансцеллюлярного транспорта (Г, колонка 2). Тонкий сегмент петли Генле достаточно «протекаем», тогда как толстый сегмент восходящего колена и остальные канальцы, а также собирательная трубочка имеют «умеренно плотный» эпителий. На более плотном эпителии может развиваться гораздо более высокий *химический и электрический градиенты*, чем на «протекающем» эпителии.

Измерения реабсорбции, секреции и экскреции. По концентрации данного вещества в моче нельзя определить, будет ли отфильтрованное клубочками вещество реабсорбировано или секретировано в канальцах и собирательной трубочке, и в какой степени. Причиной является тот факт, что его концентрация увеличивается из-за реабсорбции воды (с. 170). Отношение концентраций инулина (или креатинина) в моче и в плазме, U_{in}/P_{in} является мерой реабсорбции воды. Инулин и креатинин могут быть использованы в качестве индикаторов, поскольку они не реабсорбируются и не секретированы (с. 158). Таким образом, изменение концентрации индикаторов по длине канальцев происходит только вследствие **реабсорбции H_2O (А)**. Если $U_{in}/P_{in} = 200$, то концентрация инулина во вторичной моче в 200 раз выше, чем в исходном фильтрате. Это подразумевает, что *фракция экскреции воды ($\Phi_{\text{ЭH}_2\text{O}}$)* составляет $1/200$, или 0,005, или 0,5% от СКФ. Определение концентрации вещества X (свободно фильтруемого и, возможно, дополнительно секретированного) в тех же образцах мочи или плазмы, в которых было измерено соотношение U_{in}/P_{in} , дает U_x/P_x . Учитывая, что отношение U_{in}/P_{in} — это фракция экскреции вещества X, $\Phi_{\text{Э}x}$ можно рассчитать по формуле (А и Г, в %, колонка 5):

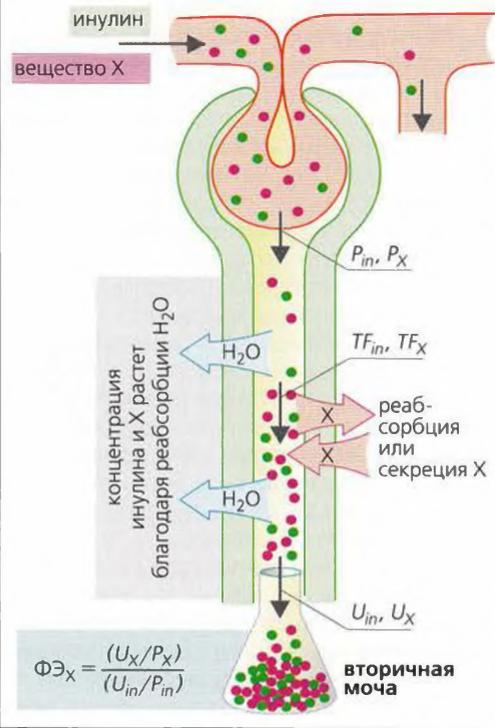
$$\Phi_{\text{Э}x} = (U_x/P_x)/(U_{in}/P_{in}). \quad [7.9]$$

Уравнение 7.9 можно также вывести из отношения C_x/C_{in} (с. 158), упростив для \dot{V}_U . **Фракция реабсорбции вещества X ($\Phi_{\text{Р}x}$)** определяется как

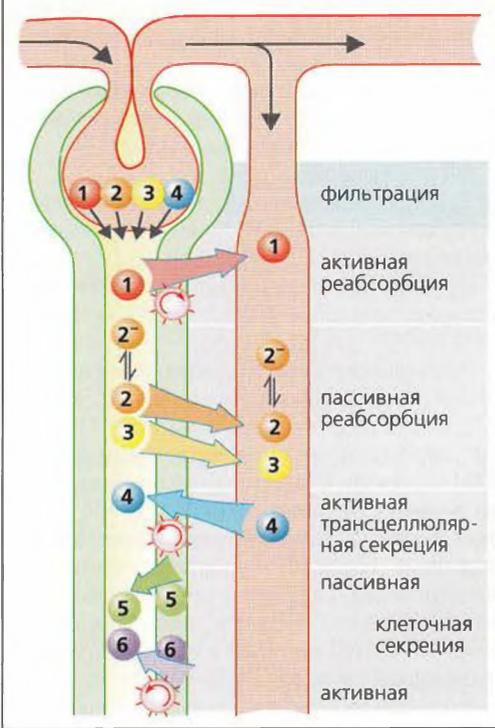
$$\Phi_{\text{Р}x} = 1 - \Phi_{\text{Э}x}. \quad [7.10]$$

Гломерулонефрит, дисфункция почечных канальцев, лекарственные препараты, связывающиеся с белками

А. Фракция экскреции (ФЭ)



Б. Канальцевый транспорт



В. Важные транспортные процессы вдоль нефрона

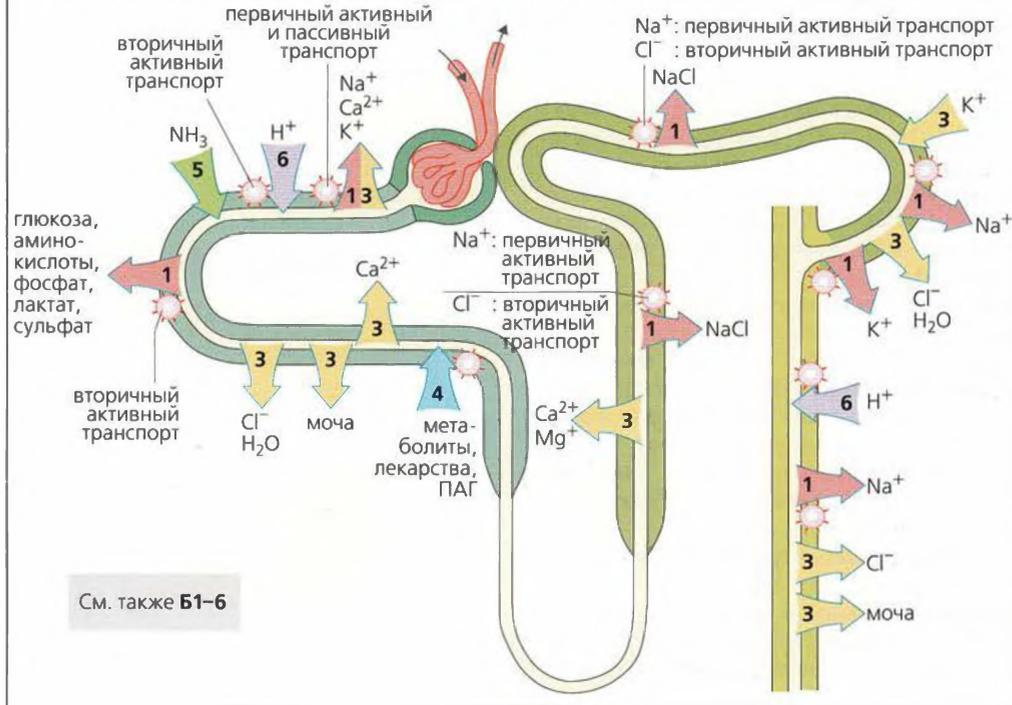


Рисунок 7.4. Транспорт в нефроне I

Реабсорбция в различных сегментах канальцев. Концентрация вещества X (TF_X) и инулина (TF_{in}) в канальцевой жидкости может быть измерена при помощи микропункции (А). Эти величины можно использовать для вычисления нереабсорбируемой фракции (*фракции доставки*, ФД) свободно фильтруемого вещества X следующим образом:

$$ФД = (TF_X/P_X)/(TF_{in}/P_{in}),$$

где P_X и P_{in} – соответствующие концентрации в плазме (более точно: в пересчете на воду, содержащуюся в плазме).

Фракция реабсорбции (ФР) до тестируемого участка может быть получена как $1 - ФД$ (Г, колонки 2 и 3, в %).

Реабсорбция и секреция различных веществ (транспортные механизмы см. с. 22–36). Кроме H_2O , многие неорганические ионы (Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) и органические вещества (например, HCO_3^- , D-глюкоза, L-аминокислоты, мочевины, лактат, витамин С, пептиды и белки; В, Г, с. 164 и сл.) также подлежат **канальцевой реабсорбции (Б1–3)**. Эндогенные продукты метаболизма (например, мочевины, глюкуроны, гиппураты, сульфаты) и чужеродные вещества (например, пенициллин, диуретики, ПАГ; с. 156) поступают в мочу путем **трансцеллюлярной секреции (Б4, В)**. Многие вещества, такие как аммиак (NH_3) и H^+ , сначала продуцируются клетками канальцев, а потом выходят в канальцы при **клеточной секреции**. NH_3 входит в просвет канальцев путем пассивного транспорта (Б5), тогда как ионы H^+ секретируются путем активного транспорта (Б6 и с. 182 и сл.).

Транспорт ионов Na^+ и K^+ , осуществляемый Na^+/K^+ -АТФазой (с. 32) базолатеральной мембраны канальцев и собирательной трубочки, служит своеобразным «**мотором**» для большинства этих транспортных процессов. Путем *первичного активного транспорта*, происходящего за счет прямого потребления АТФ, Na^+/K^+ -АТФаза откачивает Na^+ из клетки в кровь и K^+ – в противоположном направлении. Это создает две движущие силы для транспорта многих веществ (включая Na^+ и K^+): первая – **химический градиент Na^+** ($[Na^+]_o > [Na^+]_i$) («*i*» – внутри клетки, «*o*» – из клетки) и вторая – **мембранный потенциал** ($[K^+]_i > [K^+]_o$; внутренняя сторона клетки заряжена отрицательно относительно внешней), т. е. существует **электрический градиент**, способствующий ионному транспорту (с. 38 и сл. и 50).

Трансцеллюлярный транспорт подразумевает, что вещество пересекает две мембраны, обычно по двум разным механизмам. Если вещество (D-глюкоза, ПАГ и т. д.) активно транспортируется через эпителиальный барьер (т. е. против электрохимического градиента, см. с. 32 и сл.), то по крайней мере

одна из двух стадий мембранного транспорта также должна быть активной.

Взаимодействие транспортеров. Процессы активного и пассивного транспорта обычно тесно взаимосвязаны. Активное поглощение растворенных веществ, таких как Na^+ или D-глюкоза, например, приводит к образованию *осмотического градиента* (с. 30), ведущего к пассивной абсорбции воды. Когда вода абсорбируется, некоторые растворенные вещества следуют за ней (*захват растворенного вещества*, с. 30), тогда как другие субстраты внутри канальцев *концентрируются*. Последние (например, Cl^- или мочевины) затем возвращаются в кровь путем пассивной реабсорбции по градиенту концентрации. Электрогенный ионный транспорт и ионсопряженный транспорт (с. 34) могут деполяризовать или гиперполяризовать только люминальную или только базолатеральную мембраны клеток канальцев. Это вызывает *транспортиальный потенциал*, который в некоторых случаях служит движущей силой для парацеллюлярного ионного транспорта.

Поскольку неионизованные формы слабых электролитов более жирорастворимы, чем ионизованные, они способны лучше проникать через мембрану (неионная **диффузия**; Б2). Таким образом, pH мочи имеет большее влияние на пассивную реабсорбцию путем неионной диффузии. *Размер молекул* также влияет на диффузию: чем меньше молекула, тем больше коэффициент диффузии (с. 26 и сл.).

Выведение лекарственных препаратов, задержка и гиперэкскреция электролитов

Г. Реабсорбция, секреция и экскреция

вещество	концентрация в пересчете на воду, содержащуюся в плазме (P) [ммоль/л]	фракция реабсорбции (ФР) [%]			общее количество [%]	фракция экскреции (ФЭ) [% от фильтрованного количества]	эффекты: ↑ увеличение ФЭ ↓ уменьшение ФЭ
		% в проксимальном канальце (TF/P)	% в петле Генле				
H ₂ O	---	65%	10%	93-99,5%	0,5-7%	АДГ: ↓	
Na ⁺	153	65% (1,0)	25% (0,4)	95-99,5%	0,5-5%	альдостерон: ↓ АДГ: ↓ атриопептин: ↑	
K ⁺	4,6	65% (1,0)	10-20%	возможна секреция	2-150%	альдостерон: ↑	
Ca ²⁺	свободный: 1,6	60% (1,1)	30%	95-99%	1-5%	паратгормон: ↓ ацидоз: ↑	
Mg ²⁺	свободный: 0,6	15% (2,5)	~ 70%	80-95%	5-20%	рост P: ↑	
Cl ⁻	112	55% (1,3)	~ 20%	95-99,5%	0,5-5%	---	
HCO ₃ ⁻	24	93% (0,2)		98-99%	1-2%	алкалоз: ↑	
фосфат	2,2	65% (1,0)	15%	80-97%	3-20%	рост P: ↑ паратгормон: ↑ концентрация Ca ²⁺ падает: ↑ ацидоз: ↑	
D-глюкоза	5	96% (0,1)	4%	~ 100%	~ 0%	резкий рост P: ↑	
мочевина	5	50% (1,4)	секреция	~ 60%	~ 40%	диурез: ↑	
креатинин	0,1	0% (2,9)	0%	0%	100%	---	
ПАГ(в/в)	C _{test}	секреция	секреция	секреция	~ 500%	резкий рост P: ↓	

P = концентрация в плазме
TF = концентрация канальцевой жидкости

Рисунок 7.5. Транспорт в нефроне II

Реабсорбция органических веществ

Фильтрационная нагрузка вещества – произведение концентрации этого вещества в плазме на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Поскольку СКФ высокая (примерно 180 л в сутки), каждые сутки в первичную мочу выходят огромные количества разных веществ (например, 160 г D-глюкозы в сутки).

Фракция экскреции (ФЗ, с. 160) **D-глюкозы** очень мала ($\approx 0,4\%$). Практически полная ее реабсорбция достигается при помощи вторичного активного транспорта (*симпорт Na^+ -глюкозы*) в клеточной мембране с люминальной стороны канальца (**Б** и с. 35**Б1**). Примерно 95% этой активности проявляется в проксимальных канальцах.

Если концентрация глюкозы в плазме превышает 10–15 ммоль/л, как при сахарном диабете (норма 5 ммоль/л), то развивается *глюкозурия*, и концентрация глюкозы в моче растет (**А**). Реабсорбция глюкозы демонстрирует *кинетику насыщения* (кинетика Михаэлиса–Ментен, с. 34). Приведенный выше пример иллюстрирует *преренальную глюкозурию*. *Почечная глюкозурия* может развиваться, если один из канальцевых транспортеров глюкозы имеет дефекты.

За реабсорбцию глюкозы отвечают **переносчики** (транспортеры) с низким сродством в клеточной мембране просвета извитых канальцев (транспортер Na^+ -глюкозы 2-го типа, SGLT2) и переносчики с высоким сродством в прямых канальцах (SGLT1). В обоих случаях это достигается за счет котранспорта D-глюкозы и Na^+ , при соотношении 1:1 в случае SGLT2 и 1:2 в случае SGLT1. Энергия для данного типа *вторичного активного транспорта* глюкозы поставляется электрохимическим градиентом Na^+ , направленным во внутреннее пространство клетки. Поскольку SGLT1 осуществляет котранспорт 2Na^+ на одну молекулу глюкозы, градиент для этого транспортера в 2 раза больше градиента для SGLT2. *Унипортер* GLUT2 (транспортер глюкозы 2-го типа) со стороны кровотока облегчает пассивный транспорт аккумулированной внутриклеточной глюкозы из клетки (*облегченная диффузия*, с. 28). **D-галактоза** также использует SGLT1-транспортер, тогда как **D-фруктоза** пассивно абсорбируется клетками канальцев (GLUT5).

Плазма содержит более **25 аминокислот**, и ежедневно фильтруется около 70 г аминокислот. Аналогично D-глюкозе, большинство L-аминокислот реабсорбируется в клетках проксимальных канальцев путем Na^+ -сопряженного вторичного активного транспорта (**Б** и с. 35**Б3**). В проксимальных канальцах находятся по крайней мере 7 переносчиков аминокислот, и некоторые из них транспортируют одинаковые аминокислоты. J_{max} и K_M (с. 34) и, следовательно, растворимость и способность к реабсорбции варьируют в зависимости от типа аминокислоты и переносчика. Фракция экскреции большинства аминокислот составляет примерно 1% (от 0,1% для L-валина до 6% для L-гистидина).

Глюкозурия, гипераминоацидурия, синдром Фанкони, протеинурия

Иногда развивается повышенная экскреция аминокислот с мочой (**гипераминоацидурия**). *Предпочечная гипераминоацидурия* происходит при повышении концентрации аминокислот в плазме (и при выходе реабсорбции на плато насыщения, как на **А**), а причиной почечной гипераминоацидурии является недостаточный транспорт. Такая дисфункция может быть *специфической* (например, цистинурия, когда повышенной экскреции подвергаются только L-цистеин, L-аргинин и L-лизин) или *неспецифической* (например, синдром Фанкони, когда повышенной экскреции подвергаются не только аминокислоты, но также глюкоза, фосфаты, бикарбонаты и т. д.).

Некоторые вещества (лактат, сульфат, фосфат, дикарбонилаты и т. д.) тоже реабсорбируются в проксимальных канальцах путем Na^+ -симпорта, тогда как мочевины подлежат пассивной обратной диффузии (с. 172).

И ураты, и оксалаты реабсорбируются и секретируются (с. 166), причем для урата преобладает реабсорбция (ФЗ $\approx 0,1$), а для оксалата – секреция (ФЗ > 1). Если концентрация в моче этих слаборастворимых веществ поднимается выше нормы, то они начинают осаждаться (увеличивается риск **образования мочевых камней**). Подобным же образом повышенная экскреция **цистеина** может вести к образованию цистеиновых камней.

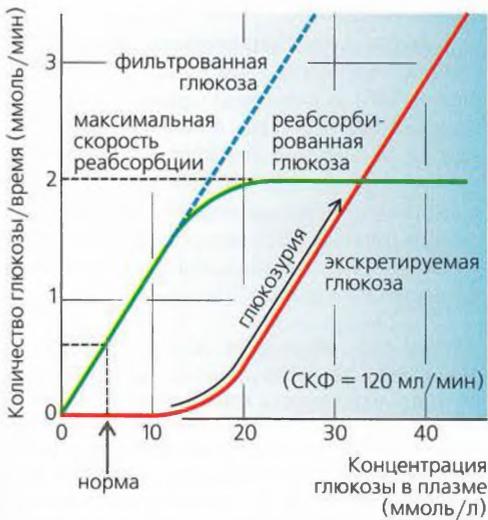
Олигопептиды, такие как глутатион и ангиотензин II, так быстро расщепляются *люминальными пептидазами* на щеточной каемке, что могут реабсорбироваться в качестве свободных аминокислот (**В1**). **Дипептиды** (например, карнозин), устойчивые к гидролизу в просвете канальца, должны абсорбироваться как интактные молекулы. Симпорт-переносчик (*Perp2*), приводимый в действие направленным внутрь градиентом ионов H^+ (с. 182), транспортирует молекулы в клетку (*третичный активный H^+ -симпорт*, с. 32, 35**Б4**). Затем внутри клетки дипептиды гидролизуются (**В2**). Переносчик Perp2 также используется некоторыми лекарствами и токсинами.

Белки. Хотя *альбумин* имеет низкий коэффициент фильтрации (0,0003, с. 160), в сутки фильтруется 2400 мг альбумина при его концентрации в плазме 45 г/л ($180 \text{ л/сут} \cdot 45 \text{ г/л} \cdot 0,0003 = 2400 \text{ мг/сут}$). При этом за сутки экскретируется только от 2 до 35 мг альбумина (ФЗ $\approx 1\%$). В проксимальных канальцах альбумин, лизоцим, α_1 -микроглобулин, β_2 -микроглобулин и другие белки реабсорбируются путем *рецепторопосредованного эндоцитоза* (с. 34) и «перевариваются» лизосомами (**Г**).

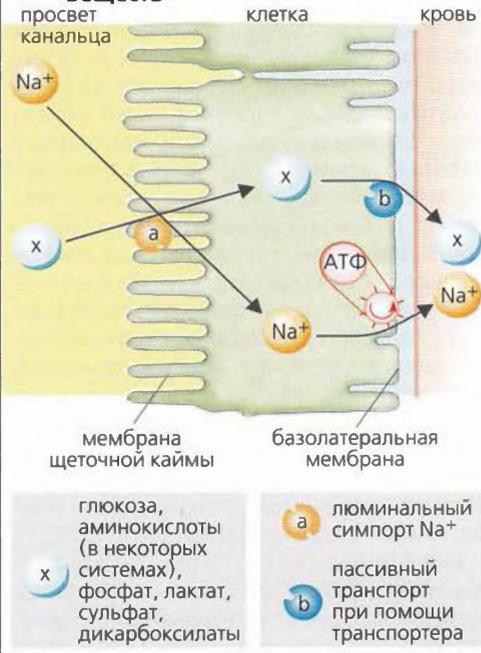
Поскольку этот тип реабсорбции при нормальных фильтрационных нагрузках по белкам происходит почти на плато насыщения, повышенная концентрация белка в плазме или повышенный коэффициент фильтрации белка ведет к *протеинурии*.

25-OH-холекальциферол, связанный в плазме и в клубочковом фильтрате с **D-СБ** (витамин D-связывающим белком), реабсорбируется (в комбинации с D-СБ) путем рецепторопосредованного эндоцитоза (с. 300).

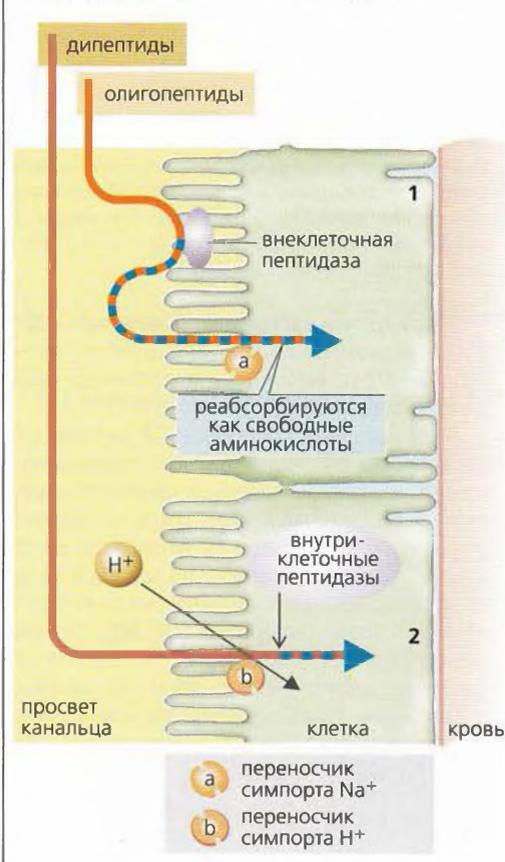
А. Реабсорбция глюкозы и аминокислот



Б. Реабсорбция органических веществ



В. Реабсорбция олигопептидов



Г. Реабсорбция белков путем эндоцитоза

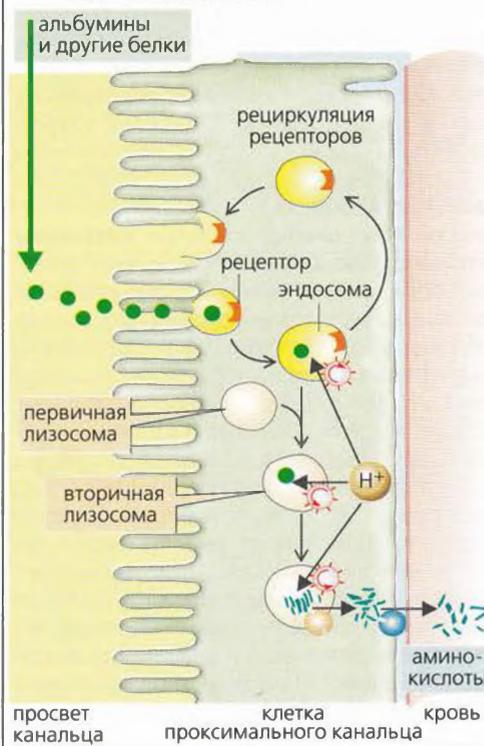


Рисунок 7.6. Реабсорбция органических веществ

Экскреция органических веществ

Пища поставляет необходимые питательные вещества, но в ней есть и вредные компоненты. Организм обычно способен отсортировать их сразу же во время **еды** по запаху и вкусу, или, если они уже съедены, путем расщепления специфическими ферментами и с помощью абсорбирующих механизмов в кишечнике (например, D-глюкоза и L-аминокислоты всасываются, а D-аминокислоты и L-глюкоза нет). Похожие механизмы работают и при выведении через **печень** (желчь → стул): полезные желчные кислоты почти полностью всасываются в кишечнике при помощи специальных транспортеров, тогда как отходы метаболизма, такие как билирубин, в основном удаляются с фекалиями. Подобным же образом, **почки** плохо реабсорбируют все бесполезные или вредные вещества (включая конечные продукты, например креатинин). Важные же вещества (такие как D-глюкоза и L-аминокислоты) реабсорбируются при помощи специальных транспортеров и, таким образом, избегают экскреции (с. 164).

Печень и почки также способны модифицировать эндогенные отходы и инородные компоненты (ксенобиотики), **лишая их токсичности** (если они токсичны) и подготавливая их к быстрому выведению. В незаряженной форме или после ферментативного присоединения групп OH или COOH эти вещества объединяются с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетатом или глутатионом и формируют **конъюгаты**. Конъюгированные вещества затем секретируются в желчь и в просвет проксимальных канальцев (с дальнейшей метаболической обработкой или без таковой).

Канальцевая секреция

Проксимальные канальцы используют **механизмы активного транспорта** для секреции многочисленных отходов и ксенобиотиков. Это осуществляется при помощи переносчиков органических анионов (OA⁻) и органических катионов (OC⁺). Секреция этих веществ позволяет поднять их клиренс выше клиренса инулина и, таким образом, увеличить их фракцию экскреции (ФЭ) выше 1 (100%) (с. 158) для более эффективного удаления (**A**, ср. красную и синюю кривые). Секреция осуществляется переносчиками и, следовательно, подчиняется кинетике насыщения. В отличие от реабсорбируемых веществ, таких как D-глюкоза (с. 165**A**), фракция экскреции органических анионов и катионов снижается с ростом их концентрации в плазме (**A**, кривая секреции ПАГ достигает плато, а наклон кривой экскреции ПАГ снижается). Некоторые органические анионы (например, ураты и оксалаты) и катионы (например, холин) и секретируются, и реабсорбиру-

ются (двунаправленный транспорт), что приводит к суммарной реабсорбции (ураты, холин) или секреции (оксалаты).

К секретируемым **органическим анионам (OA⁻)** относятся индикаторы, такие как ПАГ (*л*-аминогиппурат, с. 156) и феноловый красный; эндогенные вещества, такие как ураты, оксалаты, гиппураты; лекарства: пенициллин G, барбитураты и многочисленные диуретики (с. 180); а также конъюгированные вещества (см. выше), содержащие глюкуронат, сульфат или глутатион. *Пробенецид*, по причине большой аффинности к транспортным системам, является потенциальным ингибитором секреции OA⁻.

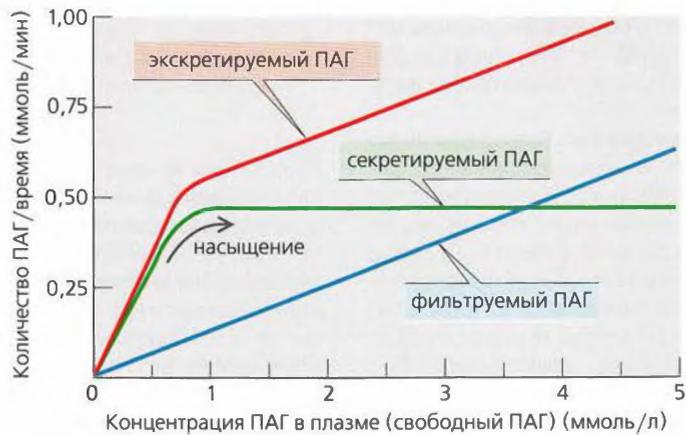
Активная стадия секреции OA⁻ (Б) осуществляется через *базолатеральную мембрану* клеток проксимальных канальцев и аккумулирует в клетках органические анионы, чтобы преодолеть отрицательный внутренний потенциал. Мембрана имеет переносчик с широкой специфичностью (OAT1 – *транспортер органических анионов 1-го типа*), который транспортирует OA⁻ из крови в клетки канальцев в обмен на дикарбоксилат, например сукцинат²⁻ или α-кетоглутарат²⁻ (**Б1**). Последнее вещество происходит из клеточного метаболизма глутамина (с. 185**Г2**); переносчик Na⁺-дикарбоксилата у человека hNADC-1 также проводит дикарбоксилат (вместе с 3Na⁺) в клетку путем вторичного активного транспорта (**Б2**). Поэтому транспорт OA⁻ называется *третичным активным транспортом*. Выход OA⁻ в просвет канальца происходит пассивно (облегченная диффузия; **Б3**). Для секреции *амфифильных конъюгатов*, таких как связанные с глутатионом липофильные токсины, также используется АТФ-зависимый *конъюгатный насос* (MRP2 = белок, отвечающий за мультимедикаментозную резистентность 2-го типа) в мембране просвета канальцев (**Б4**).

К секретируемым **органическим катионам (OC⁺)** относятся эндогенные вещества (адреналин, холин, гистамин, серотонин и т. д.) и лекарственные вещества (атропин, морфин, хинин и т. д.).

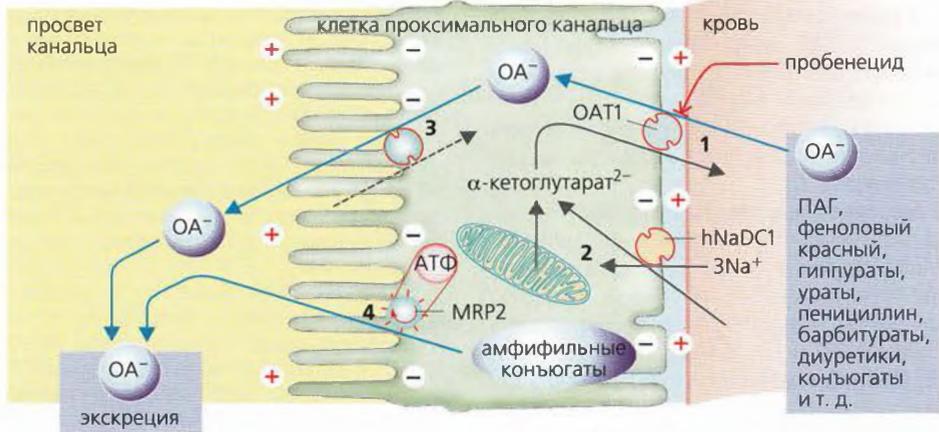
В противоположность секреции OA⁻ *активная стадия секреции OC⁺* происходит через *люминальную мембрану* клеток проксимальных канальцев (аккумуляция в просвете происходит после преодоления отрицательного мембранного потенциала внутри клетки). Мембрана содержит: (а) прямые АТФ-зависимые переносчики органических катионов (mdr1; первичный активный транспорт OC⁺; **В1**); (б) мультиспецифический антипортер OC⁺/H⁺ (третичный активный транспорт; **В2**). Катионы OC⁺ пассивно диффундируют из крови в клетку при помощи мультиспецифического транспортера органических катионов (OCT; **В3**).

Лекарственные препараты с почечной токсичностью, гиперурикемия, гипероксалатурия, мочекаменная болезнь

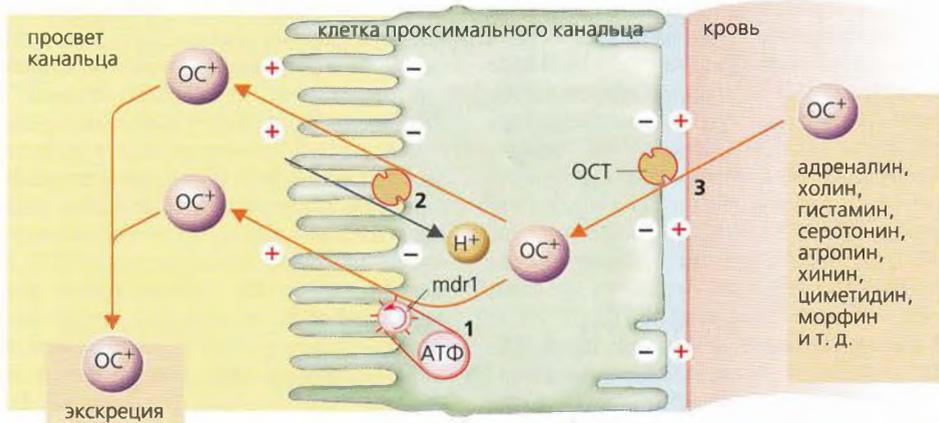
А. Секретия и экскреция л-аминогиппурата (ПАГ)



Б. Секретия органических анионов (OA^-)



В. Секретия органических катионов (OC^+)



Реабсорбция Na^+ и Cl^-

Примерно 99% *фильтруемого* Na^+ реабсорбируется ($\sim 27\,000$ ммоль/сут), т. е. фракция экскреции Na^+ (ФЭ_{Na^+}) составляет около 1%. ФЭ_{Na^+} (от 0,5 до 5%) регулируется альдостероном, атриопептином и другими гормонами (**Б9** и с. 176).

Участки реабсорбции Na^+ . Реабсорбция происходит во всех частях почечных канальцев и собирательной трубочки. Примерно 65% фильтруемого Na^+ реабсорбируется в проксимальном канальце, при постоянной концентрации Na^+ в просвете (с. 172). Еще 25% реабсорбируются в петле Генле, где концентрация Na^+ в просвете резко снижается (с. 163Г, колонки 2 и 3). Дистальные извитые канальцы и собирательная трубочка также реабсорбируют Na^+ . Собирательная трубочка является участком *тонкой* гормональной регуляции экскреции Na^+ .

Механизмы реабсорбции Na^+ . Na^+ - K^+ -АТФаза откачивает ионы Na^+ из клетки, при этом проводя ионы K^+ в клетку (**А**, с. 162); таким образом создается химический градиент Na^+ (**А4**). Обратная диффузия K^+ (**А3**) ведет к формированию мембранного потенциала (**А4**). Суммарный результат – высокий электрохимический градиент Na^+ , который обеспечивает движущую силу для пассивного входа Na^+ и имеет свои особенности в разных сегментах нефрона (**Б**).

- В **проксимальных канальцах** ионы Na^+ пассивно диффундируют из просвета канальцев внутрь клеток посредством: (а) электронейтрального Na^+/H^+ -обменника 3-го типа (NHE3), переносчика – Na^+/H^+ -антипорта для электронейтрального обмена Na^+ на H^+ (**Б1**, с. 3564 и с. 182); (б) различных переносчиков Na^+ -симпорта для реабсорбции D-глюкозы и т. д. (**Б1** и с. 164). Поскольку большинство этих переносчиков симпорта электрогенны, клеточная мембрана просвета канальцев поляризована и на ней образуется ранний проксимальный *люмен-отрицательный трансэпителиальный потенциал* (ЛОТП).
- В толстом сегменте восходящего колена (**ТСВК**) **петли Генле (Б6)** Na^+ реабсорбируется при помощи буметанидчувствительного котранспортера BSC, Na^+ - K^+ - 2Cl^- -симпортера (с. 178). Хотя BSC преимущественно электронейтрален, абсорбированный K^+ рециркулирует назад в просвет канальца через K^+ -канал. Это гиперполяризует мембрану просвета канальца, что приводит к образованию на ней *люмен-положительного трансэпителиального потенциала* (ЛПТП).
- В **дистальном извитом канальце (ДИК) (Б8)** Na^+ реабсорбируется при помощи триазидчувствительного котранспортера TSC, электронейтрального Na^+ - Cl^- -симпортера (с. 180).

- В **главных клетках** соединительных канальцев и собирательной трубочки (**Б9**) Na^+ выходит из просвета через Na^+ -каналы, активируемые альдостероном и антидиуретическим гормоном (АДГ) и ингибируемые простагладином и атриопептином (с. 176).

Поскольку эти четыре стадии пассивного транспорта Na^+ в люминальной мембране последовательно соединены с активным транспортом Na^+ в базолатеральной мембране (Na^+ - K^+ -АТФаза), связанная с этим **транспортируемая реабсорбция Na^+** также происходит *активно*. Она составляет около $\frac{1}{3}$ от общей реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах, и на 3 абсорбированных иона Na^+ потребляется 1 молекула АТФ (с. 32). Остальные $\frac{2}{3}$ от общей реабсорбции Na^+ обусловлены пассивным и **парацеллюлярным транспортом**.

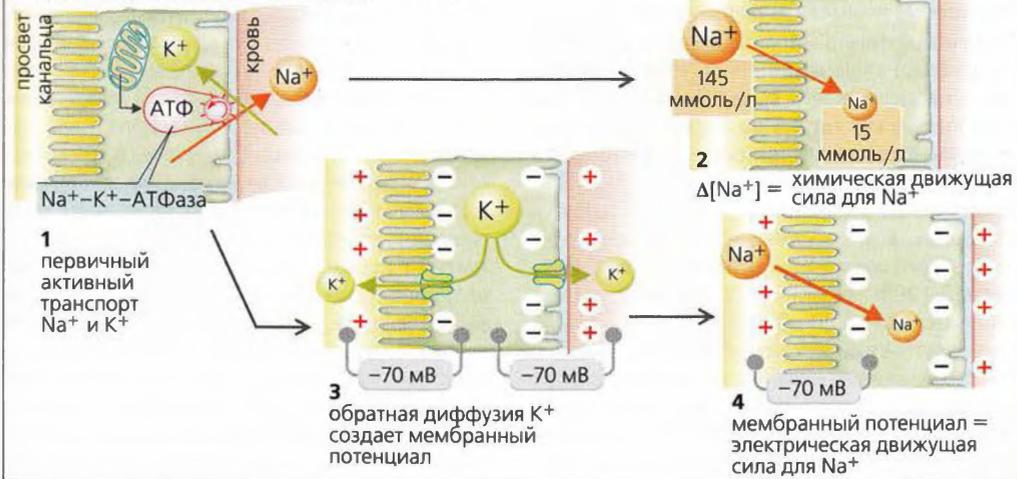
За этот процесс отвечают две **движущие силы**: (1) ЛПТП в средней и дальней части проксимальных канальцев (**Б5**) и петле Генле (**Б7**) проводит Na^+ и другие катионы на эпителий со стороны кровотока; (2) **захват растворителем** (с. 30): когда реабсорбируется вода, то растворенные вещества «захватываются» благодаря силе трения (как кусок древесины дрейфует вместе с потоком воды). Поскольку движущие силы (1) и (2) – не прямые результаты активности Na^+ - K^+ -АТФазы, **энергетический баланс** возрастает примерно до 9 ионов Na^+ на 1 молекулу АТФ в проксимальных канальцах (и до 5 Na^+ на молекулу АТФ в остальных отделах почек).

На базолатеральной стороне ионы Na^+ покидают клетку проксимального канальца при помощи Na^+ - K^+ -АТФазы и переносчика, осуществляющего симпорт Na^+ - 3HCO_3^- (с. 182). В последнем случае Na^+ покидает клетку за счет третичного активного транспорта, тогда как вторичная активная секреция H^+ (на противоположной стороне клетки) приводит к внутриклеточной аккумуляции ионов HCO_3^- .

Фракция экскреции Cl^- (ФЭ_{Cl^-}) колеблется от 0,5 до 5%. Примерно 50% всей **реабсорбции Cl^-** происходит в *проксимальных канальцах*. Ранний проксимальный ЛОТП проводит Cl^- через парацеллюлярные пространства из просвета канальца (**Б3**). Реабсорбция Cl^- отстает по сравнению с реабсорбцией Na^+ и H_2O , и концентрация Cl^- в просвете возрастает. В результате Cl^- начинает диффундировать парацеллюлярно по своему химическому градиенту вдоль средней и дальней части проксимального канальца (**Б4**), таким образом создавая ЛПТП (обращение потенциала, **Б5**). В тонком сегменте нисходящего колена (ТСНК) и дистальном извитом канальце (ДИК) Cl^- входит в клетку путем вторичного активного транспорта и выходит пассивно через активируемые АДГ базолатеральные Cl^- -каналы (**Б6**, **8**).

Нарушения баланса NaCl, гиперволемиа, гиповолемиа, мочегонные средства

А. Электрохимический градиент Na^+



Б. Реабсорбция Na^+ и Cl^-

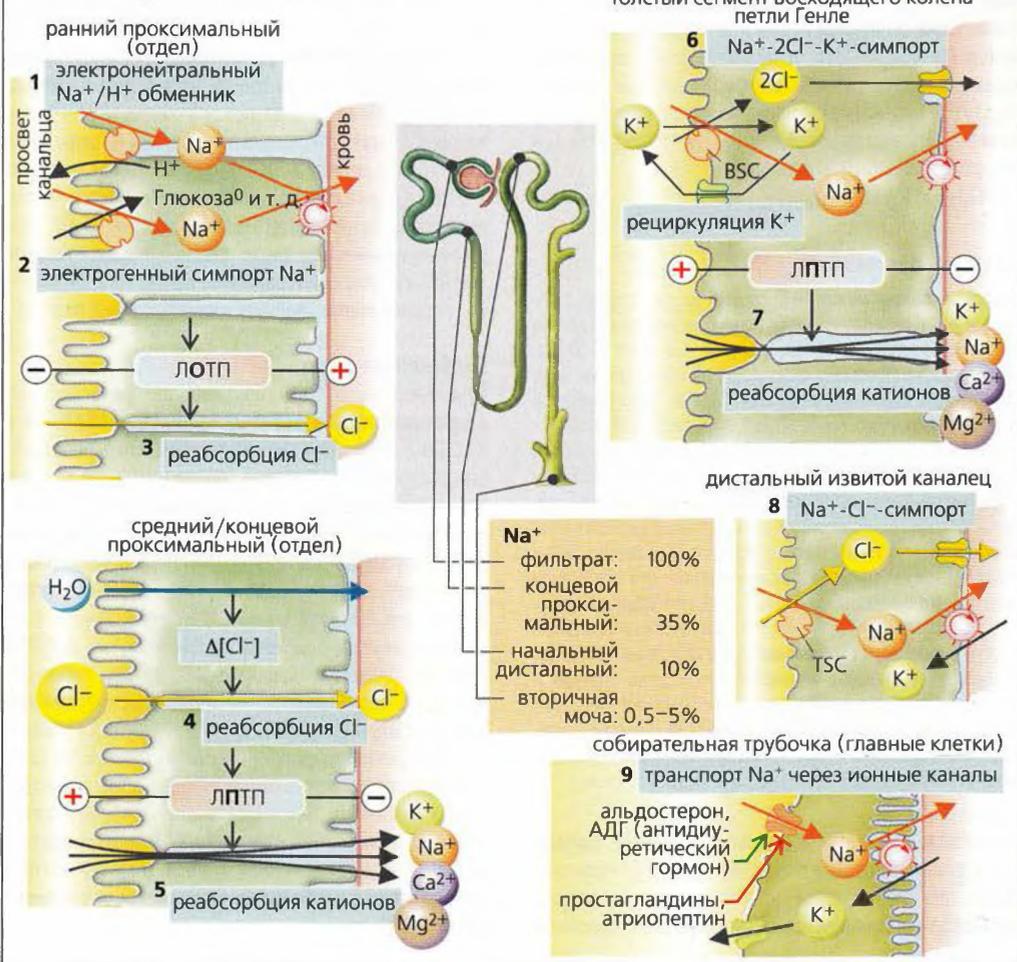


Рисунок 7.8. Реабсорбция Na^+ и Cl^-

Реабсорбция воды.**Механизм концентрирования мочи**

Клубочковый фильтр пропускает около 180 л жидкости (плазмы) ежедневно (СКФ, с. 158). По сравнению с этим количеством **выход мочи** в норме (\dot{V}_U) относительно мал (**от 0,5 до 2 л/сут**). Отклонения от нормы называются *антидиурезом* (низкая скорость \dot{V}_U) или *диурезом* (высокая скорость \dot{V}_U ; с. 180). Выход мочи выше уровня нормы называется *полиурией*, а ниже уровня нормы — *олигоурией* ($< 0,5$ л/сут) или *анурией* ($< 0,1$ л/сут). **Осмоляльность** (с. 389) плазмы и клубочкового фильтрата составляет около 290 мОсм/кг H_2O ($= P_{osm}$); а осмоляльность вторичной мочи (U_{osm}) колеблется от 50 (гипотоническая моча при увеличенном водном диурезе) до 1200 мОсм/кг H_2O (гипертоническая моча с максимальной концентрацией). При *водном диурезе* происходит экскреция больших объемов воды без одновременной потери NaCl и других растворенных веществ, поэтому эта патология известна как «экскреция свободной воды» или «свободный водный клиренс» (C_{H_2O}). Это позволяет почке, например, нормализовать снижение осмоляльности плазмы (с. 176). C_{H_2O} — объем воды, который теоретически может быть экстрегирован, чтобы моча достигла той же осмоляльности, что и плазма:

$$C_{H_2O} = \dot{V}_U (1 - [U_{osm}/P_{osm}]). \quad [7.11]$$

Системы противотока

Простой теплообменник (A1) состоит из двух трубок, в которых текут *параллельные (в одном направлении) потоки воды*, один холодный (0 °C), а другой — горячий (100 °C). Благодаря теплообмену выходящая из обеих трубок вода будет иметь температуру около 50 °C, т. е. компенсируется начальный большой температурный градиент в 100 °C.

В **противоточном теплообменнике (A2)** жидкость в трубках течет в *противоположных направлениях*. Поскольку градиент температуры присутствует вдоль всей длины трубок, теплообмен происходит также по всей длине трубок. В обмене могут участвовать также молекулы растворенных веществ, если стенки трубок проницаемы для них и если для данного вещества существует градиент концентрации.

Если теплообмен происходит в противоточной системе в трубке в виде **петли (шпильки)**, перегиб которой находится в контакте со средой, а температура этой среды отличается от температуры внутри трубки теплообменника (лед, **A3**), жидкость, выходящая из трубки, скоро будет немного холоднее, чем входящая в трубку, поскольку тепло всегда передается от более теплого колена петли к более холодному.

Противоточный обмен **воды в прямом сосуде в мозговом веществе почек (A6 и с. 156)** происходит в том случае, если гипертоничность мозгового вещества увеличивается по отношению к сосочкам

(см. ниже) и если прямой сосуд проницаем для воды. Часть воды диффундирует путем осмоса из нисходящего прямого сосуда к восходящему, таким образом обходя внутренний слой мозгового вещества (**A4**). Вблизи почечных сосочков концентрация всех компонентов крови возрастает благодаря экстракции воды. Осмоляльность плазмы в прямом канальце при этом непрерывно изменяется, стремясь к осмоляльности интерстиция, осмоляльность которого увеличивается по направлению к сосочкам. Гематокрит в прямом сосуде также возрастает. И наоборот, вещества, переходящие в кровь в мозговом веществе почек, диффундируют из восходящего прямого сосуда в нисходящий участок при условии, что стенки обоих сосудов проницаемы для них (например, для мочевины; **B**). Противоточный обмен в прямом сосуде обеспечивает необходимый приток крови к мозговому веществу почек, не изменяя в значительной степени высокой осмоляльности мозгового вещества и не ухудшая концентрационной емкости почек.

В **противоточном усилителе**, таком как **петля Генле**, градиент концентрации между двумя коленами поддерживается с затратой энергии (**A5**). Противоток усиливает относительно небольшой градиент во всех точках между коленами (*локальный градиент* ~200 мОсм/кг H_2O) до достаточно высокого градиента вдоль колена петли (~1000 мОсм/кг H_2O). Чем длиннее петля и чем выше градиент в одном колене, тем больше усиление градиента. Кроме того, он обратен пропорционален квадрату скорости потока в петле.

Реабсорбция воды

Примерно 65% СКФ обусловлено реабсорбцией в **проксимальных извитых канальцах (ПИК) (Б и с. 163Г)**. Движущая сила этого процесса — реабсорбция растворенных веществ, особенно Na^+ и Cl^- . Это немного разбавляет мочу в канальце, но H_2O немедленно следует по этому осмотическому градиенту, поскольку ПИК «протекают» (с. 160). Реабсорбция воды происходит *парацеллюлярно* (через протекающие плотные контакты) или *трансцеллюлярно*, т. е. через *водные каналы* (аквапорины типа 1 = AQP1) в двух клеточных мембранах. Моча в ПИК, таким образом, остается практически изотонической. *Онкотическое давление* (с. 390) в перитубулярных капиллярах обеспечивает дополнительную движущую силу для реабсорбции воды. Чем больше воды фильтруется в клубочках, тем выше онкотическое давление. Таким образом, реабсорбция воды в проксимальных канальцах до определенной степени выравнивается в соответствии с **клубочково-канальцевым равновесием (ККР)**.

А. Противоточная система

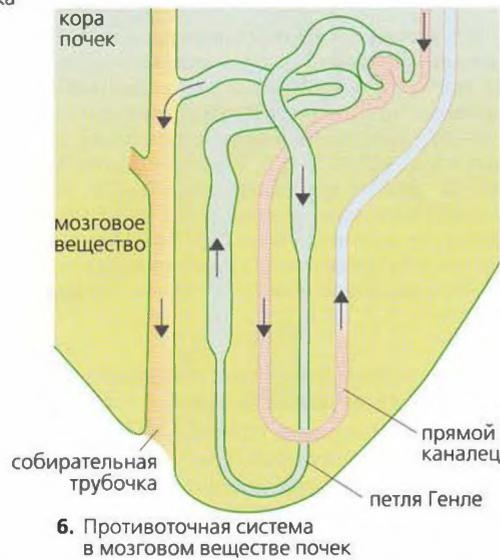
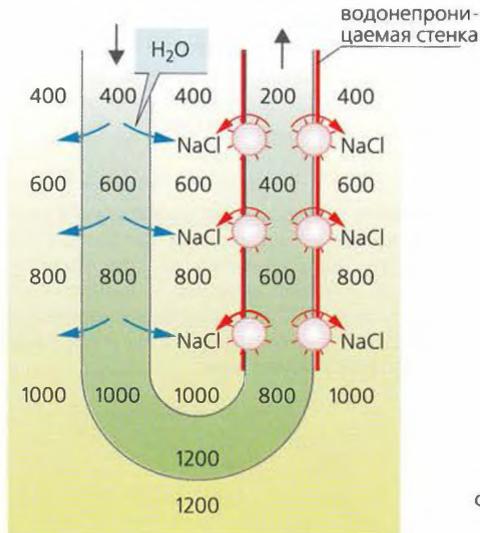
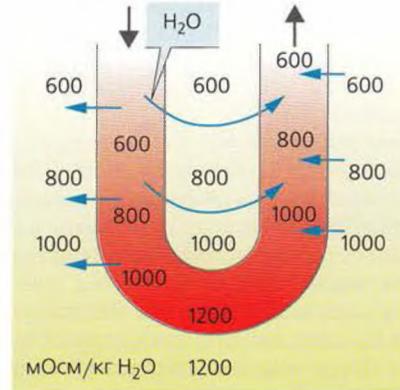
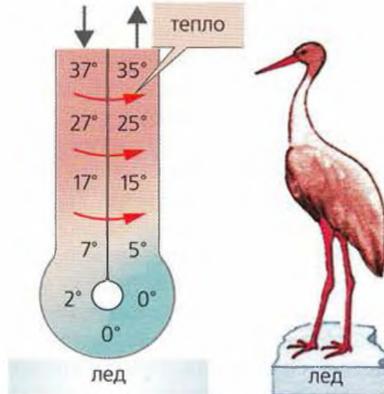
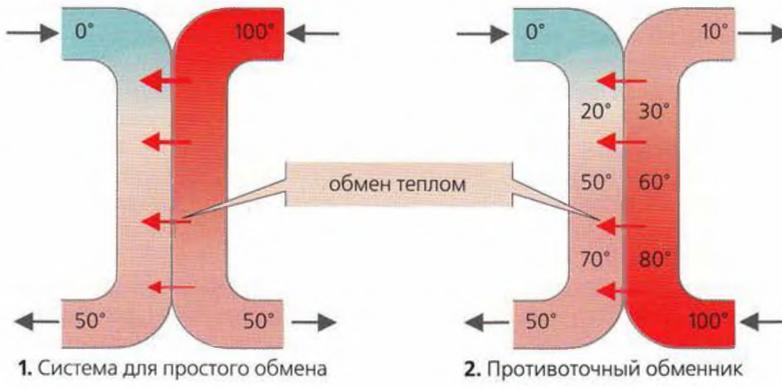


Рисунок 7.9. Реабсорбция воды. Механизм концентрации мочи I

Поскольку *нисходящее колено петли Генле* поддерживает аквапорины (AQP1), которые делают его проницаемым для воды, моча в нем в основном находится в осмотическом балансе с гипертоническим межклеточным пространством, которое становится все более гипертоническим при приближении к сосочкам (А5). Моча, таким образом, при продвижении в этом направлении становится все более концентрированной. В *тонком сегменте нисходящего колена*, которое мало проницаемо для солей, это приводит к увеличению концентрации Na^+ и Cl^- . Большая часть воды из межклеточного пространства удаляется по прямому каналцу (Б). Поскольку *тонкий и толстый сегменты восходящего колена петли Генле* почти непроницаемы для воды, Na^+ и Cl^- диффундируют пассивно (тонкий сегмент), но транспортируются активно (толстый сегмент) наружу, в межклеточную жидкость (Б). Вода не может быть удалена, и поэтому моча, выходящая из петли Генле, *гипотонична*.

Активная реабсорбция Na^+ и Cl^- из тонкого сегмента восходящего колена петли Генле (ТСВК; с. 168) создает **локальный градиент** (примерно 200 мОсм/кг H_2O ; А5) во всех точках между ТСВК нисходящей петли с одной стороны и внеклеточной жидкостью мозгового вещества почек – с другой. Поскольку высокая осмоляльность внеклеточной жидкости мозгового вещества почек является причиной, по которой вода экстрагируется из собирательной трубочки (см. ниже), активный транспорт NaCl является АТФ-зависимым «*мотором*» почечного механизма, *концентрирующего мочу*, и регулируется постоянной стимуляцией секреции АДГ.

По ходу **дистальных извитых каналцев** и в конце **собирательной трубочки**, где есть аквапорины и рецепторы АДГ типа V_2 (см. ниже), жидкость в каналцах снова становится изотонической (в осмотическом равновесии с изотонической внеклеточной жидкостью коры почек), если присутствует АДГ (с. 174), т. е. *при антидиурезе*. Хотя Na^+ и Cl^- здесь все еще реабсорбируются (с. 168), осмоляльность значительно не меняется, так как вода реабсорбируется (примерно 5% от СКФ) во внеклеточную жидкость под действием осмотического давления и осмоляльность канальцевой жидкости все больше определяет *мочевина*.

Конечная корректировка объема выводимой мочи происходит в **собирательной трубочке**. В присутствии антидиуретического гормона (АДГ) (который связывается с базолатеральными V_2 -рецепторами, названными так по названию гормона, АДГ = **вазопрессин**), **аквапорины (AQP2)** люминальной мембраны главных клеток (в отсутствие аквапоринов водонепроницаемой) экстрагируют воду из мочи,

проходящей через все более гипертоническое мозговое вещество почек. Таким образом, U_{osm} возрастает и становится примерно в 4 раза выше, чем P_{osm} ($U_{osm}/P_{osm} \approx 4$), что соответствует *максимальному антидиурезу*. *Отсутствие АДГ* приводит к *водному диурезу*, когда U_{osm}/P_{osm} может упасть вплоть до $< 0,3$. К концу ТСВК U_{osm} может упасть даже ниже осмоляльности, поскольку реабсорбция Na^+ и Cl^- продолжается в дистальном извитом каналце и собирательной трубочке (с. 168), но вода вряд ли может за ними следовать.

Мочевина также играет важную роль в формировании концентрированной мочи. Богатая белком диета приводит к увеличению образования мочевины, что увеличивает способность почек концентрировать мочу. Примерно 50% фильтрованной мочи покидает проксимальные каналцы путем диффузии (В). Поскольку нисходящее колено петли Генле, дистальный извитой каналец, а также кортикальный и внешний мозговой участки собирательной трубочки лишь незначительно проницаемы для мочи, ее концентрация увеличивается ниже этих частей нефрона (В). АДГ может (при помощи V_2 -рецепторов) вводить *переносчики мочевины* (транспортер мочевины 1-го типа, UT1) в люминальную мембрану, таким образом делая собирательную трубочку во внутреннем слое мозгового вещества проницаемой для мочевины. Мочевина теперь диффундирует назад в межклеточное пространство (при высокой осмоляльности половина приходится на мочевину) с помощью UT1 и затем с помощью UT2 транспортируется назад в нисходящее колено петли Генле, завершая **рециркуляцию мочевины (В)**. Нереабсорбируемая фракция мочевины экскретируется: $\text{ФЗ}_{\text{мочевина}} = 40\%$. Экскреция мочевины увеличивается при водном диурезе и снижается при антидиурезе, вероятно, по причине активации переносчика UT2.

Нарушения процесса концентрирования мочи в основном происходят (а) из-за очень высокого кровотока в мозговом веществе почек (вымывание Na^+ , Cl^- и мочевины); (б) при приеме осмотических диуретиков; (в) при приеме петлевых диуретиков (с. 180); (г) дефиците секреции или неэффективности АДГ, как при *центральной или нефрогенной несахарном диабете* соответственно.

Сахарный диабет, мочегонные препараты, выведение продуктов обмена с мочой

Б. Реабсорбция и экскреция воды

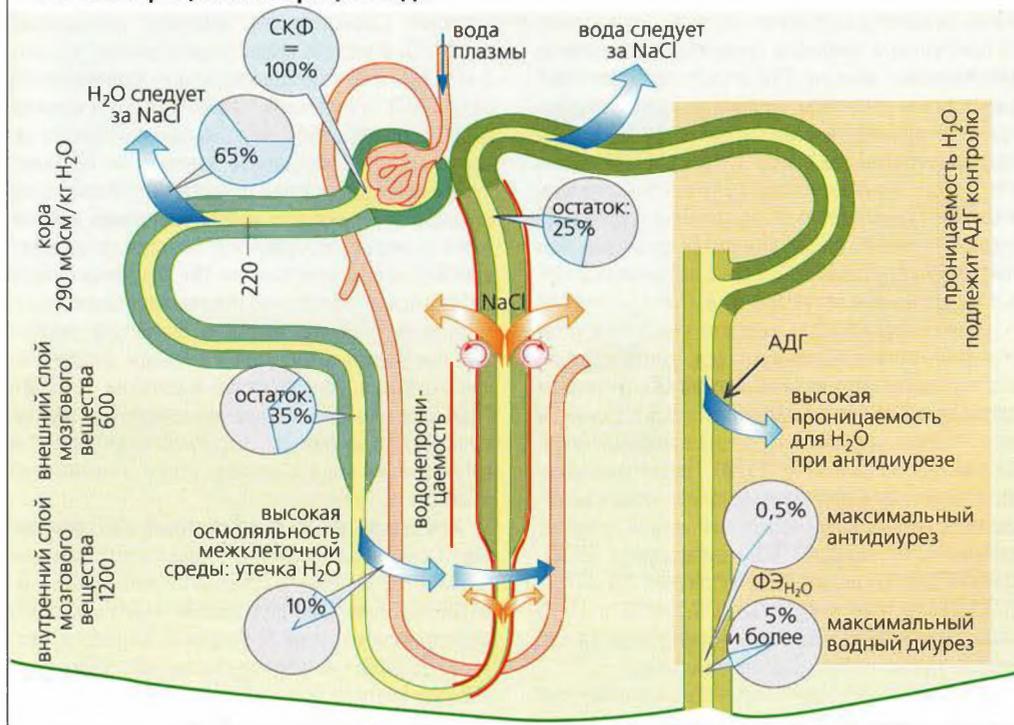
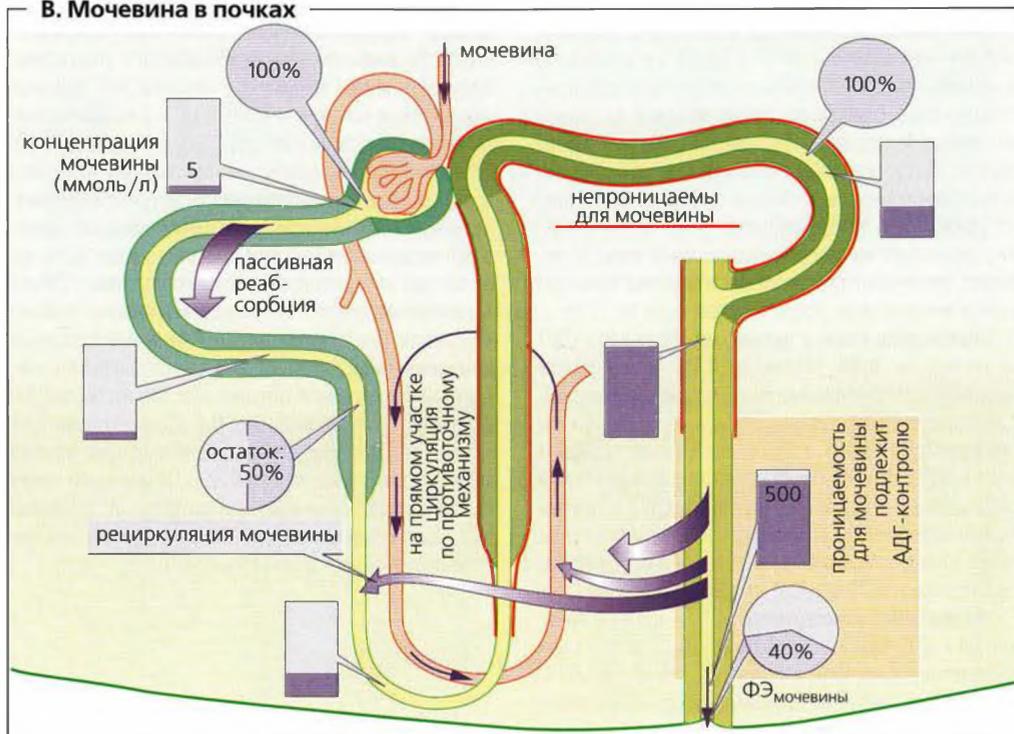


Рисунок 7.10. Реабсорбция воды. Механизм концентрирования мочи II

В. Мочевина в почках



Гомеостаз жидкостей организма

Жизнь не может существовать без воды. Вода является начальным и конечным продуктом бесчисленных биохимических реакций. Она служит растворителем, транспортным средством, теплоизолятором, охладителем, а также имеет множество других функций. Вода присутствует в клетках в виде *внутриклеточной жидкости*, а также окружает клетки в составе *внеклеточной жидкости*. Она обеспечивает постоянство окружающей среды (*внутренней среды*) для клеток организма, чем похожа на среду первичного океана, окружавшего первые одноклеточные организмы (с. 8).

Объем циркулирующей жидкости в организме остается относительно постоянным, если должным образом поддерживается **водный баланс (А)**. В среднем **потребление жидкости** составляет ~2,5 л в сутки (в виде *напитков, твердой пищи*, а также продуктов *метаболического окисления*) (с. 237В). Потребление жидкости должно быть достаточно высоким, чтобы компенсировать **потери воды** вследствие *мочеиспускания, дыхания, испарения* (с. 231БЗ) и *дефекации* (с. 273В). Средний дневной оборот воды составляет 2,5 л/70 кг (1/30 массы тела) у взрослых и 0,7 л/10 кг (1/10 массы тела) у младенцев. Таким образом, у младенцев водный баланс более подвержен отклонениям.

В организме могут быть значительные **увеличения оборота воды**, но в норме они должны адекватно компенсироваться (регуляция см. с. 176). Потеря воды при дыхании происходит, например, в результате *гипервентиляции* на большой высоте (с. 112, 142) и в результате *испарения* (с. 230) при высокой температуре окружающей среды (например, пешие прогулки на солнце или особые температурные условия на работе — металлургическое производство). И то и другое может приводить к потере нескольких литров воды в течение часа, что должно быть компенсировано путем соответственного увеличения потребления жидкостей (и соли). И наоборот, увеличенное потребление жидкостей приводит к увеличению объема экскретируемой мочи (с. 176).

Содержание воды в организме. Доля воды (ДВ) составляет от **0,46 (46%) до 0,75** общей массы тела (МТ = 1) в зависимости от возраста и пола (Б). У *младенцев* ДВ составляет 0,75, у молодых мужчин (женщин) 0,64 (0,53), а у пожилых мужчин (женщин) всего 0,53 (0,46). Различия, связанные с полом (как и индивидуальные различия), определяются в основном *содержанием жира в теле*. У молодых взрослых людей в среднем доля воды в большинстве тканей составляет около 0,73 (ср. 0,2 в жировой ткани) (Б).

Жидкостные компартменты. У человека в среднем ДВ ~0,6, причем около $\frac{3}{5}$ ДВ (0,35 МТ) — *внутриклеточная жидкость*, а другие $\frac{2}{5}$ ДВ (0,25 МТ) — *внеклеточная жидкость*. Внутриклеточная и внеклеточная жидкости разграничены плазматической мембра-

ной клеток. Внеклеточная жидкость находится между клетками (*межклеточная жидкость, интерстиций*, 0,19 МТ), в составе крови (*вода в составе плазмы*, 0,045 МТ) и в «*трансцеллюлярных*» компартментах (0,015 МТ): *плевральные, перитонеальные и перикардальное пространства, полость спинномозгового канала и мозговых желудочков, камеры глаз и просвет кишечника, протоки почек и желез (В)*. Плазма крови отделена от окружающих тканей *эндотелием*, а эпителий отделяет интерстициальное пространство от трансцеллюлярных компартментов (В). По *концентрации белка* плазма существенно отличается от состава остальной внеклеточной жидкости. Более того, существует фундаментальная разница в *ионном составе* внеклеточной и внутриклеточной жидкостей (с. 99В). Поскольку ионы Na^+ в основном находятся во внеклеточном пространстве, по общему содержанию Na^+ в организме можно определить объем внеклеточной жидкости (с. 176).

Измерение объемов жидкостных компартментов. В клинической медицине объемы жидкостных компартментов тела обычно измеряют с использованием *индикаторов методом разбавления*. При условии что индикаторное вещество S, введенное в кровоток, проникает только в компартмент-мишень (В), объем V можно рассчитать по формуле

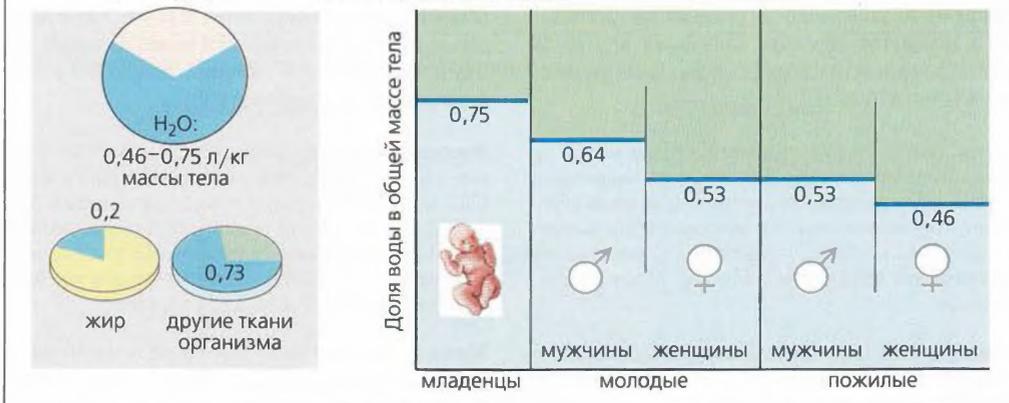
$$V [\text{л}] = S [\text{моль}] / C_S [\text{моль/л}], \quad [7.12],$$

где C_S — концентрация индикатора S в компартменте-мишени (определяется по анализам крови). Объем внеклеточной жидкости обычно измеряется с использованием в качестве индикатора *инулина* или бромид натрия (он не входит в клетки), а ДВ — с использованием *антипирина*, тяжелой воды (D_2O) или меченой H_2O . Объем внутриклеточной жидкости примерно равен разности объемов распространения антипирина и инулина. Меченый альбумин или *званс синий*, который полностью связывается белками плазмы, может быть использован для измерения объема плазмы. Объем крови можно найти как отношение объема плазмы к разности [1 — гематокрит] (с. 94), а межклеточный (интерстициальный) объем — как разность объемов внеклеточной жидкости и плазмы. (Так как после центрифугирования оказывается, что 0,1 объема плазмы приходится на эритроциты, при расчете общего объема крови следует брать не 1, а 0,91.) Объем крови также можно измерить при введении эритроцитов, содержащих радиоактивную метку ^{51}Cr ; тогда объем плазмы получают, умножая объем крови на (0,91 — Hct).

А. Водный баланс



Б. Общее содержание воды в организме (ДВ)



В. Жидкостные компартменты организма

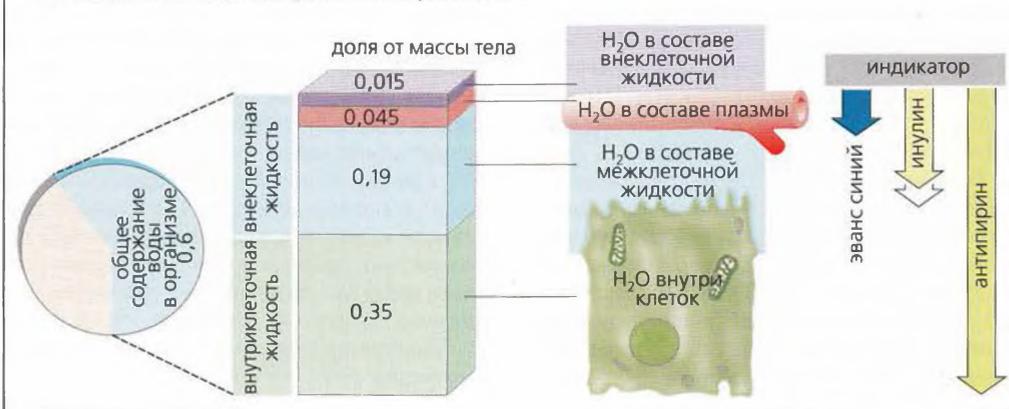


Рисунок 7.11. Водный баланс

Регуляция содержания солей и воды

Осморегуляция. Осмоляльность большинства жидкостей тела составляет примерно 290 мОсм/кг H_2O (с. 389), так что внутри- и внеклеточная жидкости (ICF и ECF) находятся в осмотическом равновесии. Любое увеличение осмоляльности внеклеточной жидкости, например из-за абсорбции NaCl или потери воды, приводит к оттоку жидкости из клеток (**сжатие клеток, А1** и с. 181**А2** и **Б**). Падение внеклеточного осмотического давления при поглощении или введении больших объемов воды или при потере Na^+ (например, при дефиците альдостерона) приводит к тому, что вода из ECF устремляется в клетку (**набухание клеток, А2** и с. 181**А3** и **Б**). И то и другое представляют риск для нормального функционирования клетки, но клетка имеет механизмы защиты.

Плазматическая мембрана клетки содержит **механорецепторы**, которые участвуют в регуляции баланса потоков ионов и воды – например, выход K^+ и Cl^- при увеличении объема клетки и вход Na^+ , K^+ и Cl^- при плазмолизе. Эти механизмы также контролируют баланс при увеличении объема клеток из-за усиленного поглощения Na^+ и глюкозы в слизистой оболочке кишечника или из-за кратковременной гипоксии (со снижением активности $K^+-Na^+-ATPазы$).

Клетки, физиологическая активность которых связана со значительными перепадами осмоляльности (например, в почках), также способны регулировать собственную осмоляльность с помощью образования/абсорбции или выведения/ресорбции низкомолекулярных веществ, известных как **органические осмолитики** (например, бетаин, таурин, миоинозит, сорбит).

Осмоляльность внеклеточной жидкости должна точно регулироваться, чтобы защитить клетки от больших флуктуаций объема. Осморегуляция контролируется **центральными осморепторами** (или **осмосенсорами**), находящимися в циркумвентрикулярных органах (SFO и OVLT, см. далее). Колебания объема H_2O в ЖКТ регистрируются периферическими осмосенсорами в области воротной вены и передаются в гипоталамус по афферентным нейронам блуждающего нерва.

Водный дефицит (В1). Общая потеря воды (гиповолемия), например, из-за потоотделения, мочеиспускания или дыхания делает внеклеточную жидкость гипертоничной. Увеличение осмоляльности на 1–2% или более ($\approx 3\text{--}6$ мОсм/кг H_2O) достаточно для стимуляции секреции **АДГ** (**антидиуретический гормон = вазопрессин**; с. 288) задней долей гипофиза (**В1**). АДГ снижает экскрецию H_2O с мочой

(с. 172). Однако также необходимо поступление воды в организм извне. Сходным же образом гипертоническая спинномозговая жидкость (СМЖ) через осморепторы в сосудистом органе конечной пластинки (OVLT) и субфорникальном органе гипоталамуса (SFO) стимулирует секрецию ангиотензина II (**АТ II**), который вызывает **гиперосмотическую жажду (В)**. **Изотоническая гиповолемия**, например вследствие кровопотери или в результате гипонатриемии (**Г1**), также вызывает жажду (гиповолемическая жажда, **В**), но относительный дефицит межклеточной жидкости в этом случае больше ($>10\%$), чем относительное увеличение осмоляльности при гиперосмотической жажде (1–2%). Рецепторы гиповолемии в основном представлены предсердными сенсорами (с. 222 и сл.). Через афферентные тракты и ядро одиночного тракта (NTS) запускается секреция центрального АТ II в SFO (**В, Г1**), а через периферическую нервную систему и почечные β_1 -адренорецепторы активируется периферическая ренин-АТII система (**А4** и с. 192). Падение среднего кровяного давления ниже 85 мм рт. ст. обуславливает значительное повышение уровня секреции ренина непосредственно в почке. Как и центральный, периферический АТ II может вызывать жажду и повышенный Na^+ -аппетит, так как SFO и OVLT расположены за пределами ГЗБ.

Релаксин, пептидный гормон, синтезируемый желтым телом у беременных, связывается с рецепторами в SFO и OVLT. Он вызывает жажду и стимулирует секрецию АДГ. Несмотря на пониженную осмоляльность плазмы, которая могла бы подавлять жажду и секрецию АДГ в период беременности, релаксин обеспечивает нормальное или даже повышенное потребление жидкости в это время.

Жажда – субъективное ощущение и мотивация к поиску жидкостей и питью. Жажда – реакция организма на гиперосмоляльность или гиповолемию (более 0,5% массы тела – порог жажды), что стимулирует **первичное питье**. Первичное питье подавляет жажду до того, как осмоляльность полностью нормализуется. Такое досрочное снижение жажды является невероятно точным механизмом, так как связано с определением объема через афферентные сигналы от волюмо- и осморепторов горла, ЖКТ и печени. Первичное питье, однако, является скорее исключением в условиях постоянной доступности жидкости, пригодной для питья. Обычно человек пьет, потому что у него пересохло во рту или во время еды, но может и без необходимости – например, по привычке или потому, что так принято. Такое повседневное питье называется **вторичным питьем**.

А. Потребление и выведение воды из клетки

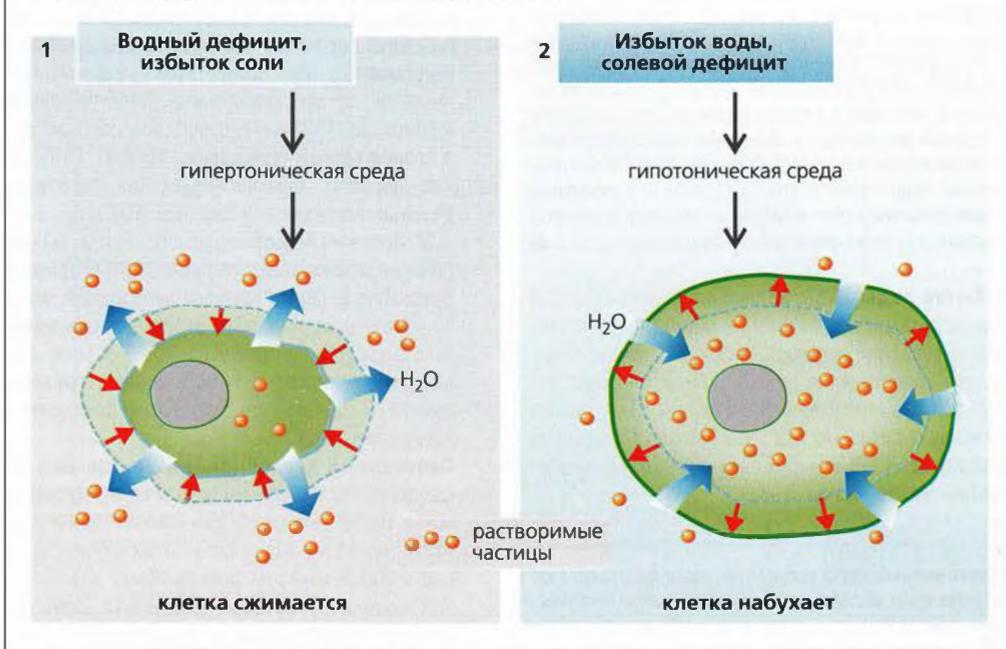
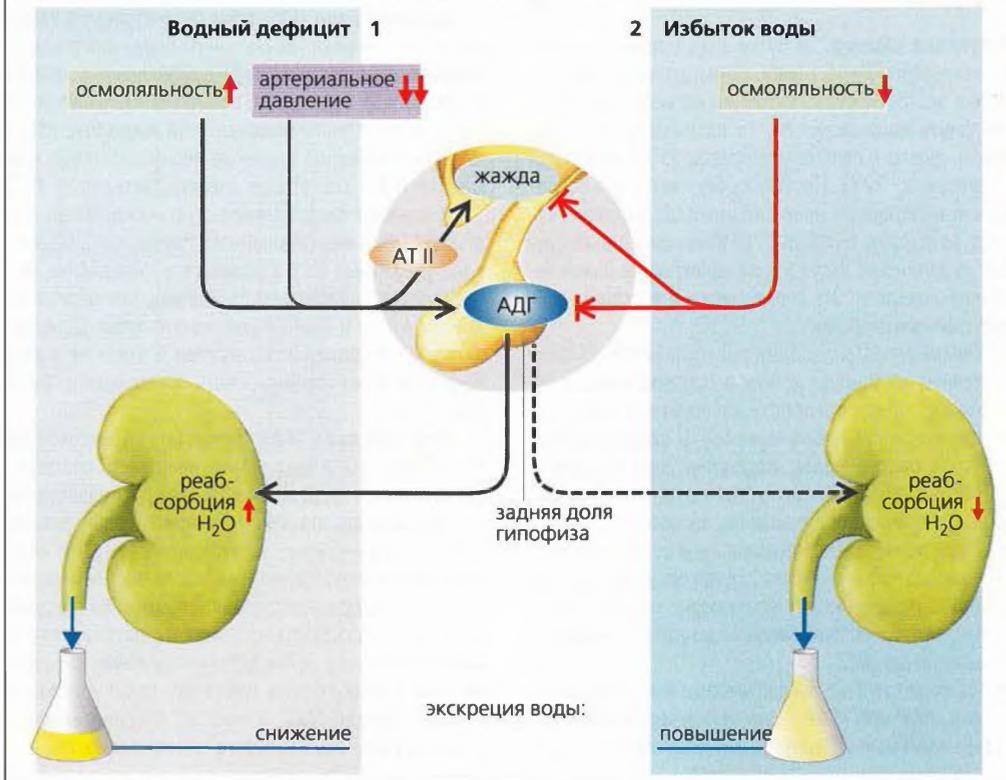


Рисунок 7.12. Регуляция солей и воды I

Б. Регуляция солевого и водного баланса



В пожилом возрасте 30% людей 65–74 лет реже испытывают жажду, а 50% людей старше 80 лет пьют слишком мало жидкости. С возрастом способность к концентрированию мочи и секреции АДГ и альдостерона также понижается, что ведет к сопутствующему водному дефициту. Вследствие рассеянности и забывчивости потребление жидкости снижается, что порождает порочный круг. Некоторые пожилые люди стараются бороться с ночным и учащенным мочеиспусканием путем потребления меньшего количества жидкости, что также обезвоживает организм.

Избыток воды (Б2). Абсорбция гипотонической жидкости, включая, например, промывание желудка или введение раствора глюкозы (глюкоза быстро метаболизируется до CO_2 и H_2O), снижает осмоляльность внеклеточной жидкости. Этот сигнал ингибирует секрецию АДГ, что приводит к водному диурезу (с. 172) и нормализации осмоляльности плазмы менее чем за 1 час.

Водная интоксикация происходит, когда избыточные количества воды абсорбируются слишком быстро, что ведет к симптомам тошноты, рвоты и шоку. Данное состояние вызывается несвоевременным падением осмоляльности плазмы до того, как происходит адекватное ингибирование секреции АДГ.

Регуляция объема. За сутки в организме всасывается примерно 8–15 г NaCl . Почки должны одновременно экскретировать такое же количество, чтобы сохранить количество Na^+ в организме на постоянном уровне и обеспечить гомеостаз внеклеточной жидкости (с. 174). Поскольку Na^+ является основным внеклеточным ионом (баланс Cl^- поддерживается во вторую очередь), изменения содержания Na^+ в организме ведут к изменению объема внеклеточной жидкости. Это регулируется в основном следующими факторами.

- Ренин-ангиотензиновая система (РАС) АТ II не только индуцирует жажду и солевой аппетит, но также снижает скорость клубочковой фильтрации и усиливает секрецию АДГ и альдостерона, что, в свою очередь, подавляет выведение Na^+ (Г2 и с. 169Б9) и, несмотря на потребление воды, устойчиво поддерживает солевой аппетит.
- Окситоцин, синтезируемый гипоталамусом нейромедиатор, ингибирует активность нейронов, которые поддерживают постоянный солевой аппетит, и посредством нервной регуляции повышает выведение NaCl .
- Атриопептин (натрийуретический пептид предсердия, ANP или ПНП) — это пептидный гормон, секретруемый специальными клетками предсер-

дия в ответ на увеличение объема внеклеточной жидкости и, следовательно, предсердного давления. ПНП подавляет жажду и понижает уровень секреции АДГ. Он способствует выведению Na^+ почками путем увеличения фильтрационной фракции (с. 158) и ингибирует реабсорбцию Na^+ в собирательной трубочке (с. 169Б9). ПНП, таким образом, функционирует как антагонист ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

- АДГ. Секреция АДГ стимулируется путем: (а) увеличения осмоляльности плазмы и СМЖ; (б) рефлекса Гаера–Генри, который запускается, когда волюмомрецепторы в предсердии предупреждают гипоталамус о снижении (> 10%) объема внеклеточной жидкости (\approx давления в предсердиях). АТ II является ключевым фактором в данном процессе.
- Прессорный диурез (с. 180), вызванный повышенным артериальным давлением, например, из-за увеличенного объема внеклеточной жидкости, приводит к повышенной экскреции Na^+ и воды, таким образом снижая объем внеклеточной жидкости и кровяное давление (с. 224). Эта система обратной связи считается основным механизмом долговременной регуляции кровяного давления.

Дефицит соли (Г1). Если гипонатриемия развивается в условиях нормального первичного содержания воды в организме, то осмоляльность крови и секреция АДГ снижаются, временно уменьшая выведение воды. Объем внеклеточной жидкости, объем плазмы и кровяное давление последовательно снижаются (Г1). Это, в свою очередь, активирует РАС, что вызывает гиповолемическую жажду из-за секреции АТ II и индуцированной секрецией альдостерона удержания Na^+ в результате. Удержание Na^+ увеличивает осмоляльность плазмы, что ведет к секреции АДГ и в итоге к удержанию воды. Дополнительное потребление жидкостей в ответ на жажду также помогает нормализовать объем внеклеточной жидкости.

Избыток соли (Г2). Ненормально высокое содержание NaCl в организме, например, после потребления соленой жидкости ведет к возрастанию осмоляльности плазмы, удержанию воды организмом (жажда \rightarrow питье) и секреции АДГ. Таким образом, объем внеклеточной жидкости растет, и активность РАС сдерживается. Дополнительная секреция атриопептина, возможно, вместе с натрийуретическим гормоном с более долгим временем полужизни, чем у атриопептина (уабаина), ведет к увеличению выведения NaCl и H_2O и, следовательно, к нормализации объема внеклеточной жидкости.

Хроническое обезвоживание организма, гиподипсия у пожилых пациентов

Если *осмоляльность* остается нормальной, нарушения солевого и водного гомеостаза (**Д1, 4**) воздействуют только на объем внеклеточной жидкости. Когда осмоляльность внеклеточной жидкости возрастает (гиперосмоляльность) или снижается (гипоосмоляльность), вода во внеклеточных и внутриклеточных компартментах перераспределяется (**Д2, 3, 5, 6**). Основные **причины** этих нарушений перечислены в **Д** (оранжевый фон). **Эффектами** этих нарушений являются *гиповолемия* в случаях **1, 2 и 3**, *клеточный отек (набухание)* при нарушениях **3 и 5** (например, отек мозга) и *интерстициальный отек* (задержка воды, легочный отек) при нарушениях **4, 5 и 6**.

Диурез и диуретики

Увеличение выделения мочи свыше 1 мл/мин (**диурез**) может иметь следующие **причины**:

- **Водный диурез**: Снижение осмоляльности плазмы и/или увеличение объема крови ведут к уменьшению уровня АДГ и, следовательно, к удалению «свободной воды» (с. 170).
- **Осмотический диурез** происходит, когда в почечные канальцы попадает активное вещество, нереабсорбируемое осмотически (например, маннит). Эти вещества удерживают воду в просвете канальца, после чего она выводится. Осмотический диурез может также иметь место в том случае, если концентрация реабсорбируемого вещества (например, глюкозы) превышает абсорбционную емкость канальцев, что приводит к гипергликемии (с. 164). Глюкозурия при сахарном диабете, следовательно, сопровождается диурезом и вторичным увеличением жажды. Гипербикарбонатурия по этой же причине может приводить к осмотическому диурезу (с. 184).
- **Прессорный диурез** развивается в том случае, если осмоляльность в мозговом веществе почки снижается при увеличении кровотока, что имеет место чаще всего при повышенном кровяном давлении (с. 176).
- **Диуретики (Е)** — это лекарства, индуцирующие диурез. Большинство из них (кроме осмотических диуретиков наподобие маннита) действует в основном путем ингибирования реабсорбции NaCl (*салуретики*) и уже потом путем снижения реабсорбции воды. Терапия диуретиками, например, при лечении отеков и повышенного давления вызывает понижение объема внеклеточной жидкости. ■

Несмотря на то что диуретики в основном ингибируют транспорт NaCl по всему телу, они имеют большую **почечную «специфичность»**, поскольку действуют из просвета канальцев, где становятся очень концентрированными бла-

годаря **секреции** (с. 166) и реабсорбции воды в канальцах. Таким образом, дозировки, не вызывающие нежелательных системных эффектов, являются терапевтически эффективными в просвете канальцев.

Диуретики типа **ингибиторов карбоангидразы** (например, ацетазоламид, бензоламид) снижают обмен Na^+/H^+ и реабсорбцию HCO_3^- в *проксимальных канальцах* (с. 182 и сл.). Степень развивающегося диуреза незначительна, поскольку дистальные сегменты канальцев реабсорбируют NaCl не реабсорбируемый выше, а также потому, что происходит снижение СКФ благодаря канальцево-клубочковой обратной связи (с. 192). В добавление к этому, повышенная экскреция HCO_3^- также ведет к нереспираторному (метаболическому) ацидозу. Следовательно, этот тип диуретиков используется только для пациентов с сопутствующим алкалозом. ■

Петлевые диуретики (например, фуросемид и буметанид) высокочувствительны. Они ингибируют *буметанидчувствительный котранспортер BSC* (с. 168**Б6**), $\text{Na}^+ - 2\text{K}^+$ -симпорт-переносчик в толстом сегменте восходящего колена (ТСВК) петли Генле. Это не только снижает реабсорбцию NaCl , но также блокирует «мотор» механизма концентрирования мочи (с. 172). Поскольку положительный люминальный трансэпителиальный потенциал (ЛПТП) в ТСВК падает (с. 168**Б7**), парацеллюлярная реабсорбция Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} также ингибируется. Так как количество нереабсорбируемого Na^+ , поступающего в собирательную трубочку, увеличивается (с. 189**Б3**), секреция K^+ растет, одновременно потеря H^+ ведет к *гипокалиемии и гипокалиемическому алкалозу*. ■

Петлевые диуретики ингибируют BSC в **плотном пятне**, таким образом «обманывая» юстагломерулярный аппарат (ЮГА), заставляя его «поверить», что в просвете канальцев нет больше NaCl . Затем СКФ увеличивается по механизму канальцево-клубочковой обратной связи (с. 192), что, в свою очередь, вызывает диурез. ■

Триазидные диуретики ингибируют резорбцию в дистальных канальцах (с. 168**Б8**). Подобно петлевым диуретикам, они увеличивают реабсорбцию в нижних сегментах канальцев, что приводит к потерям K^+ и H^+ .

Калийсберегающие диуретики. *Амилорид* блокирует Na^+ -каналы в главных клетках соединительных канальцев и собирательной трубочки, что ведет к *уменьшению выделения K^+* . *Антагонисты альдостерона* (например, спиролактон), которые блокируют цитоплазматические рецепторы альдостерона, также оказывают калийсберегающий эффект. ■

Глюкозурия, необходимые и нежелательные действия мочегонных средств, гипокалиемия

Д. Нарушения водно-солевого гомеостаза

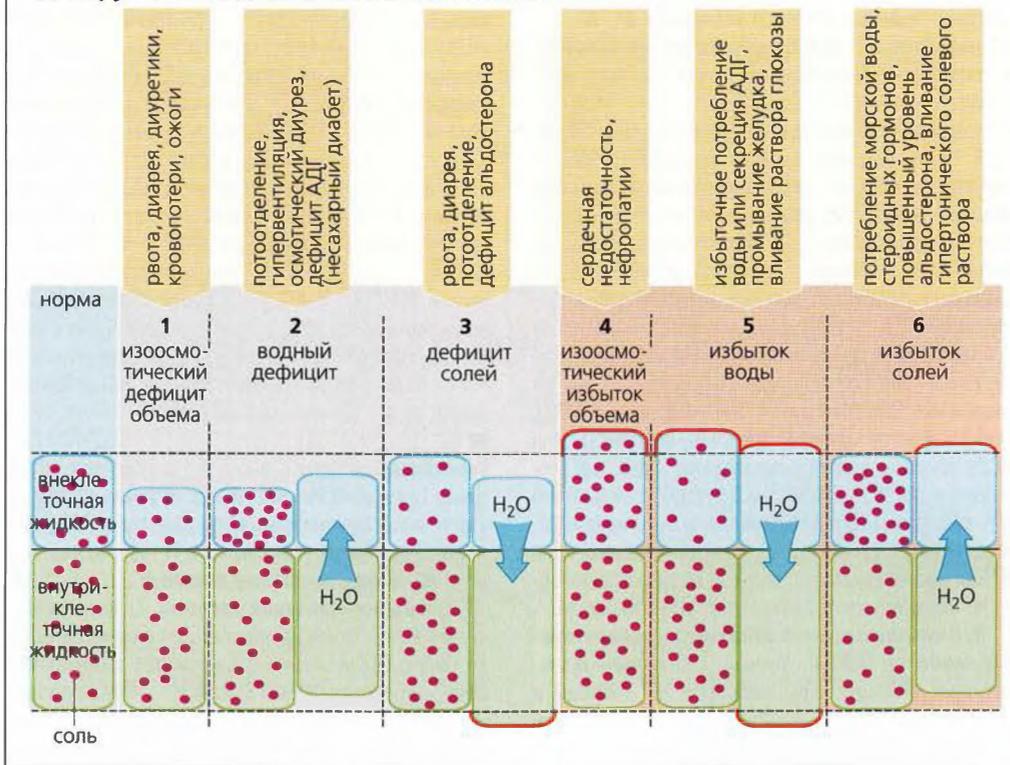
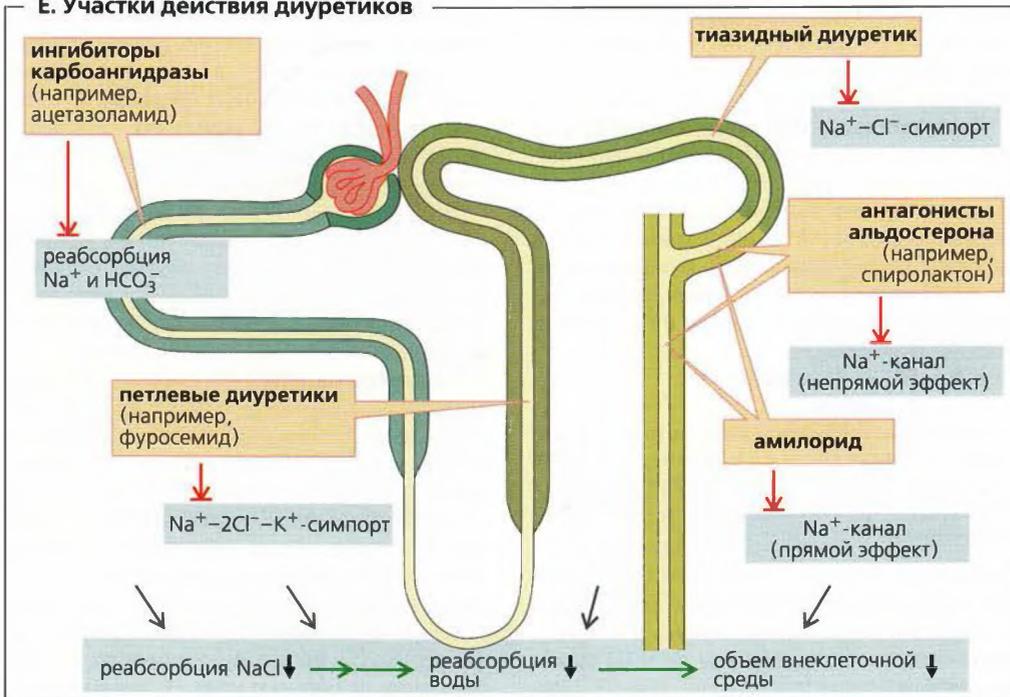


Рисунок 7.14. Регуляция солей и воды III

Е. Участки действия диуретиков



Почки и кислотно-основной баланс

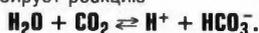
Основные функции почечной **эксcreции H⁺ (А)**:

- реабсорбция отфильтрованного бикарбоната (**Б**),
- эксcreция ионов H⁺, измеряемая как титруемая кислотность (**В**);
- ионный транспорт NH₄⁺, т. е. в форме NH₃ (**Г1, 2**).

1. Очень большие количества ионов H⁺ секретируются в просвет **проксимальных канальцев (А1)** при помощи: (а) первичного активного транспорта посредством *H⁺-АТФазы*; (б) при помощи вторичного активного транспорта посредством электронейтрального *Na⁺-H⁺-антипортера* (переносчика NHE3, с. 168). *pH* в просвете снижается от 7,4 (фильтрат) до примерно 6,6. На каждый секретируемый ион H⁺ один ион OH⁻ остается внутри клетки; ион OH⁻ реагирует с CO₂ — образуется HCO₃⁻ (что ускоряется карбоангидразой-II, см. ниже). Ион HCO₃⁻ покидает клетку и переходит в кровь, где связывает один ион H⁺. Таким образом, каждый ион H⁺, секретируемый в просвет (и эксcreтируемый), способствует удалению из организма одного иона H⁺, за исключением тех случаев, когда секреция иона H⁺ сопровождается секрецией NH₃ (см. ниже).

2. В **соединительных канальцах и собирательной трубке (А2)** *вставочные клетки типа А* секретируют ионы H⁺ при помощи H⁺-K⁺-АТФазы и H⁺-АТФазы, что вызывает падение pH в просвете до 4,5. Остаточный OH⁻ в клетке реагирует с CO₂ с образованием HCO₃⁻, который высвобождается на базолатеральной мембране через анионные транспортеры AE1 (= SLC 4 A1) (**А2**). При метаболическом алкалозе *вставочные клетки типа В* могут секретируют HCO₃⁻ через пендрин (SLC 26 A4) (**А3**).

Карбоангидраза (КА) играет важную роль во всех случаях, когда ионы H⁺ выходят с одной стороны клетки и/или ионы HCO₃⁻ выходят с другой стороны, например, в клетках почечных канальцев, которые содержат КА^{IV} в цитоплазме и КА^{IV} на наружной стороне люминальной мембраны (**А, Б, Г**), как в желудке, тонком кишечнике, протоке поджелудочной железы и эритроцитах, и т. д. КА катализирует реакцию



Угольная кислота (H₂CO₃) часто считается промежуточным продуктом этой реакции, но с КА, вероятно, соединяется OH⁻ (а не H₂O). Поэтому, реакции H₂O ⇌ OH⁻ + H⁺ и OH⁻ + CO₂ ⇌ HCO₃⁻ лежат в основе вышеупомянутой суммарной реакции.

Реабсорбция HCO₃⁻ (Б). Количество HCO₃⁻, фильтруемое каждый день, в 40 раз больше количества, присутствующего в крови. Следовательно, для поддержания кислотно-основного баланса ион HCO₃⁻ должен быть реабсорбирован (с. 189 и сл.). Ионы H⁺, сек-

ретируемые в просвет проксимальных извитых канальцев, реагируют примерно с 90% фильтруемого HCO₃⁻ с образованием CO₂ и H₂O (**Б**). КА^{IV}, закрепленная на мембране, катализирует эту реакцию. CO₂ диффундирует в клетку, возможно, с помощью аквапоринов 1 (**Б** и с. 172). КА^{IV} катализирует превращение CO₂ + H₂O в H⁺ + HCO₃⁻ внутри клетки (**Б**). Ионы H⁺ снова секретируются, тогда как ионы HCO₃⁻ выходят через базолатеральную мембрану клетки посредством электрогенного переносчика (NBC1 = NBCe1 = SSCL4 A4, см. **Б**) — 1 Na⁺ в котранспорте с 3 HCO₃⁻ (и/или 1 HCO₃⁻ + 1 CO₃²⁻?). Таким образом, HCO₃⁻ транспортируется из просвета через мембрану в форме CO₂ (движущая сила: Δ*P*_{CO₂}) и выходит из клетки через базолатеральную мембрану как HCO₃⁻ (движущая сила — мембранный потенциал).

Гипокалиемия ведет к снижению мембранного потенциала (уравнение Нернста, с. 38) и, таким образом, к увеличению базолатерального транспорта HCO₃⁻. Это приводит к увеличению секреции H⁺ и, следовательно, к **гипокалиемическому алкалозу**.

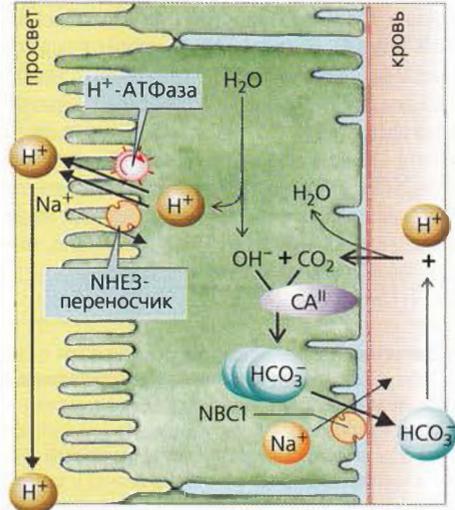
Выведение мочевой кислоты. Если потребление белков с пищей составляет 70 г в сутки (с. 234), то после расщепления аминокислот ежедневно в организм поступает 190 ммоль H⁺. HCl (из аргинина, лизина и гистидина), H₂SO₄ (из метионина и цистина), H₃PO₄ и молочная кислота — вот главные источники ионов H⁺. Это нелетучие кислоты, которые, в отличие от CO₂, не удаляются при дыхании. Поскольку для распада органических анионов (глутамата, аспартата, лактата и т. д.) используется около 130 ммоль H⁺ в сутки, **общая продукция H⁺** составляет около **60 (40–80) ммоль/сут**. Хотя ионы и нейтрализуются в месте их образования, для регенерации буферных свойств они должны выводиться.

В экстремальных случаях **pH мочи** может возрасти примерно до 8 (высокий уровень эксcreции HCO₃⁻) или падать до 4,5 (максимальная концентрация H⁺ составляет 0,03 ммоль/л). При ежедневной эксcreции около 1,5 л мочи почки выводят <1% производимых ионов H⁺ в свободной форме.

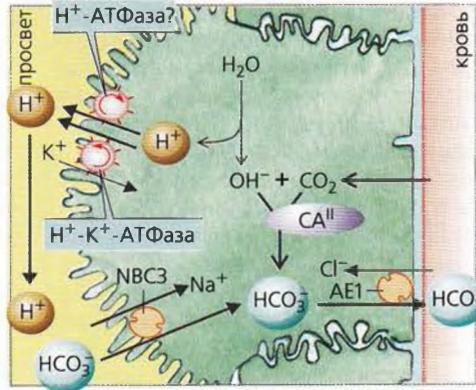
Титруемые кислоты (80% фосфата, 20% мочевой кислоты, лимонная кислота и т. д.) составляют значительную фракцию (10–30 ммоль/л) выводимых H⁺ (**В1**). Это количество ионов H⁺ можно определить путем титрования мочи щелочью NaOH до pH плазмы (7,4) (**В2**). Примерно 80% **фосфата** (р*K_a* = 6,8) в крови существует в форме HPO₄²⁻, тогда как в кислой моче почти весь фосфат присутствует как H₂PO₄⁻ (с. 392), т. е. секретируемые ионы H⁺ нейтрализуются фильтруемыми ионами HPO₄²⁻. Нереабсорбированный фосфат (5–20% фильтруемого количества, с. 186), следовательно, связывает ионы H⁺, причем пример-

Нарушения кислотно-основного баланса

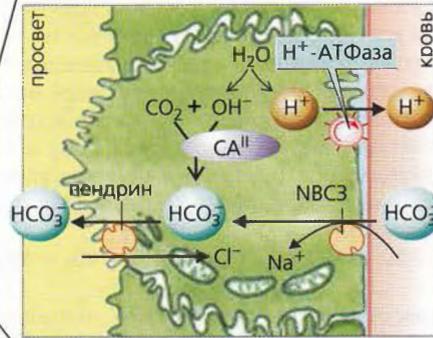
А. Секретия H⁺



1. Клетка проксимального канальца



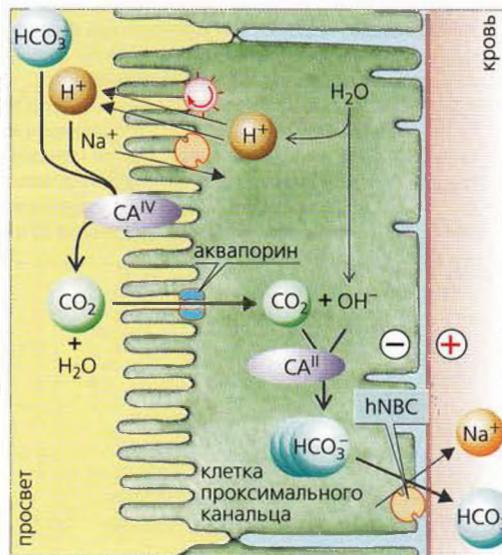
2. Тип А вставочных клеток



3. Тип В вставочных клеток

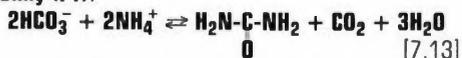


Б. Реабсорбция HCO₃⁻



но половина находится в проксимальных канальцах (рН 7,4 → 6,6), а остальные – в собирательной трубке (рН 6,6 → 4,5) (**В1**). При ацидозе мобилизуется из костей и экскретируется повышенное количество фосфата. Результирующее увеличение выведения H^+ превосходит усиление образования NH_4^+ , связанное с ацидозом (см. ниже).

Экскреция ионов аммония ($NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$) составляет примерно 25–50 ммоль/сут при среднестатистической диете и эквивалентна расходу H^+ . Таким образом, NH_4^+ является не прямой формой выведения H^+ (**Г**). NH_4^+ не является титруемой формой кислоты. В отличие от $HPO_4^{2-} + H^+ \rightleftharpoons H_2PO_4^-$, реакция $NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$ не действует как буфер из-за высокого значения $pK_a \approx 9,2$. Однако на каждый экскретируемый почками ион NH_4^+ один ион HCO_3^- запасается печенью. Это эквивалентно одному расходуемому иону H^+ , поскольку один запасаемый ион HCO_3^- может связать один ион H^+ (и как следствие осуществить «непрямое» выведение H^+). При среднем потреблении белка с пищей метаболизм аминокислот приводит к образованию примерно эквивалентных количеств ионов HCO_3^- и NH_4^+ (примерно 700–1000 ммоль/сут). Печень утилизирует примерно 95% этих двух веществ, образуя **мочевину (**Г1**)**:



Таким образом, на каждый ион NH_4^+ , поступающий из печени в почки, потребляется и выводится с мочой один ион HCO_3^- . Перед экспортом NH_4^+ в почки **печень** включает его в **глутамат**, что приводит к образованию **глутамина**, и только небольшая часть достигает почек в виде свободного NH_4^+ . Высокие концентрации $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3$ токсичны.

В почках глутамин входит в клетки проксимальных канальцев при помощи Na^+ -симпорта и расщепляется митохондриальной **глутаминой**, образуя NH_4^+ и глутамат (Glu). Glu далее превращается **глутаматдегидрогеназой** в α -кетоглутарат с образованием второго иона NH_4^+ (**Г2**). NH_4^+ может достигнуть просвета канальцев двумя путями: (1) он диссоциирует внутри клетки с образованием NH_3 и H^+ , позволяя NH_3 диффундировать (не по ионному механизму, с. 28) в просвет, где он вновь соединяется с отдельными секретруемыми ионами H^+ ; (2) переносчик NHE3 секретирует NH_4^+ (вместо H^+). Как только ион NH_4^+ поступает в **тонкий сегмент восходящего колена петли Генле (**Г4**)**, переносчик BSC (с. 168) реабсорбирует NH_4^+ (вместо K^+), так что тот остается в **мозговом веществе почек**. Рециркуляция ионов NH_4^+ через петлю Генле приводит к образованию очень высокой концентрации $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$ в направлении почечных сосочков (**Г3**). Тогда как ионы H^+ активно

закачиваются в просвет собирательной трубочки и, возможно, NH_3 -транспортерами (гликопротеины RhB и RhC) (**А2, Г4**), молекулы NH_3 поступают сюда путем неионной диффузии (**Г4**). Градиент NH_3 , необходимый для осуществления этой диффузии, образуется благодаря тому, что очень низкое значение рН просвета (около 4,5) ведет к гораздо меньшей концентрации NH_3 в просвете, чем в мозговом межклеточном пространстве, где рН выше примерно на две единицы, и концентрация NH_3 , следовательно, тоже выше, чем в просвете, примерно в 100 раз.

Нарушения кислотно-основного метаболизма (см. с. 148 и сл.). Когда развивается **хронический нереспираторный ацидоз непочечной природы**, экскреция возрастает по сравнению с нормальным уровнем в течение 1–2 дней примерно в 3 раза благодаря параллельному увеличению образования глутамина печенью (за счет мочевины) и активности почечной глутаминазы. **Нереспираторный алкалоз** только снижает почечную продукцию NH_4^+ и секрецию H^+ . Это происходит вместе с увеличением фильтруемого HCO_3^- (повышенная концентрация в плазме, с. 150), приводя к быстрому увеличению экскреции HCO_3^- и вслед за этим к осмотическому диурезу (с. 180). Для **компенсации респираторных нарушений** (с. 150) важно, что повышенный (или пониженный) уровень P_{CO_2} приводит к увеличенной (или уменьшенной) секреции H^+ и, следовательно, увеличенной (или уменьшенной) резорбции HCO_3^- . Рецепторы CO_2 и HCO_3^- на базолатеральной поверхности клетки регулируют этот процесс.

Почки также могут быть первичной причиной кислотно-основных нарушений (**почечный ацидоз**), при этом дефект может быть или генерализованным, или изолированным. При генерализованном дефекте, как например при **почечной недостаточности**, ацидоз развивается из-за снижения экскреции ионов H^+ . При изолированном дефекте с нарушением проксимальной секреции ионов H^+ большие количества фильтруемого HCO_3^- не реабсорбируются, что ведет к **проксимальному почечному канальцевому ацидозу**. Когда ослабление выделения ионов H^+ почками происходит в собирательной трубке (например, при нарушении функции гена AE1), моча больше не может закисляться (рН > 6, несмотря на ацидоз), и экскреция титруемых кислот и NH_4^+ закономерно ухудшается (**дистальный почечный канальцевый ацидоз**).

Нарушения кислотно-основного баланса, почечный ацидоз

Реабсорбция и экскреция фосфата, Ca^{2+} и Mg^{2+}

Метаболизм фосфатов. Концентрация фосфатов в плазме обычно находится в диапазоне 0,8–1,4 ммоль/л. Каждый день фильтруется соответствующее количество неорганического фосфата F_n ($\text{HPO}_4^{2-} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{PO}_4^-$) (примерно 150–250 ммоль/сут), и большая его часть реабсорбируется. Фракция экскреции (**A1**), которая колеблется между 5 и 20%, необходима для поддержания баланса F_n , H^+ и Ca^{2+} . Экскреция F_n возрастает при избытке F_n (повышенный уровень F_n в плазме) и падает при дефиците F_n . К фосфатурии и увеличению экскреции H^+ также приводит *ацидоз* (титруемая кислотность, с. 182 и сл.). Это происходит и при фосфатурии от других причин. *Гипокальциемия* и *паратиреоидный гормон* (*паратгормон*) тоже индуцируют увеличение экскреции F_n (**A3** и с. 298 и сл.).

F_n реабсорбируется в проксимальных канальцах (**A2, 3**). Мембрана их просвета содержит 3-й тип 3Na^+ - F_n -симпортера (NaPi-3). Этот переносчик связывает ионы HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- и котранспортирует их путем вторичного активного транспорта (с. 32 и сл.).

Регуляция реабсорбции F_n . Дефицит F_n , алкалоз, гиперкальциемия и низкий уровень паратгормона приводят к усиленному включению транспортера NaPi-3 в мембрану просвета, тогда как избыток F_n , ацидоз, гипокальциемия и увеличенная секреция паратгормона приводят (по отрицательной обратной связи) к интернализации и последующему расщеплению NaPi-3 в лизосомах (**A3**).

Метаболизм кальция (см. с. 42). В отличие от метаболизма Na^+ метаболизм кальция регулируется в основном путем абсорбции Ca^{2+} в желудке (с. 298 и сл.) и, во вторую очередь, путем почечной экскреции. *Общий кальций плазмы* (связанный кальций + ионизованный кальций) в среднем составляет 2,5 ммоль/л. Примерно 1,3 ммоль/л кальция присутствует как *свободный, ионизованный Ca^{2+}* , 0,2 ммоль/л образует комплексы с фосфатом, цитратом и т. д., а остальные 1 ммоль/л *связаны с белками плазмы* и, следовательно, не подлежат клубочковой фильтрации (с. 160). *Фракция экскреции Ca^{2+} (ФЭ_{Ca})* в моче – 0,5–3% (**A1**).

Реабсорбция Ca^{2+} происходит почти по всему нефрону (**A1, 2**). Реабсорбция фильтрованного Ca^{2+} примерно на 60% происходит в проксимальных канальцах, на 30% – в толстом сегменте восходящего колена (ТСВК) петли Генле, и является парацеллюлярной, т. е. пассивной (**A4a** и с. 169**B5, B7**). В основном движущая сила для этого вида активности обеспечивается люмен-положительным трансэпителиальным потенциалом (ЛППП). Поскольку реаб-

сорбция Ca^{2+} в ТСВК зависит от реабсорбции NaCl , *петлевые диуретики* (с. 180) ингибируют реабсорбцию Ca^{2+} . *Всасывание Ca^{2+}* в ТСВК обеспечивает **паратгормон**, так же как и в дистальных извитых канальцах, где Ca^{2+} реабсорбируется при помощи трансцеллюлярного активного транспорта (**A4b**). Таким образом, приток Ca^{2+} в клетку является пассивным процессом и происходит при помощи *Ca^{2+} -каналов просвета*, а отток Ca^{2+} – активный процесс и осуществляется посредством *Ca^{2+} -АТФазы* (первичный активный транспорт Ca^{2+}) и *3Na^+ - 1Ca^{2+} -антипорта* (вторичный активный транспорт Ca^{2+}). Ацидоз ингибирует реабсорбцию Ca^{2+} неизвестными пока механизмами.

Мочевые камни обычно состоят из *фосфата кальция* или *оксалата кальция*. Когда увеличиваются концентрации Ca^{2+} , F_n или оксалата, может достигаться произведение растворимости фосфорных и оксалатных солей кальция; обычно же лиганды, образующие с кальцием комплексы (например, цитрат), и ингибиторы кристаллизации (например, нефрокальцин) допускают некоторую степень пересыщения. Образование камней может произойти при дефиците этих веществ, или если в моче присутствует очень высокая концентрация Ca^{2+} , F_n или оксалата (применимо ко всем трем при ярко выраженном антидиурезе).

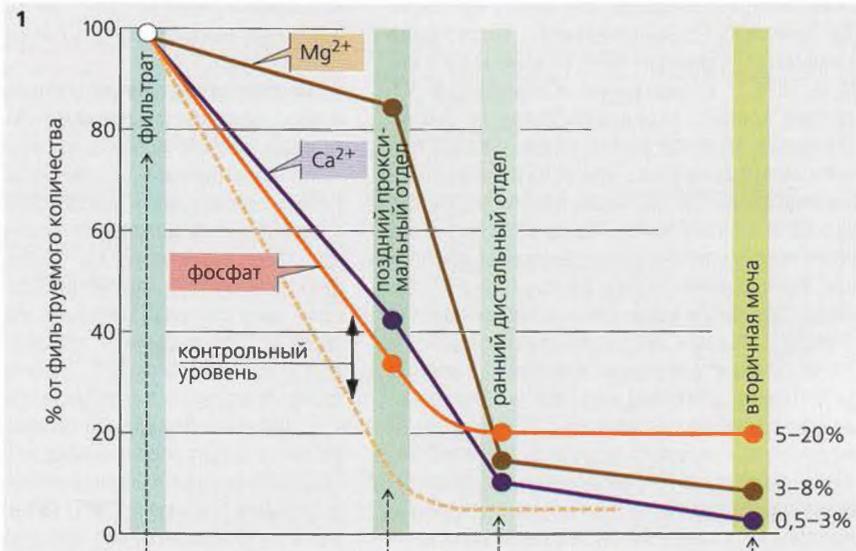
Метаболизм магния и реабсорбция. Поскольку часть магния в плазме связана с белками (0,7–1,2 ммоль/л), концентрация магния в фильтрате составляет только 80% его концентрации в плазме. Фракция экскреции Mg^{2+} (ФЭ_{Mg}) составляет 3–8% (**A1, 2**). Однако в отличие от Ca^{2+} , только 15% фильтрованных ионов Mg^{2+} покидают проксимальные канальцы. Около 70% Mg^{2+} подлечит парацеллюлярной реабсорбции в ТСВК (**A4** и с. 169**B5, B7**). Другие 10% Mg^{2+} всасываются трансцеллюлярно в дистальных канальцах (**A4b**), вероятнее всего как Ca^{2+} (см. ранее).

Экскреция Mg^{2+} стимулируется гипермагниемией, гиперкальциемией, гипертонемией и петлевыми диуретиками, а ингибируется дефицитом Mg^{2+} . Дефицит Ca^{2+} , дефицит объема, а также паратгормон и другие гормоны в основном оказывают влияние в ТСВК.

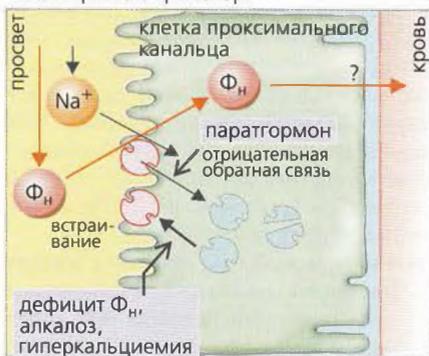
Почки содержат **рецепторы** для двухвалентных катионов, таких как Ca^{2+} и Mg^{2+} (с. 42). При активации рецепторы в ТСВК ингибируют реабсорбцию NaCl , который, как и петлевые диуретики, уменьшает движущую силу парацеллюлярной резорбции катионов, таким образом уменьшая в норме активное всасывание Mg^{2+} .

Нарушения баланса фосфатов, кальция и магния, мочекаменная болезнь

А. Реабсорбция фосфата, Ca^{2+} и Mg^{2+}



3. Фосфатный транспорт



4. Транспорт Ca^{2+} и Mg^{2+}

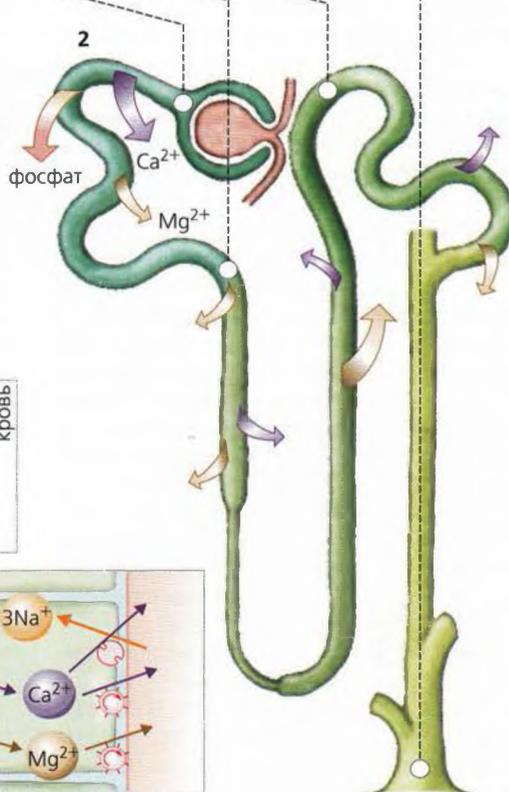
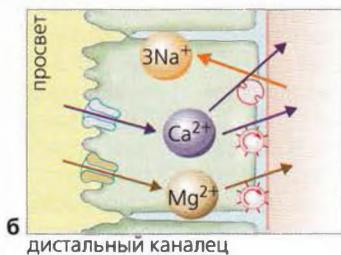
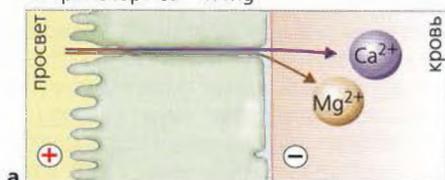


Рисунок 7.17. Реабсорбция и экскреция фосфата

Баланс калия

Потребление K^+ с пищей составляет примерно 100 ммоль/сут (минимальное потребление 25 ммоль/сут). Примерно 90% K^+ выводится с мочой и 10% – с фекалиями. Концентрация K^+ в плазме крови в норме колеблется от 3,5 до 4,8 ммоль/л, тогда как внутриклеточная концентрация K^+ может быть более чем в 30 раз выше (из-за активности $Na^+-K^+-ATФазы$; **A**). Таким образом, около 98% из 3000 ммоль ионов K^+ в организме присутствует в клетке. Хотя внеклеточная концентрация K^+ составляет только 2% от общего K^+ организма, она тем не менее очень важна, потому что (а) необходима для регуляции гомеостаза K^+ и (б) относительно небольшие изменения в клеточном K^+ (приток или отток) могут вести к значительным изменениям в концентрации K^+ в плазме (и связанному с этим риску сердечной аритмии). Регуляция гомеостаза K^+ , следовательно, подразумевает *распределение K^+* во внутриклеточных и внеклеточных компартментах и *баланс выведения K^+ и его потребления*.

Срочная регуляция внеклеточной концентрации K^+ достигается путем внутреннего **смещения концентрации K^+** между внеклеточной и внутриклеточной жидкостью (**A**). Этот относительно быстрый процесс предотвращает или смягчает опасные повышения внеклеточного K^+ (гиперкалиемия) в тех случаях, когда присутствуют большие количества K^+ из-за его потребления с пищей или внутриклеточного высвобождения K^+ (например, при внезапном гемолизе). Данные сдвиги в концентрации K^+ в основном подлежат *гормональной регуляции*. **Инсулин**, который выделяется после еды, стимулирует $Na^+-K^+-ATФазу$ и распределяет K^+ , поступивший с растительной или животной пищей, по клеткам тела. Данный тип регуляции используется также при гиперкалиемии, не связанной с питанием: сама по себе гиперкалиемия вызывает секрецию инсулина. **Адреналин** подобным же образом увеличивает потребление K^+ клетками, которые задействованы при мышечной работе и при травме – двух причинах, ведущих к увеличению K^+ в плазме крови. В обоих случаях повышенный уровень адреналина способствует поглощению K^+ в этих и других клетках. Увеличение внутриклеточной концентрации K^+ вызывает также *альдостерон* (см. далее).

Изменения pH тоже влияют на внутриклеточное и внеклеточное распространение K^+ (**A**). Это происходит в основном по той причине, что широко распространенный Na^+-K^+ -антипортер работает быстрее при алкалозе, чем при ацидозе (**A**). Следовательно, при ацидозе вход Na^+ уменьшается, работа $Na^+-K^+-ATФазы$ замедляется и внеклеточ-

ная концентрация K^+ возрастает (особенно при нереспираторном ацидозе; на 0,6 ммоль/л на 0,1 единицы изменения pH). Алкалоз приводит к гипокалиемии.

Постоянная регуляция гомеостаза K^+ в основном осуществляется **почками (Б)**. K^+ подлечит свободной клубочковой фильтрации, и большая часть фильтруемого K^+ обычно реабсорбируется (*общая реабсорбция*). Экскретируемое количество в некоторых случаях может превышать фильтруемое (*общая секреция*, см. далее). Около 65% фильтрованного K^+ обычно реабсорбируется ранее конца *проксимальных канальцев*, независимо от запусков K^+ . Это сравнимо с процентом реабсорбции Na^+ и H_2O (**Б1** и с. 163, колонка 2). Ионы K^+ транспортируются в основном парацеллюлярно, т. е. пассивно. Движущими силами этого процесса являются захват растворенного вещества (с. 30) и положительный на люминальной стороне трансэпителиальный потенциал, ЛПТП (**Б1** и с. 168) в среднем и конечном сегментах проксимальных канальцев. В *петле Генле* еще 15% фильтрованного K^+ реабсорбируется парацеллюлярно и паразитически (**Б2**). В *соединительных канальцах и собирательной трубчатке* можно определить количество экскретируемого K^+ . Затем, в зависимости от потребностей, большие или меньшие количества K^+ или реабсорбируются, или секретируются. В экстремальных случаях в ответ на высокий уровень поглощения K^+ фракционная экскреция K^+ ($ФЭК$) может возрасти более чем на 100% или при дефиците K^+ падать примерно на 3–5% (**Б**).

Клеточные механизмы почечного транспорта K^+ . Соединительные канальцы и собирательная трубчатка содержат **главные клетки (Б3)**, которые реабсорбируют Na^+ и секретируют K^+ . Аккумулированный внутриклеточный K^+ может выходить из клеток через *K^+ -каналы* с любой стороны клетки. Решающее значение для оттока K^+ через мембрану имеет электрохимический градиент. Мембрана просвета главных клеток также содержит *Na^+ -каналы*, через которые Na^+ входит в клетку (с. 168). Это деполяризует мембрану просвета, потенциал на которой достигает примерно –20 мВ, в то время как базолатеральная мембрана поддерживает свой нормальный потенциал величиной примерно –70 мВ (**Б3**). Движущая сила оттока K^+ ($E_m - E_K$, с. 38), следовательно, выше на стороне просвета. Таким образом, K^+ покидает клетку предпочтительно в направлении просвета (*секреция*). Это является основной причиной того, что секреция K^+ сопряжена с всасыванием Na^+ , т. е. чем больше Na^+ реабсорбируется главными клетками, тем больше секретируется K^+ .

Нарушения баланса калия, гиперкалиемия, гипокалиемия, ацидоз, аритмии

Другая видимая причина заключается в том, что связанное с всасыванием увеличение внутриклеточной концентрации Na^+ снижает движущую силу обмена $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ на базолатеральной мембране, что приводит к увеличению **концентрации Ca^{2+} в цитозоле**. Это повышение действует как сигнал для более частого открывания K^+ -каналов просвета.

Добавочные клетки типа А (Б4) в дополнение к секреции ионов H^+ могут активно реабсорбировать K^+ . Для этой цели люминальная мембрана этих клеток, как и у париетальных (обкладочных) клеток желудка, содержит **H^+/K^+ -АТФазу**.

Факторы, влияющие на экскрецию K^+ (В):

- 1. Увеличенное потребление K^+** повышает внутриклеточную концентрацию K^+ и его концентрацию в плазме крови, что, в свою очередь, увеличивает химическую движущую силу для секреции K^+ .
- 2. pH крови:** внутриклеточная концентрация K^+ в клетках почек *увеличивается при алкалозе и падает при остром ацидозе*. Это ведет к одновременному падению экскреции K^+ , которая опять возрастает при хроническом ацидозе. Причинами этого является то, что (а) ацидоз-зависимое ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы уменьшает проксимальную реабсорбцию Na^+ , что приводит к увеличенному дистальному оттоку мочи (см. п. 3), и (б) результирующая гиперкалиемия стимулирует секрецию альдостерона (см. п. 4).
- 3.** Если существует **увеличенный отток мочи** в соединительных канальцах и собирательной трубчатке (например, по причине большой реабсорбции Na^+ , осмотического диуреза или других факторов, ингибирующих реабсорбцию Na^+), то будут экскретироваться большие количества K^+ . Этим объясняется *эффект потери калия при употреблении некоторых диуретиков* (с. 181). Причиной данного эффекта, возможно, является ограничение секреции K^+ при определенной концентрации этого иона в просвете. Следовательно, чем больше соотношение объем/время, тем больше K^+ удаляется со временем.
- 4. Альдостерон** ведет к удержанию Na^+ , увеличению клеточного объема (с. 192), умеренному усилению секреции H^+ (росту клеточного pH) и *повышенной экскреции K^+* . Это также увеличивает количество молекул Na^+/K^+ -АТФазы в клетках-мишенях и ведет к хроническому увеличению плотности митохондрий при адаптации к повышенному содержанию K^+ (см. далее).

Клеточные механизмы эффектов альдостерона. Усиленное обратное всасывание достигается путем увеличения синтеза транспортных белков, называемых альдостерон-индуцируемыми белками. Этот генетически обусловленный эффект начинается примерно через 30–60 мин после введения или секреции альдостерона. Максимальный эффект

наступает через несколько часов. Альдостерон увеличивает реабсорбцию Na^+ , делопляризуя мембрану просвета (Б3). Вслед за этим он увеличивает движущую силу секреции K^+ и проводимость K^+ путем увеличения pH клетки. Оба эти эффекта ведут к увеличению выведения K^+ . Кроме того, альдостерон имеет очень быстрый (от нескольких секунд до нескольких минут) не связанный с генетикой эффект на клеточную мембрану, физиологическая значимость которого еще должна быть исследована.

Емкость K^+ -выводящего механизма возрастает в ответ на длительное увеличение притока K^+ (**K^+ -адаптация**). Даже когда работа почек нарушена, этот механизм в основном способен поддерживать баланс K^+ в оставшихся интактных частях канальцевого аппарата. Взять на себя выведение более чем $1/3$ общего количества K^+ может также прямая кишка.

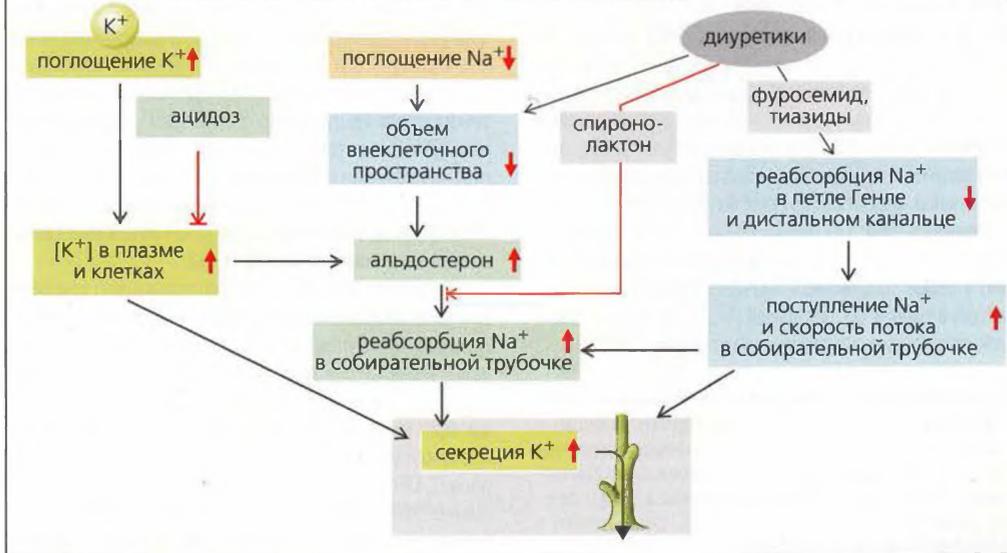
Минералокортико(стеро)иды. Альдостерон – это наиболее распространенный минералокортикоидный гормон, синтезирующийся и секретирующийся в *гломерулярной (клубочковой) зоне коры надпочечников* (Г и с. 302 и сл.). Как и другие стероидные гормоны, альдостерон не хранится, а образуется при необходимости. Основная функция альдостерона состоит в регуляции транспорта Na^+ и K^+ в почках, желудке и других органах (Г). **Секреция альдостерона** возрастает в ответ на (а) падение объема крови и кровяного давления (опосредованное ангиотензином II; с. 192) и (б) гиперкалиемию (Г). Синтез альдостерона ингибируется атриопептином (с. 179А4).

Нормальная концентрация **кортизола** не влияет на рецепторы альдостерона только потому, что кортизол превращается в кортизон 11 β -гидроксистероид-оксидоредуктазой в клетках-мишенях альдостерона.

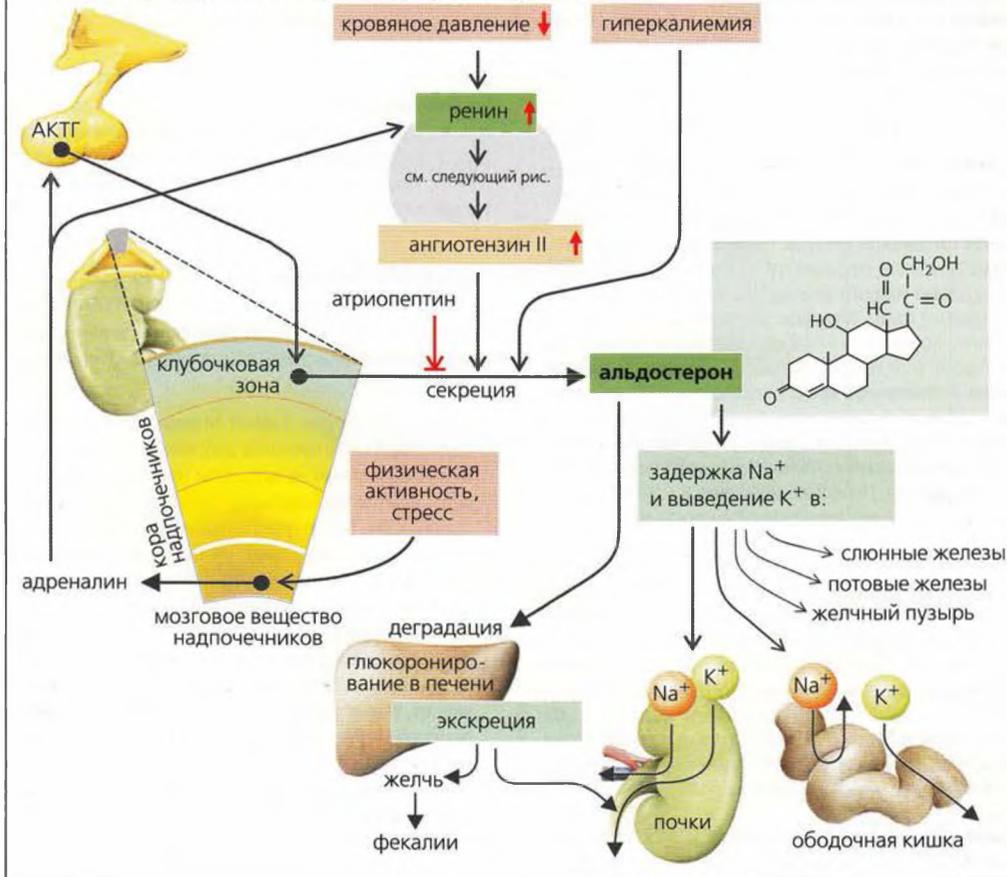
Гиперальдостеронизм может быть либо *первичным* (секретирующие альдостерон опухоли в коре надпочечников, что наблюдается при *синдроме Конна*), либо *вторичным* (при уменьшении объема жидкости, с. 192). *Удержание Na^+* приводит к большому объему внеклеточного пространства и *повышенному кровяному давлению* с одновременными *потерями K^+* и, как следствие, гипокалиемическому *алкалозу*. Когда более чем 90% коры надпочечников разрушено, например, по причине аутоиммунного воспаления надпочечников, метастазирующего рака или туберкулеза, развивается первичная хроническая **недостаточность коры надпочечников** (*болезнь Аддисона*). Дефицит альдостерона ведет к резкому увеличению экскреции Na^+ , что приводит к гиповолемии, гипотензии и удерживанию K^+ (гиперкалиемии). Когда одновременно развивается также дефицит глюкокортикоидов, осложнения могут быть опасны для жизни, особенно при серьезных инфекциях и травмах. Если разрушена только одна железа, **АКТГ** вызывает гипертрофию другой (с. 305А).

Недостаточность коры надпочечников, синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм), мочегонные средства

В. Факторы, действующие на секрецию и экскрецию K^+



Г. Секреция, действие и деградация альдостерона



Тубулогломерулярная обратная связь, ренин-ангиотензиновая система

Юкстагломерулярный аппарат (ЮГА) состоит из (а) юкстагломерулярных клеток *принносящей артериолы* (включая ренинсодержащие и симпатически иннервируемые гранулярные клетки) и *выносящей артериолы*, (б) *клеток плотного пятна* толстого сегмента восходящего колена петли Генле и (в) юкстагломерулярных мезангиальных клеток (*полкиссен, А*) нефрона (**А**).

Функции ЮГА: (1) локальное проведение тубулогломерулярной обратной связи (**механизм саморегуляции**) в своем собственном нефроне при помощи ангиотензина II (АТII) и (2) системная продукция ангиотензина II как части ренин-ангиотензиновой системы (**РАС**).

Тубулогломерулярная обратная связь (механизм саморегуляции). Поскольку через почки ежедневно проходит в 10 раз больше жидкости, чем общий объем внеклеточной жидкости (с. 174), выведение воды и соли должно точно соответствовать их поглощению. **Резкие изменения в СКФ** отдельного нефрона (СФН) и количества NaCl, фильтруемого в единицу времени, могут происходить по нескольким причинам. Повышение значения СФН ассоциируется с риском того, что дистальные механизмы реабсорбции NaCl перегружены, и слишком много NaCl и H₂O будет потеряно с мочой. Заниженный показатель СФН означает, что слишком много NaCl и H₂O удерживается. Степень реабсорбции NaCl и H₂O в проксимальных канальцах определяет, как быстро канальцевая моча проходит по петле Генле. Когда меньше количество абсорбируется в верхней части, моча быстрее проходит по толстому сегменту восходящего колена петли, что приводит к уменьшению степени разбавления мочи (с. 168) и большей концентрации NaCl в плотном пятне, [NaCl]_{MD}. Если величина [NaCl]_{MD} становится слишком большой, гладкие мышцы стенки приносящей артериолы сокращаются, чтобы не изменилась СКФ через данный нефрон в течение 10 с, и наоборот (*отрицательная обратная связь*). Механизм регуляции неясен, но рецепторы ангиотензина II типа 1A (AT_{1A}) играют в этом ведущую роль.

Однако, если изменения [NaCl]_{MD} обусловлены **хроническими изменениями общего количества NaCl в организме** и связанными с этим изменениями объема внеклеточной жидкости через механизм саморегуляции (обратной связи), нарушения зависимости СФН от [NaCl]_{MD} могут иметь фатальные последствия. Поскольку увеличение в течение длительного времени объема внеклеточной жидкости уменьшает реабсорбцию NaCl в проксимальных канальцах, [NaCl]_{MD} будет возрастать, приводя к снижению СКФ и дальнейшему увеличению объема внеклеточной жидкости. В обратной ситуации объем внеклеточной жидкости уменьшается. Для предотвращения таких эффектов *зависимость [NaCl]_{MD}/СФН* может быть смещена в соответствующем направлении с помощью определенных веществ. Оксид азота (NO) смещает кривую при увеличении объема внеклеточной жидкости (увеличение СФН при прежнем значении [NaCl]_{MD}), а (только локально эффективный) ангиотензин II сдвигает кривую в противоположном направлении при уменьшении объема.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС). Если среднее артериальное давление в почках внезапно

падает ниже 90 мм рт. ст., почечные барорецепторы запускают высвобождение **ренина**, таким образом увеличивая общую концентрацию ренина в плазме. Ренин — это пептидаза, которая катализирует отщепление *ангиотензина* от субстрата ренина *ангиотензиногена* (выделяемого печенью). Примерно через 30–60 мин после падения артериального давления ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который синтезируется в легких и других органах, отщепляет две аминокислоты от ангиотензина I с образованием **ангиотензина II (Б)**.

Регуляция РАС (Б). Порог артериального давления для высвобождения ренина увеличивается при помощи α₁-адренорецепторов, а *базальная секреция ренина* увеличивается при помощи β₁-адренорецепторов. Ангиотензин II и альдостерон являются наиболее важными эффекторами РАС. *Ангиотензин II* стимулирует высвобождение *альдостерона* корой надпочечников (см. далее). Оба гормона прямо (срочное действие) или косвенно (отложенное действие) ведут к новому увеличению артериального давления (**Б**), и высвобождение ренина, таким образом, снижается до нормы. Кроме того, оба гормона *ингибируют высвобождение ренина* (отрицательная обратная связь).

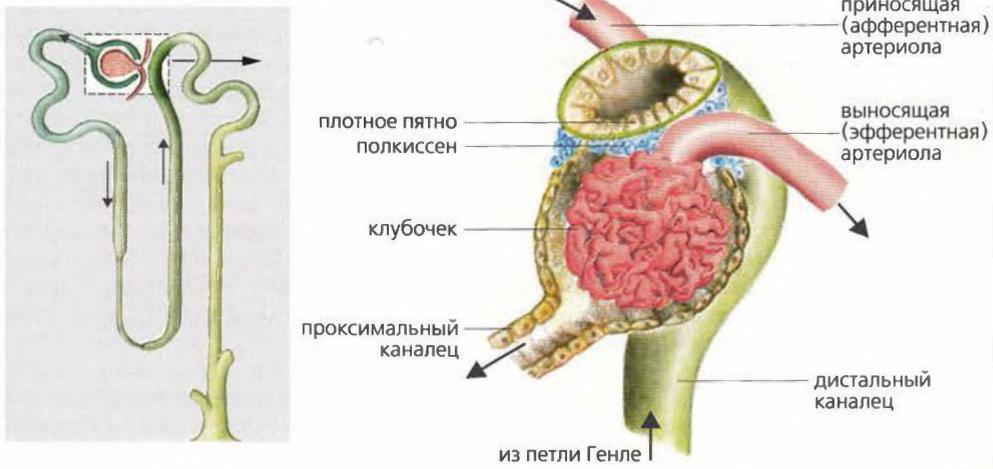
Если средний кровоток снижается только в одной почке (например, в результате стеноза поврежденной почечной артерии), то поврежденная почка начинает высвобождать больше ренина, что, в свою очередь, приводит к **почечной гипертензии** в остальной системе кровообращения.

Эффекты ангиотензина II. Помимо действия на миокард и кровеносные сосуды (в основном посредством AT₂-рецепторов), ангиотензин II имеет следующие срочные или отложенные эффекты, опосредованные рецепторами AT₁ (**А**).

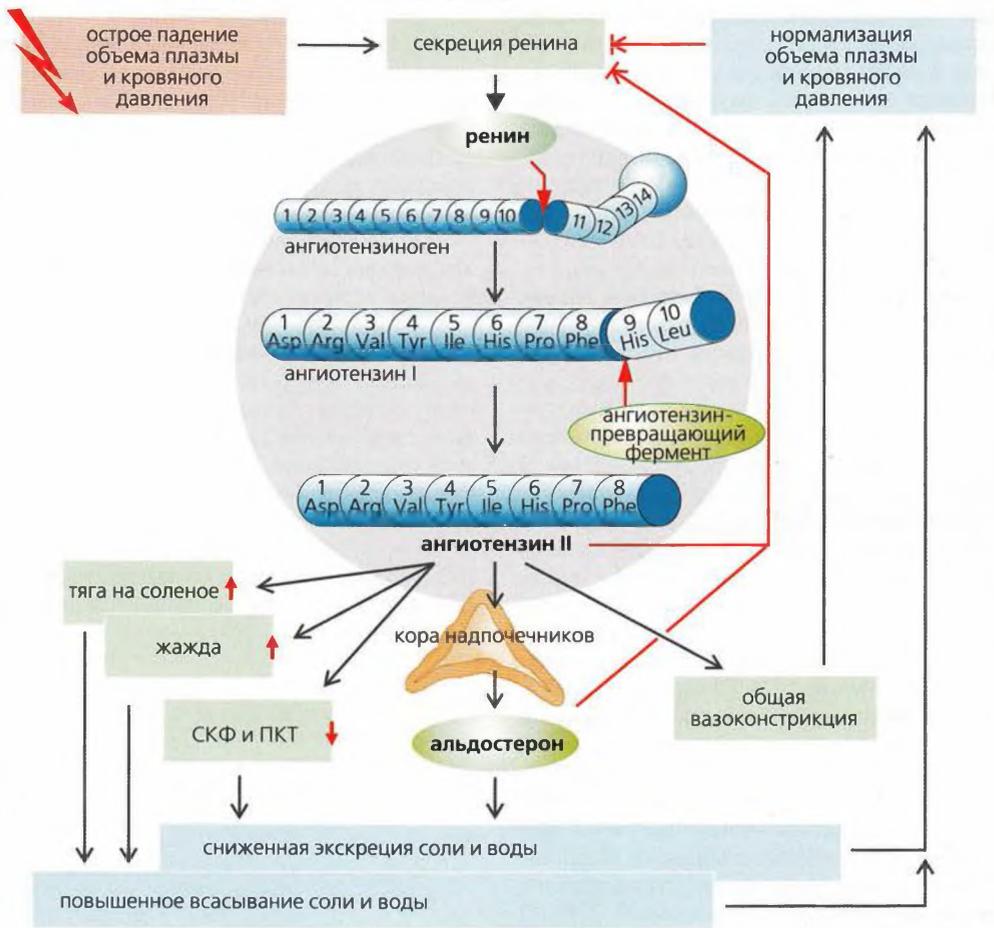
- **Сосуды.** Ангиотензин II имеет потенциальное вазоконстрикторное и гипертензивное действие, что (посредством эндотелина) влияет на артериолы (срочное действие).
- **ЦНС.** Ангиотензин II оказывает действие на гипоталамус, что приводит (через циркуляторный центр) к вазоконстрикции (быстрое действие). Он также увеличивает секрецию АДГ в гипоталамусе, что стимулирует жажду и потребность в соли (отложенное действие).
- **Почки.** Ангиотензин II играет основную роль в регуляции почечного кровообращения и СКФ путем сужения приносящих и/или выносящих артериол (отложенное действие, ср. саморегуляция, с. 156). Он прямо стимулирует реабсорбцию Na⁺ в проксимальных канальцах (отложенное действие).
- **Надпочечники.** Ангиотензин II стимулирует синтез альдостерона в коре надпочечников (отложенное действие, с. 190) и ведет к высвобождению адреналина в мозговом веществе надпочечников (срочное действие).

Гипертензия, гипотензия, гиповолемия, гиподипсия

А. Юкстагломерулярный аппарат



Б. Ренин-ангиотензиновая система (РАС)



Общие сведения

Кровь выталкивается из левого желудочка, по артериям *системного (или большого) круга кровообращения* поступает в капиллярное (микроциркулярное, терминальное) русло периферической сети и возвращается по венам в правое предсердие. Далее она выталкивается из правого желудочка в *легочный (или малый) круг кровообращения*, откуда возвращается в левый желудочек (**A**).

Общий **объем крови** составляет примерно 4–5 л (~7% массы тела, не считая жировых тканей; табл. с. 94). Около 80% крови циркулирует по венам, правому сердцу и легочным сосудам, которые называются *системой низкого давления (A, справа)*. Эти очень эластичные *емкостные сосуды* служат *резервуарами крови*, где кровь хранится и высвобождается в случае необходимости при помощи венозной вазоконстрикции (с. 226). Когда объем крови увеличивается, например, при переливании крови, более 99% объема донорской крови остается в системе низкого давления (*высокоемкостная система*) и только менее 1% циркулирует в артериальной *системе высокого давления (низкоемкостная система)*. И наоборот, снижение объема крови отразится в первую очередь на запасах крови в системе низкого давления. **Центральное венозное давление** (в правом предсердии или вблизи него 4–12 см вод. ст.), у людей с нормально работающими легкими и сердцем является удобным показателем для оценки объема крови (и объема внеклеточной жидкости).

Минутный сердечный выброс (или объем, CO). Минутный сердечный выброс вычисляется как произведение сердечного ритма (СР) и ударного объема (УО). В покое CO в норме составляет примерно $70 \text{ (мин}^{-1}) \cdot 0,08 \text{ [л]} = 5,6 \text{ л/мин}$, или, точнее, в среднем 3,4 л/мин на м² поверхности тела (сердечный индекс). Увеличение СР (до 180 мин⁻¹) и/или УО может увеличить CO до 15–20 л/мин.

Распределение крови по организму происходит в **большом круге кровообращения** *единовременно (A, величина Q)* и определяется *функциональной приоритетностью* органов (жизненно важные органы) и *текущими потребностями* организма (см. с. 211A). Поддержание необходимого кровоснабжения мозга (примерно 13 % CO покоя) является самым главным приоритетом не только потому, что мозг – главный жизненно важный орган, но и потому, что он очень чувствителен к гипоксическим повреждениям (с. 136). Важное значение имеет также перфузия *миокарда* коронарными артериями (примерно 4% CO покоя), поскольку любые нарушения насосной функции сердца подвергают опасности всю систему кровообращения. Примерно 20–25% CO распределяется между *почками*. Это очень много,

если принять во внимание малую массу почек (только 0,5% массы тела). Почечный кровоток в основном используется для поддержания *экскреторной (выделительной) и регуляторной функций почек*. Поэтому в почках кровоток может быть временно снижен в пользу кровоснабжения сердца и мозга, например при угрозе шока (с. 226). При интенсивной *физической нагрузке* CO увеличивается, и кровь распределяется в больших количествах по *скелетным мышцам*. При переваривании пищи достаточно большую фракцию CO забирает *желудочно-кишечный тракт*. Естественно, что все органы не могут получать слишком большой объем крови одновременно (с. 81A). Кровоток к коже (примерно 10% CO покоя) в основном служит для *теплоотдачи* (с. 230 и сл.). Кожный кровоток возрастает в ответ на увеличение выработки тепла организмом (физическая работа) и/или при высокой внешней температуре, а в некоторых случаях снижается (возникает бледность) в пользу жизненно важных органов (например, при шоке; с. 226).

Весь CO проходит через **легочный (малый) круг кровообращения**, так как малый и большой круги кровообращения организованы последовательно (**A**). Бедная кислородом венозная кровь по легочным артериям поступает в легкие, где *насыщается кислородом*, т. е. *«артериализуется»*. Сравнительно небольшое дополнительное количество насыщенной кислородом крови из большого круга кровообращения достигает легких через бронхиальную артерию. Вся кровь легочного круга кровообращения поступает в сердце по легочным венам.

Общее периферическое сопротивление. Сопротивление кровотока в легочном круге кровообращения составляет только 10% *общего периферического сопротивления* (ОПС) всех сосудов большого круга кровообращения. Поэтому среднее давление в правом желудочке (примерно 15 мм рт. ст. = 2 кПа) значительно ниже, чем в левом желудочке (100 мм рт. ст. = 13,3 кПа). Поскольку сопротивление в малых артериях и артериолах составляет около 50% ОПС (**A, вверху справа**), они называются *резистивными сосудами*.

А. Сердечно-сосудистая система

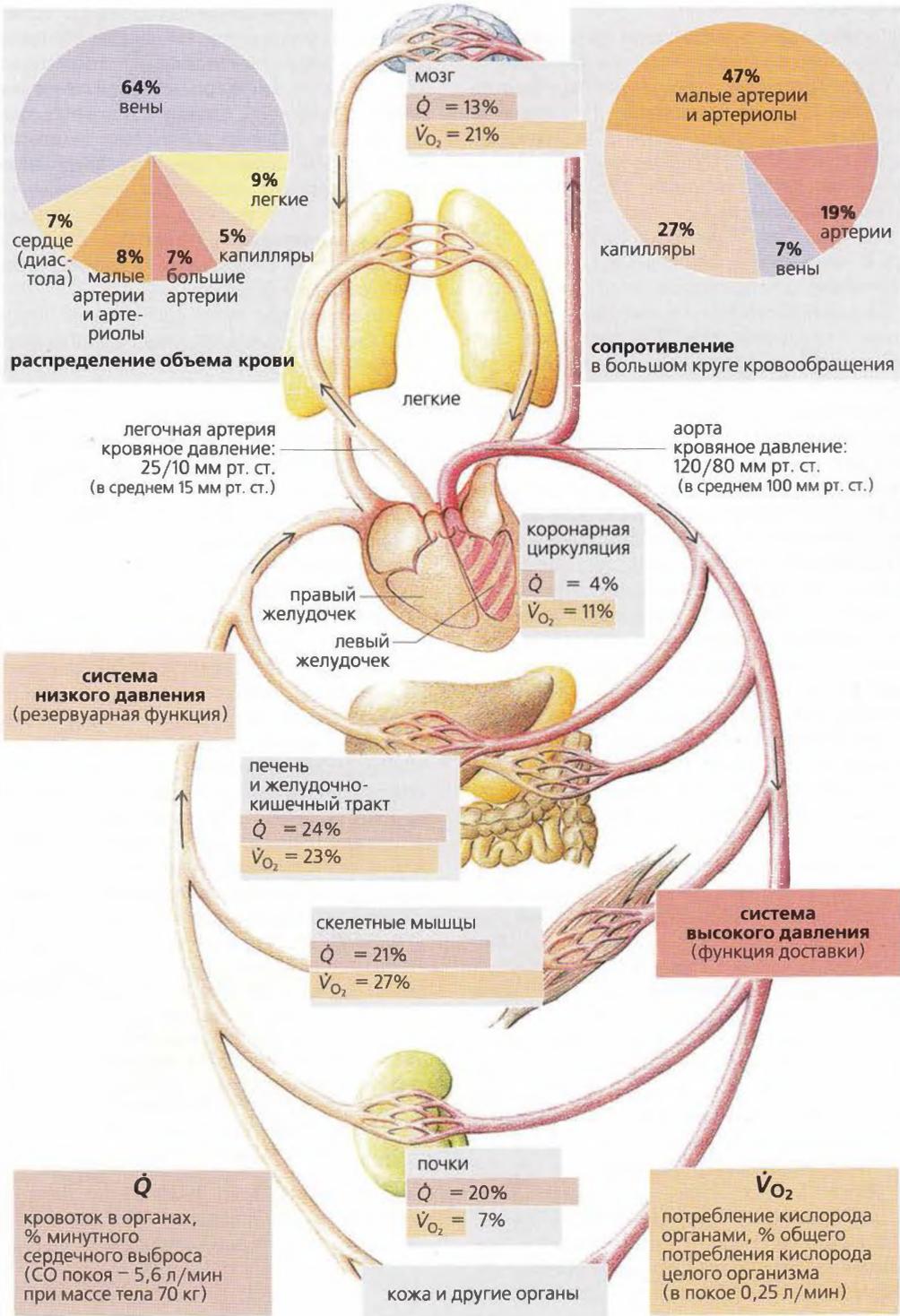


Рисунок 8.1. Общие сведения

Кровеносные сосуды и кровотоков

В большом круге кровообращения кровь выталкивается из левого желудочка в аорту и возвращается в правое предсердие по полой вене (А). При этом **среднее кровяное давление** (с. 214) падает от 100 мм рт. ст. в аорте до 2–4 мм рт. ст. в полой вене (А2), что создает разницу давлений (ΔP) примерно в 97 мм рт. ст. (легочный круг кровообращения; с. 128). По **закону Ома**,

$$\Delta P \text{ (мм рт. ст.)} = \dot{Q} \cdot R, \quad [8.1]$$

где \dot{Q} – интенсивность кровотока (мин \cdot л⁻¹), а R – сопротивление кровеносного русла (мм рт. ст. \cdot л \cdot мин⁻¹). Уравнение [8.1] можно использовать для расчета кровотока в конкретном органе (R – сопротивление органа), а также во всей кровеносной системе, где \dot{Q} – минутный выброс (объем) сердца (СО, с. 194) и R – общее периферическое сопротивление кровотока (ОПС). ОПС в покое составляет около 18 мм рт. ст. \cdot мин \cdot л⁻¹.

Аорта и крупные артерии распределяют кровь по периферическим сосудам. При этом они выступают в роли *компрессионных камер* (амортизирующий эффект), поскольку (благодаря своей высокой эластичности, характеризующейся растяжимостью, $\Delta V/\Delta P_{tm}$) они превращают пульсирующий ток крови от сердца в практически равномерный капиллярный кровоток. Высокое систолическое давление при выталкивании крови вызывает растяжение стенок этих эластических сосудов, и часть выталкиваемой крови «хранится» в расширенном просвете сосудов. Благодаря релаксации напряжения стенок сосудов после закрытия клапана аорты поддерживает кровоток во время диастолы. Эластичность (растяжимость) артериальных сосудов снижается с возрастом.

Скорость (\dot{V}) и интенсивность (\dot{Q}) кровотока. Площадь поперечного сечения аорты составляет 5,3 см², общая площадь поперечного сечения всех артерий системы кровообращения – 20 см² (А5), тогда среднюю скорость кровотока покоя \dot{V} (во время систолы и диастолы) можно рассчитать из СО покоя (5,6 л/мин): средняя скорость кровотока равна 18 см/с в аорте и 5 см/с в артериях (А3). Так как аорта получает кровь только во время периода изгнания (с. 198), максимальные значения покоя для \dot{V} и \dot{Q} у корня аорты во время этого периода гораздо выше ($\dot{V} = 95$ см/с, $\dot{Q} = 500$ мл/с).

По **уравнению Хагена–Пуазейля**

$$R = 8 \cdot l \cdot \eta / (\pi \cdot r^4) \quad [8.2]$$

сопротивление потока (R) в трубке известной длины (l) зависит от вязкости (η) жидкости (с. 98) и внутреннего радиуса трубки в четвертой степени (r^4). Уменьшение радиуса всего на 16% достаточно для удвоения сопротивления.

Гипертензия, гипотензия, сердечная недостаточность, шок, отек, варикозное расширение вен, шунтирование

Малые артерии и артериолы отвечают почти за 50% ОПС (*резистивные сосуды*, А1 и с. 195А), поскольку их малый радиус имеет гораздо большее влияние на общее периферическое сопротивление (ОПС; $R \sim 1/r^4$), чем их большое общее поперечное сечение ПСА ($R \sim r^2$). Следовательно, в этих сосудах кровяное давление значительно снижается. Таким образом, любые изменения радиуса малых артерий и артериол имеют решающее влияние на ОПС (с. 220 и сл.). Их ширина (просвет), а также радиус **прекапиллярного сфинктера** определяют количество крови, попадающей в капиллярное русло (где и происходит газообмен).

Хотя **капилляры** имеют еще меньший радиус (и гораздо большее сопротивление, чем артериолы), их общий вклад в ОПС составляет лишь около 27%, поскольку их общее поперечное сечение очень велико (А1 и с. 195А). *Обмен жидкостью и растворенными веществами* происходит через стенки капилляров и **посткапиллярных венул**. Оба этих типа сосудов хорошо подходят для этой задачи, так как (а) \dot{V} в них очень мала (0,02–0,1 см/с; А3) (благодаря большой общей площади поперечного сечения), (б) они имеют очень большую общую площадь обменной поверхности (примерно 1000 м²), (в) их стенки могут быть очень тонкими, а внутренний радиус очень маленьким (4,5 мкм) (*закон Лапласа*, см. далее).

Трансмуральное (пристеночное) давление наполнения P_{tm} [Н/м²], т. е. разность давлений по разные стороны стенки полых органов (внутреннее давление минус внешнее давление), вызывает растяжение стенки. Материал эластической стенки, следовательно, должен быть способен противостоять этому растяжению. Результирующее (тангенциальное, пристеночное) **трансмуральное давление T** [Н/м] является функцией внутреннего радиуса r [м] данного органа. По **уравнению Лапласа** для цилиндрических (или сферических) полых тел

$$P_{tm} = T/r \text{ (или } P_{tm} = 2T \cdot w/r). \quad [8.3a/б]$$

Здесь T – общее трансмуральное (пристеночное) давление, которое не зависит от толщины стенки. При одном и том же P_{tm} толстая стенка более эффективна, чем тонкая. Для определения **напряжения на единицу площади поперечного сечения стенки** (требование к устойчивости ее материала, Н/м²) должна учитываться толщина стенки (w). Уравнение [8.3a/б], следовательно, преобразуется:

$$P_{tm} = T \cdot w/r \text{ (или } P_{tm} = 2T \cdot w/r). \quad [8.4a/б]$$

Кровь собирается в вены, которые могут накапливать большие объемы жидкости (А6). Эти **емкостные сосуды** служат *резервуарами крови* (с. 194).

А. Характеристики сосудов

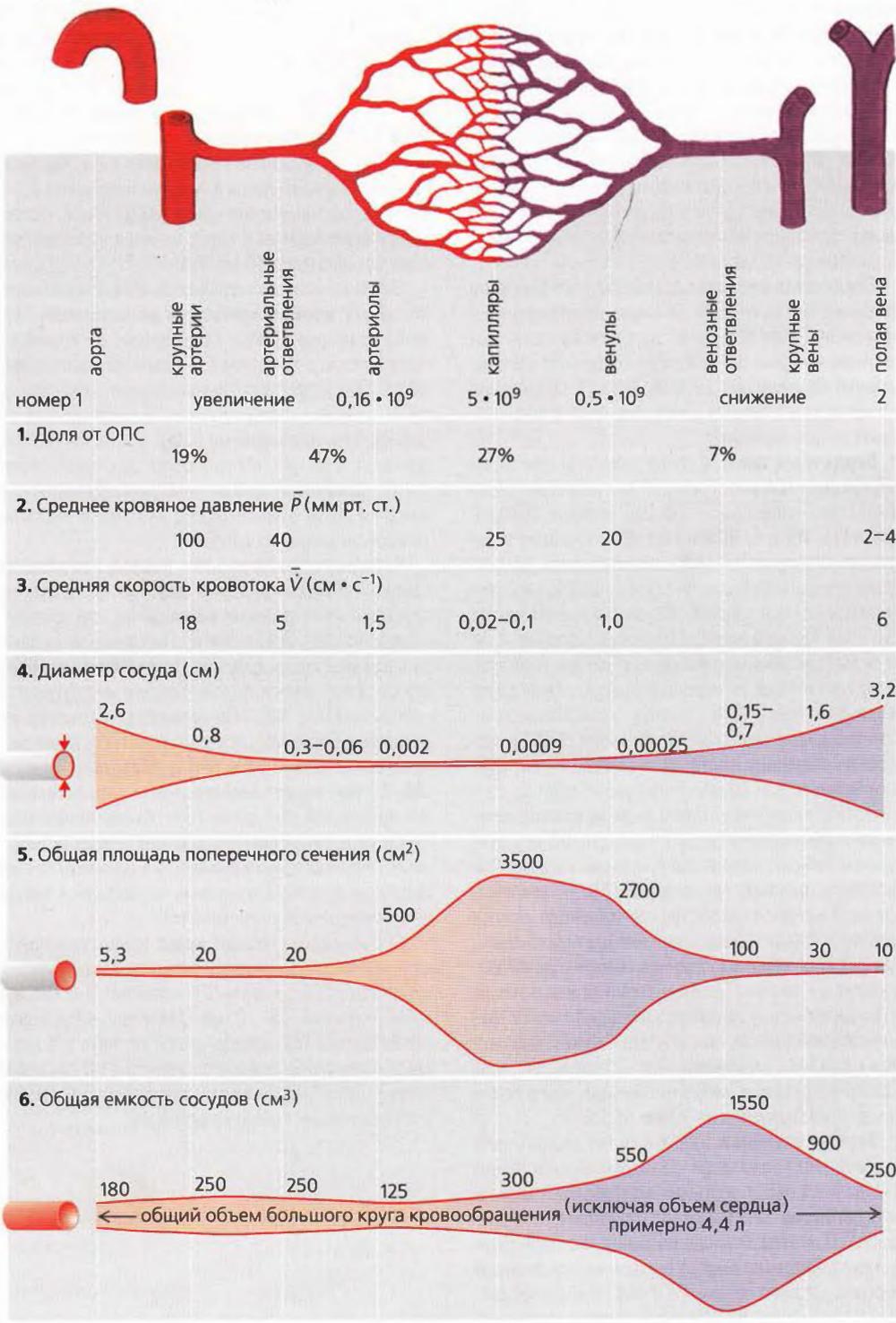


Рисунок 8.2. Кровеносные сосуды и кровотоки

Сердечный цикл

Сердечный ритм (СР) покоя составляет 60–80 ударов в минуту. **Сердечный цикл (А)**, таким образом, занимает примерно 1 с. В сердечном цикле выделяют четыре периода (фазы): фаза I – изоволюметрического сокращения; фаза II – период изгнания (I и II происходят в *систоле*); фаза III – период изоволюметрического расслабления; фаза IV – период наполнения (III и IV происходят в *диастоле*). В конце IV фазы сокращаются предсердия (фаза IVв). Сокращению предшествует электрическое возбуждение предсердий и желудочков.

Сердечные клапаны определяют направление кровотока внутри сердца, например из предсердия в желудочек (фаза IV) или из желудочка в аорту или легочную артерию (фаза II). Все сердечные клапаны закрыты во время фаз I и III (**А**, вверху). Открывание и закрывание клапанов контролируется давлением с двух сторон клапана.

Сердечный цикл. К концу диастолы синоатриальный узел (СА-узел) желудочков испускает электрические импульсы – на ЭКГ начало зубца Р (фаза IVв, **А1** и с. 204 и сл.). Это приводит к *сокращению предсердий (А4)*, затем следует *возбуждение желудочков* (комплекс QRS) – давление в желудочках начинает расти (**А2**, синяя линия) до тех пор, пока не превысит предсердное давление, клапаны (митральный и трехстворчатый) закрываются сразу после предшествующей продуктивной фазы сердечных тонов. Это означает *конец диастолы. Конечно-диастолический объем крови (КДО)* в желудочке в среднем составляет около 120 мл (**А4**) или, более точно, 70 мл/м² поверхности тела.

Вслед за этим начинается **период изоволюметрического сокращения** (фаза I, примерно 50 мс). Желудочки теперь сокращаются при закрытых клапанах, производя **первый тон сердца (А6)** – давление в желудочках при этом быстро увеличивается. Наклон этой восходящей кривой давления дает максимальную скорость развития давления (**максимум dp/dt**). Полулунные клапаны (аорты и легочной вены) теперь открыты, поскольку давление в левом желудочке (**А2**, синяя линия) больше, чем в аорте (черная прерывистая кривая), примерно на 80 мм рт. ст., а давление в правом желудочке больше, чем в легочной артерии, примерно на 10 мм рт. ст.

Период изгнания (фаза II; в покое примерно 210 мс). Во время этой фазы давление в левом желудочке и аорте достигает максимума и составляет примерно 120 мм рт. ст. (систолическое давление). В начале периода изгнания (IIа, или фазы *быстрого изгнания*) быстро выталкивается большая фракция ударного объема (УО) (**А4**) и кровоток достигает максимума (**А5**). Вслед за этим возбудимость

миокарда снижается (зубец Т, **А1**), снижается также давление в желудочках (остающаяся фракция УО изгоняется медленно, фаза IIб) до тех пор, пока не падает ниже давления в аорте или легочной артерии соответственно. Это ведет к закрыванию полулунных клапанов – **второй сердечный тон (А6)**. Фракция УО покоя в среднем составляет 80 мл или, более точно, 47 мл/м² поверхности тела. Фракция выброса (УО/КДО) покоя в среднем составляет 0,67. **Конечно-систолический объем (КСО)** крови, остающийся в желудочках к концу периода изгнания, составляет примерно 40 мл (**А4**).

Затем начинается первая фаза **желудочковой диастолы**, или **изоволюметрического расслабления** (фаза III; примерно 60 мс). Предсердия тем временем наполняются, в основном благодаря засасывающему эффекту, создаваемому при опускании плоскости клапанов во время фазы изгнания. В результате центральное венозное давление (ЦВД) снижается (**А3**, падение от с до х). Желудочковое давление теперь быстро снижается, заставляя атриовентрикулярные клапаны опять открыться под действием недостаточного предсердного давления.

Вслед за этим начинается **период наполнения** (фаза IV; в покое примерно 500 мс). Кровь быстро переходит из предсердий в желудочки, что приводит к падению ЦВД (**А3**, точка у). Поскольку желудочки за первую четверть диастолы наполняются на 80%, эта фаза называется фазой *быстрого желудочкового наполнения* (IVа, **А4**). *Желудочковое наполнение замедляется* (фаза IVб), вслед за этим происходит систола предсердий (фаза IVв) и обратный пик ЦВД (**А2, 3**). При нормальном сердечном ритме сокращение предсердий дает около 15% объема желудочков. Когда сердечный ритм возрастает, продолжительность сердечного цикла снижается в основном за счет диастолы, и вклад сокращения предсердий в наполнение желудочков увеличивается.

Биение сердца создает **пульс** (волны давления), который проходит по артериям с характерной *скоростью пульса* (СП): в аорте СП составляет 3–5 м/с, а в лучевой артерии – 5–12 м/с. СП гораздо выше скорости кровотока (\dot{V}), которая достигает пика в 1 м/с в аорте и увеличивается пропорционально (а) снижению эластичности (растяжимости) стенок аорты и артерий и (б) увеличению кровяного давления.

А. Сердечный цикл

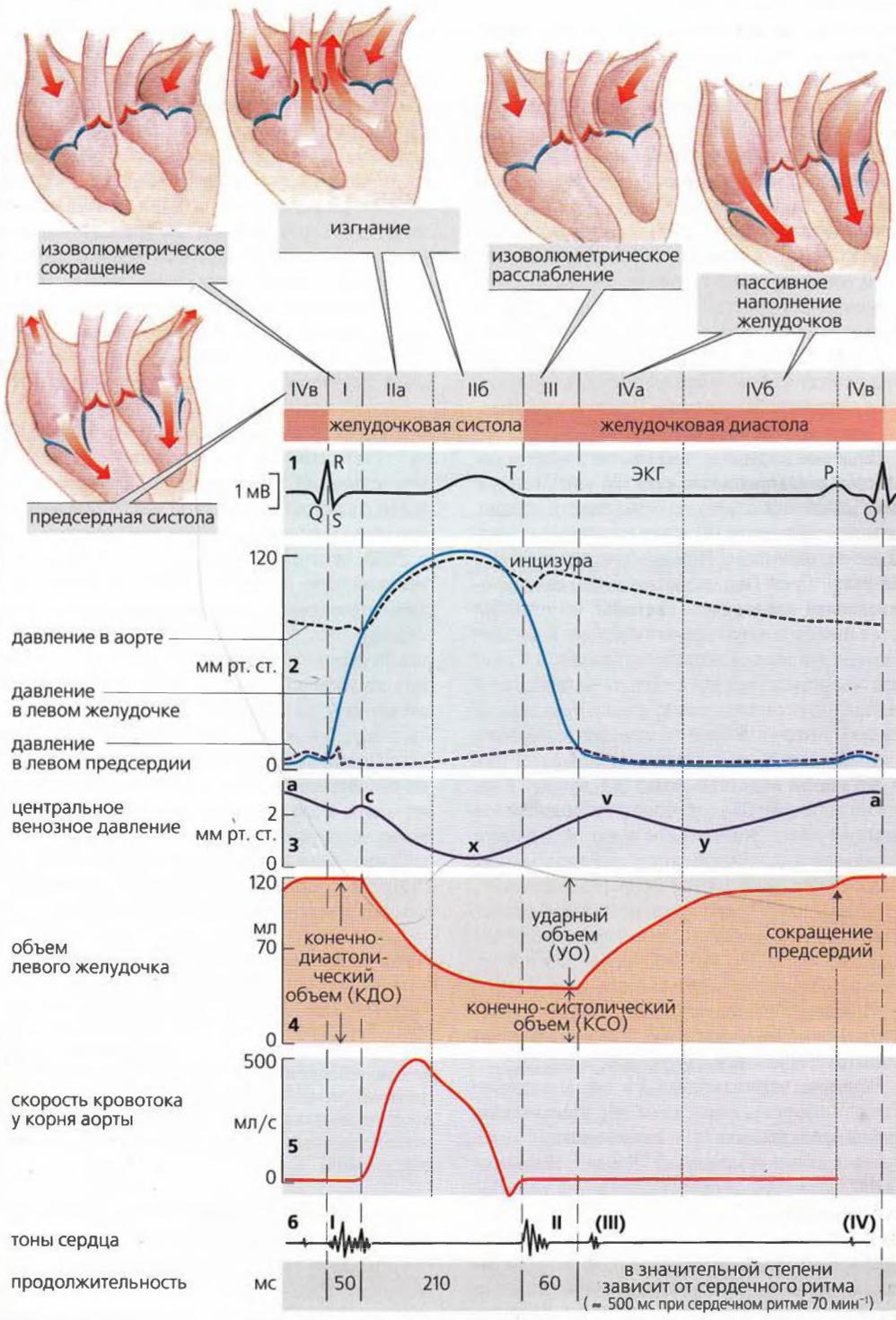


Рисунок 8.3. Сердечный цикл

Генерация и проведение сердечного импульса

Сердце содержит мышечные клетки, которые генерируют электрические импульсы (*клетки водителя ритма*), проводят их (*система проведения*) и отвечают на эти стимулы (*рабочий миокард*). Сердечные импульсы генерируются внутри сердца (спонтанно; это свойство называется **автоматизмом**). Частота и регулярность работы клеток водителя ритма (*пейсмекеров*) тоже является (внутренним) свойством сердца (**ритмические сокращения**). Мышцы сердца (миокарда) образуют *функциональный* (не анатомический) *синцитий*, поскольку клетки соединены *щелевыми контактами* – вставочными дисками (с. 22 и сл.); так же осуществляется предсердно-желудочковый контакт (с. 201А). Импульс, возникающий в любом отделе сердца, ведет к полному сокращению обоих желудочков и предсердий или полному отсутствию сокращения (**ответ по типу «все или ничего»**).

Сердечное сокращение в норме стимулируется импульсами **синоатриального узла** (СА-узла), который также называется *водителем ритма первого порядка*. Импульсы проводятся (**А**) через предсердие к предсердно-желудочковому (атриовентрикулярному) узлу (**АВ-узлу**). *Пучок Гиса* является началом **специализированной проводящей системы**, включающей также правую и левую *ножки пучка Гиса* и *волокон Пуркинье*, которые проводят импульсы далее в миокард желудочков, где эти импульсы перемещаются изнутри наружу и от вершины к основанию сердца. Эту электрическую активность можно регистрировать *in vivo* (**В**) – электрокардиограмма (с. 204 и сл.).

Потенциал водителя ритма (Б1,верху). Клеточный потенциал СА-узла называется *потенциалом водителя ритма*. Эти клетки не имеют устойчивого потенциала покоя. Вместо этого, они медленно деполяризуются сразу после каждой реполяризации, наиболее отрицательное значение которой называется **максимальным диастолическим потенциалом** (МДП, примерно -70 мВ). *Медленная диастолическая деполяризация*, или *предпотенциал* (ПреП), преобладает до тех пор, пока снова не будет достигнут **пороговый потенциал** (ПП). Таким образом, запускается следующий потенциал действия (ПД).

Потенциал водителя ритма (**Б1,внизу**) подвергается разнообразным присущим ему **изменениям ионной проводимости** (g) и **ионного тока** (I) через плазматическую мембрану (с. 38 и сл.). Начинаясь с МДП, запускаемые гиперполяризацией увеличение ионселективной проводимости и приток катионов (I) в клетки ведут к медленной деполяризации (ПреП). По достижении ПП быстро растет g_{Ca} и наклон потенциала водителя ритма увеличивается, что вызывается усилением притока Ca^{2+} (I_{Ca}). Когда по-

тенциал доходит до положительных значений, g_K резко возрастает, что приводит к притоку K^+ (I_K), и клетки водителя ритма реполяризуются до МДП.

Каждый потенциал действия в синоатриальном узле обычно генерирует один удар сердца. **Сердечный ритм**, следовательно, определяется частотой генерации импульсов водителя ритма. Частота генерации импульсов *снижается* (**Б3**, прерывистая линия), если (а) уменьшается наклон ПреП (**Б3а**); (б) ПП становится менее отрицательным (**Б3б**); (в) МДП становится более отрицательным, что приводит к началу спонтанной деполяризации нижних (более удаленных, дистальных) уровней проводящей системы (**Б3в**); (г) реполяризация после потенциала действия происходит медленнее (наклон становится более пологим).

Первые три условия увеличивают время, необходимое для достижения порогового потенциала (ПП).

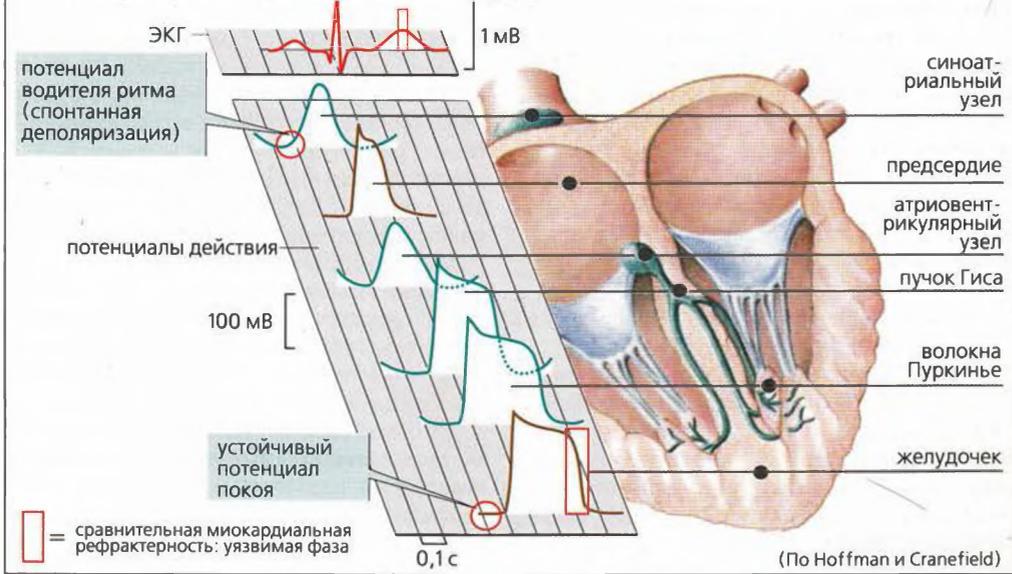
Все компоненты проводящей системы могут деполяризоваться спонтанно, но синоатриальный узел является естественным, или *нормальным* (*нормально расположенным*), *водителем ритма* (синусовый ритм обычно составляет от 60 до 100 мин⁻¹). Собственный ритм других водителей медленнее, чем синусовый ритм (с. 203В, таблица), поскольку наклон их ПреП и реполяризация более пологие (см. выше). Потенциал действия, возникающий в синоатриальном узле, наступает, следовательно, на более удаленных (более низких) уровнях проводящей системы до того, как спонтанная деполяризация достигает ПП. Собственный ритм низших компонентов проводящей системы (*эктопические*, или *смещенные, водители ритма*) начинает играть роль (а) при увеличении собственной частоты; (б) когда более быстрые водители ритма подавлены; (в) проводимость сино-атриального узла нарушена (с. 208). Сердечные удары при атриовентрикулярном ритме (от 40 до 55 мин⁻¹), или даже при более медленном ритме (от 25 до 40 мин⁻¹), в этом случае контролируются (желудочковыми) водителями ритма третьего порядка.

Угнетение при перевозбуждении. Автоматизм клеток, более удаленных от водителей ритма (например, АВ-узла или волокон Пуркинье), временно подавляется после эксплуатации при высокой частоте сердечных сокращений. Это ведет к увеличенному притоку Na^+ и, следовательно, к увеличению активности Na^+K^+-ATP азы. Поскольку это электрогенный фермент (с. 34), клетки гиперполяризуются, и для достижения порогового потенциала требуется больше времени, чем без предшествующего высокочастотного воздействия (**Б3в**).

Клетки **рабочего миокарда** содержат потенциалзависимые *быстрые Na^+ -каналы*, которые осуществляют кратковременный, но быстрый приток Na^+ в начале потенциала действия. Наклон их потенциалов действия, таким образом, увеличивается быстрее,

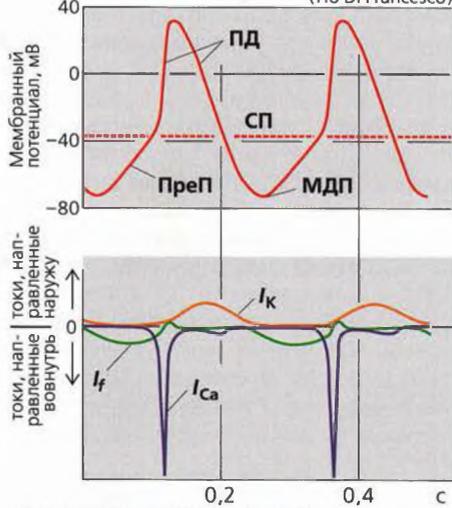
Тахикардия, брадикардия, предсердная и желудочковая аритмии, синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта)

А. Распространение возбуждения в сердце

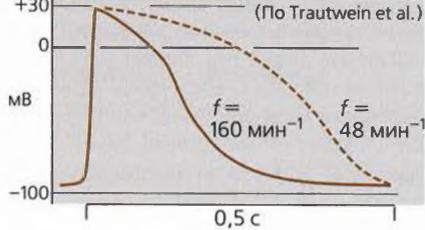


Б. Потенциал водителя ритма и частота генерации импульсов

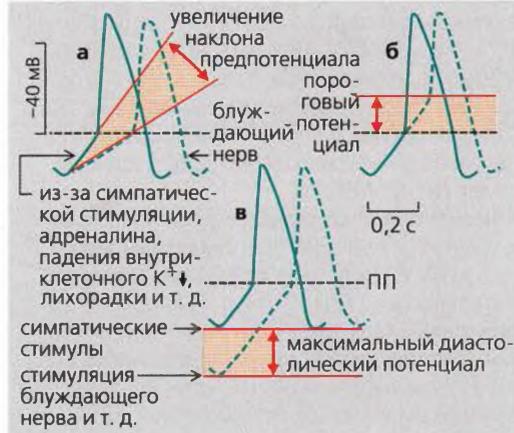
1. Потенциал водителя ритма и ионные токи (По Di Francesco)



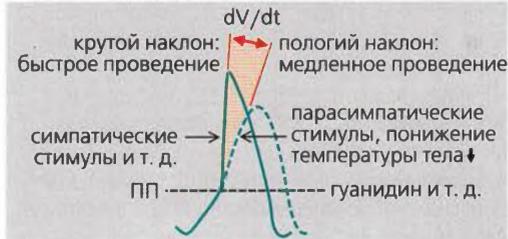
2. Продолжительность потенциала действия миокарда зависит от сердечного ритма (f) (По Trautwein et al.)



3. Изменения сердечного ритма из-за изменения потенциала водителя ритма



4. Факторы, воздействующие на проведение потенциала действия (атриовентрикулярный узел)



чем для потенциала водителя ритма (**A**). **Потенциал покоя** преобладает над потенциалом действия (ПД), т. е. в рабочем миокарде в норме спонтанная деполяризация не возникает. Длительный миокардиальный потенциал действия имеет характерное **плато** (с. 65**A**). Таким образом, участки миокарда, стимулируемые первыми, все еще находятся в стадии рефрактерности в тот момент, когда ПД достигает участков миокарда, получивших стимул в последнюю очередь. Это предотвращает циклическое наступление ПД в миокарде. Данное условие выполняется вне зависимости от того, является ли сердечный ритм быстрым или очень медленным, поскольку продолжительность ПД варьирует в соответствии с сердечным ритмом (**B2**).

Роль Ca^{2+} . Наступающий ПД открывает *потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы* (ассоциированные с дигидропиридиновыми рецепторами) в сарколемме клеток миокарда, запуская приток Ca^{2+} из внеклеточного пространства (с. 69**B3**). Это вызывает локальное увеличение цитоплазматической концентрации Ca^{2+} (*Ca^{2+} -«вспышки»*), что в свою очередь запускает открытие *лигандзависимых, риаodinчувствительных Ca^{2+} -каналов* в саркоплазматическом ретикулуме (депо Ca^{2+}). Приток Ca^{2+} в цитоплазму приводит к электро-механическому сопряжению (с. 68) и сокращению миокарда. Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме определяется активным транспортом ионов Ca^{2+} назад: (а) в депо Ca^{2+} при помощи Ca^{2+} -АТФазы (*SERCA*), которая стимулируется *фосфолаббаном*, (б) во внеклеточное пространство. Это осуществляется с помощью *Ca^{2+} -АТФазы и обменника $3Na^+/2Ca^{2+}$* , который работает за счет электрохимического градиента Na^+ , устанавливаемого $Na^+-K^+-АТФазой$.

Несмотря на то что сердце сокращается автономно, существуют эфферентные **сердечные нервы**, отвечающие в основном за **модуляцию сердечной деятельности** в соответствии с меняющимися потребностями. *Автономная нервная система* (и адреналин в плазме) может воздействовать на следующие аспекты сердечной деятельности: (а) *скорость генерации импульсов* водителями ритма и, следовательно, сердечный ритм (хронотропное действие); (б) *скорость проведения импульса*, особенно в атриовентрикулярном узле (дромотропное действие); (в) *сократимость* сердца, т. е. силу сокращения сердечной мышцы при заданной начальной длине волокна (инотропное действие).

Эти изменения в работе сердца индуцируются **ацетилхолином (АХ, с. 88)**, высвобождаемым в парасимпатической нервной системе — в блуждающем нерве (связывается с M_2 -холинорецепторами клеток водителя ритма), **норадреналином (НА)** в симпатической нервной системе и **адреналином** плазмы крови (**A**). НА и А связываются с β_1 -адренорецепто-

рами (с. 90 и сл.). Частота запуска СА-узла увеличивается под действием НА и А (положительный хронотропный эффект) и снижается под действием АХ (отрицательный хронотропный эффект), так как эти вещества могут вызывать изменение наклона ПреП и МДП в клетках СА-узла (**B3a** и **B**). Под влиянием АХ наклон ПреП становится меньше (уплощается), МДП становится более отрицательным, а g_K растет. И наоборот, наклон и амплитуда ПреП растут под влиянием А или симпатических стимулов (высокий I_f благодаря росту катионной проводимости (Na^+) и, при некоторых условиях, снижению g_K . Только НА и А имеют хронотропные эффекты — на проксимальные компоненты проводящей системы. От них зависит, будут ли участвовать в процессе атриовентрикулярный узел или водители ритма третьего порядка.

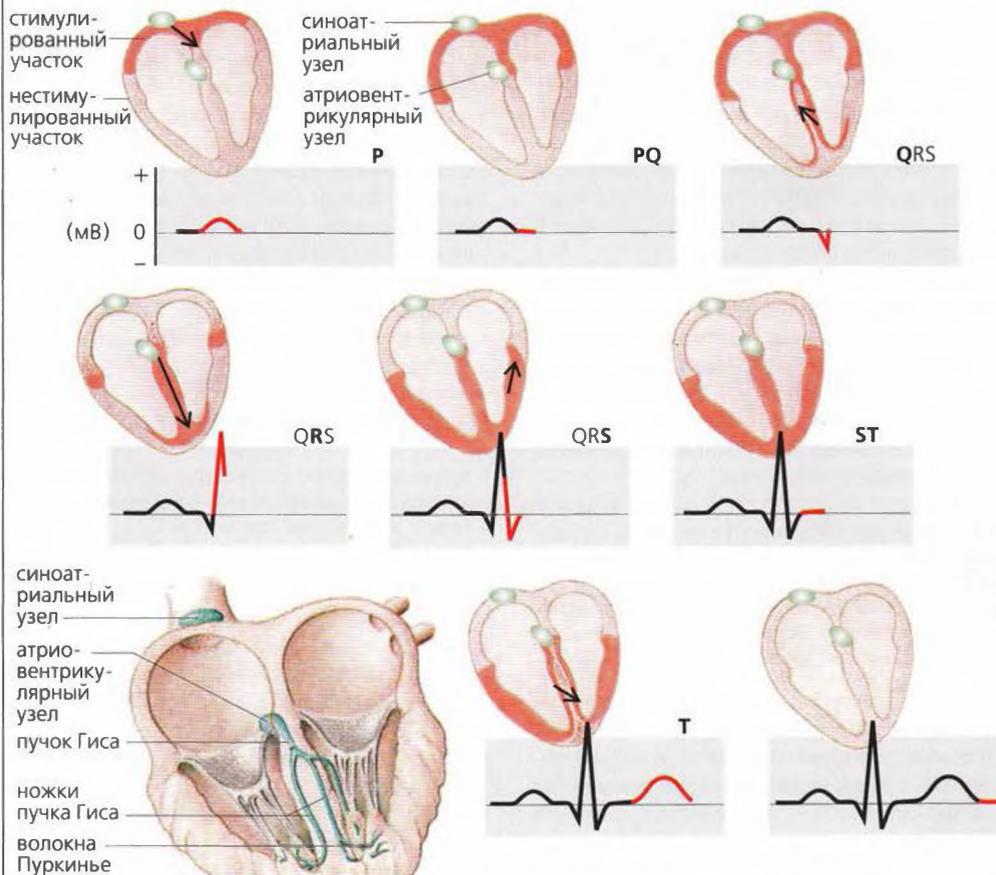
АХ (левая ветвь блуждающего нерва) снижает **скорость проведения импульса в атриовентрикулярном узле**, тогда как НА и А ее увеличивают благодаря отрицательному и положительному дромотропным эффектам соответственно. В основном это достигается через изменения амплитуды и наклона в конце ПД (**B3в** и **B4**), что вызывается изменениями проводимостей g_K и g_{Ca} .

При положительном инотропном эффекте НА и А воздействуют непосредственно на рабочий миокард. Результирующее увеличение **сократимости** основано на *увеличении притока ионов Ca^{2+}* из внеклеточного пространства, запускаемом β_1 -адренорецепторами, что приводит к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. Этот приток Ca^{2+} можно ингибировать введением блокаторов Ca^{2+} -каналов (*антагонистов Ca^{2+}*). Другие факторы, увеличивающие сократимость миокарда, — это *увеличение продолжительности ПД*, приводящее к увеличению продолжительности притока Ca^{2+} , и *ингибирование $Na^+-K^+-АТФазы$* (например, сердечными гликозидами дигиталисом и строфантинном). Последствия этого процесса таковы: пологий градиент Na^+ на клеточной мембране → снижение движущей силы для $3Na^+/Ca^{2+}$ -переносчика → снижение притока Ca^{2+} → увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме.

При низком сердечном ритме приток Ca^{2+} также низкий (несколько ПД в единицу времени) — между отдельными ПД остается достаточно много времени для оттока Ca^{2+} . Средняя концентрация Ca^{2+} в цитоплазме, следовательно, понижена, и сократимость также низкая. Только при помощи этого косвенного механизма нейроны симпатической нервной системы способны вызывать отрицательный инотропный эффект (*частотный инотропизм*). НА и А могут оказывать свой положительный инотропный эффект или косвенно, или прямо при помощи β_1 -адренорецепторов рабочего миокарда.

Гипоксия миокарда, инфаркт миокарда, аритмия, атриовентрикулярная блокада, нарушение электролитного баланса

В. Проведение сердечного импульса



последовательность иннервации сердца в норме	время (мс)	ЭКГ	скорость проведения сигнала ($m \cdot c^{-1}$)	собственный ритм ($мин^{-1}$)
синоатриальный узел генерация импульса	0	P-зубец	0,05	 60-100
прохождение импульса через правое предсердие	50			
дистальные области предсердия	85			
атриовентрикулярный узел прохождение импульса откладывание импульса	50 125	{ сегмент P-Q (отложенное проведение)	{ 0,05	 40-55
активированный пучок Гиса	130			
активация окончаний ножек пучка Гиса	145		1,0-1,5	 25-40
активация волокон Пуркинье	150		3,0-3,5	
задний (нижний) миокард полностью активирован	175	комплекс QRS	1,0 в миокарде	нет
передний миокард полностью активирован	190			
	205			
	225			

Рисунок 8.5. Генерация и проведение сердечного импульса II

Электрокардиограмма (ЭКГ)

ЭКГ регистрирует **разность потенциалов** (в несколько мВ), вызываемую возбуждением миокарда. ЭКГ дает информацию о расположении сердца, относительном размере его камер, сердечном ритме, о генерации импульса и его проведении, о нарушениях ритма, размере и локализации ишемического очага, изменениях электрической активности, о влиянии лекарств на работу сердца. Однако с помощью ЭКГ нельзя получить данные о сокращении миокарда и его насосной функции.

Регистрируемая на ЭКГ разность потенциалов возникает между стимулируемым и нестимулируемым участками миокарда. Полностью стимулируемая или нестимулируемая ткань миокарда не генерирует регистрируемого потенциала. **Распространение фронта возбуждения** через сердечную мышцу вызывает многочисленные потенциалы, которые варьируют по величине и направлению.

Эти **векторы** можно изобразить стрелочками, длина которых показывает величину потенциала, а направление — направление потенциала (стрелка направлена к +). По правилу параллелограмма **интегральный вектор** является суммой многочисленных индивидуальных векторов на данный момент времени (**A**, красная стрелка).

В течение сердечного цикла величина и направление интегрального вектора меняются, и конец вектора описывает **векторную петлю**, которую можно зарегистрировать с помощью **векторкардиограммы**. (На **A**, наибольший вектор (**главный вектор**) изображен в виде стрелочки, называемой «электрической осью» сердца, см. ниже.)

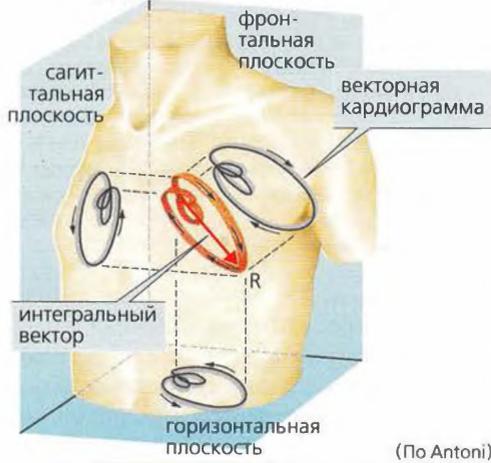
Грудные отведения и отведения от конечностей позволяют визуализировать с помощью **электрокардиограммы** изменения интегрального вектора во времени, проецируя его на плоскость, определяемую отведениями (скалярная ЭКГ). Если направление отведения совпадает с направлением интегрального вектора, величина регистрируемой разности потенциалов максимальная (**R-зубец** ~1–2 мВ); если же эти направления взаимно перпендикулярны, разность потенциалов равна 0. **Отведения Эйнтховена I, II и III** — это **биполярные** отведения от конечностей, расположенные во фронтальной плоскости. Отведение I регистрирует потенциалы между левой и правой рукой, отведение II — между правой рукой и левой ногой, а отведение III — между левой рукой и левой ногой (**V1**). **Отведения Гольдбергера** — это **униполярные** дополнительные отведения от конечностей во фронтальной плоскости. Одно отведение (правая рука, **aVR**, левая рука, **aVL**, или левая нога, **aVF**, **T2**) работает как **активный электрод**, тогда как другие две конечности соединены и служат в качестве **референтного элект-**

рода (T1). **Отведения Вильсона** (V_1 – V_6) — это **униполярные грудные отведения**, расположенные на левой стороне грудной клетки почти в **горизонтальной плоскости (E)**. Если их использовать в комбинации с вышеупомянутыми отведениями во фронтальной плоскости, они дают **трехмерную перспективу** интегрального вектора. Чтобы сделать измерения с грудными отведениями (**активный электрод**), три отведения от конечностей соединяют и получают **объединенный референтный электрод** с высоким сопротивлением (5 кОм). Грудные отведения в основном определяют потенциалы векторов, направленных назад. Эти потенциалы трудно измерить с помощью фронтальной проекции. Поскольку вектор комплекса **QRS** (см. ниже) обычно направлен вниз и назад влево, комплекс **QRS**, записанный от отведений V_1 – V_3 , обычно отрицательный, тогда как от отведений V_5 и V_6 — обычно положительный.

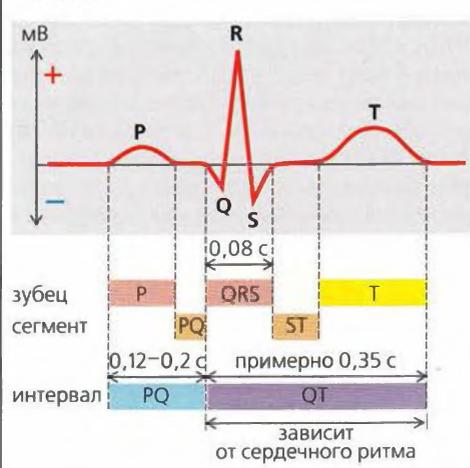
В некоторых случаях используются **внутрипищеводные отведения** и дополнительные отведения, расположенные в **правой части грудной клетки** (V_{13} – V_{16}) и **слева сзади** (V_7 – V_9) (**E2**).

ЭКГ отражает электрическую активность в виде зубцов, сегментов и комплексов (**Б** и с. 203В). Согласно принятому международному соглашению направленные вверх зубцы считаются положительными (+), а направленные вниз отрицательными (–). Электрическая активность, вызванная **предсердной деполаризацией**, регистрируется как **P-зубцы** (< 0,3 мВ, < 0,1 с). Реполяризация предсердий обычно не представлена на ЭКГ, поскольку ее маскирует комплекс **QRS**. **Комплекс QRS** (< 0,1 с) состоит из одного, двух или трех компонентов: **Q-зубец** (мВ < $1/4R$, < 0,04 с), **R-зубец** и/или **S-зубец** ($R + S > 0,6$ мВ). Средний потенциал **комплекса QRS** является суммой потенциалов зубцов **Q**, **R** и **S** (с учетом их знаков). Вольтаж комплекса **QRS** выше (в большинстве отведений), чем для **P-зубца**, поскольку мышечная масса желудочков гораздо больше, чем масса предсердий. **R-зубец** — это любое положительное колебание в комплексе **QRS**, что означает, что **R-зубцы** от разных отведений могут не совпадать. Комплекс **QRS** отражает **деполяризацию желудочков**, а **T-зубец** — их реполяризацию. Несмотря на то что зубец отражает обратный процесс, по направлению он совпадает с **R-зубцом** (+ в большинстве отведений). Это означает, что импульсы деполаризации и реполяризации распространяются не в одном направлении (с. 203В, **QRS** и **T**: векторы имеют одно и то же направление, несмотря на обратную полярность при реполяризации). **Сегмент PQ** (или **PR**) (возбуждение всех предсердий) и **сегмент ST** (возбуждение всех отделов

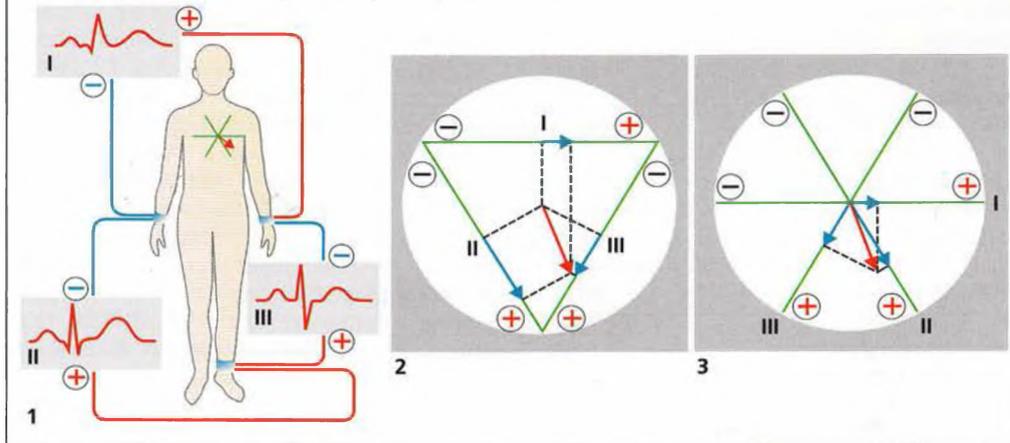
А. Векторные петли сердечного возбуждения



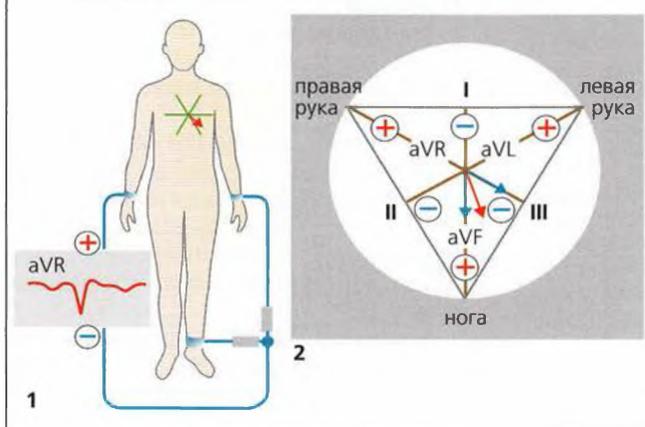
Б. ЭКГ



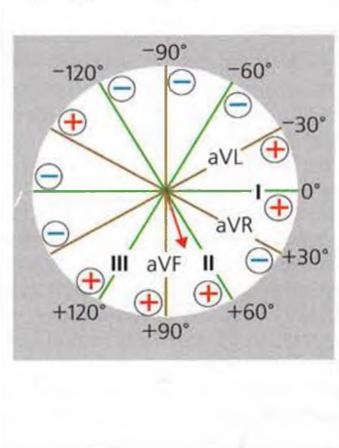
В. Отведения I, II и III (биполярные) по Эйнтховену



Г. Отведения от конечностей по Гольдбергеру (униполярные)



Д. Круг Кабреры



желудочков) расположены симметрично по **изоэлектрической линии** (0 мВ). Интервал **PQ** (или **PR**) ($< 0,2$ с) измеряется от начала **P**-зубца и до начала **Q**-зубца (или **R**-зубца, если **Q**-зубец отсутствует) и соответствует времени, необходимому для **предсердно-желудочковой проводимости (В)**. **Интервал QT** измеряют от начала **Q**-зубца до конца **T**-зубца. Он представляет собой общее время, необходимое для деполяризации и реполяризации желудочков, и зависит от сердечного ритма (от 0,35 до 0,40 с при сердечном ритме 75 мин⁻¹).

На **круге Кабреры (Д)** показаны шесть фронтальных отведений (по Эйнтховену и Гольдбергеру). Измерения амплитуды **Q**, **R** и **S** от двух и более отведений можно использовать для определения величины проекции любого интегрального вектора на фронтальную плоскость (**Ж**). Направление главного вектора **QRS** называется **осью QRS (ВЗ и Ж, красные стрелочки)**. При нормальном распространении возбуждения направление оси вектора **QRS** и направление продольной анатомической оси сердца совпадают.

У взрослых главная ось вектора **QRS** («**электрическая ось**» сердца в норме) расположена между $+90^\circ$ и -30° (**Ж, З**). **Тип правой оси** ($\alpha = +120^\circ - +90^\circ$) встречается у детей, а у взрослых, как правило, это признак патологии. Ось вектора **QRS** в диапазоне от $+90^\circ$ до $+60^\circ$ описывается как **тип вертикальной оси (Ж1)**, а в диапазоне от $+60^\circ$ до $+30^\circ$ — как **тип промежуточной оси (Ж2)**. **Тип левой оси** — $\alpha = +30^\circ \div -30^\circ$ (**ЖЗ**).

Аномальные отклонения. Отклонения оси вправо ($> +120^\circ$) могут развиваться при гипертрофии правого желудочка, а отклонения влево (более отрицательные, чем -30°) — при гипертрофии левого желудочка.

Крупноочаговый **инфаркт миокарда (ИМ)** может сдвинуть электрическую ось сердца. Обозначенные нарушения **Q**-зубца (**И1**) типичны при **трансмуральном инфаркте** миокарда (включающем всю толщину стенки желудочка): продолжительность зубца **Q** $> 0,04$ с и его амплитуда составляет $> 25\%$ от общей амплитуды комплекса **QRS**. Эти изменения появляются в течение 24 ч с момента развития инфаркта миокарда и вызваны неспособностью пораженного миокарда к проведению электрических импульсов. Смещение возбуждающего вектора к здоровой контрлатеральной стороне сердца, таким образом, происходит при деполяризации пораженной части миокарда (первые 0,04 с **QRS**). Говорят, что «вектор 0,04 с» направлен от инфаркта. **Передний инфаркт миокарда** определяется тем, как сильно выражены отрицательные зубцы **Q** (при менее значительных зубцах **R**) в отведениях **V₅, V₆, I** и **aVL**.

Диагностика по ЭКГ, инфаркт миокарда, гипер- и гипокалиемия, гипер- и гипокальциемия

Изменения зубца **Q** могут наблюдаться в течение нескольких лет после инфаркта (**И2, З**), таким образом, при обнаружении они необязательно говорят об остром инфаркте. **Сегмент ST** указывает на участки ишемии, но еще на некротизированные участки миокарда. Это может наблюдаться: (1) при ишемии миокарда (стенокардии); (2) на начальных стадиях трансмурального инфаркта миокарда; (3) при нетрансмуральном инфаркте миокарда; (4) за несколько часов или несколько дней до трансмурального инфаркта миокарда (**И4**). Сегмент **ST** нормализуется в течение 1–2 дней после инфаркта, но **зубцы T** остаются инвертированными в течение двух недель (**И5 и 2**).

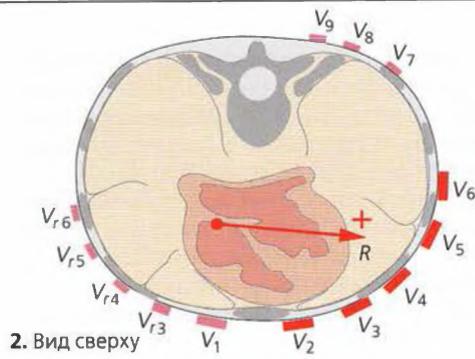
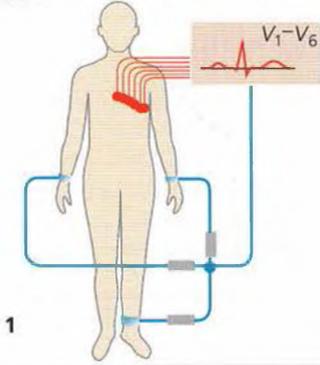
Возбуждение при электролитных нарушениях

Гиперкалиемия. Первые признаки гиперкалиемии сопровождаются различными изменениями, например увеличение МДП (с. 198) в синоатриальном узле. Иногда наблюдается положительный хронотропный эффект (с. 199**БЗв**). При **острой гиперкалиемии** сдвиг МДП в положительную область ведет к инактивации **Na⁺**-каналов (с. 52) и к уменьшению наклона и амплитуды ПД в синоатриальном узле (отрицательный дромотропный эффект, с. 201**Б4**). Более того, проводимость **K⁺** (g_K) при этом растет, и наклон Преп становится более пологим из-за отрицательного хронотропного эффекта (с. 201**Б3а**). Ускоренная реполяризация миокарда снижает цитоплазматическую концентрацию **Ca²⁺**. В критических случаях водитель ритма не действует вообще (**паралич сердца**). **Гипокалиемия** (умеренная) имеет положительный хронотропный и инотропный эффекты (с. 201**Б3а**), тогда как считается, что **гиперкальциемия** способна увеличивать g_K и таким образом укорачивать продолжительность миокардиального потенциала действия.

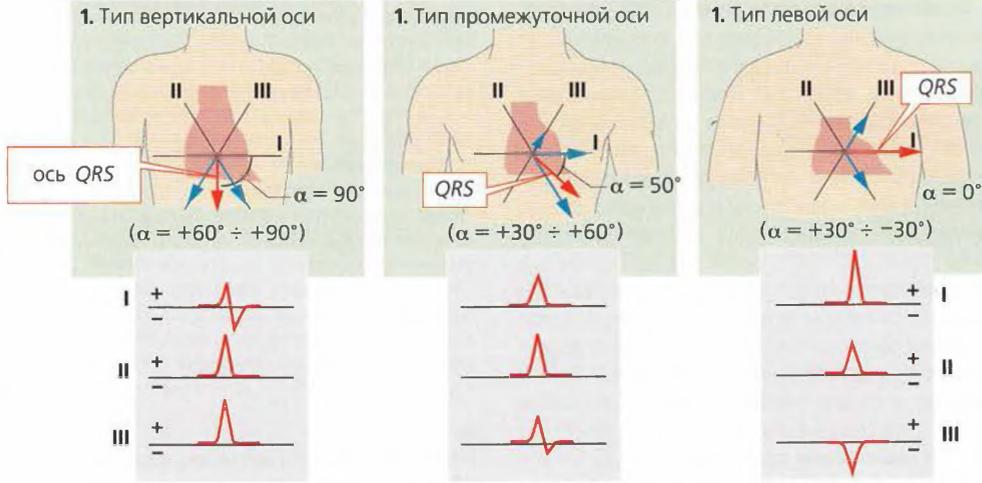
ЭКГ. Изменения в концентрации **K⁺** и **Ca²⁺** в плазме крови приводит к изменению характеристик возбуждения миокарда.

- **Гиперкалиемия** ($> 6,5$ ммоль/л): высокий пик зубца **T** и нарушения проводимости калия, а также увеличение сегмента **PQ** и расширение комплекса **QRS**. В критических случаях может произойти остановка сердца.
- **Гипокалиемия** ($< 2,5$ ммоль/л): уменьшение сегмента **ST**, двухфазные зубцы **T** (положительные, затем отрицательные), затем положительный зубец **U**.
- **Гиперкальциемия** ($> 2,75$ ммоль/л общего кальция): уменьшение сегмента **QT** из-за уменьшения сегмента **ST**.
- **Гипокальциемия** ($< 2,25$ ммоль/л общего кальция): увеличение сегмента **QT**.

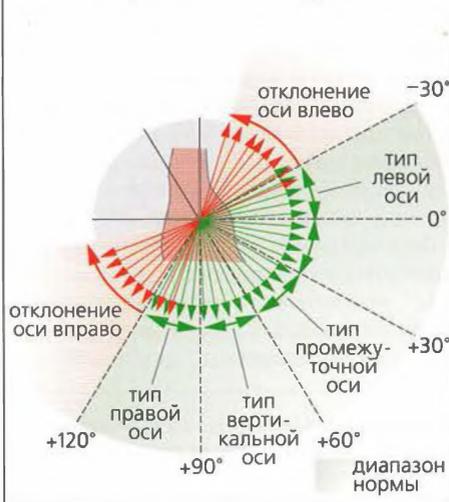
Е. Грудные отведения Вильсона



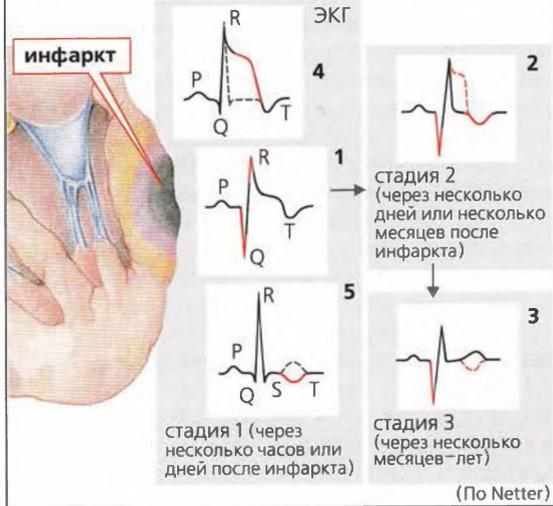
Ж. Определение наибольшего по величине вектора QRS (т. е. определение оси QRS) с использованием отведений ЭКГ I—III



З. Электрическая ось сердца



И. Изменения ЭКГ при инфаркте



Аритмии

Аритмии — это патологические изменения в *генерации сердечных импульсов или их проведении*, которые могут быть установлены при помощи ЭКГ. **Нарушения генерации импульсов** меняют синусный ритм. **Синусовая тахикардия (А2)**: синусный ритм возрастает до 100 мин^{-1} или выше, например, из-за физического напряжения, тревоги, лихорадки (жара) (возрастает примерно на 10 ударов в минуту на каждый градус) или гипертиреоза. **Синусовая брадикардия**: сердечный ритм падает ниже 60 мин^{-1} (например, при гипотиреозе). В обоих случаях ритм является регулярным, тогда как при *синусовых аритмиях* он варьирует. В юности синусовые аритмии могут быть физиологическими и зависят от дыхания (сердечный ритм возрастает при вдохе и снижается при выдохе).

Эктопические водители ритма. Очаги в предсердии, атриовентрикулярном узле или желудочке могут инициировать ненормальные *эктопические* (смещенные) импульсы, даже когда имеет место нормальная (*нормотопная*) генерация стимулов синоатриальным узлом (**А**). Быстрая разрядка импульса из предсердного центра может привести к **предсердной тахикардии** (множественные зубцы вместо нормального *P*-зубца), при этом может индуцироваться трепетание желудочков на уровне 200 мин^{-1} . К счастью, только каждый второй или третий стимул передается желудочкам, поскольку часть импульсов поступает в волокна Пуркинье (самые продолжительные ПД) во время их рефрактерного периода. Таким образом, волокна Пуркинье работают как *фильтр частоты импульсов*. Повышенный уровень предсердных сокращений (до 350 мин^{-1}) называется **трепетанием предсердий**, а все более высокие скорости сокращений — **мерцанием (фибрилляцией) предсердий** (до 500 мин^{-1}). Стимуляция желудочков в этом случае нерегулярна (**мерцательная аритмия**). **Желудочковая тахикардия** является быстрой последовательностью импульсов, происходящих из желудочкового (эктопического) центра и начинающихся с экстрасистолы (ЭС) (**Б3**; вторая ЭС). Сердце в результате не наполняется полностью, и ударный объем снижается. Желудочковая экстрасистолия может привести к **фибрилляции желудочков** (очень частые и нескоординированные сокращения, **Б4**). Поскольку желудочки не могут транспортировать кровь, фибрилляция желудочков может привести к смерти.

Фибрилляция желудочков происходит в основном тогда, когда эктопический очаг возбуждается во время **периода относительной рефрактерности** предыдущего ПД (называемого *периодом уязвимости* — *T*-зубец на ЭКГ, с. 201А). Потенциал действия, запускаемый во время этого периода, имеет *меньший наклон, более низкую скорость проведения и более краткую продолжительность*. Это приводит к новому возбуждению тех уча-

стков миокарда, которые уже были стимулированы (*обратное распространение возбуждения*). Фибрилляция желудочков может быть вызвана несчастным случаем с воздействием электричества и своевременной медициной достаточно надежно корректируется с помощью электрической дефибрилляции.

Экстрасистолы (ЭС). Распространение импульсов, проходящих из наджелудочкового (предсердного или нодального) эктопического центра к желудочкам, может нарушить их синусный ритм, что ведет к *наджелудочковой (суправентрикулярной) аритмии*. При **предсердной экстрасистоле** *P*-зубец ЭКГ искривлен, тогда как комплекс *QRS* остается нормальным. **Нодальные экстрасистолы** ведут к ретроградной стимуляции предсердий, вследствие чего *P*-зубец становится отрицательным и либо маскируется комплексом *QRS*, либо появляется вскоре после него (**Б1** справа). Поскольку синоатриальный узел часто разряжается суправентрикулярной экстрасистолой, интервал между *P*-зубцом экстрасистолы ($R_{ЭС}$) и следующим нормальным *P*-зубцом возрастает на время, которое необходимо стимулу для прохождения пути из очага к СА-узлу. Это — *постэкстрасистолическая пауза*. Интервалы *RR* следующие: $R_{ЭС}R > RR$ и $(RR_{ЭС} + R_{ЭС}R) < 2RR$ (**Б1**).

Желудочковые (или инфранодальные) экстрасистолы (Б2, Б3) искажают комплекс *QRS* в экстрасистолу. Если синусный ритм достаточно слабый, ЭС будет вызывать сокращение желудочков между двумя нормальными сердечными ударами, это называется *интерполяционной ЭС (Б2)*. Если синусовый ритм высокий, следующий стимул достигает желудочков, когда они еще рефрактерны после эктопического возбуждения. Сокращение желудочков, следовательно, блокируется до следующего стимула, что приводит к компенсаторной паузе, когда $RR_{ЭС} + R_{ЭС}R = 2RR$.

Нарушения проведения импульса: АВ-блокада. **АВ-блокада первой степени:** пролонгированное, но в остальном нормальное проведение импульса в АВ-узле (сегмент PQ $> 0,2 \text{ с}$); **АВ-блокада второй степени:** проводится только каждый второй (блокада 2:1) или третий (блокада 3:1) импульс. **АВ-блокада третьей степени:** импульсы не проводятся; может случиться внезапная остановка сердца (*синдром Адама-Стокса, или обморок*). При этом включаются желудочковые водители ритма (желудочковая брахикардия с нормальным предсердным ритмом возбуждения), что приводит к частичному или полному разъединению комплекса *QRS* и *P*-зубцы (**Б5**). Сердечный ритм падает до $40\text{--}55 \text{ мин}^{-1}$, если АВ-узел действует как водитель ритма (**Б5**), и даже до $25\text{--}40 \text{ мин}^{-1}$, если включается (желудочковый) водитель ритма третьего порядка. В этом случае используются искусственные водители ритма.

Блокада ножек пучка Гиса: нарушение проводимости в ветви пучка Гиса. При этом происходят серьезные изменения *QRS*, поскольку поврежденная часть миокарда активируется его здоровой частью по аномальным путям.

Предсердная и желудочковая тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий и желудочков, экстрасистолия

Зависимость «давление–объем» для желудочков сердца

Соотношение между объемом (длиной) и давлением (напряжением) желудочка связано с зависимостью между длиной мышцы и силой ее сокращения с учетом специфики сердца (с. 72 и сл.). **Диаграмма работы сердца** может быть получена при нанесении на график *изменений давления в желудочке и его объема* за время одного полного сердечного цикла (**A1**, точки A–D–S–V–A, значения давления для левого желудочка).

Для построения **диаграммы работы желудочков** можно использовать следующие *кривые «давление–объем»*:

- **Латентная (в покое) кривая «давление–объем»:** показывает давление, которое пассивно (без мышечного сокращения) возникает при различных объемных нагрузках на желудочек (**A1, 2**; синяя кривая).
- **Извольюмическая пиковая кривая (**A1, 2**, зеленая кривая):** построена по экспериментальным данным – измерения на изолированном сердце. Данные получены для различных объемных нагрузок путем измерения пикового давления в желудочках при постоянном объеме во время сокращения. Следовательно, сокращение *извольюмическое (при одном и том же объеме)*, и выброса при этом не происходит (**A2**, вертикальные стрелки).
- **Изотоническая (изобарная) пиковая кривая (**A1, 2**, фиолетовая кривая):** также основана на экспериментальных измерениях, сделанных при разных объемных нагрузках при изотонических (изобарных) условиях, т. е. выброс контролируется таким образом, что желудочковое давление остается постоянным при уменьшении объема (**A2**, горизонтальные стрелки).
- **Постнагрузочная пиковая кривая (**A1, 2**, оранжевая кривая):** систола (с. 198) состоит из *фазы извольюмического сокращения (**A1, A–D** и с. 199А, фаза I)*, за которой следует *ауксотоническая фаза выброса (объем снижается, в то время как давление продолжает расти) (**A1, D–S** и с. 199А, фаза II)*. Этот тип смешанного сокращения называется *постнагрузочным сокращением* (см. с. 73Б). При данной объемной нагрузке (преднагрузка) (**A1**, точка A) значение постнагрузочного пика меняется (**A1**, точка S) в зависимости от аортального давления конца диастолы (**A1**, точка D). Все значения пиковых постнагрузок лежат на прямой, соединяющей изотонические и извольюмические пики для каждой объемной нагрузки (точка A) (**A1**, точки T и M).

Диаграмма работы желудочков. Соотношение «давление–объем», наблюдаемое в течение сердечного цикла (с. 198), можно представить в виде диаграммы работы, например, левого желудочка (**A1**): *конечно-диастолический объем (КДО)* составляет 125 мл (**A1**, точка A). Во время *фазы извольюметрического сокращения* давление в левом желудочке возрастает (все клапаны закрыты) до тех пор, пока не будет достигнуто диастолическое аортальное да-

вление (80 мм рт. ст. в данном случае) (**A1**, точка D). Затем аортальный клапан открывается. Во время *периода изгнания* объем желудочка уменьшается на *ударный объем (УО)*, тогда как давление вначале продолжает расти (с. 196, *закон Лапласа*, уравнение [8.46]: $P_{cm} \uparrow$, поскольку $r \downarrow$ и $w \uparrow$). Как только достигается максимальное (систолическое) давление (**A1**, точка S), объем остается практически постоянным, а вот давление немного падает до тех пор, пока не опустится ниже аортального, заставляя закрыться аортальный клапан (**A1**, точка K). Во время фазы *извольюмического расслабления* давление быстро снижается практически до 0 (**A1**, точка V). Желудочки теперь содержат только *конечно-систолический (резервный) объем (КСО)*, который равен в данном примере 60 мл. Давление желудочков слегка возрастает во время фазы наполнения (пассивная кривая «давление–объем»).

Работа и мощность сердца

Поскольку работа ($Дж = Н \cdot м$) эквивалентна произведению давления ($Н \cdot м^{-2} = Па$) на объем ($м^3$), участок внутри диаграммы работы сердца (**A1**, розовый участок) характеризует работу, совершаемую левым желудочком во время систолы ($13,333 Па \cdot 0,00008 м^3 = 1,07 Дж$; правый желудочек: 0,16 Дж). В систоле миокард совершает работу в основном путем активного сокращения, а гораздо меньшая доля работы связана с пассивным эластичным сопротивлением желудочка – его растяжением при наполнении. Это – *работа наполнения в диастоле* (**A1**, синий участок под синей кривой) миокарда желудочка (опосредованно), миокарда предсердия, а также дыхательных и скелетных мышц (с. 212, венозный возврат).

Общая работа сердца. Кроме работы, выполняемой правым и левым желудочками в систоле (примерно 1,2 Дж в покое), сердце должно генерировать еще 20% энергии (0,24 Дж) для пульса (с. 196). Для движения крови в покое требуется лишь небольшое количество энергии (1% общей работы сердца), но энергетические требования возрастают вместе с сердечным ритмом. **Общая мощность сердца** (работа/время) в покое ($70 \text{ мин}^{-1} = 1,17 \text{ с}^{-1}$) составляет примерно $1,45 Дж \cdot 1,17 \text{ с}^{-1} = 1,7 Вт$.

Пороки клапанов сердца, гипер- и гипотиреоз, аномалии перикарда

А. Диаграмма работы сердца (левый желудочек)

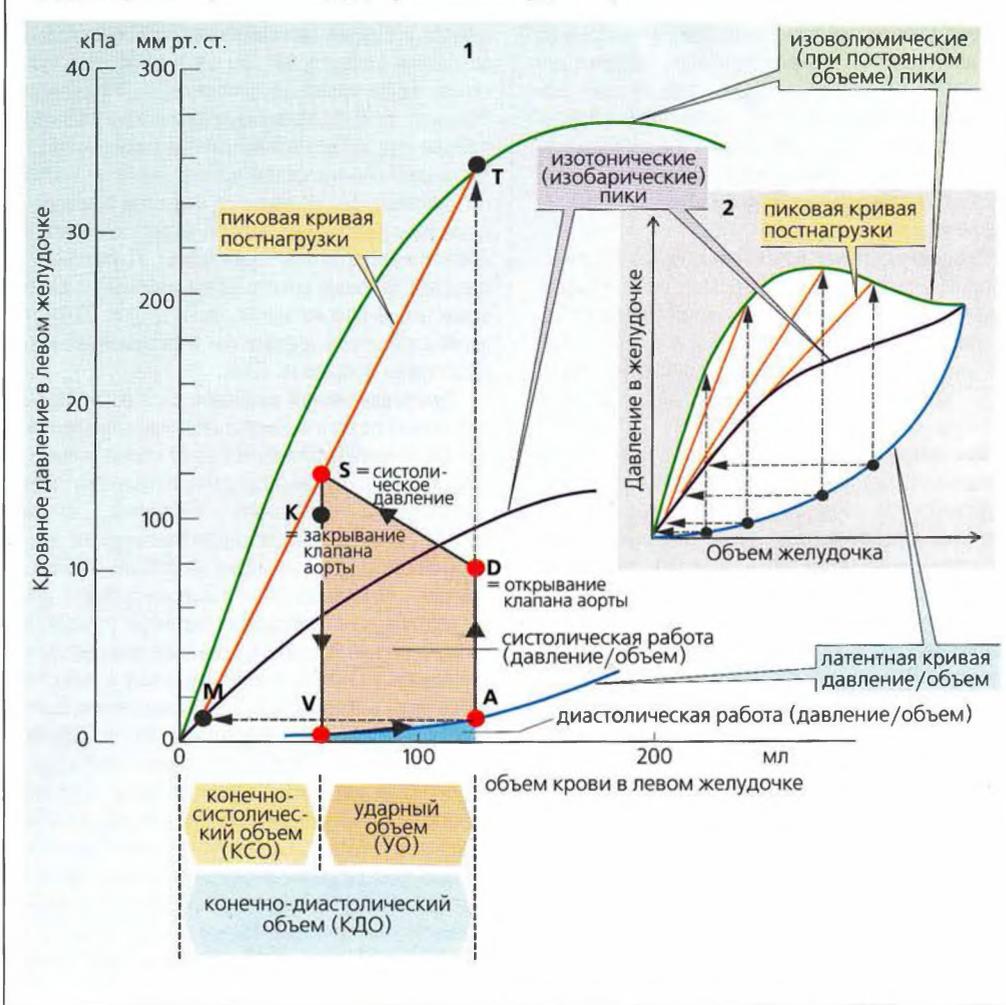
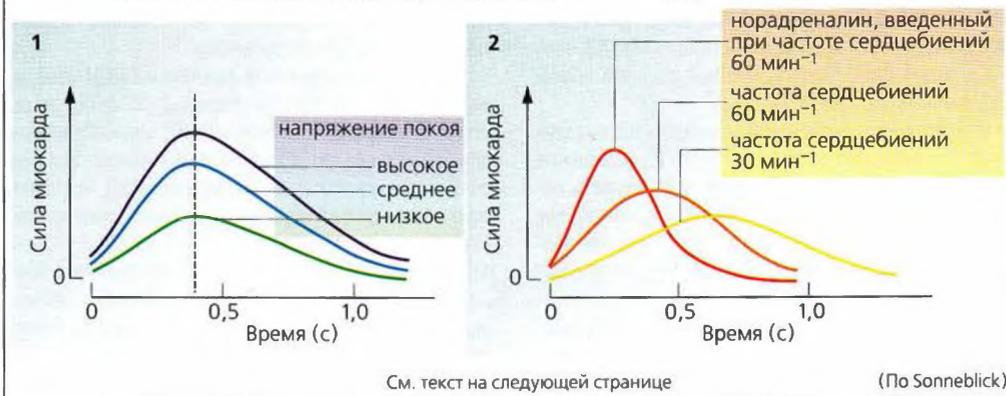


Рисунок 8.9. Зависимость «давление-объем» для желудочков сердца

Б. Влияние преднагрузки (1), частоты сердечбиений и симпатических стимулов (2) на силу и скорость сокращений миокарда



Регуляция ударного объема

Механизм Франка–Старлинга (МФС): сердце автономно отвечает на изменения объема желудочков или нагрузки аортального давления, корректируя ударный объем (УО) по сердечной преднагрузке (напряжение покоя, с. 72 и сл.). **МФС** также поддерживает эквивалентные значения УО в обоих желудочках для предотвращения нарушений в легочном (малом) или системном (большом) кругах кровообращения.

Преднагрузочные изменения. Когда объемная нагрузка (преднагрузка) *возрастает*, начало изоволюмического сокращения сдвигается вправо по латентной P - V -кривой (**A1**, от точки А до точки A_1). Это увеличивает конечно-диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), работу сердца и конечно-систолический объем (КСО) (**A**).

Постнагрузочные изменения. Когда нагрузка аортального давления (постнагрузка) *возрастает*, аортальный клапан не открывается до тех пор, пока давление в левом желудочке не увеличится соответствующим образом (**A2**, точка D_1). Так, УО во время короткой переходной фазы ($УО_1$) снижается, и КСО возрастает ($КСО_1$). Вслед за этим начало изоволюмического сокращения сдвигается вправо по латентной P - V -кривой (**A2**, точка A_2). УО затем нормализуется ($УО_2$), несмотря на увеличенное аортальное давление (D_2), что приводит к сравнительно большому увеличению КСО ($КСО_2$).

Преднагрузочные или **независимые постнагрузочные изменения** силы сердечных сокращений обсуждаются в терминах **сократимость** или **инотропный эффект**. Сила сердечных сокращений увеличивается в ответ на норадреналин (НА) и адреналин (А), а также на увеличение сердечного ритма (опосредованный β_1 -адренорецепторами, положительный инотропный эффект и частотный инотропный эффект соответственно, с. 202). Это вызывает несколько эффектов, в особенности увеличение пиков изоволюмического давления (**A3**, зеленая кривая). Сердце, таким образом, может качать кровь против увеличивающегося уровня давления (**A3**, точка D_3) и/или выталкивать больший ударный объем УО (за счет КСО) (**A3**, $УО_4$).

В то время как изменения преднагрузки воздействуют на **силу** сокращения (с. 211**B1**), изменения сократимости также воздействуют на **скорость** сокращения (с. 211**B2**). В клинической практике как мера сократимости используется увеличение изоволюмического давления в единицу времени (*максимум dP/dt*). dP/dt увеличивается под действием НА и А и снижается при брадикардии (с. 211**B2**) или при параличе сердца.

Венозный возврат

Кровь из капилляров собирается в вены и возвращается в сердце. **Механизмы**, способствующие венозному возврату (**B**): (а) *vis a tergo* (т. е. посткапиллярное кровяное давление, КД) (примерно 15 мм рт. ст.); (б) присасывающий эффект АВ-перегородки сердца, возрастающий при снижении частоты циклов работы сердечного клапана в систолу; (в) давление, оказываемое на вены при сокращении скелетных мышц (*мышечный насос*); клапаны вен препятствуют обратному току крови; (г) увеличенное брюшное давление вместе со сниженным внутригрудным давлением во время вдоха (P_{pi} ; с. 114), что ведет к дилатации грудных вен и засасыванию крови из соседних сосудов (с. 214).

Оростатический рефлекс. При вставании из положения лежа на спине в вертикальное положение (ортостатическое изменение) кровеносные сосуды в ногах подвергаются дополнительному гидростатическому давлению кровяного столба. Результирующая вазодилатация увеличивает объем крови в венах ног (примерно на 0,4 л). Поскольку эта кровь берется из *общего циркулирующего объема крови*, т. е. в основном из легочных сосудов, венозный возврат в левое предсердие снижается, что приводит к снижению ударного объема и минутного сердечного выброса. Для предотвращения избыточного падения артериального давления (с. 13Д, 220 и сл.) происходит рефлекторное увеличение (*ортостатический рефлекс*) сердечного ритма и периферического сопротивления; при этом может произойти *ортостатический коллапс*. Уменьшение кровяного давления более резко выражено в положении стоя, чем при ходьбе, что обусловлено насосной функцией мышц. И наоборот, давление в венах, расположенных выше уровня сердца, например в церебральных венах, снижается, когда человек находится в положении стоя в течение длительного времени. Поскольку венозное давление чуть ниже диафрагмы остается постоянным, несмотря на изменение положения тела, это положение называется *точкой гидростатической нейтральности*.

Центральное венозное давление (ЦВД) измеряется в правом предсердии (норма: 0–12 см водн. ст. или 0–9 мм рт. ст.). Поскольку ЦВД зависит главным образом от объема крови, в клинической практике с помощью монитора, записывающего ЦВД, контролируют объем крови (например, при переливании крови). Повышенное значение ЦВД (> 20 см водн. ст. или 15 мм рт. ст.) может быть патологическим (например, из-за паралича сердца или других болезней, связанных с дисфункцией сердечного насоса) или физиологическим (например, при беременности).

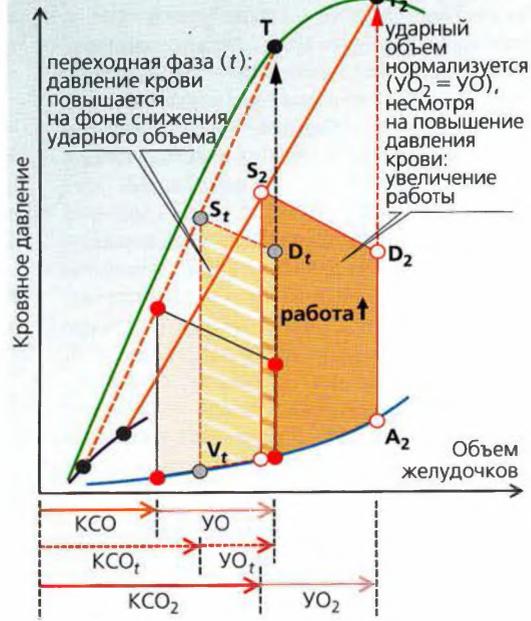
Гипер- и гиповолемиа, гипертензия, пороки клапанов сердца, ортостатический рефлекс

А. Факторы, влияющие на работу миокарда

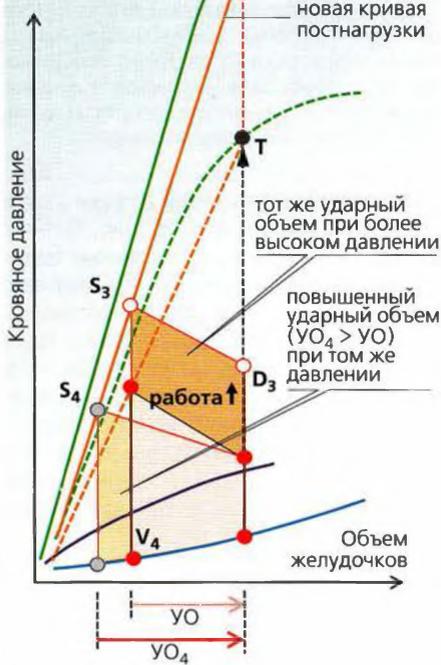
1. Увеличение наполнения (преднагрузки)



2. Увеличение кровяного давления (постнагрузки)

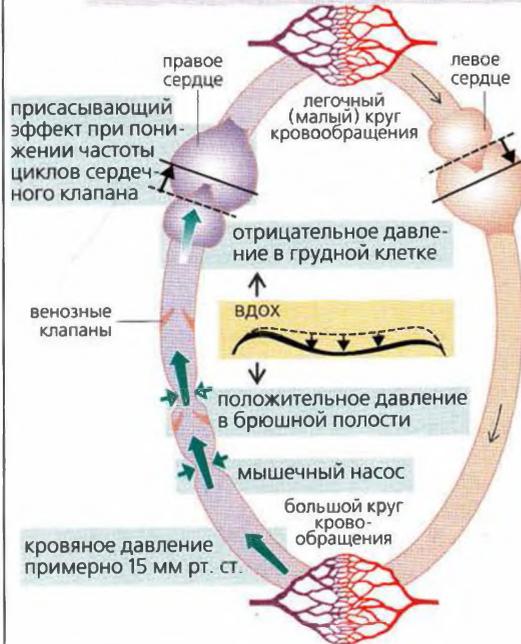


3. Увеличение сократимости



Б. Венозный возврат

венозный возврат = минутный объем сердца



Артериальное давление

Термин «кровенное давление» (КД) *per se* относится к артериальному КД в большом круге кровообращения. Максимальное значение КД достигается в аорте во время периода изгнания в систолу; это — **систолическое давление** (P_s); минимальное аортальное давление достигается во время фазы изоволюмического сокращения (в то время, когда аортальные клапаны закрыты) и называется **диастолическим давлением** (P_d) (А1 и с. 199, фаза I на А2). Разность систолического и диастолического давлений ($P_s - P_d$) называется **истинной пульсовой амплитудой** или **пульсовым давлением** (ПД), и является функцией ударного объема (УО) и эластичности артерий ($C = dV/dP$, с. 196). Когда C снижается при постоянном значении УО, систолическое давление P_s растет быстрее, чем диастолическое давление P_d , т. е. ПД будет увеличиваться (обычно в пожилом возрасте, как описано ниже). То же самое происходит при увеличении УО при постоянном значении C .

Если **общее периферическое сопротивление** (ОПС, с. 196) **увеличивается**, а время выброса УО остается тем же, P_s и P_d увеличатся на одно и то же значение (без изменения ПД). Однако увеличение ОПС обычно ведет к запаздыванию выброса УО и снижению соотношения роста артериального объема к периферическому оттоку во время периода изгнания. Вслед за этим P_s возрастает менее резко, чем P_d , и ПД снижается.

Нормальный диапазон. P_d обычно составляет от 60 до 80 мм рт. ст., P_s от 100 до 120 мм рт. ст. в покое (в положении сидя или полулежа). Если в покое P_s 120–139 мм рт. ст. и/или P_d 80–89 мм рт. ст., то состояние считают прегипертензивным (по принятой классификации) (В). Поддержание оптимального КД (с. 220) путем регуляции необходимо для перфузии тканей.

Аномально низкое значение КД (**гипотензия**) может привести к **шоку** (с. 226), **аноксии** (с. 136) и разрушению тканей. Хронически повышенное КД (**гипертензия**, с. 224) также вызывает повреждения, поскольку могут повреждаться важные сосуды (особенно сосуды сердца, мозга, почек и сетчатки глаза).

Среднее значение КД (среднее значение измерений, производимых через определенные промежутки времени) является решающим фактором для периферической перфузии (с. 196).

Среднее КД можно определить при мониторинге КД с использованием артериального катетера и т. д. (А). Если специально *ослабить* сигнал, то можно измерять только среднее давление \bar{P} . $\bar{P} \approx 1/3(2P_d + P_s)$.

Измерение артериального давления и возможные ошибки, гипотензия, гипертензия и ее осложнения

Хотя среднее КД слегка падает при циркуляции крови из аорты в артерии, в самых крупных артериях (например, в бедренной артерии) P_s обычно выше, чем в аорте (А1 ср. А2), поскольку эластичность этих больших сосудов ниже, чем эластичность аорты (см. скорость пульса, с. 198).

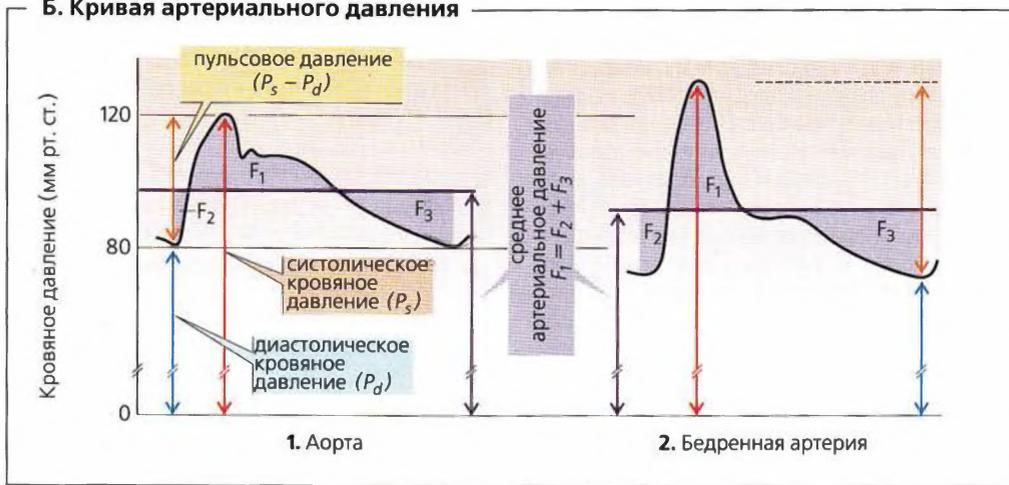
Прямые инвазивные измерения КД показывают, что кривая КД в артериях, дистальных по отношению к сердцу, не синхронна с кривой аорты из-за запаздывания на время, необходимое для прохождения пульса (3–10 м/с; с. 198); ее форма также отличается (А1, 2).

КД обычно измеряется (на уровне сердца) по методу *Рива-Роччи* при помощи **сфигмоманометра** (Б). Надувная манжета удобно обертывается вокруг руки вблизи сгиба локтя, а на плечевую артерию помещают стетоскоп. Давление в манжете нагнетают до давления воздуха более высокого, чем ожидаемое P_s (лучевой пульс исчезает), и наблюдают за показаниями манометра, медленно выпуская (2–4 мм рт. ст./с) воздух из манжеты. Первые звуки, синхронные с пульсом (*тоны Кароткова*) означают, что давление в манжете снизилось ниже P_s . Эта величина считывается с манометра. Данные тоны сначала становятся все более громкими, затем более тихими и приглушенными, и наконец, исчезают, когда давление в манжете падает ниже P_d (второе считывание).

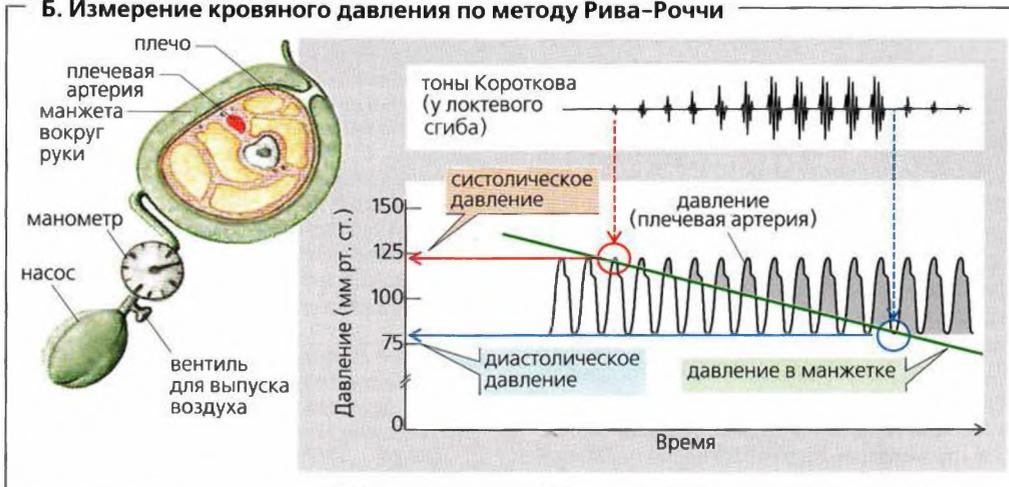
Причины неправильного определения КД. При повторном измерении кровяного давления через 1–2 минуты воздух в манжете должен быть полностью слущен. Иначе венозное депонирование может имитировать увеличение P_d . Манжета сфигмоманометра должна быть на 20% шире, чем диаметр предплечья пациента. Высокие значения P_d ошибочно можно получить в том случае, если манжета слишком свободна либо слишком маленькая по сравнению с обхватом руки (т. е. у тучных или мускулистых пациентов), либо если измерение проводят на бедре.

Кровяное давление в легочной артерии гораздо ниже, чем аортальное давление (с. 194). Легочные сосуды имеют тонкие стенки, и их окружение (заполненная воздухом легочная ткань) очень податливо. Поэтому при увеличении минутного сердечного выброса из правого желудочка происходит расширение легочных сосудов и тем самым уменьшение их сопротивления (Г). Это не допускает очень сильного давления в легочной артерии во время физического напряжения, когда минутный сердечный объем увеличивается. Легочные сосуды компенсируют также кратковременные флуктуации объема крови (с. 212).

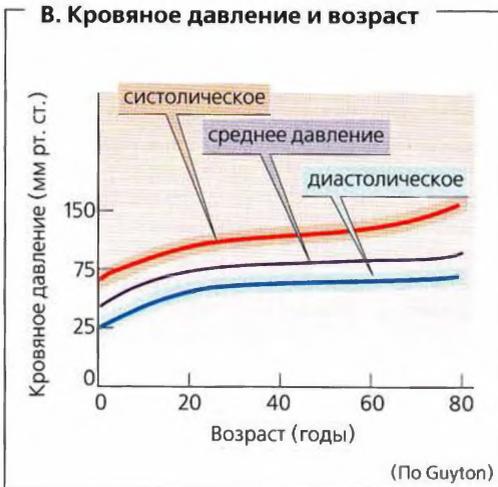
Б. Кривая артериального давления



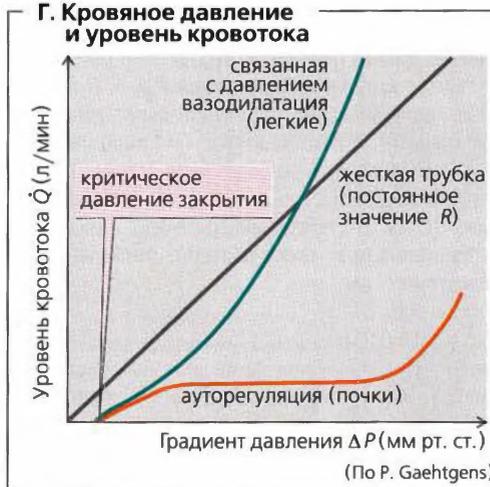
Б. Измерение кровяного давления по методу Рива-Роччи



В. Кровяное давление и возраст



Г. Кровяное давление и уровень кровотока



Обменные процессы в эндотелии

Питательные вещества и продукты метаболизма обмениваются через стенки капилляров и посткапиллярных венул (*обменные сосуды*, с. 196). Их эндотелий имеет малые (примерно 2–5 нм) или большие (20–80 нм, особенно в почках и печени) *функциональные поры*: проницаемые внутриклеточные щели или эндотелиальные поры соответственно. Степень эндотелиальной проницаемости сильно варьирует в разных органах. Теоретически эндотелий любого сосуда должен пропускать воду и неорганические ионы, но большинство непроницаемо для клеток крови и больших молекул белков. Транспорт некоторых больших молекул осуществляется путем транспорта и с помощью переносчиков (с. 32 и сл.).

Фильтрация и реабсорбция. Около 20 л жидкости в день фильтруется в межклеточное пространство из обменных сосудов (исключая сосуды почек) организма. Ежедневно около 18 л этой жидкости реабсорбируется в посткапиллярных венулах. Остающиеся 2 л в день приходятся на **лимфу** и возвращаются в кровоток (**А**). **Фильтрационный**, или **реабсорбционный**, уровень Q_f является функцией эндотелиального **коэффициента фильтрации K_f** (гидравлическая проницаемость $k \cdot$ обменная площадь A) и **эффективного фильтрационного давления P_{eff}** ($Q_f = K_f \cdot P_{eff}$). P_{eff} вычисляется как разность изменения гидростатического давления ΔP и изменения онкотического давления $\Delta\pi$ (с. 389) (по разные стороны капиллярной стенки) (*соотношение Старлинга*; **А**), где ΔP – капиллярное давление (P_{cap}) минус интерстициальное (межклеточное) давление (P_{int} , в норме 0 мм рт. ст.). На уровне сердца ΔP на артериальном конце капилляров системного круга кровообращения составляет примерно 30 мм рт. ст. и снижается примерно до 22 мм рт. ст. на венозном конце. Поскольку $\Delta\pi$ ($\pi_{cap} - \pi_{int}$) (≈ 24 мм рт. ст., **А**) противодействует ΔP , изначально высокий уровень фильтрации ($P_{eff} = +6$ мм рт. ст.) падает по ходу капилляров и при $P_{eff} = 0$ полностью останавливается (равновесное давление фильтрации). Кратковременное (<1 мин) падение P_{eff} до 0 приводит к реабсорбции в просвет капилляров и венул. Как только ΔP в легких становится ниже 10 мм рт. ст., пульмонарное P_{eff} становится отрицательным и, таким образом, фильтрация не происходит.

В частях тела, расположенных ниже сердца, эффекты **гидростатического давления** столба крови увеличивают давление в просвете капилляров (в ногах ~ 90 мм рт. ст.). Уровень фильтрации в этих участках, следовательно, возрастает, особенно в положении стоя. Этому противодействуют два механизма «саморегуляции»: (1) отток воды

приводит к увеличению концентрации белков в просвете (и, таким образом, $\Delta\pi$) по ходу капилляров (что обычно происходит в клубочковых капиллярах, с. 158); (2) повышенная фильтрация приводит к увеличению P_{int} и последующему снижению ΔP .

Отеки. Если объем фильтруемой жидкости выше, чем ее количество, возвращаемое в кровь, жидкость аккумулируется в интерстициальном пространстве (*внеклеточные отеки*), воротной вене (*перитонеальный выпот, асцит*) и легочных межклеточных пространствах (*отек легких*).

Причины отеков (Б):

- **Увеличенное капиллярное давление (Б1)** из-за прекапиллярной вазодилатации ($P_{cap} \uparrow$), особенно в том случае, когда проницаемость капилляров для белков также увеличивается ($\sigma_{prot} \downarrow$ и $\Delta\pi \downarrow$), например, из-за инфекции или в случае анафилаксии (гистаминовой и т. д.). Гипертензия в воротной вене ведет к асциту.
- **Увеличенное венозное давление ($P_{cap} \uparrow$, Б2)**, например, по причине венозного тромбоза или сердечной недостаточности.
- **Сниженная концентрация белков плазмы**, особенно альбумина, ведущая к падению $\Delta\pi$ (**Б3** и с. 391**А**), например из-за белковой потери (протеинурия), сниженного синтеза белков в печени (например, при циррозе печени) или из-за повышенного распада белков плазмы для удовлетворения энергетических потребностей (*голодные отеки*).
- **Сниженный лимфодренаж**, например из-за компрессии лимфатических протоков (опухоль), разрывов (при операциях), зарастания (облитерации) (радиотерапия) или непроходимости (бильгарциоз), может вести к *местным отекам* (**Б4**).
- **Увеличенное гидростатическое давление** способствует развитию отеков в нижних частях тела (например, в конечностях, **Б**).

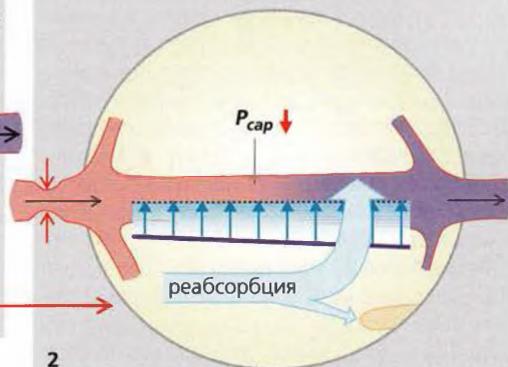
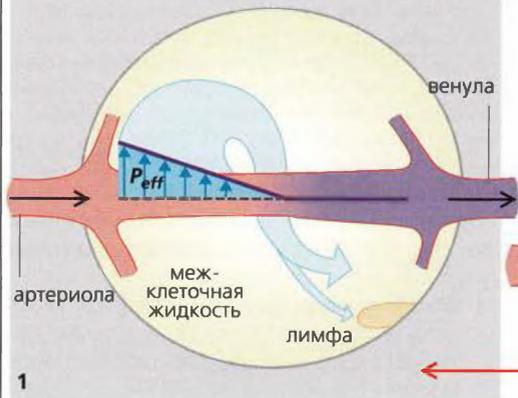
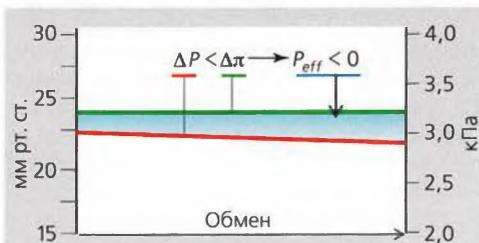
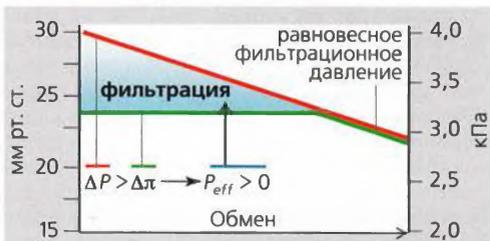
Диффузия. Растворенные частицы могут захватываться и проходить через капиллярные стенки вместе с фильтруемой и реабсорбируемой водой (захват растворителем; с. 30), однако гораздо большую роль в обмене растворенными веществами играет диффузия. *Чистая диффузия* вещества (например, O_2 , CO_2) имеет место в том случае, если концентрации этого вещества в плазме и внеклеточном пространстве различны.

Сердечная недостаточность, тромбоз вен, гипопроteinемия, лимфостаз

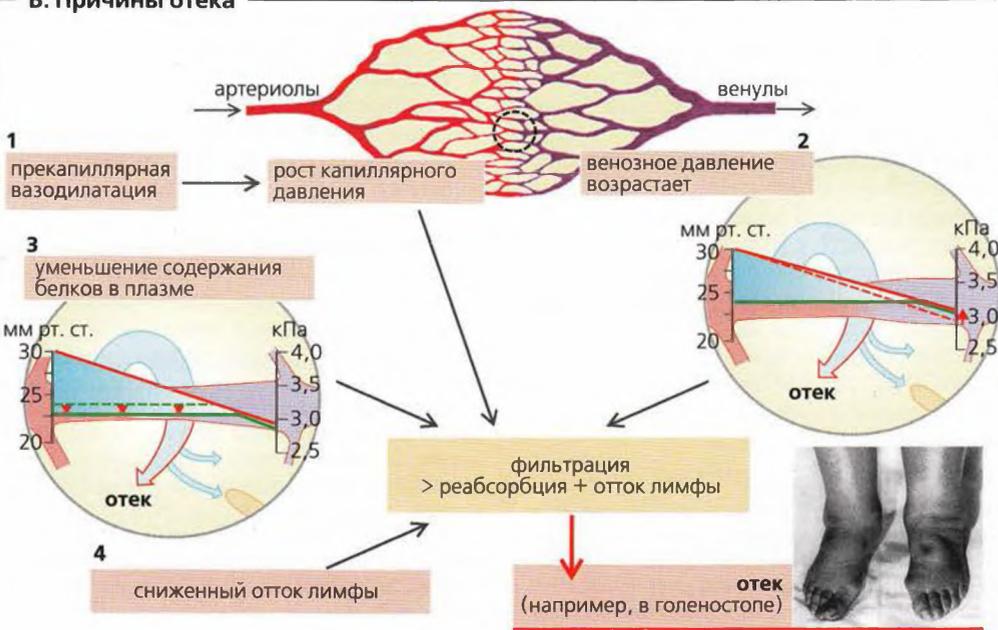
А. Обмен жидкостями через капилляры

$$P_{eff} \text{ (эффективное фильтративное давление)} = \Delta P \text{ (разность гидростатического давления)} - \Delta\pi \text{ (разность онкотического давления)}$$

= разность давлений снаружи и изнутри



Б. Причины оте́ка



Снабжение сердца кислородом

Коронарные артерии. Кровь в миокард поступает по двум коронарным артериям, которые отходят от корня аорты. Правая коронарная артерия (примерно $1/7$ всей крови) обычно снабжает большую часть правого желудочка, а левая коронарная артерия ($6/7$ крови) – левый желудочек (А). Вклад обеих артерий в кровоток перегородки и задней стенки левого желудочка варьирует.

Коронарный кровоток (\dot{Q}_{cor}) является фазным, т. е. количество крови в коронарной артерии меняется в течение сердечного цикла благодаря очень высоким подъемам давления в несосудистых тканях во время систолы (Б, В). Кровоток в эпикардиальных ответвлениях коронарной артерии и субэпикардиальных сосудах остается в основном независимым от этих флуктуаций давления. Однако *субэндокардиальные сосуды левого желудочка сужены в систолу*, когда экстрасосудильное (несосудистое) давление в этом участке (почти равно давлению в левом желудочке, $P_{лж}$) превышает давление в просвете сосудов (В). Вследствие этого левый желудочек снабжается кровью в основном во время диастолы (Б, в середине). Флуктуации в правом желудочковом кровотоке гораздо менее различимы, поскольку правое желудочковое давление ($P_{рж}$) ниже (Б, В).

Потребление O_2 миокардом (\dot{V}_{O_2}) определяется как произведение \dot{Q}_{cor} на артериовенозную разность концентраций O_2 , $(C_a - C_v)_{O_2}$. В миокарде разность $(C_a - C_v)_{O_2}$ имеет сравнительно высокое значение (0,12 л/л крови), экстракция кислорода в покое ($(C_a - C_v)_{O_2} / C_{aO_2} = 0,12/0,21$) составляет почти 60% и, следовательно, не может больше расти. Из этого следует, что увеличение \dot{Q}_{cor} – единственный способ, чтобы в миокард при возрастании потребности в O_2 поступало больше кислорода (увеличилась скорость \dot{V}_{O_2}) (Г, правая сторона).

Адаптация снабжения миокарда кислородом в соответствии с потребностями, таким образом, в основном достигается путем *регуляции сосудистого сопротивления* (Г, слева). Сопротивление (дистальных) коронарных сосудов в норме может быть снижено примерно до $1/4$ величины покоя (*коронарный резерв*). Коронарный кровоток \dot{Q}_{cor} (примерно 250 мл/мин в покое), следовательно, можно увеличить в 4–5 раз. Другими словами, при максимальном физическом напряжении снабжение O_2 может быть примерно в 4–5 раз выше.

Атеросклероз коронарных артерий ведет к сужению (стенозу) просвета и результирующему уменьшению постстенотического давления. Затем развивается дилатация дистальных сосудов – ауторегуляторный ответ (см. ниже). В зависимости от степени развития стеноза может наступить необходимость использования части коронарного резерва

даже в покое. В результате, для удовлетворения повышенных потребностей в O_2 доступны малые (недостаточные) количества O_2 , и может развиваться *коронарная недостаточность* (Г).

Увеличение **потребности миокарда в кислороде** сопровождается увеличением минутного сердечного выброса и давления (с. 210), т. е. в ответ на возрастание сердечного ритма и/или сужение просвета сосуда, например во время физической нагрузки (Г, справа). Обеспечение миокарда кислородом связано также с трансмуральным (пристеночным) давлением (T_{ventr}) и продолжительностью систолы (*индекс систолическое давление/время*) $T_{ventr} = P_{ventr} \cdot t_{ventr}/2w$ (закон Лапласа, уравнение [8.46], с. 196). Потребность в кислороде больше, когда желудочковое давление (P_{ventr}) высокое, а ударный объем низкий, чем когда P_{ventr} низкое, а ударный объем высокий, даже если при этом выполняется такая же работа ($P \cdot V$). В первом случае *эффективность сердца* снижена. Когда давление в желудочке P_{ventr} повышено, например при *гипертензии*, миокарду для выполнения той же работы требуется больше O_2 (Г, справа). ■

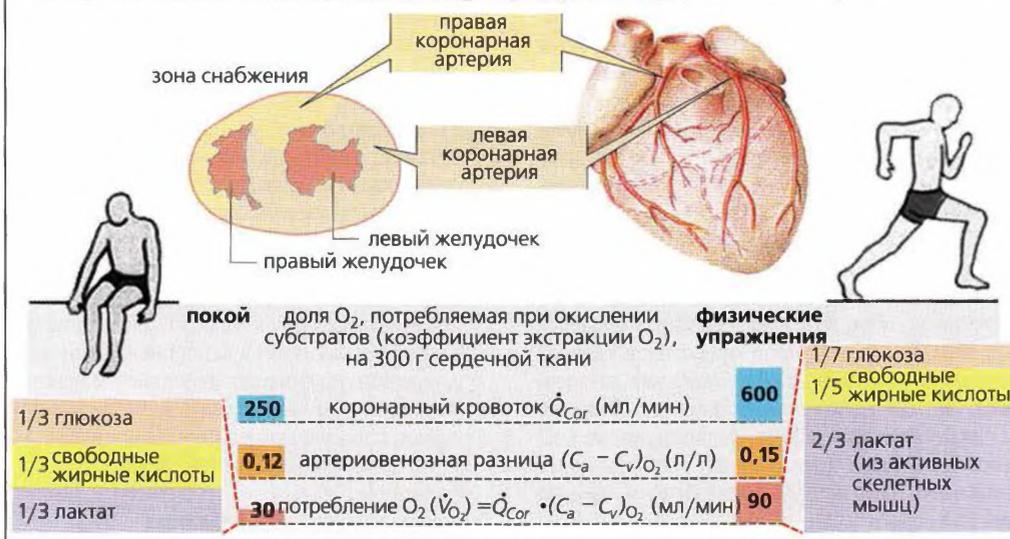
Поскольку сердечный метаболизм аэробный, повышенная потребность в O_2 быстро приводит к вазодилатации. В развитии **коронарной вазодилатации** участвуют следующие факторы.

- **Метаболические факторы:** (а) дефицит кислорода, поскольку O_2 действует как вазоконстриктор; (б) аденозин; кислородная недостаточность приводит к недостаточности АМФ, превращающегося в АТФ, что ведет к аккумуляции аденозина, продукта деградации АМФ. Результат – A_2 -рецепторопосредованная вазодилатация; (в) аккумуляция лактата и ионов H^+ (в миокарде – анаэробный метаболизм); (г) простагландин- I_2 .
- **Эндотелиальные факторы:** АТФ (например, из тромбоцитов), брадикинин, гистамин и ацетилхолин – это все вазодилаторы. Они высвобождают из эндотелия оксид азота (NO), который диффундирует в мышечные клетки сосудов, что стимулирует вазодилатацию (с. 287Д).
- **Нейрогуморальные факторы:** норадреналин, высвобождаемый из симпатических нервных окончаний, и адреналин надпочечников оказывают вазодилатационный эффект на дистальные коронарные сосуды через β_2 -адренорецепторы.

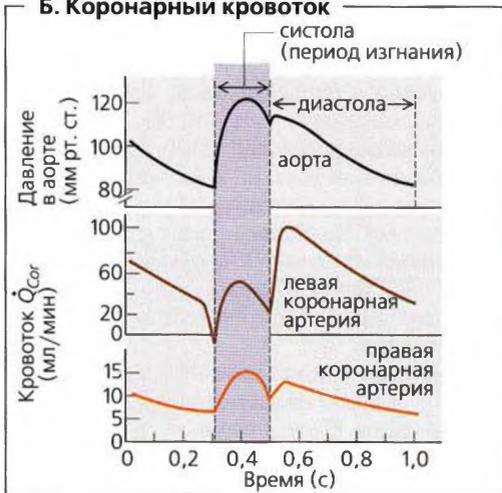
Энергетические ресурсы миокарда. Миокард может использовать для синтеза АТФ доступную глюкозу, свободные жирные кислоты, лактат и другие молекулы. Окисление каждого из этих энергетических субстратов требует некоторого количества кислорода (в соответствии с коэффициентом экстракции O_2); поэтому каждый субстрат обеспечивает образование примерно $1/3$ всего количества АТФ в покое. Миокард потребляет повышенное количество *лактата* из скелетных мышц во время физической нагрузки (А, с. 78 и 290).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипоксия и вазодилатация, рабочая нагрузка миокарда

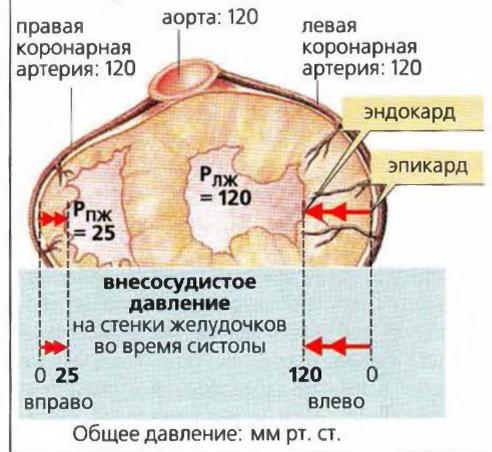
А. Кровоснабжение. Потребление O_2 и субстратов сердечной мышцей



Б. Коронарный кровоток



В. Систолическое давление в сердце



Г. Баланс O_2 в миокарде

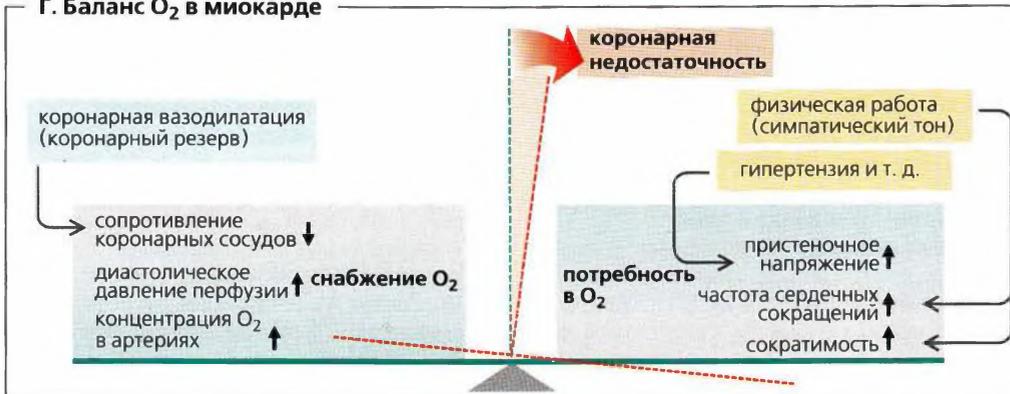


Рисунок 8.13. Снабжение сердца кислородом

Регуляция кровотока в организме

Для обеспечения адекватного кровоснабжения кровотоков должен регулироваться даже при меняющихся внешних условиях и при стрессе (см. с. 80). Это включает в себя: (а) оптимальную регуляцию сердечной активности и кровяного давления (*гомеостаза*); (б) адекватную перфузию всех систем организма; (в) переключение кровотока на активные органы (например, мышцы) за счет других органов (например, желудочно-кишечного тракта) для предотвращения перегрузки сердца (**A**).

Регуляция кровотока в органах в основном достигается путем изменения *диаметра кровеносных сосудов*. Тонус гладкой мускулатуры сосудов изменяется в ответ на (1) *локальные стимулы* (**Б2а, б**); (2) *гормональные факторы* (**Б3а, б**); (3) *нервные импульсы* (**Б1а, б**). Большинство кровеносных сосудов в покое имеют промежуточный мышечный тонус (*тонус покоя*). Стенки сосудов многих гладких мышц растягиваются в ответ на деиннервацию, что приводит к *базальному мышечному тону* из-за деполяризации гладких мышц сосудистой стенки (см. с. 76).

Локальная регуляция кровотока (ауторегуляция)

Ауторегуляция выполняет две **функции**:

- Ауторегуляторные механизмы помогают поддерживать *постоянный кровоток* в некоторых органах при изменении кровяного давления (например, сосуды в почках сужаются в ответ на рост кровяного давления; с. 156).
- Ауторегуляторная функция также *выравнивает кровотоки* в соответствии с изменениями метаболической активности органа (*метаболическая ауторегуляция*); количество крови, поступающей в орган (например, в сердечную и скелетные мышцы; **A** и с. 218), может многократно увеличиться по сравнению с величиной покоя.

Механизмы ауторегуляции:

- **Миогенная ауторегуляция** происходит от сосудистой мускулатуры небольших артерий и артериол (*эффект Бейлиса*) и обеспечивает *сужение* этих сосудов в ответ на связанную с кровяным давлением дилатацию (**Б2а**) в некоторых органах (например, в почках, желудочно-кишечном тракте и мозге), но не в коже и легких.
- **Дефицит кислорода** обычно вызывает *расширение* кровеносных сосудов, кровоток ускоряется с увеличением потребности O_2 . В то же время в легких низкое значение P_{O_2} в окружающем пространстве альвеол вызывает *сужение* сосудов (*гипоксическая вазоконстрикция*, с. 128).

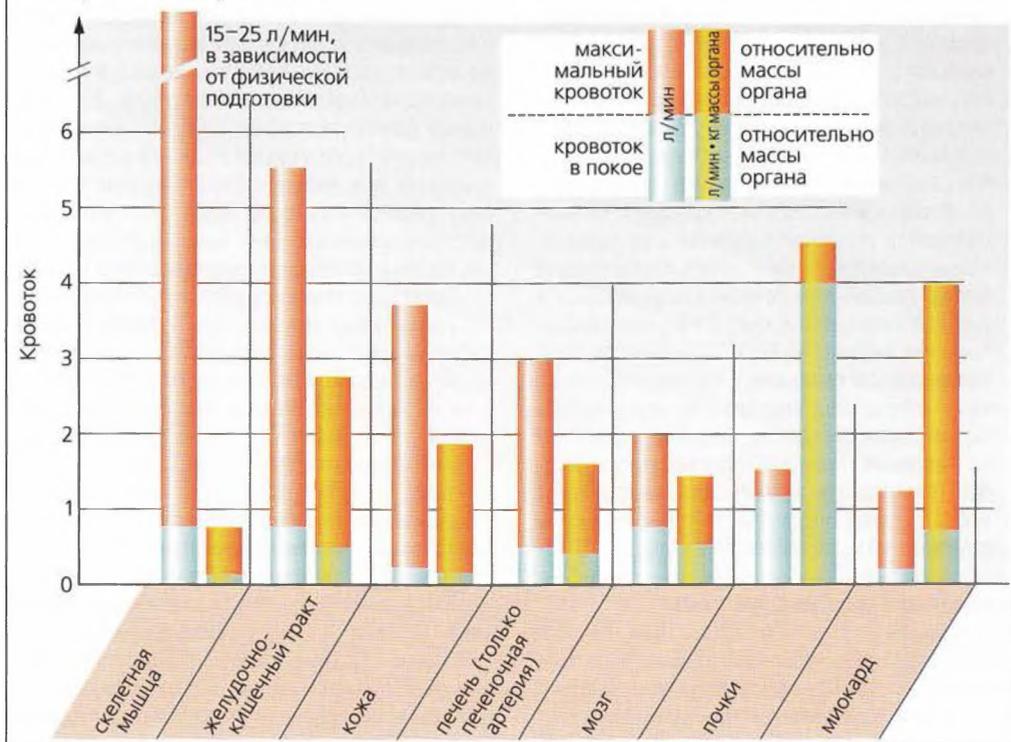
- **Локальная метаболическая (химическая) ауторегуляция:** увеличение локальной концентрации в межклеточной жидкости *продуктов метаболизма*, таких как CO_2 , H^+ , АДФ, АМФ, аденозин и K^+ , оказывает *вазодилатационный эффект*, особенно в прекапиллярных артериолах. Результирующий увеличенный кровоток не только улучшает доставку субстратов и O_2 , но также ускоряет отток этих продуктов метаболизма из тканей. Кровоток в *мозге* и *миокарде* (с. 218) почти целиком подлжит локальному метаболическому контролю. Как локальные метаболические эффекты, так и недостаток O_2 ведут к пятикратному и более усилению кровотока в поврежденный участок в ответ на предшествующее ослабление кровотока (*реактивная гиперемия*).
- **Вазоактивные вещества:** в ауторегуляции играют роль некоторые вазоактивные вещества, такие как простагландины (см. ниже).

Гормональный контроль кровотока

Вазоактивные вещества. Вазоактивные гормоны либо имеют прямой эффект на сосудистую мускулатуру (например, адреналин), либо ведут к локальному высвобождению вазоактивных веществ (например, оксида азота, эндотелина), которые имеют локальные паракринные эффекты (**Б**).

- **Монооксид азота (NO)** действует как сосудорасширяющий агент. NO высвобождается из эндотелия, когда ацетилхолин (M-рецепторы), АТФ, эндотелин (ET_B-рецепторы) или гистамин (H₁-рецепторы) связываются с клетками эндотелия (с. 286). Затем NO диффундирует и оказывает расслабляющий эффект на близлежащие миоциты сосудов.
- **Эндотелин-1** может приводить к вазодилатации путем индукции высвобождения NO из эндотелия при помощи ET_B-рецепторов (см. выше) или вызывает вазоконстрикцию при помощи ET_A-рецепторов сосудистой мускулатуры. Когда такие вещества, как ангиотензин II или АДГ (= вазопрессин, рецепторы V₁), связываются с клеткой эндотелия, они высвобождают эндотелин-1, который диффундирует и вызывает сокращение мышц близлежащих сосудов при помощи ET_A-рецепторов.
- **Адреналин (A):** высокие концентрации A из мозгового вещества надпочечников (с. 92) имеют *сосудорасширяющий эффект* (α_1 -адренорецепторы), а его низкие концентрации в *миокарде*, *скелетной мышце* и *печени* оказывают *сосудосуживающее действие* через β_2 -адренорецепторы (**B**). Эффект A в основном зависит от типа адренорецепторов, преобладающих в данном органе. α_1 -Адренорецепторы преобладают в кровеносных сосудах *почек* и *кожи*.

А. Кровоток к органам



Б. Вазоконстрикция и вазодилатация

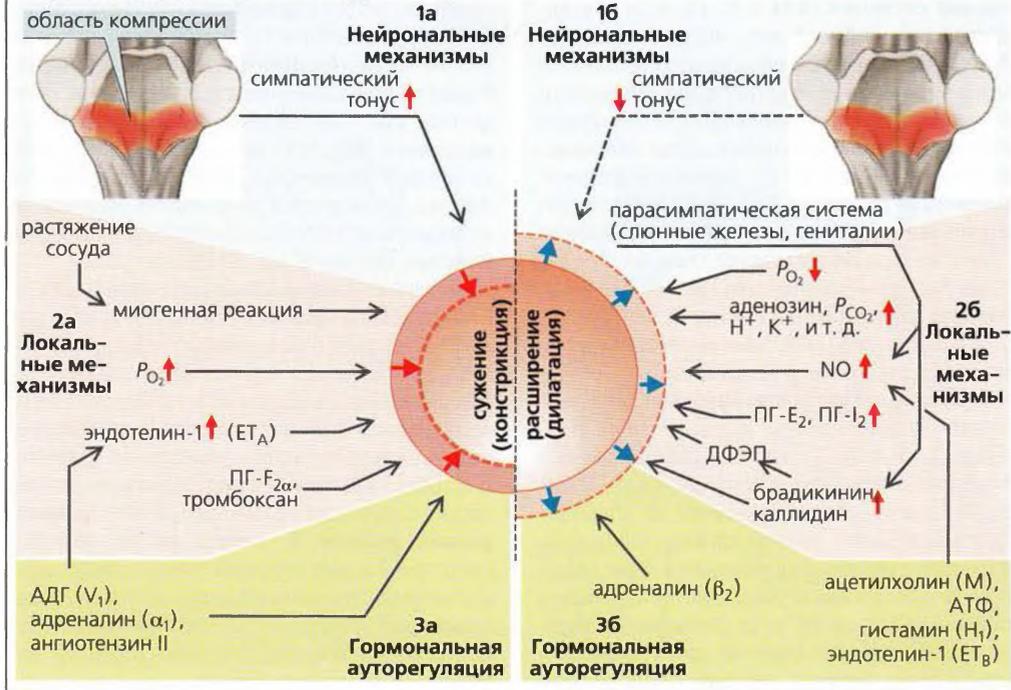


Рисунок 8.14. Регуляция кровотока в организме I

- **Зикозаноиды** (с. 277): простагландин (ПГ) $F_{2\alpha}$, а также тромбоксаны A_2 (высвобождаются из тромбоцитов, с. 108) и B_2 имеют *вазоконстрикторные* свойства, тогда как ПГ- I_2 (простаглицлин, например, высвобождаемый из эндотелия) и АГ- E_2 — сосудорасширяющие свойства. Другой вазодилатор, высвобождаемый из эндотелия (например, при помощи брадикинина, см. ниже), открывает K^+ -каналы в миоцитах стенок сосудов и гиперполяризует их, что ведет к падению цитоплазматической концентрации Ca^{2+} . Этот деполяризующий фактор эндотелиального происхождения (ДФЭП) был идентифицирован как 11,12-эпоксисидкоза-триеновая кислота (11,12-ЕЕТ).
- **Брадикинин и каллидин** — это *сосудорасширяющие* агенты, отщепляющиеся от кининогенов в плазме крови при помощи фермента калликреина. **Гистамин** также действует как вазодилатор. Все три вещества воздействуют на проницаемость сосудов (например, при инфекционном заболевании) и свертываемость крови.

Нейрональная регуляция кровотока

Нейрональная регуляция *кровотока* (**Б1а, б**) в основном затрагивает *небольшие артерии и крупные артериолы* (с. 196), а *сосуды венозного возврата* (с. 212) могут управляться путем дилатации и констрикции вен (изменения их емкости). Оба механизма обычно контролируются **симпатической нервной системой** (**Б1а** и с. 84 и сл.), а **норадреналин** (НА) служит постганглионарным медиатором (за исключением потовых желез). НА связывается с α_1 -адренорецепторами кровеносных сосудов, вызывая их сужение (**Б**). Вазодилатация обычно достигается снижением тонуса симпатической системы (**Б1а**). Это не относится к кровеносным сосудам слюнных желез (повышенная секреция) или гениталий (эрекция), которые расширяются в ответ на *парасимпатические* стимулы. В этом случае вазоактивные вещества (брадикинин и NO) действуют как медиаторы. Некоторые нейроны высвобождают пептид CGRP, зависимый от гена кальцитонина, потенциальный вазодилатор.

Нейрональная регуляция кровотока в органах в основном происходит: (а) путем *центральной коиннервации* (например, когда активируется группа мышц, нервный импульс посылается из коры головного мозга в центры кровообращения); (б) путем *нейрональной обратной связи* от органов, чей уровень активности и метаболизма изменился. Если нейрональные и локальные метаболические механизмы конфликтуют (например, когда симпатическая нервная стимуляция происходит во время активности скелетной мускулатуры), метаболические факторы

окажутся преобладающими. Таким образом, вазодилатация происходит в активных **мышцах**, тогда как в неактивных мышцах симпатическая нервная система снижает кровоток. Кровоток к **коже** для контроля теплоотдачи (*контроль температуры*, с. 232) в основном регулируется нейрональными механизмами. Гиповолемия и гипотензия ведут к *централизации кровотока*, т. е. вазоконстрикция сосудов в почках (олигурия) и в коже имеет своей целью увеличение кровоснабжения жизненно важных органов, таких как сердце и центральная нервная система (с. 226).

При воздействии экстремально низких температур индуцируемая холодом вазоконстрикция кожных сосудов периодически прерывается, чтобы не прервать снабжение кожи кровью и предотвратить повреждение тканей (**реакция Льюиса**). Стимуляция ноцицептивных волокон в коже может вызывать выделение нейропептидов из коллатералей их аксонов (вещество Р, КГРП), что ведет к вазодилатации и покраснению кожи в данной области.

Центральная регуляция кровотока (В) находится в ведении ЦНС (в продолговатом мозге и мосте). Они получают информацию от **рецепторов (сенсоров) (S)**: (а) в системе высокого давления (в аорте и сонной артерии барорецепторы или сенсоры давления, S_p); (б) в системе низкого давления (рецепторы в поллой вене и предсердиях растяжения, S_A и S_B); (в) в левом предсердии (S_L). Сенсоры реагируют на изменение *кровяного давления* (S_p), *пульса* (S_p и S_L) и давления при наполнении системы низкого давления (т. е. оценивая изменение *объема крови*). А-рецепторы (S_A) в основном реагируют на сокращение предсердий, тогда как В-рецепторы (S_B) — на пассивное растяжение в период наполнения (**В2**). Если измеряемые величины отличаются от референтных, *центры управления кровотока* в ЦНС передают регуляторные импульсы по эфферентным нервным волокнам к сердцу и кровеносным сосудам (**Г** и с. 11**В2**).

В центре кровообращения латерально расположена **область компрессии (В, красноватая зона)**, нейроны которой (синие стрелки) непрерывно проводят симпатические нервные импульсы в сердце для увеличения его активности (сердечного ритма, проводимости и сократимости). Их эфферекты на сердце в основном вазоконстрикторные (тонус покоя). Область компрессии находится в близком контакте с более медиальными нейронами (**депрессорный участок; В, светло-голубые области**). Прессорный и депрессорный участки соединены с дорзальными центрами блуждающего нерва (**В, зеленый цвет**), стимуляция которого уменьшает сердечный ритм и скорость проведения сердечных импульсов (**В, оранжевые стрелки**).

Ортостатический коллапс, адrenoблокаторы, лечение гипертензии, шок

В. Центральная регуляция кровотока

1

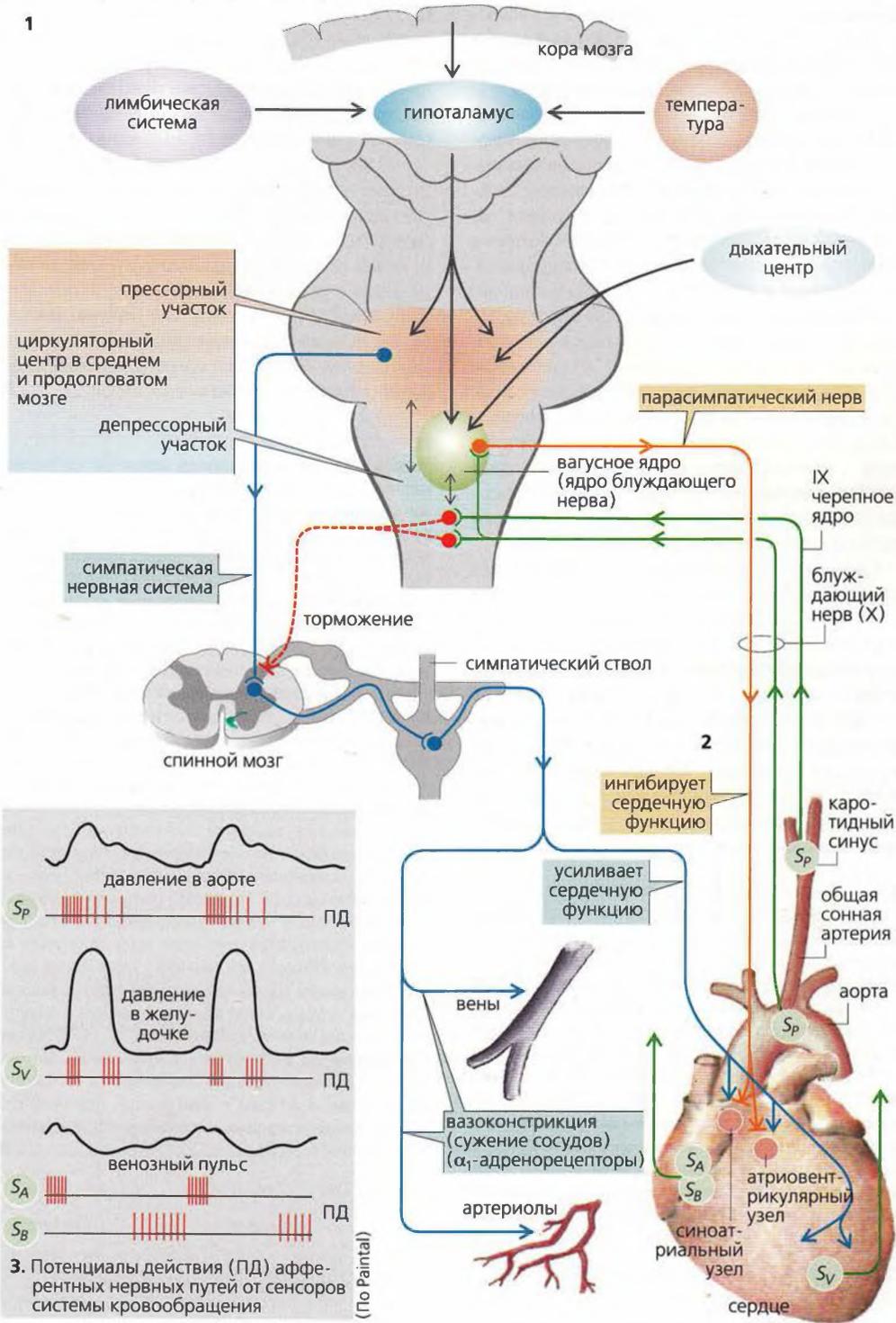


Рисунок 8.15. Регуляция кровотока в организме II

Гомеостатические рефлексы системы кровообращения – это сигналы, проводимые по афферентным нервным путям (**Г3а, б**), которые идут в ЦНС от барорецепторов в аорте и сонном синусе (**В**, зеленые стрелки). Основная цель гомеостатического контроля – поддерживать *постоянное кровяное давление* в организме. Резкие увеличения кровяного давления повышают скорость афферентных импульсов и активируют депрессорный участок. Парасимпатические нейроны блуждающего нерва (**В**, оранжевый пучок) вызывают рефлекторный ответ в депрессорном участке, например они снижают *минутный сердечный выброс (объем, СО)*. Кроме того, ингибирование иннервации симпатических сосудов заставляет сосуды расширяться, таким образом, уменьшая общее *периферическое сопротивление* (ОПС, **Г4а, б**). Оба эти механизма позволяют компенсировать резкие увеличения кровяного давления. И наоборот, резкое уменьшение кровяного давления ведет к активации прессорных участков, которые приводят к увеличению СО и ОПС, а также к венозной вазоконстрикции (**В**, синие пучки), тем самым кровяное давление возвращается к норме.

Благодаря *быстрой адаптации* барорецепторов эти регуляторные меры применимы при *резких изменениях кровяного давления*. Например, вставание из положения лежа приводит к быстрому перераспределению объема крови. Без гомеостатического контроля (*ортостатический рефлекс*, с. 13Д и 212) результирующее изменение венозного возврата привело бы к резкому снижению артериального давления. Центры кровоснабжения также реагируют на снижение или увеличение P_{CO_2} в крови (связь с дыхательным центром) для увеличения кровяного давления (при необходимости).

У людей с хронически повышенным давлением (**гипертензией**) барорецепторы полностью адаптированы к этому состоянию. Таким образом, центры контроля кровотока не могут реагировать и снижать высокое давление.

Напротив, они даже могут удерживать кровяное давление на высоком уровне. Хроническая гипертензия ведет к ригидности сонного синуса. Это может повлечь снижение чувствительности сонных барорецепторов при гипертензии.

Временное *увеличение венозного возврата* (например, после внутривенного вливания) также ведет к усилению работы сердца (**Г**, справа). Этот механизм известен как **рефлекс Бейнбриджа**. Физиологическая значимость этого рефлекса, однако, не до конца ясна, но он может служить дополнением механизма Франка–Старлинга (с. 210 и сл.).

Гипертензия

Гипертензия – хроническое увеличение артериального давления в большом круге кровообращения. Основным критерием диагностики гипертензии является стойкое увеличение кровяного давления в покое при систоле и диастоле до >90 мм рт. ст. и/или >140 мм рт. ст. соответственно (стр. 214). В отсутствие или при неадекватном лечении гипертензия приводит к повышенной нагрузке и компенсаторной гипертрофии левого желудочка, что в конечном счете может развиваться в *недостаточность левого сердца*. Люди с гипертензией подвержены также риску атеросклероза и его последствий (инфаркт миокарда, инсульт, почечная недостаточность и т. д.). Таким образом, гипертензия существенно укорачивает продолжительность жизни многих людей.

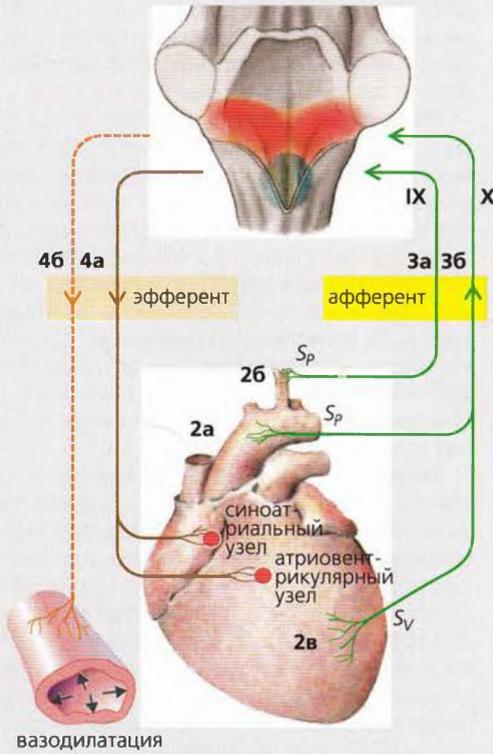
Основной причиной гипертензии являются: (а) увеличение объема внеклеточной жидкости при увеличении венозного возврата и, следовательно, увеличении минутного сердечного выброса («*объемная*» гипертензия); (б) увеличение общего периферического сопротивления (*резистентная гипертензия*). Поскольку гипертензия всегда означает сосудистые изменения, приводящие к увеличению периферического сопротивления, гипертензия типа (а) в итоге превращается в гипертензию типа (б), которая вне зависимости от того, как она началась, заканчивается порочным кругом.

Увеличение объема внеклеточной жидкости происходит в том случае, когда абсорбируется (всасывается) больше NaCl (и воды), чем секретируется. Обычно большое потребление соли с пищей может повлиять на развитие первичной артериальной гипертензии (**эссенциальной гипертензии**), наиболее распространенного типа гипертензии, по крайней мере у пациентов, чувствительных к соли. Гиповолемическая (объемная гипертензия может даже развиваться при относительно небольшом, но несбалансированном потреблении соли. Это происходит при почечной недостаточности или в случае, когда опухоль в корковом веществе надпочечников продуцирует неконтролируемое количество альдостерона, что приводит к удерживанию Na^+ .

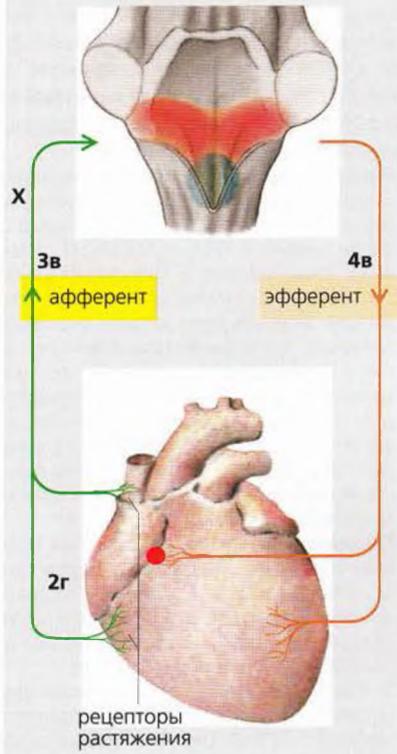
Другой важной причиной гипертензии является **феохромоцитом**, опухоль, секретирующая адреналин и норадреналин, и таким образом увеличивающая СО и ОПС. **Почечная гипертензия** может развиваться из-за стеноза почечной артерии и заболеваний почек. Это приводит к повышенной секреции ренина, который, в свою очередь, поднимает кровяное давление через ренин-ангиотензин-альдостероновую (РАА) систему (с. 192).

Г. Рефлексы системы кровообращения

рефлекс каротидного и аортального синусов



атриальный рефлекс Бейнбриджа



Циркуляторный шок

Циркуляторный шок характеризуется острой (или близкой к острой) прогрессирующей *генерализованной недостаточностью кровообращения* с нарушением микроциркуляции и *неспособностью поддерживать адекватный кровоток* в жизненно важных органах. В большинстве случаев **минутный сердечный выброс (СО)** недостаточен по различным причинам, которые объясняются ниже.

- **Гиповолемический шок** характеризуется понижением центрального венозного давления и *уменьшением венозного возврата*, что приводит к изменению ударного объема (механизм Франка–Старлинга). Объем крови может уменьшиться из-за кровотечения (*геморрагический шок*) или каких-либо других условий, связанных с **потерей жидкости** через желудочно-кишечный тракт (например, при сильной рвоте, хронической диарее), почки (например, при сахарном диабете, несахарном диабете, при применении высоких доз диуретиков) или кожу (ожоги, чрезмерное потоотделение без потребления жидкости). Может произойти также *внутренняя потеря крови*, например, из-за кровотечения в мягких тканях, в средостении, в плевральном или абдоминальном пространстве.
- **Кардиогенный шок**: острая *сердечная недостаточность* может быть вызвана острым инфарктом миокарда, острой декомпенсацией сердечной недостаточности или ухудшением сердечного наполнения, например при тампонаде перикарда. Центральное венозное давление выше, чем при гиповолемическом шоке.
- Шок может случиться по **гормональным причинам**, например при адренокортикальной недостаточности, диабетической коме или передозировке инсулина (гипогликемический шок).
- **Вазогенный шок**: уменьшение минутного сердечного выброса также может произойти из-за периферической вазодилатации и, в итоге, результирующего уменьшения венозного возврата. Это происходит при *грамположительной септицемии (септический шок)*, *анафилактическом шоке*, немедленной реакции гиперчувствительности (пищевая или лекарственная аллергия, укусы/ужаление насекомого), при которых высвобождаются вазоактивные вещества (например, гистамин).

Симптомы. Гиповолемический и кардиоваскулярный шок характеризуются *сниженным кровяным давлением* (слабый пульс), *увеличенным сердечным ритмом*, *бледностью* с холодным потом (не наблюдается при шоке, вызываемом вазодилатацией), сниженной продукцией мочи (*олигурией*) и *сильной жаждой*.

Шоковый индекс – отношение пульса (удары/мин) к систолическому кровяному давлению (мм рт. ст.); *шоковый индекс* позволяет сделать грубую оценку потери объема крови. Индекс до 0,5 – норма (< 10% кровопотери); до 1,0 – это кровопотеря < 20–30% и надвигающийся шок; до 1,5 – явный шок, кровопотеря > 30–50%.

Циркуляторный шок (причины, симптомы, компенсаторные механизмы и лечение), шоковый индекс

Большинство описанных симптомов организм отражает с помощью **контррегуляторных мер** во время *непрогрессирующей фазы шока* с целью предотвращения прогрессирующего шока (**А**). К ним относятся как быстродействующие механизмы *повышения кровяного давления*, так и медленно действующие механизмы *компенсации потери объема*.

Компенсация кровяного давления (А, слева). Снижение кровяного давления *увеличивает симпатический тонус (А1 и с. 222)*. При *артериальной вазоконстрикции* (отсутствует при шоке из-за вазодилатации) понижается минутный сердечный выброс и кровь не поступает к коже (бледность), в брюшные органы и почки (олигурия), а направляется к жизненно важным органам, таким как коронарные артерии и мозг. Это явление известно как **централизация кровотока (А2)**. Симпатическое сужение венозных емкостных сосудов (которые увеличивают наполнение желудочков), тахикардия и положительный инотропный эффект ограничено увеличивают заниженный минутный сердечный выброс.

Компенсация дефицита объема (А, справа). Когда шок становится неотвратимым, кровяное давление снижается и возникает вазоконстрикция периферической кровеносной сети, что ведет к *снижению капиллярного фильтрационного давления* и позволяет межклеточной жидкости попадать в кровоток. Рецепторы растяжения предсердий определяют уменьшение объема внеклеточной жидкости (низкое наполнение предсердий) и проводят сигналы, прекращающие секрецию предсердиями атриопептина и запускающие секрецию антидиуретического гормона (АДГ) задней долей гипофиза (*рефлекс Гаера–Генри*, с. 176). АДГ индуцирует вазоконстрикцию (V₁-рецепторы) и удержание жидкости (V₂-рецепторы). Падение почечного кровяного давления вызывает увеличение *секреции ренина* и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАА) (с. 192). Если эти меры по предотвращению надвигающегося шока успешны, потерянные эритроциты позже возмещаются (посредством повышенной секреции эритропоэтина почками, с. 94), а концентрация белков в плазме крови нормализуется за счет повышения их синтеза в печени.

Проявленный (прогрессирующий) шок развивается в том случае, если эти компенсаторные механизмы гомеостаза не способны предотвратить наступление шока, и пациент не получает необходимого лечения (переливание донорской крови и т. д.). Серьезное понижение давления (гипотензия) (< 90 мм рт. ст. – систолическое кровяное давление или < 60 мм рт. ст. – среднее кровяное давление) может продолжаться в течение длительного времени, даже несмотря на возмещение объема крови. В результате развивается гипоксия, что ведет к повреждению многих органов и **множественной органной недостаточности**, что в конечном счете приводит к **необратимому шоку** и смерти.

А. Компенсаторные механизмы при угрозе гиповолемического шока

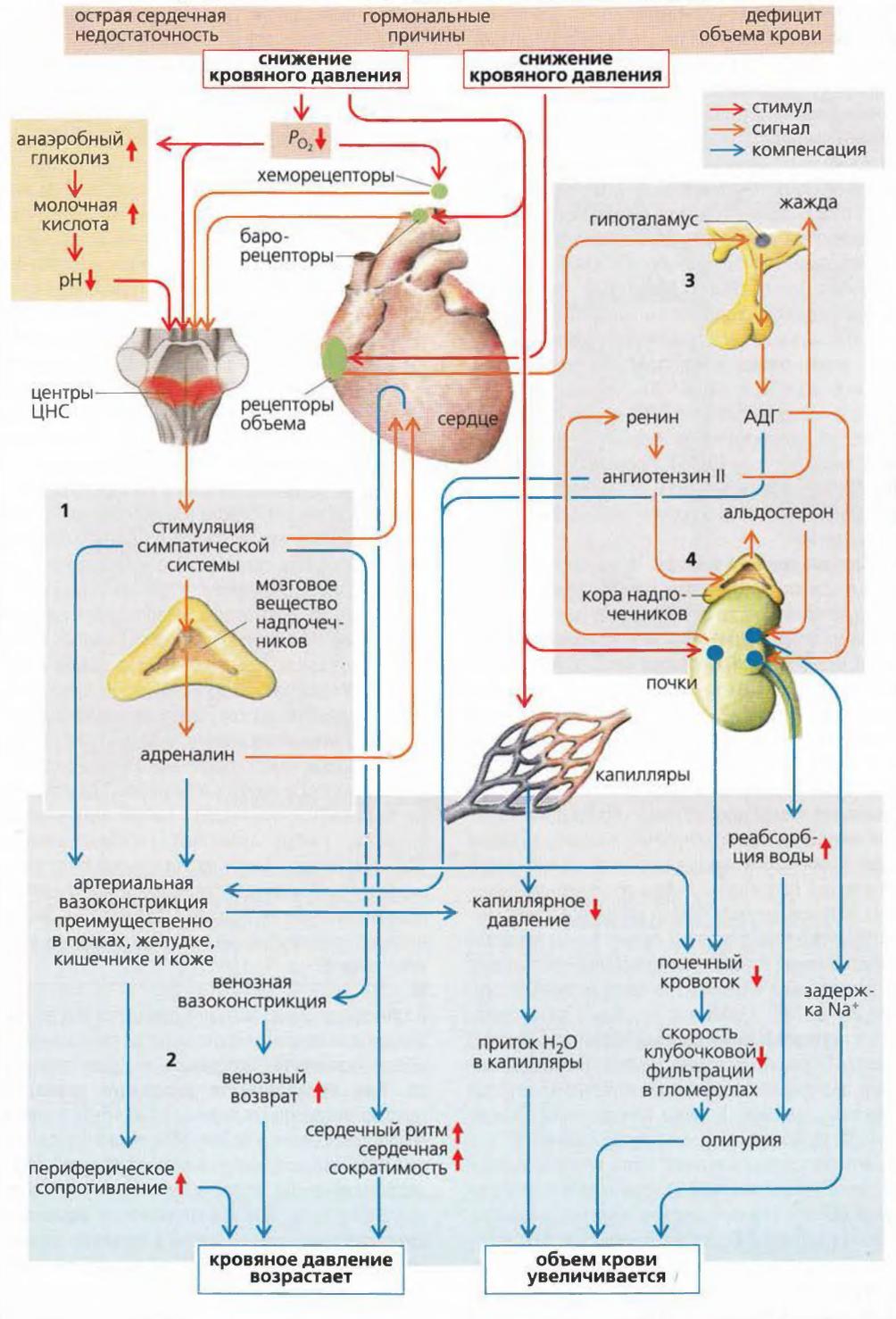


Рисунок 8.17. Циркуляторный шок

Кровообращение в организме плода и новорожденного

Плацента. Материнская плацента выступает в качестве «кишки» (абсорбция питательных веществ), «почки» (удаление отходов) и «легких» плода (снабжение O_2 , удаление CO_2). Хотя кривая диссоциации комплекса O_2 -гемоглобин у плода сдвинута вправо по сравнению с тем, как наблюдается для взрослого человека (с. 135В), только 60% (O_6) плацентарного гемоглобина насыщено O_2 (А).

Кровь плода распределяется в соответствии с потребностями. Неактивные и слабоактивные органы получают мало крови. **Минутный сердечный выброс сердца плода** (обоих предсердий) составляет 0,2 л/мин на килограмм массы плода. **Сердечный ритм плода** возрастает от начального в 65 мин⁻¹ (5-я неделя) до 130–160 мин⁻¹ в последующие недели. Примерно 50% крови, изгоняемой из сердца, протекает через плаценту, а другая половина снабжает тело (35%) и легкие (15%) плода. Это обеспечивается правым и левым сердцем, которые функционируют в основном *параллельно* вплоть до рождения.

Кровообращение у плода. Кровь проходит через тело плода следующим образом (А): после того как кровь *артериализируется* в **плаценте**, она попадает в организм плода по *пупочной вене* и часть крови проходит через **венозный проток** (аранциев проток) в обход печени. Входя в нижнюю полую вену, кровь *смешивается с венозной кровью* из нижней части тела. Направляемая специальными клапанами полой вены, смешанная кровь попадает прямо в правое предсердие через отверстие в предсердной перегородке (**овальное отверстие**). Из левого предсердия она затем попадает в левый желудочек. Находясь в правом предсердии, кровь смешивается с венозной кровью из верхней полой вены (незначительное смешивание), которую получает правый желудочек. Лишь около $\frac{1}{3}$ этой крови достигает легких (из-за высокого сопротивления потоку крови, поскольку легкие еще не расправлены, а также из-за вазоконстрикции сосудов, В и с. 128). Остальные $\frac{2}{3}$ объема крови проходят по **артериальному протоку** (боталлову протоку) в аорту (*сброс крови справа налево*). Благодаря низкому периферическому сопротивлению (плацента) кровяное давление в аорте относительно низкое, лишь около 65 мм рт. ст. к концу беременности.

Артерии сердца и верхней части тела снабжаются частично артериализованной кровью из левого желудочка (А). Это важно, поскольку ткани мозга чувствительны к гипоксии. Оставшаяся кровь покидает аорту и смешивается с венозной из боталлова протока. В результате кровь, поступающая в нижнюю половину тела, имеет сравнительно низкую концентрацию O_2

(насыщение кислородом = 0,3; А). Основная часть этой крови возвращается к плаценте по *пупочной артерии*, где снова насыщается кислородом.

Кровообращение у плода во время родов. Обмен кислородом, CO_2 , питательными веществами и продуктами жизнедеятельности через плаценту внешне прекращается при родах. Это ведет к повышению P_{CO_2} в крови, что активизирует геморецепторы (с. 138), индуцирующие сильный дыхательный рефлекс. Этот рефлекс вызывает *движение вдоха*, которое создает отрицательное давление в грудной полости, что вытесняет кровь из плаценты и пупочной вены (*плацентарная трансфузия*) и раскрывает легкие. Раскрытие легких и подъем альвеолярного давления P_{O_2} снижает сопротивление легочного кровообращения, и кровоток возрастает одновременно со снижением давления (Б1, 2). Тем временем сопротивление большого круга кровообращения возрастает из-за окклюзии (сжатия) пуповины. Это изменяет направление кровотока в **боталловом протоке**, что приводит к *сбросу крови слева направо*. Легочный круг кровообращения таким образом несколько дней после рождения получает кровь из аорты. Объем наполнения правого предсердия снижается из-за нехватки плацентарной крови, тогда как объем наполнения левого предсердия возрастает благодаря увеличению легочного кровотока. Благодаря возникающему градиенту давления между левым и правым предсердиями и снижению уровня простагландинов, оказывающих сосудорасширяющий эффект, **овальное отверстие** обычно закрывается в течение примерно двух недель после рождения. Артериальный (боталлов) и венозный (аранциев) протоки также закрываются, и большой и малый круги кровообращения теперь работают последовательно. Закрытие артериального протока вызывается повышением P_{O_2} в крови (*митохондриальный O_2 -сенсор производит H_2O_2 → блокада K^+ -каналов → деполаризация → открытие Ca^{2+} -каналов L-типа → вазоконстрикция*).

В том случае, когда овальное отверстие или артериальный или венозный протоки остаются открытыми, образуются **шунты**, создающие нагрузку для сердца. **При проходимости овального отверстия** (дефект предсердной перегородки) кровь течет из левого предсердия в правое предсердие (*сброс крови слева направо*), далее в правый желудочек (*перегрузка объемом*), оттуда в легкие и из них – в левый желудочек. **При проходимости боталлова протока** кровь течет из аорты в легочную артерию (*сброс крови слева направо*), далее в легкие (*перегрузка давлением*), а затем в аорту. ■

Врожденные пороки сердца, незаращение боталлова протока, цианоз

Тепловой баланс

Температура тела человека остается постоянной вне зависимости от изменений температуры окружающей среды. Такая **гомеотермия** относится только к **температуре внутри организма** (37 °С). Конечности и кожа (*поверхностный слой, покровы*) подвержены **пойкилотермии**, т. е. их температура до некоторой степени зависит от температуры окружающей среды. Для поддержания постоянной температуры организм должен суммарно *производить и поглощать такое количество тепла, которое им теряется*; этот процесс называется **терморегуляцией** (с. 232).

Выработка тепла (термогенез). Количество производимого тепла определяется *энергией метаболизма* (с. 236). В покое примерно 56% общей продукции тепла осуществляется внутренними органами и около 18% — мышцами и кожей (**A2**, вверху). При *физических нагрузках* термогенез увеличивается в несколько раз. Количество тепла, производимое при мышечной работе, может увеличиваться и составить 90% общего количества тепла, вырабатываемого организмом (**A2**, внизу). Для сохранения тепла организму может потребоваться совершение дополнительных мышечных сокращений, произвольных (движение конечностей) и непроизвольных (дрожь). У новорожденных имеется особая ткань — так называемый **бурый жир**, где термогенез не сопровождается дрожью (*недрожательный термогенез*) (с. 233). Холод стимулирует рефлекторный путь, приводящий к высвобождению норадреналина (β_3 -адренергические рецепторы) в жировых тканях, которые, в свою очередь, стимулируют: (1) липолиз; (2) выделение *липопротеин-липазы* (ЛПЛ) и *термогенина*. ЛПЛ увеличивает обеспечение свободными жирными кислотами (с. 262). Термогенин локализован во внутренней мембране митохондрий и представляет собой разобщающий белок, функционирующий как H^+ -унипортер (с. 236). Он уменьшает градиент $[H^+]$ на внутренней мембране митохондрий (с. 2362), таким образом разобщая дыхательную цепь синтеза АТФ и производя тепло.

Тепло, производимое в организме, поглощается кровотоком и проводится к поверхности тела. Чтобы сделать возможным такой **перенос тепла внутри организма**, температура поверхности тела должна быть ниже по сравнению с температурой внутри организма. *Снабжение кровью поверхности кожи* — главный механизм переноса тепла к коже (с. 232).

Потери тепла обусловлены физическими процессами — излучением, теплопроводностью, конвекцией и испарением (**B**).

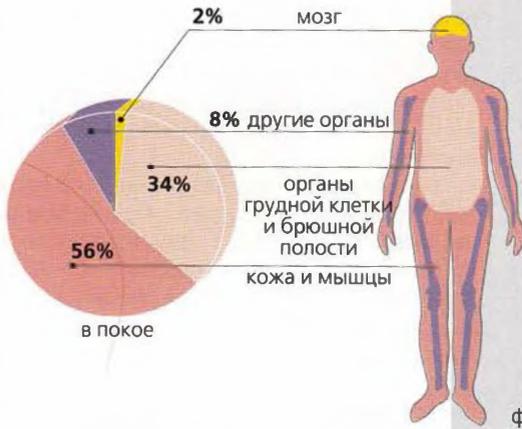
1. Излучение (Б1, В). Количество тепла, теряемого с поверхности кожи, в основном определяется температурой излучателя (зависит от его абсолютной температуры в четвертой степени). Тепло от поверхности тела распространяется на объекты или субъекты (к другим людям в том числе), если они холоднее, чем кожа, и от объектов (Солнце) к поверхности кожи, если объекты теплее, чем кожа. Если излучающие объекты отсутствуют (ночью небо), тепло излучается с поверхности кожи в окружающее пространство. Распространение тепла не требует специальных переносчиков и слабо зависит от температуры воздуха (воздух плохо проводит тепло). Следовательно, тело будет отдавать тепло расположенной вблизи холодной стене (несмотря на наличие теплого воздуха между стеной и кожей) и поглощать излучение Солнца или инфракрасного излучателя в безвоздушном пространстве или в окружении холодного воздуха соответственно.

2. Теплопроводность и конвекция (Б2, В) — это механизм передачи тепла от кожи более холодному воздуху или объекту (например, при сидении на камне), находящемуся в контакте с телом (свойство *теплопроводности*). Количество тепла, теряемого в воздух посредством теплопроводности, многократно возрастает, если нагревающийся воздух удаляется от источника тепла (тела) посредством *конвекции* — естественной (нагретый воздух поднимается вверх) или форсированной (ветер).

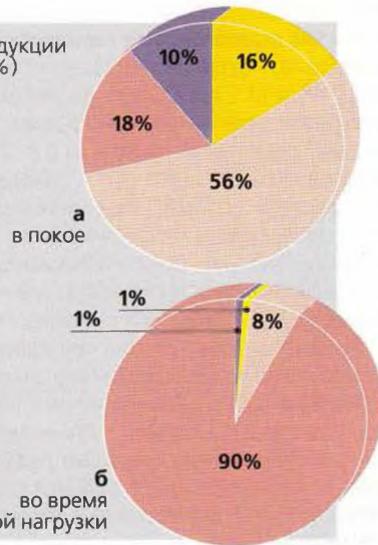
3. Испарение (Б3, В). Первые два механизма сами по себе не способны поддерживать адекватный тепловой гомеостаз при высокой температуре окружающей среды или при интенсивной физической активности. Испарение — это тот способ, при помощи которого организм справляется с дополнительным теплом. Вода, теряемая путем испарения, достигает кожи путем диффузии (*неощущаемая потеря воды*) и активируемых нейронами **потовых желез (Б3, с. 84 и сл. и 233Г)**. Организм теряет около 2428 кДж (580 ккал) при испарении воды, при этом кожа охлаждается. При температуре окружающей среды 36 °С и выше потеря тепла происходит только путем испарения (**B**, справа). Даже при высокой температуре окружающей среды организм поглощает тепло (от солнечных лучей) по механизму теплопроводности/конвекции. Для того чтобы справиться с этим, тело должно терять повышенное количество тепла, испаряя воду со своей поверхности. Чтобы произошло испарение, окружающий воздух должен быть сравнительно сухим. Влажный воздух замедляет испарение. При очень высокой влажности воздуха (например, в тропических лесах) человек, как правило, не сможет переносить температуру выше 33 °С даже в состоянии покоя.

А. Массовая доля отдельных органов в организме и их вклад в термopодукцию

1. Доля от массы всего организма (100%)

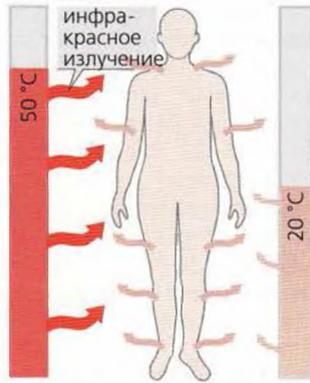


2. Доля в продукции тепла (100%)

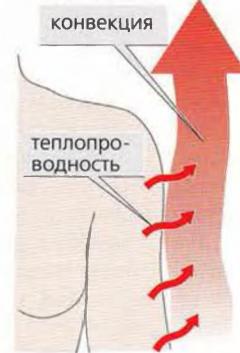


Б. Механизмы потери тепла

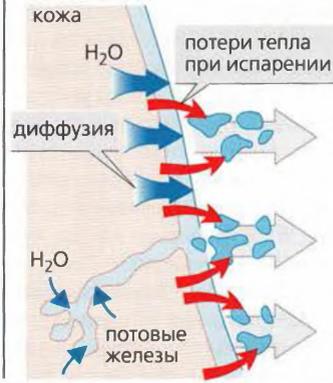
1. Излучение



2. Теплопроводность и конвекция

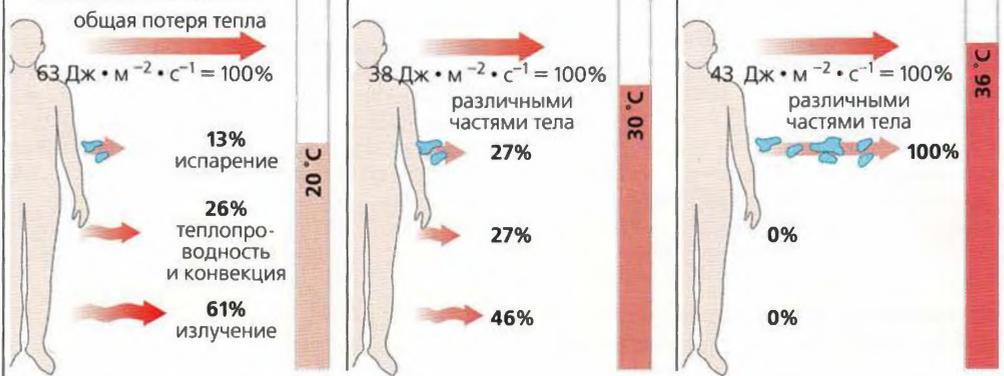


3. Испарение



В. Теплопродукция при разной температуре окружающей среды (без одежды, в покое)

комнатная температура



Терморегуляция

Благодаря терморегуляции **температура внутри организма поддерживается постоянной** ($\approx 37^\circ\text{C}$), несмотря на флуктуации в поглощении, продукции и потере тепла (с. 230). Температура центральных зон организма подвержена циркадным ритмам. Она изменяется в течение суток примерно на $0,6^\circ\text{C}$ и является самой низкой в 3 часа утра и самой высокой в 6 часов вечера (с. 393В). Изменения температуры тела контролируются внутренними *биологическими часами* (с. 342). Значительные отклонения от заданной температуры тела происходят во время менструального цикла (с. 307АЗ) и при лихорадке и жёре.

Контролирующие центры температуры тела и *центральные терморепторы* расположены в **гипоталамусе** (с. 338). Дополнительные терморепторы расположены в спинном мозге и коже (с. 322). Контролирующий центр сравнивает реальную внутреннюю температуру тела с заданной величиной и инициирует меры противодействия отклонениям (Г и с. 10 и сл.).

Когда **внутренняя температура тела превышает** заданную величину (например, во время спортивных занятий), скорость переноса тепла внутри организма (с. 230) увеличивается путем *расширения кровеносных сосудов* кожи, кроме того, открыты артериовенозные анастомозы на периферии (особенно в пальцах). При усилении кровотока достигается не только более высокая теплоотдача, но также ухудшаются условия для противоточного механизма теплообмена между артериями и соответствующими венами (Б). В добавление к этому, венозный возврат в конечностях *перенаправляется* из глубоких вен в поверхностные вены. **Потоотделение** также возрастает. Испаряющийся пот охлаждает кожу, создавая таким образом температурный градиент на поверхности кожи, необходимый для притока внутреннего тепла. *Центральные тепловые рецепторы* генерируют сигналы, активирующие потовые железы. (В этом случае терморепторы кожи не определяют тепла, поскольку их окружение холоднее, чем температура внутри тела.) Эфферентные нервные волокна, направленные к потовым железам, представляют собой холинергические волокна симпатической нервной системы (Г).

Аклиматизация к высокой температуре окружающей среды (например, в тропиках) происходит медленно и нередко занимает годы. Обычно при этом уровень секреции пота возрастает, содержание соли в поте снижается, а жажда (с. 176 и сл.) и потребление воды — увеличиваются.

Когда **температура внутри тела падает** ниже заданной величины, тело контролирует потерю тепла путем сужения поверхностных кровеносных сосудов

(А, слева) и увеличивает теплопродукцию путем генерации произвольной и непроизвольной (*дрожь*) мышечной активности (Г). Несмотря на то что младенцы быстро мерзнут из-за большой величины отношения поверхность тела/объем, *бурый жир* позволяет им производить дополнительное тепло (*бездрожательный термогенез*, с. 230). После воздействия низких внешних температур эти три механизма активируются холодowymi рецепторами кожи (с. 322) еще *до того*, как падает температура внутри тела.

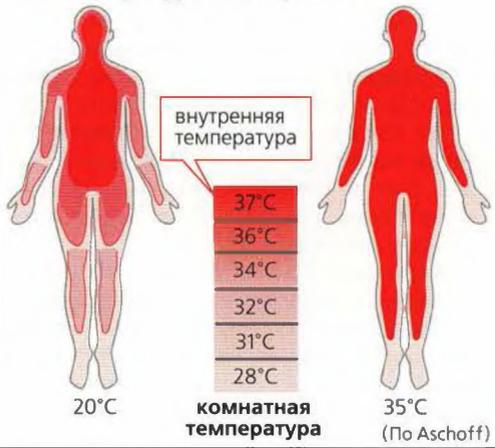
Интервал внешних температур между порогом пототделения и дрожи называется **термонейтральной зоной**. При проведении с почти раздетыми людьми установлено, что это соответствует $27\text{--}32^\circ\text{C}$. В этом температурном интервале человеку с целью обеспечения терморегуляции достаточно изменить только скорость кровотока у поверхности кожи. Узость этой зоны показывает терморегуляторную важность **поведения**: одежда, поиск тени, отопление и охлаждение жилища и т. д. Поведенческая адаптация является основным фактором выживания при экстремальных внешних температурах (В).

Термонейтральная зона субъективно воспринимается как **зона комфорта**. 95% людей, одетых в обычную офисную одежду и занятых обычной офисной деятельностью, чувствуют себя комфортно в следующих условиях (для помещения): температура окружающей среды (стен) $\approx 23^\circ\text{C}$, скорость ветра $< 0,1\text{ м/с}$, относительная влажность 50%. В обычных условиях в покое раздетый человек чувствует себя комфортно при температуре 28°C ; в воде примерно при температуре от 31 до 36°C , в зависимости от толщины подкожного жира (теплоизоляция).

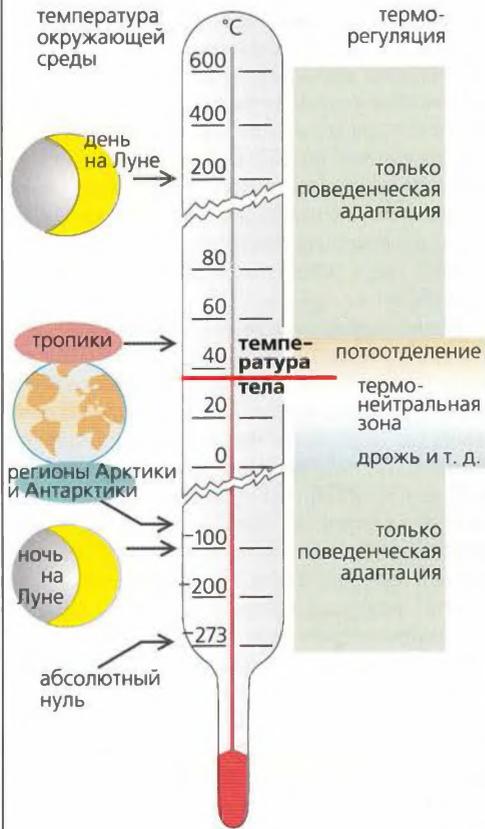
■ **Лихорадка (жар)**. *Экзогенные* (например, бактерии) и *эндогенные пирогены* (различные интерлейкины и другие цитокины макрофагов) могут вызывать повышение температуры по сравнению с нормой. Этот процесс запускается простагландином ПГ-Е₂ в гипоталамусе. В начале болезни поверхностная температура тела (еще вблизи нормы) не слишком высокая. Это приводит к дрожи, а поверхностная температура повышается. При спаде лихорадки, т. е. когда температура возвращается к норме, внутри тела она еще слишком высокая по сравнению с нормой, что приводит к расширению сосудов и пототделению, в результате поверхностная температура тела опять снижается. ■

Жар, пирогены, жаропонижающая терапия, гипотермия, обморожение, гипотиреоз

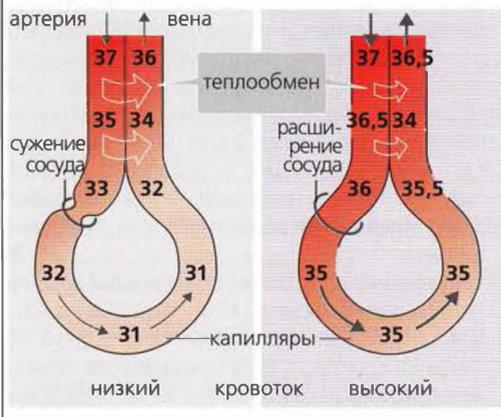
А. Температурные зоны тела



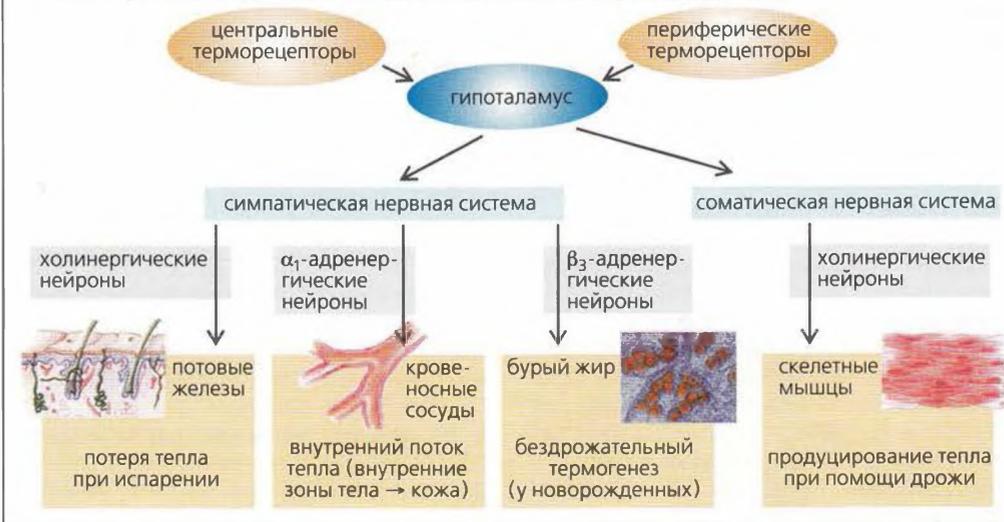
В. Температура окружающей среды и контроль температуры



Б. Артериовенозный теплообмен



Г. Факторы нервной системы, действующие на терморегуляцию



Питание

Правильное питание должно соответствовать потребностям организма в энергии и обеспечивать необходимый минимум углеводов, белков (включая все незаменимые аминокислоты) и жиров (включая незаменимые жирные кислоты). Минералы (включая микроэлементы), витамины, а также достаточное количество воды также необходимы организму. Для обеспечения необходимого времени прохождения, особенно через толстую кишку, пища также должна включать необходимое количество *грубых волокон* (неперевариваемых растительных компонентов), т. е. в составе пищи должны быть целлюлоза, лигнин и т. д.

Общая энергетическая потребность (ОЭП), или *общая интенсивность обмена (метаболизма)*, складывается из: (1) *интенсивности основного обмена (ИОО)*; (2) *энергетических затрат, связанных с активностью* (в условиях физической и умственной нагрузки); (3) *индуцируемого питанием термогенеза (ИПТ; с. 236, 239А)*. ОЭП совпадает с ИОО при измерении: (а) утром; (б) через 20 ч после последнего приема пищи); (в) в покое, полулежа; (г) при нормальной температуре тела; (д) при комфортной температуре окружающей среды (с. 232). ИОО варьирует в зависимости от пола, возраста, массы тела и роста. ИОО у взрослого молодого человека составляет примерно 7300 кДж/сут (~ 1740 ккал/сут, единицы измерения см. с. 386) у мужчин и примерно на 20% ниже у женщин. Во время **физической активности** ОЭП увеличивается под воздействием следующих факторов: в 1,2 раза в положении сидя, в 3,2 раза при нормальной ходьбе и в 8 раз на лесоповале. Тренированным спортсменам необходима энергия 1600 Вт (= Дж/с) в течение двух часов (например, во время марафона), однако в норме суточное ОЭП этих людей гораздо ниже. ОЭП также возрастает при различных видах **повреждений** (в 1,6 раза при сепсисе, в 2,1 раза при ожогах). При повышении температуры тела (**жар**) на 1 °С ОЭП увеличивается в 1,13 раза.

Белки, жиры и углеводы – вот **три основные энергетические субстанции пищи (Б)**.

Адекватное потребление **белка** необходимо для поддержания *баланса азота*, т. е. потребления с пищей и выведения из организма. Минимальные потребности в белке составляют 0,5 г/кг массы тела (*функциональный минимум*). Примерно половину белков пищи должны составлять животные белки (мясо, рыба, молоко и яйца), что необходимо для обеспечения организма незаменимыми аминокислотами (гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин; детям требуется также аргинин). По незаменимым

аминокислотам растительные белки уступают животным белкам; вегетарианская диета обеспечивает только 50% потребностей организма в белках.

Углеводы (крахмал, сахара, гликоген) и **жиры** (животные и растительные жиры и масла) обеспечивают большую часть необходимой энергии. В основном они являются взаимозаменяемыми источниками энергии. Если нет нарушений метаболизма, энергетический вклад углеводов может уменьшиться примерно до 10% (обычно 60%).

Жиры обеспечивают снабжение организма *жирорастворимыми витаминами* (Е, D, К и А) и *незаменимыми жирными кислотами* (линолевая кислота). Примерно 25–30% энергии поставляется с жирами пищи (¹/₃ составляют незаменимые жирные кислоты; А), хотя это соотношение может меняться в соответствии с потребностями организма (примерно на 40% при тяжелой мышечной работе).

■ Западными системами питания обычно рекомендуется рацион, содержащий слишком много энергетических компонентов (больше жиров, чем углеводов), что не согласуется с небольшими энергозатратами при типичном западном образе жизни. Очень много энергии (примерно 30 кДж/г = 7,2 ккал/г) организм получает также с алкоголем. Высококалорийная диета ведет к избыточной массе тела, тучности и ожирению (с. 238).

Адекватное потребление **минеральных веществ** (неорганических компонентов), особенно кальция (800 мг/сут; с. 298 и сл.), железа (10–20 мг/сут; с. 96) и йода (0,15 мг/сут; с. 294) необходимо для правильного функционирования организма. Многие **микроэлементы** (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co) также являются необходимыми. Нормальная диета обеспечивает достаточные их количества, но избыточное потребление может иметь токсический эффект.

Витамины (А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, D₂, D₃, Е, Н (биотин), К₁, К₂, фолиевая кислота, никотинамид, пантотеновая кислота) являются компонентами, играющими жизненно важную роль в метаболизме (обычно выполняют функцию коферментов). Однако организм или не может синтезировать достаточные их количества, или вовсе не способен на их синтез.

■ Дефицит витаминов (*гиповитаминоз*) может приводить к специфическим состояниям, таким как куриная слепота (дефицит витамина А), цинга (витамин С), рахит (витамин D = кальциферол; с. 300), анемия (витамин В₁₂ = кобаламин; фолиевая кислота; с. 96), нарушению свертываемости крови (витамин К, с. 110). В то же время избыточное потребление некоторых витаминов, таких как А и D, может быть токсичным (*гипервитаминоз*).

Сбалансированный и несбалансированный рацион питания, детское питание, виды диет, гиповитаминозы, алкоголь

Энергия метаболизма и калориметрия

Химическая энергия пищевых продуктов сначала превращается в богатые энергией вещества, такие как **креатинфосфат** и **аденозинтрифосфат (АТФ)**. Энергия, работа и количество тепла выражаются в джоулях (Дж) или калориях (кал) (с. 386). Энергия, образуемая при гидролизе АТФ (с. 47), используется для мышечной активности, для синтеза разных веществ и для создания градиентов концентрации (например, градиентов концентрации Na^+ или Ca^{2+} ; с. 32 и сл.). Во время этих процессов часть энергии всегда преобразуется в **тепло** (с. 44 и сл.).

При **окислительном (азробном) метаболизме** (с. 45В) углеводы и жиры соединяются с O_2 с образованием CO_2 , воды, высокоэнергетических веществ (например, АТФ) и тепла. Когда пища полностью окисляется, ее энергетический эквивалент равен величине ее физической **калорийности**.

Калориметрическая бомба (А) – приспособление, состоящее из замкнутой камеры сгорания в баке с водой, используется для *измерения калорийности* питательных веществ. Известное количество пищи помещается в камеру сгорания и сжигается в чистом кислороде. Окружающая вода нагревается, получая теплоту сгорания. Увеличение температуры воды эквивалентно калорийности пищи.

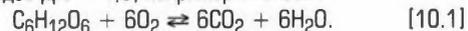
Жиры и углеводы полностью окисляются в организме до CO_2 и H_2O . Таким образом, их **физиологическая энергетическая ценность (ФЭЦ)** идентична их калорийности. Среднее значение ФЭЦ составляет 38,9 кДж/г (= 9,3 ккал/г) для жиров и 17,2 кДж/г (= 4,1 ккал/г) для перевариваемых углеводов (с. 235А). В отличие от углеводов, **белки** не расщепляются полностью до CO_2 и воды в теле человека, а образуют мочевину, которая дает дополнительную энергию при сжигании в калориметрической бомбе. Калорийность белков (примерно 23 кДж/г) оказывается больше, чем ФЭЦ (17,2 кДж/г = 4,1 ккал/г) (с. 235А).

В покое большая часть энергии, поступающей с пищей, превращается в **тепло**, поскольку внешняя механическая работа не выполняется. Тепло, образующееся при этом, эквивалентно внутреннему энергообороту (например, работе, выполняемой сердцем и дыхательными мышцами или затрачиваемой при активном транспорте или при синтезе веществ).

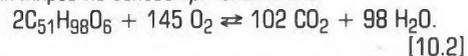
При **прямой калориметрии (Б)** количество производимого тепла измеряется прямым методом. Тестируемое экспериментальное животное помещается в небольшую камеру, погруженную в известный объем льда. Количество производимого животным тепла эквивалентно количеству тепла, поглощаемого окружающей водой или льдом. Оно определяется как увеличение температуры воды или количество растаявшего льда.

При **непрямой калориметрии** количество производимого тепла определяется косвенно путем определения количества потребляемого кислорода (\dot{V}_{O_2} , с. 126). Этот метод используется при тестировании людей. Для определения интенсивности общего обмена (ИОО \approx ОЭП, с. 234) с использованием \dot{V}_{O_2} , должен быть известен **энергетический (калорический) эквивалент (ЭЭ)** пищи, окисленной метаболизмом данного индивида во время измерения. ЭЭ определяется из ФЭЦ и количества O_2 , необходимого для окисления пищи. ФЭЦ *глюкозы* составляет 15,7 кДж, при этом для окисления 1 моль (180 г) глюкозы требуется 6 моль O_2 ($6 \cdot 22,4$ л) (**В**). Окисление 180 г глюкозы, таким образом, генерирует 2827 кДж тепла и потребляет 134,4 л O_2 , что дает ТЭ 21 кДж/л. Это значение ЭЭ для глюкозы рассчитано для стандартных условий (0 °С; **В**). Средние значения ЭЭ для основных питательных веществ при 37 °С составляют 18,8 кДж/л O_2 (углеводы), 17,6 кДж/л O_2 (жиры) и 16,8 кДж/л O_2 (белки).

Для расчета интенсивности общего обмена (ИОО) из величины ЭЭ надо знать, какие вещества участвуют в окислительном метаболизме. Это можно сделать с помощью **дыхательного коэффициента (ДК)**. $\text{ДК} = \dot{V}_{\text{CO}_2} / \dot{V}_{\text{O}_2}$ (с. 126). При окислении углеводов $\text{ДК} = 1,0$, например глюкозы:



для жиров на основе *трипальмитина*

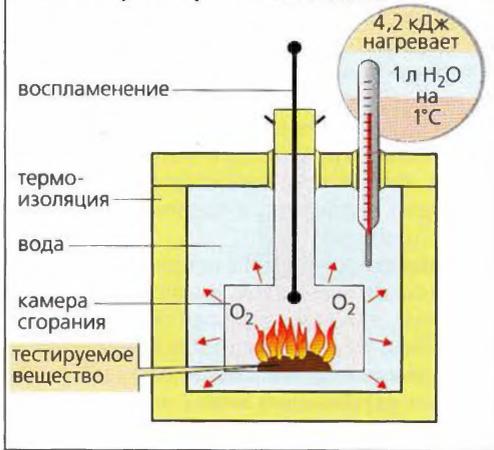


ДК, следовательно, $102/145 = 0,7$. Поскольку фракция белка в пище остается относительно постоянной, ДК между 1 и 0,7 можно обозначать как ЭЭ (Г). Зная ЭЭ, можно найти ОЭП как ТЭ $\cdot \dot{V}_{\text{O}_2}$.

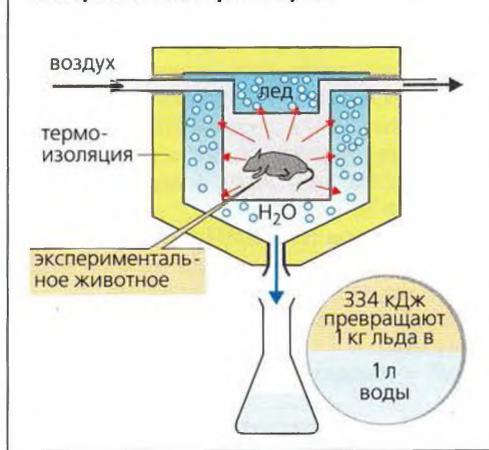
Во время приема пищи ОЭП выше (**индуцированный питанием термогенез, ИПТ**), поскольку при всасывании и депонировании питательных веществ должна потребляться энергия. ИПТ белка выше, чем у других веществ, например глюкозы.

Диеты для снижения и прибавления массы тела, влияние физических нагрузок

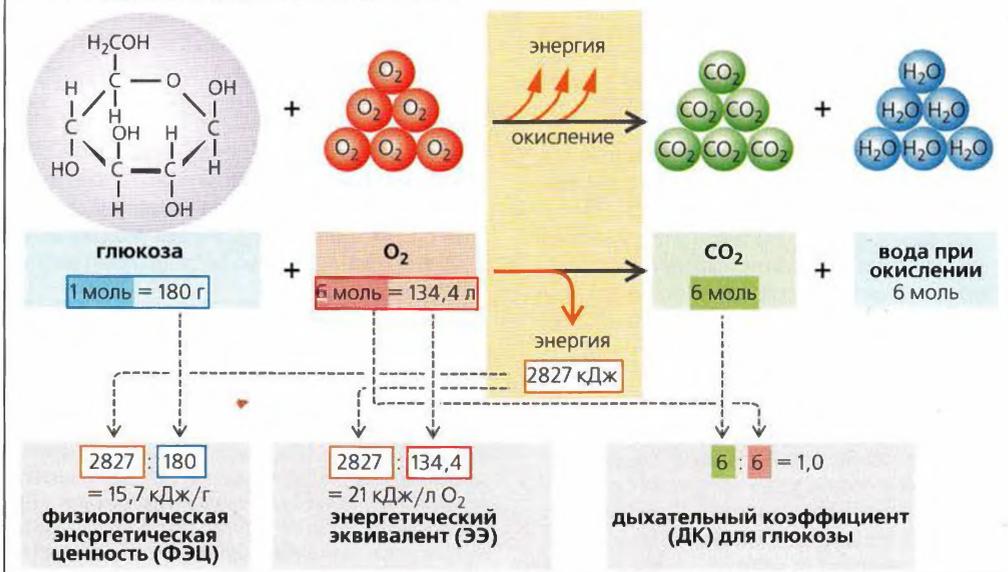
А. Калориметрическая бомба



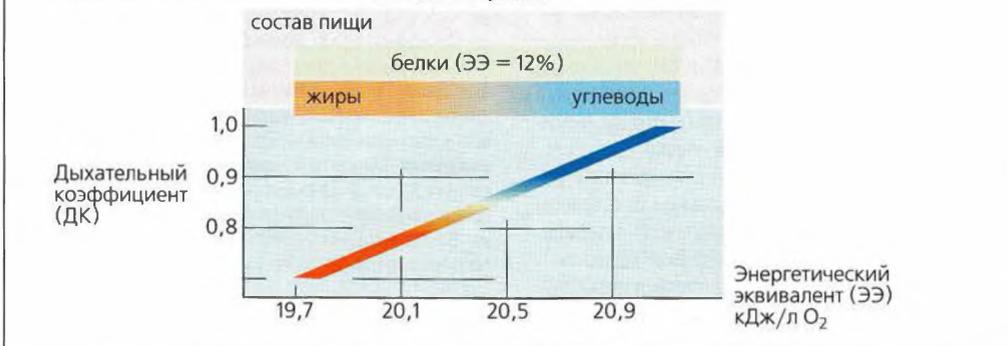
Б. Прямая калориметрия



В. Окисление глюкозы: ФЭЦ, ЭЭ, ДК



Г. ДК и энергетический (калориметрический) эквивалент зависят от состава питательных веществ



Энергетический гомеостаз и масса тела
Депонированные жиры, безусловно, являются самым большим **энергетическим резервом**. Долговременный энергетический гомеостаз необходим для поддержания **липостаза**, т. е. постоянных запасов жира. Масса тела (МТ) в основном варьирует за счет запасов жира, очевидно, что, обсуждая энергетический гомеостаз, надо иметь в виду **регуляцию массы тела (А)**.

Индекс массы тела (ИМТ) обычно используется для оценки отклонений массы тела от нормы (лишний вес, недостаток веса или норма). ИМТ определяется из массы тела (кг) и роста (м) следующим образом:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела [кг]} / \text{рост [м]}^2. \quad [10.3]$$

ИМТ варьирует и в норме составляет 19–24 у женщин и 20–25 у мужчин. Считается, что ИМТ в норме обеспечивает самую большую среднюю продолжительность жизни. При высоком индексе массы тела (ИМТ > 24–25 – избыточный вес, ИМТ > 30 – ожирение), как правило, средняя продолжительность жизни меньше, что часто бывает связано с сахарным диабетом (тип II), гипертонией и сердечными заболеваниями.

Следующие **регуляторные механизмы** служат поддержанию запасов жира и массы тела на постоянном уровне (**Б**):

- Гипоталамус с аркуатным ядром и подчиненными ему центрами насыщения (паравентрикулярное ядро) и голода (латеральный гипоталамус) является центром регуляции (с. 10) массы тела (**Б**). Он посылает и получает:
 - **афферентные сигналы** о запасах жира. **Лептин**, пептидный гормон, 16 кДа, производимый жировыми клетками, является основным индикатором размеров запасов жира. Концентрация лептина в плазме крови возрастает при увеличении массы жировых клеток; Доступность глюкозы регистрируется гипоталамусом по концентрации инсулина (с. 290);
 - **эфферентные команды** из гипоталамуса вызывают (а) уменьшение всасывания питательных веществ и увеличение потребления энергии, если концентрация лептина в плазме крови высокая (большие запасы жира) и (б) увеличение всасывания питательных веществ и понижение потребления энергии, если концентрация лептина в плазме крови низкая (**Б**, внизу).

Рецепторы лептина. Лептин связывается с **рецепторами лептина типа b** гипоталамуса (в основном в дорсомедиальном, вентромедиальном, латеральном, паравентрикулярном и в дуговидном ядрах).

Эффекты лептина в основном опосредованы двумя нейромедиаторами, расположенными в гипоталамусе: α -МСГ и НП-У (**Б**).

- Лептин вызывает высвобождение CART (кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта, см. ниже), равно как и α -МСГ (α -меланокортикостимулирующий гормон, один из меланокортинов, синтезируемых из ПОМК, с. 288). α -МСГ подавляет поглощение питательных веществ и повышает симпатическую активность и потребление энергии через рецептор меланокортина-4 различных отделов гипоталамуса и дорзального ядра блуждающего нерва.

Механизм, посредством которого α -МСГ увеличивает потребление энергии, не вполне ясен, но, видимо, при этом происходит непроизвольное увеличение мышечной активности и тонуса. Кроме того, недавно открытые в скелетных мышцах и белом жире **разобщающие белки** (типа UCP2 и UCP3) делают мембрану митохондрий более проницаемой для ионов H^+ , таким образом, разобщая дыхательную цепь (с. 45). В результате химическая энергия больше превращается в тепло и меньше в АТФ. Действие этих UCP-белков, экспрессия которых может быть стимулирована α -МСГ, следовательно, сходно с действием термогенина (UCP1; с. 230).

- **НП-У.** Лептин и α -МСГ (через меланокортин-3-R), как и инсулин, ингибируют высвобождение гипоталамусом НП-У (нейропептида Y), который стимулирует голод и аппетит, увеличивает парасимпатическую активность и уменьшает потребление энергии.

Наряду с долговременной регуляцией процессов запасаения жира в желудочно-кишечном тракте происходит лептинозависимое высвобождение ряда нейромедиаторов и нейропептидов. Такие медиаторы, как *грелин*, *орексин A/B* и *норадреналин* стимулируют аппетит (**орексигенны**), тогда как другие, такие как ССК, CRH, CART (кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт), инсулин и серотонин подавляют аппетит (**анорексигенны**). Такие пептиды, как ССК, GLP-1 (глюкагоноподобный пептидный амид), соматостатин, глюкагон и ГВП (гастрин-высвобождающий пептид), дают сигнал о насыщении, т. е. о том, что человек съел уже достаточно. Вместе с вкусовыми стимулами и рецепторами растяжения стенки желудка **пептиды насыщения** помогают ограничивать количество потребляемой пищи в течение каждого приема.

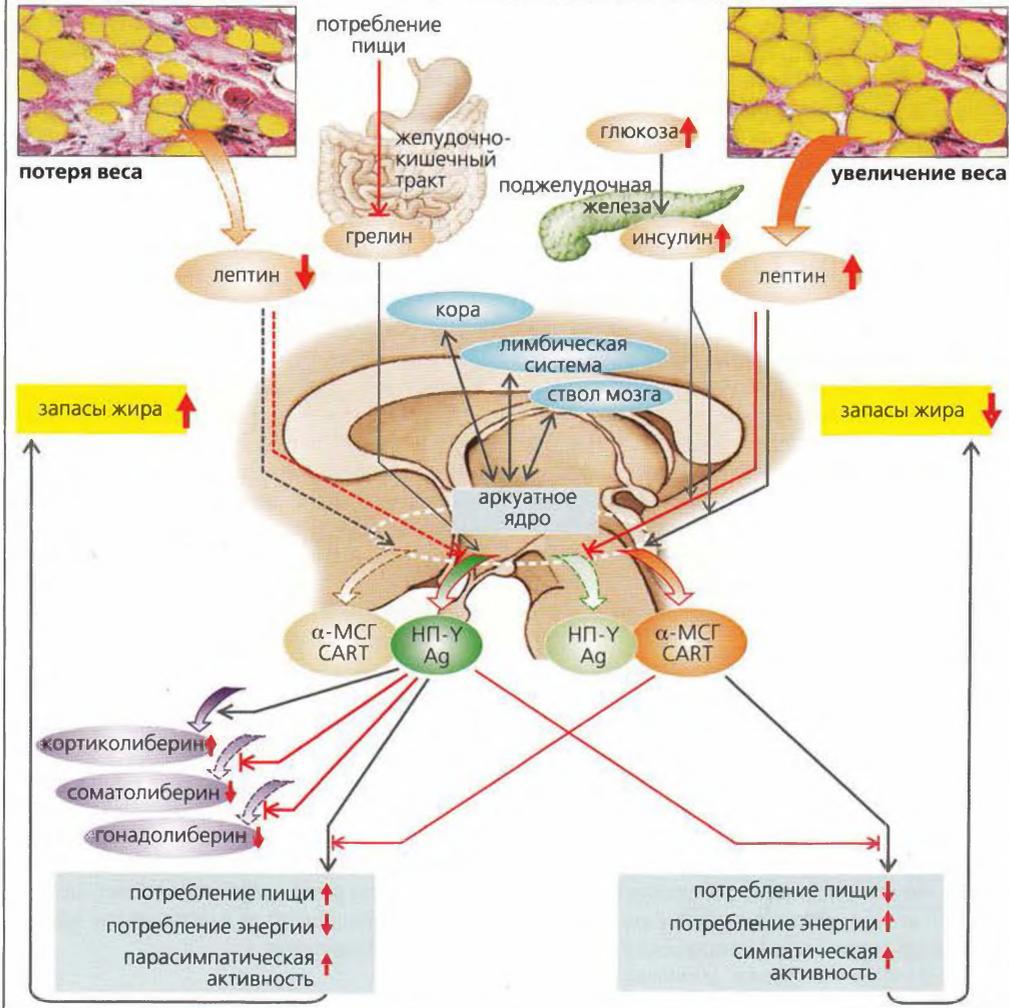
Поскольку НП-У увеличивает секрецию гонадотропинвысвобождающего гормона (ГнРГ), сильная потеря в весе вызывает **амеорею (Б)**. Некоторые генетические дефекты, затрагивающие продукцию лептина, LRb или, чаще всего, меланокортина-4-R, приводят к раннему детскому **ожирению**. Масса тела может достигать 100 кг к десятилетнему возрасту. Дефицит лептина лечат с помощью введения рекомбинантного лептина. При **синдроме Прадера-Вилли** ожирение является следствием повышенной продукции грелина в пищеварительном тракте. ■

Диагностика и лечение недостаточной и избыточной массы тела, анорексия, кахексия

А. Энергетический гомеостаз



Б. Регуляция массы тела с помощью лептина, α -МСГ и НР-У



Желудочно-кишечный тракт: общие сведения, иммунная защита, кровообращение

Пища покрывает потребности организма в энергии и питательных веществах (с. 236 и сл.). Для усвоения она должна быть проглочена, подвергнута обработке и расщеплена (**переварена**), после чего вещества **всасываются** в кишечнике. Трехслойная мускулатура желудочно-кишечного тракта обеспечивает перемешивание и транспорт содержимого кишечника. **Время прохождения** по разным сегментам желудочно-кишечного тракта варьирует и в основном зависит от состава пищи (среднее время прохождения см. **А**).

Твердая пища при пережевывании смешивается со **слюной** и смачивается ею. Слюна содержит иммунокомпетентные вещества (см. ниже) и ферменты. **Пищевод** быстро транспортирует пищевой комок в желудок. Нижний сфинктер пищевода открывается только кратковременно, только для прохода пищи. **Проксимальная часть желудка** в основном служит пищевым резервуаром. Тонус этой части желудка определяет ту скорость, с которой пища проходит в **дистальную часть желудка**, где подлечит дальнейшей обработке (образование химуса, пищевой кашицы) и где частично перевариваются белки. Дистальная часть желудка (включая привратник) также отвечает за доставку химуса порциями в тонкий кишечник. Желудок секретирует также **внутренний фактор** (с. 96).

В **тонком кишечнике** ферменты **поджелудочной железы** и слизистой оболочки тонкого кишечника расщепляют питательные вещества на компоненты, которые далее могут всасываться. HCO_3^- в соке поджелудочной железы нейтрализует кислый химус. Желчные соли в составе **желчи** необходимы для расщепления жиров. Продукты расщепления (моносахариды, аминокислоты, дипептиды, моноглицериды и свободные жирные кислоты), наряду с водой и витаминами, всасываются в тонком кишечнике.

Побочные продукты (например, билирубин) с желчью, секретируемой **печенью**, попадают в фекалии и выделяются из организма. Печень также имеет множество других метаболических функций. Она служит, например, обязательной передаточной «станцией» метаболизма и распределения веществ, реабсорбируемых из кишечника, синтезирует белки плазмы крови (включая альбумин, глобулины, факторы свертывания крови, аполипопротеины и т. д.), и там же происходит детоксикация чужеродных веществ путем их **биотрансформации** и продуктов метаболизма (например, аммония) перед их выделением.

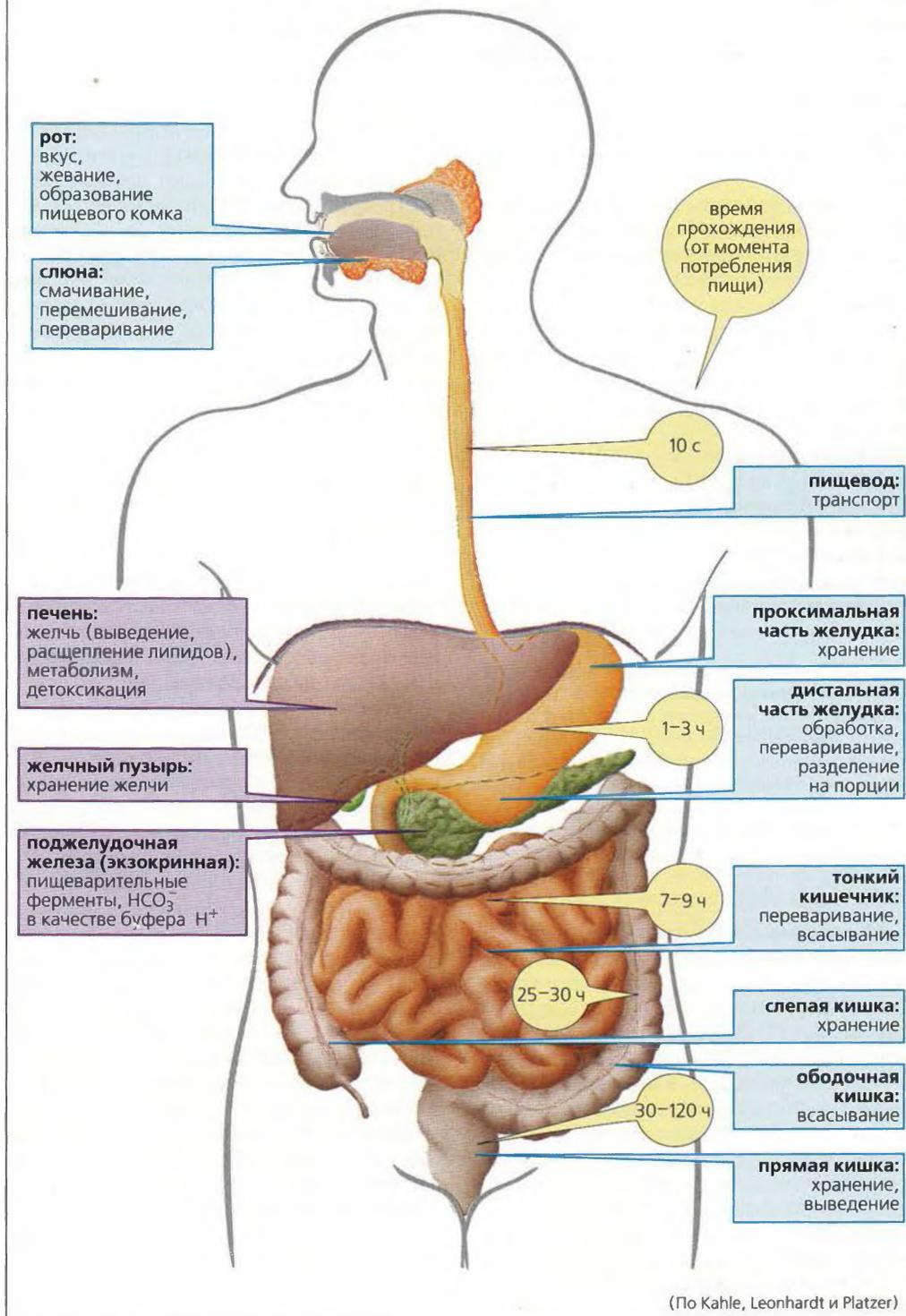
Нарушения питания, запоры, болезни желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы

Толстый кишечник является последним отделом, где происходит всасывание воды и ионов. Он населен **бактериями** и содержит участок хранения фекалий (**прямая кишка**).

Иммунная защита. Большая внутренняя поверхность желудочно-кишечного тракта (примерно 100 м^2) требует очень эффективной системы иммунной защиты. Слюна содержит **муцин, иммуноглобулин А (IgA) и лизоцим**, которые предотвращают проникновение патогенов. **Желудочный сок** имеет бактерицидный эффект. **Пейеровы бляшки** обеспечивают желудочно-кишечный тракт иммунокомпетентной лимфатической тканью. **М-клетки** (специальные мембранные клетки) слизистой оболочки эпителия позволяют антигену войти в пейеровы бляшки. Вместе с макрофагами пейеровы бляшки могут вызывать иммунный ответ путем секреции **IgA** (с. 104). IgA транспортируется в просвет кишечника путем транцитоза (с. 36). В эпителии IgA связывается с секреторным компонентом, защищая его от пищеварительных ферментов. Слизистая эпителия содержит также **внутриэпителиальные лимфоциты (ВЭЛ)**, которые функционируют как Т-киллерные клетки (с. 104). Медиаторы осуществляют взаимосвязь между ВЭЛ и соседними энтероцитами. Макрофаги синусоидных капилляров печени (**купферовы клетки**) являются дополнительным бастионом иммунной защиты. Физиологические колонии **кишечной флоры** в толстом кишечнике препятствуют распространению патогенов. IgA грудного молока защищает слизистую желудочно-кишечного тракта новорожденных.

Кровоток в желудке, кишечнике, печени, поджелудочной железе и селезенке (примерно 30% минутного сердечного объема) обеспечивается тремя основными ответвлениями брюшной аорты. Кишечный кровоток регулируется локальными рефлексами, автономной нервной системой и гормонами. Более того, он является **ауторегуляторным**, т. е. в основном независим от изменений давления в большом круге кровообращения. Кровоток в кишечнике резко возрастает после еды (ацетилхолин, вазоактивный кишечный (интестинальный) пептид (ВИП) и т. д. функционируют как медиаторы расширения сосудов) и падает во время физической активности (медиаторы: норадреналин и т. д.). Венозная кровь несет вещества, реабсорбируемые из кишечного тракта, и входит в печень через **воротную (полую) вену**. Некоторые компоненты реабсорбированных жиров усваиваются **кишечной лимфой**, которая транспортирует их в большой круг кровообращения в обход печени.

А. Функции желудочно-кишечной системы



Взаимосвязь нервной и эндокринной систем

Эндокринные и паракринные гормоны и нейромедиаторы контролируют *моторику, секрецию, перфузию и пролиферацию клеток* желудочно-кишечного тракта. Рефлексы мезентерического (брыжеечного) и подслизистого сплетений, а также внешняя иннервация модулируют активность нервной системы кишечника (НСК).

Локальные рефлексы запускаются рецепторами растяжения в стенках пищевода, желудка и кишечника или при помощи хеморецепторов слизистой оболочки эпителия и запускают сокращение или релаксацию соседних гладкомышечных волокон. *Перистальтические рефлексы* распространяются далее к анальным (примерно 20–30 мм) участкам. Они частично модулируются промежуточными нейронами и помогают продвигать содержимое кишечника (*перистальтика ЖКТ*).

Внешняя иннервация желудочно-кишечного тракта (см. с. 84 и сл.) осуществляется *парасимпатической нервной системой* (от нижней части пищевода до прямой кишки) и *симпатической нервной системы*. Иннервация также обеспечивается *висцеральными афферентными волокнами* (симпатических или парасимпатических нервов), по которым поступают афферентные импульсы *центральных рефлексов*.

Функции НСК в основном независимы от внешней иннервации, однако **внешняя иннервация** имеет некоторые преимущества: (а) быстрая передача сигнала между сравнительно удаленными частями желудочно-кишечного тракта посредством брюшных ганглиев (короткие висцеральные афферентные волокна) или ЦНС (длинные висцеральные афферентные волокна); (б) функции желудочно-кишечного тракта подчиненные по отношению к всему организму; (в) функции желудочно-кишечного тракта контролируются мозгом, так что организм может о них оповещаться (например, в случае появления желудочных болей).

Нейромедиаторы. *Норадреналин (НА)* высвобождается адренергическими постганглионарными нейронами, а *ацетилхолин (АХ)* – пре- и постганглионарными (кишечными) волокнами (с. 84 и сл.). **ВИП** (вазоактивный интестинальный пептид) опосредует релаксацию круговых и сосудистых мышц желудочно-кишечного тракта. **Мет- и лейзнкефалины** интенсифицируют сокращение сфинктера привратника, илеоцекального (подвздошно-слепокришечного) и нижнего пищеводного сфинктеров путем связывания с опиоидными рецепторами. **ГВП** (гастринвысвобождающий пептид) вызывает высвобождение гастрина. Кальцитонин-гензависимый пептид стимулирует высвобождение соматостатина (**СС**).

Все **эндокринные гормоны**, действующие в желудочно-кишечном тракте, являются *пептидами*, син-

тезируемыми эндокринными клетками слизистой оболочки. (а) *Гастрин* и *холецистокинин (ХЦК)* и (б) *секретин* и **ГИП** структурно сходны, то же относится к глюкагону (с. 290 и сл.) и **ВИП**. Следовательно, высокая концентрация гормонов одного и того же семейства имеет очень похожие эффекты.

Гастрин существует в виде длинной (G34 состоит из 34 аминокислот) и короткой (G17 – из 17 аминокислот) форм. G17 составляет до 90% от всего антрального гастрина. Гастрин секретируется в антруме и двенадцатиперстной кишке. Его высвобождение (**A1**) при помощи *гастринвысвобождающего пептида (ГВП)* подлжит нейрональному контролю. Гастрин также высвобождается в ответ на растяжение стенок желудка и наличие фрагментов белка в желудке. Его секреция ингибируется, когда pH в просвете желудка/двенадцатиперстной кишки снижается ниже 3,5 (**A1**). Основными эффектами гастрина являются секреция кислоты и рост слизистой оболочки кишечника (**A2**).

Холецистокинин, ХЦК (33 аминокислоты) синтезируется слизистой оболочкой на всем протяжении тонкого кишечника. Длинноцепочечные жирные кислоты, аминокислоты и олигопептиды в просвете кишечника стимулируют высвобождение ХЦК (**A1**). Это вызывает сокращение желчного пузыря и ингибирует опустошение желудка. В поджелудочной железе он стимулирует синтез ферментов и секрецию HCO_3^- (через секретин, см. ниже) (**A2**).

Секретин (27 аминокислот) в основном вырабатывается в двенадцатиперстной кишке. Его высвобождение стимулируется кислым химусом (**A1**). Секретин ингибирует секрецию кислоты и формирование слизистой желудка и стимулирует секрецию HCO_3^- (потенцируемую ХЦК), секрецию поджелудочной железы и выработку печенью желчи (**A2**).

ГИП (глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, 42 аминокислоты; раньше он назывался кишечным ингибиторным полипептидом, или энтерогастроном) синтезируется в двенадцатиперстной и тощей кишке и высвобождается под действием фрагментов белков, жиров и углеводов (например, глюкозы) (**A1**). ГИП ингибирует секрецию кислот (**A2**) и стимулирует высвобождение инсулина (поэтому при пероральном введении глюкозы высвобождается больше инсулина, чем при внутривенном).

Мотилин (22 аминокислоты) высвобождается нейронами в тонком кишечнике и регулирует моторику ЖКТ (**A1, 2**).

Паракринные медиаторы. Гистамин, соматостатин и простагландин являются основными паракринными медиаторами в желудочно-кишечном тракте.

Осложнения при операциях на желудке и печени, язва желудка и кишечника, мальабсорбция (синдром недостаточности всасывания)

А. Желудочно-кишечные гормоны

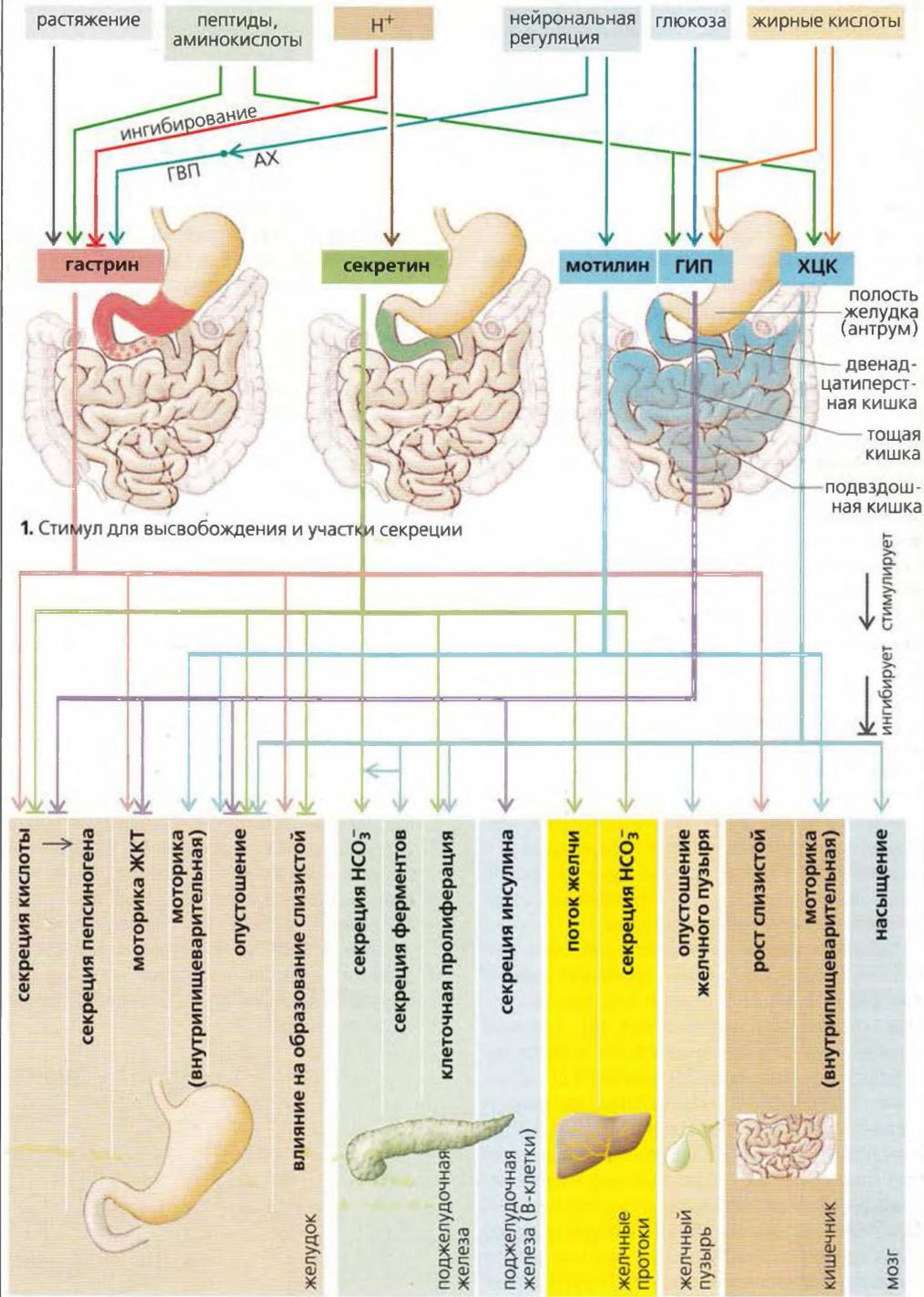


Рисунок 10.5. Взаимосвязь нервной и эндокринной систем

Слюна

Функции слюны следуют из ее состава. **Муцин** служит для смачивания пищи, облегчая проглатывание и поддерживая ротовую полость во влажном состоянии для облегчения жевательных и речевых движений. Слюна *растворяет* компоненты пищи, что является предпосылкой для стимуляции вкусовых сосочков (с. 350) и облегчает оральную и зубную гигиену. Слюна имеет *низкую концентрацию NaCl* и является *гипотоничной*, что делает ее подходящей для промывания вкусовых рецепторов (NaCl) во время еды. Младенцы нуждаются в слюне для смыкания губ при сосании. Слюна также содержит α -амилазу, которая начинает переваривание крахмала во рту, а также **иммуноглобулин А** и **лизоцим**, являющиеся частью системы иммунной защиты (с. 100 и сл.). Высокая концентрация HCO_3^- в слюне создает $\text{pH} \sim 7$, что оптимально для катализируемого α -амилазой переваривания пищи. Проглоченная слюна также важна для нейтрализации кислых желудочных соков, забрасываемых в пищевод (с. 246). Секретция перед рвотой больших количеств слюны также предотвращает повреждение кислотой эмали зубов. Секретция слюны очень зависит от содержания воды в организме. Низкое содержание воды приводит к сниженной секретции слюны – горло и рот становятся сухими, пробуждая, таким образом, чувство жажды. Это важный механизм поддержания баланса жидкости в организме (с. 176 и 192).

Скорость секреции. Скорость секреции слюны варьирует от 0,1 до 4 мл/мин (10–250 мкл/мин на грамм слюнных желез) в зависимости от степени стимуляции (Б). Общая секретция слюны составляет 0,5–1,5 л в сутки. При 0,5 мл/мин 95% слюны секретруется *околоушной железой* (серозная слюна) и *подчелюстной железой* (богатая муцином слюна). Остальная слюна происходит из подъязычной железы и желез слизистой оболочки щеки.

Секретция слюны происходит в *два этапа: ацинии (концевые отделы железы)* производят **первичную слюну (А, В)**, которая имеет электролитный состав, аналогичный плазме крови (Б). Секретция первичной слюны в ацинарных клетках является результатом *транселлюлярного транспорта Cl^-* : Cl^- активно поглощается из крови в клетки (при помощи вторичного активного транспорта) с помощью ко-транспортера $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ и высвобождается в просвет (вместе с HCO_3^-) через анионные каналы, что приводит к образованию люмен-отрицательного эпителиального потенциала (**ЛОЭП**), который проводит Na^+ в просвет (парацеллюлярно). Пассивно следует также вода (осмотический эффект). Первичная слюна модифицируется в **эксреторных протоках**, что дает **вторичную слюну**. При прохождении слюны

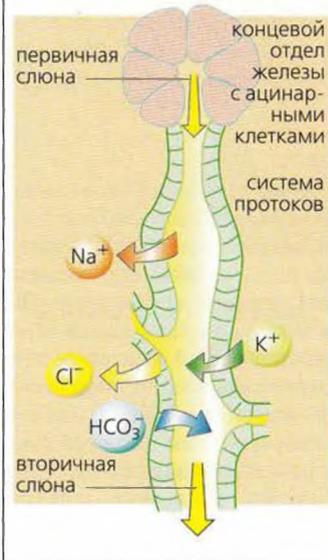
через эксреторные протоки реабсорбируются Na^+ и Cl^- , а K^+ и (карбоангидразозависимый) HCO_3^- секретуются в просвет. Слюна становится *гипотоничной* (гораздо ниже 100 мОсм/кг H_2O ; Б), поскольку реабсорбция Na^+ и Cl^- больше секреции K^+ и HCO_3^- и протоки относительно непроницаемы для воды (Б). Если уровень секреции возрастает до гораздо более высокого, чем 100 мкл/(мин · г), эти процессы запаздывают, и состав вторичной слюны становится сходным с составом первичной (Б).

Стимуляция слюноотделения. *Рефлекторная стимуляция* секреции слюны происходит в больших слюнных железах (Г). К стимулам слюноотделения относятся запахи и вкус пищи, жевание и тошнота. *Условные рефлексы* также играют роль. Например, обычный стук тарелок при приготовлении пищи может вызвать слюноотделение. Сон и обезвоживание ингибируют секрецию слюны. Выделение слюны стимулируется симпатической и парасимпатической нервной системой (В2).

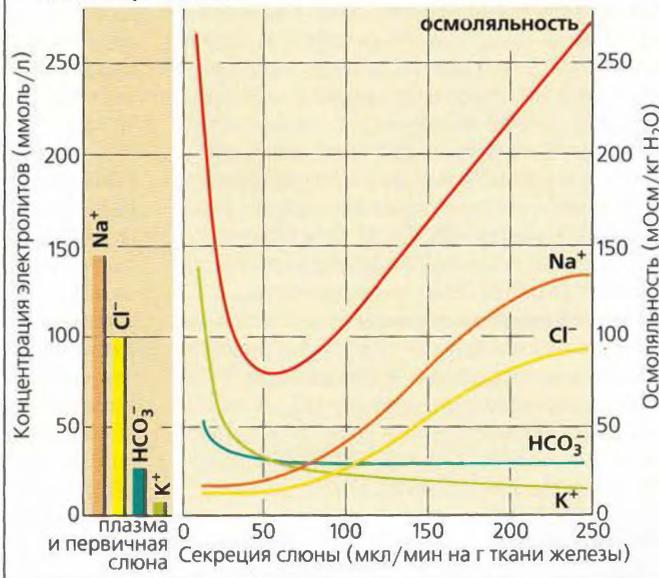
- **Норадреналин** запускает секрецию очень вязкой слюны с высокой концентрацией муцина при помощи β_2 -адренорецепторов и цАМФ. **ВИП** также увеличивает концентрацию цАМФ в ацинарных клетках.
- **Ацетилхолин:** (а) При помощи M_1 -холинорецепторов и ИТФ (с. 88 и 282) ацетилхолин стимулирует увеличение цитозольной концентрации Ca^{2+} в ацинарных клетках. Таким образом, увеличивается проводимость анионных каналов просвета, что приводит к синтезу жидкой слюны и увеличивает экзоцитоз слюнных ферментов; (б) при помощи M_3 -холинергических рецепторов ацетилхолин опосредует сокращение *миоэпителиальных клеток* вокруг ациния, что приводит к опустошению ациния; (в) ацетилхолин увеличивает синтез калликреина, который расщепляет *брадикинин* из киногена плазмы крови. **Брадикинин** и **ВИП** (с. 242) расширяют сосуды слюнных желез. Это необходимо, поскольку максимальная секретция слюны сильно превосходит кровотока в покое.

Кариес, рефлюкс-эзофагит, слюнный конкремент, гиповолемия

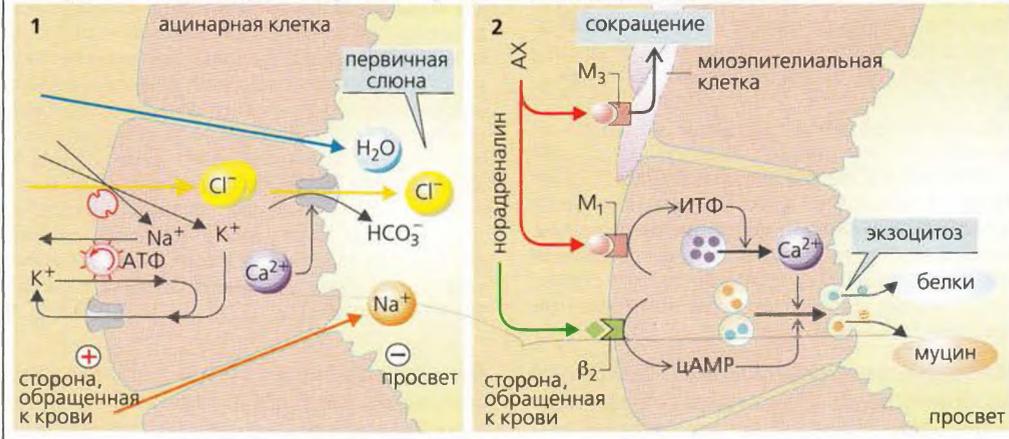
А. Секретия слюны



Б. Электролиты слюны



В. (1) Механизм и (2) контроль секреции слюны в ацинарных клетках



Г. Стимуляция секреции слюны

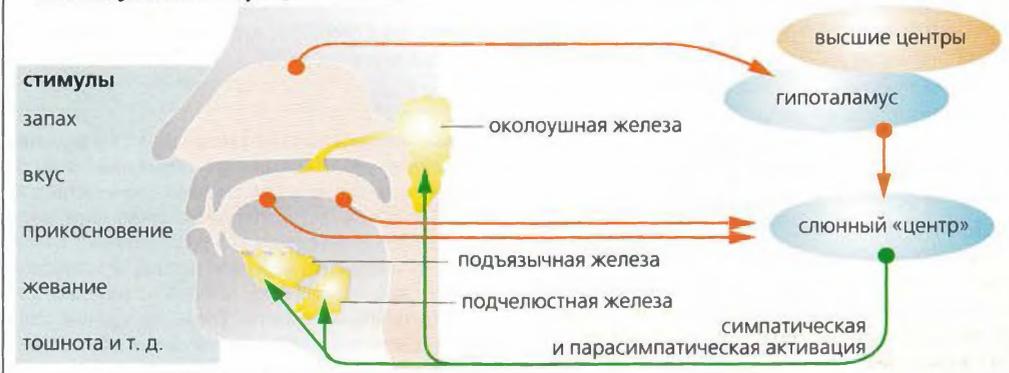


Рисунок 10.6. Слюна

Глотание

Верхняя треть стенки пищевода состоит из поперечно-полосатых мышц, а остальная часть — из гладких мышц. При глотании язык проталкивает пищевой комок в горло (**A1**). Носоглотка рефлекторно блокируется (**A2**), дыхание ингибируется, голосовые связки закрываются, надгортанник закрывает трахею (**A3**) и в это время открывается *верхний сфинктер пищевода* (**A4**). Перистальтические волны проталкивают пищевой комок в желудок (**A5, B1, 2**). Если пищевой комок застревает, растяжение поврежденного участка запускает *вторичные перистальтические волны*.

Нижний сфинктер пищевода открывается в начале глотания благодаря вазовагальному рефлексу (рецептивная релаксация), опосредованному ВИП- и NO-высвобождающими нейронами (**B3**). В остальное время нижний сфинктер остается закрытым, чтобы предотвратить рефлюкс агрессивных кишечных соков, содержащих пепсин и HCl.

Моторика пищевода обычно измеряется путем определения давления в его просвете, например, во время перистальтических волн (**B1, 2**). Давление покоя в нижнем сфинктере обычно составляет 20–25 мм рт. ст. Во время рецептивной релаксации давление в пищеводе снижается, чтобы соответствовать низкому давлению в проксимальной части желудка (**B3**), указывая на открытие сфинктера.

При *ахалазии* рецептивной релаксации не происходит и пища накапливается в пищеводе.

Давление в нижнем пищеводном сфинктере *снижается* под действием ВИП, CCK, NO, GIP, секретина и прогестерона (с. 242) и возрастает под действием ацетилхолина, гастрина и мотилина. Увеличенное брюшное давление (внешнее давление) также увеличивает давление в сфинктере, поскольку часть нижнего пищеводного сфинктера расположена в брюшной полости.

Желудочно-пищеводный рефлюкс. Периодический заброс желудочного сока в пищевод происходит достаточно часто. Рефлюкс может случиться при глотании (если нижний пищеводный сфинктер открылся на пару секунд) из-за неожиданного давления на полный желудок или из-за *краткого открытия сфинктера* (продолжительностью до 30 с — это часть *рефлекса отрыжки*). Желудочный рефлюкс сильно понижает pH в дистальном отделе пищевода.

Для предотвращения повреждения слизистой оболочки пищевода после желудочно-пищеводного рефлюкса работают **защитные механизмы**:

1. **Очистка объема**, т. е. быстрый возврат заброшенной жидкости в желудок посредством пищеводного перистальтического рефлекса. Рефлюкс объемом в 15 мл, например, находится в пищеводе около 5–10 с (только небольшой объем остается более долгое время).

Рефлюкс желудочного сока, булимия, ахалазия, рвота как симптом (повышенное внутричерепное давление)

2. **Нейтрализация pH.** pH остаточного желудочного сока, сохранившегося после очистки объема, все еще низкий, но постепенно увеличивается во время каждого акта глотания. Другими словами, проглоченная слюна нейтрализует остаточный желудочный сок.

Рвотный рефлекс

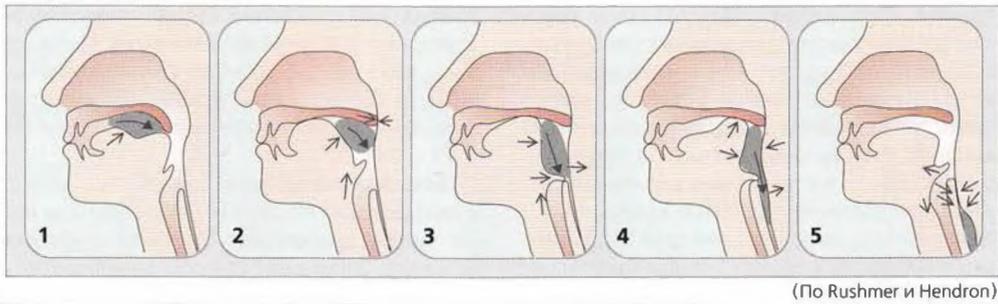
Рвотный рефлекс играет роль защитного рефлекса, но также является важным клиническим симптомом таких явлений, как внутричерепное кровотечение и опухоли. Процессу рвоты предшествует **тошнота**, увеличенное слюноотделение и рвотные позывы (**B**). **Центр рвоты** расположен в продолговатом мозге внутри ретикулярной формации. В основном он контролируется хеморецепторами *зоны постrema*, расположенными на дне четвертого желудочка, этот участок называется *хеморецепторной триггерной зоной* (**ХТЗ**). Гематоэнцефалический барьер в этом участке не столь непроницаем, как в самом заднем поле ромбовидной ямки.

ХТЗ активируется никотином, другими токсинами, а также дофаминовыми агонистами наподобие апоморфина (используется как рвотное средство). Клетки в районе ХТЗ имеют рецепторы для медиаторов, ответственных за их нейрональный контроль. Рвотный центр также может быть активирован независимо от ХТЗ, например, при аномальной стимуляции органов равновесия (*кинезия, морская болезнь*), слишком большом растяжении желудка или кишечника, запоздалом очищении желудка и воспалении брюшных органов. Тошнота и рвота часто появляются в первом триместре беременности (утром) и могут развиваться *в рвоту у беременных*, ведущую к связанным с рвотой расстройствам (см. ниже).

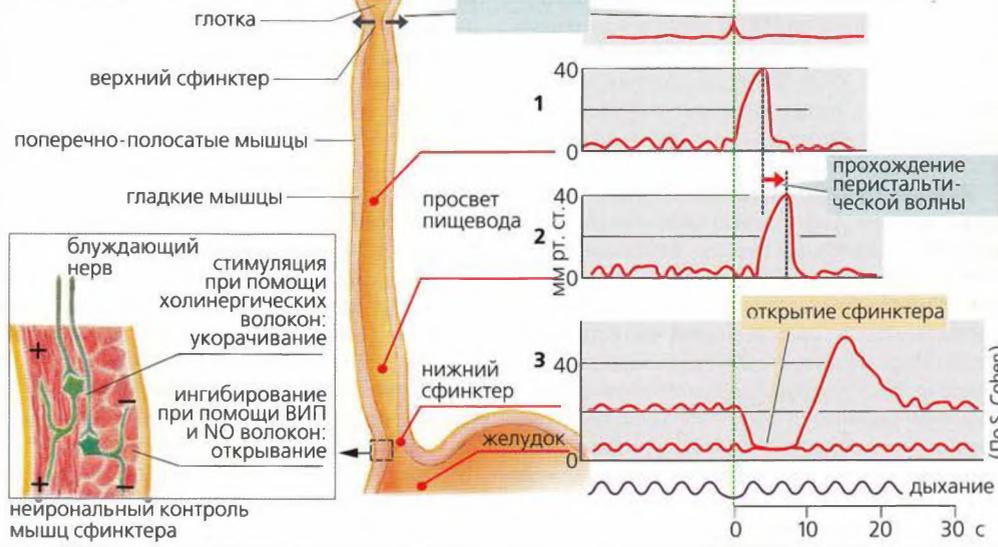
При рвоте диафрагма остается в позиции вдоха, брюшные мышцы быстро сокращаются, производя большое давление на желудок. Одновременное сокращение двенадцатиперстной кишки блокирует путь в кишечник; нижний пищеводный сфинктер расслабляется, что приводит к выдавливанию содержимого желудка через пищевод.

Осложнения **хронической рвоты** сводятся к снижению потребления пищи (*недоеданию*) и связанной с этим потере желудочного сока, проглоченной слюны, жидкостей и кишечных секретов. Кроме *гиповолемии*, из-за потери желудочного сока развивается нереспираторный *алкалоз* (10–100 ммоль H⁺/л желудочного сока). Это сопровождается *гипокалиемией* из-за потерь K⁺ с рвотными массами (питательные вещества, слюна, желудочный сок) и мочой (связанный с гиповолемией *гиперальдостеронизм*; с. 188 и сл.).

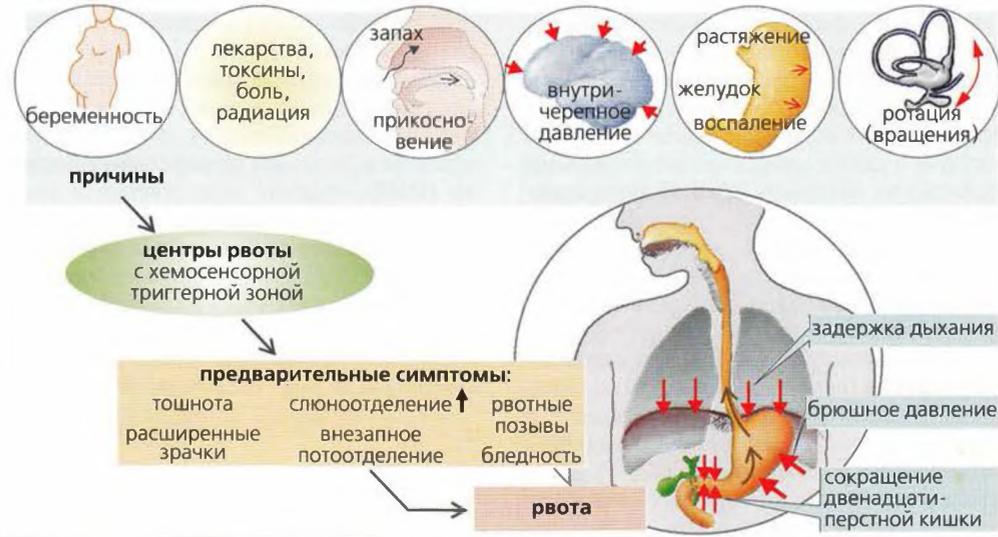
А. Глотание



Б. Моторика пищевода



В. Рвота



Строение и моторика желудка

Строение. *Кардиальный отдел* (кольцовое отверстие) соединяет пищевод с дном желудка (верхняя часть), которое переходит в *тело* и следующий за ним *антрум* желудка. Нижнее отверстие желудка (*привратник*) соединяет его с двенадцатиперстной кишкой (А). **Размер** желудка зависит от степени наполнения, однако его растяжение в основном ограничивается проксимальной частью желудка (А, Б). **Стенки** желудка имеют внешний слой продольных мышечных клеток (только у изгибов; регулируют длину желудка), слой мощных круговых мышц и внутренний слой косых мышечных волокон. Слизистая оболочка **трубчатых желез** дна и тела желудка содержит **главные клетки (ГК)** и **обкладочные клетки (ОК) (А)**, которые синтезируют компоненты желудочного сока (с. 250). Слизистая оболочка желудка также содержит **эндокринные клетки** (синтезирующие гастрин в антруме и т. д.) и **клетки слизистой оболочки шейки (КСШ)**.

Функциональная анатомия. Желудок может быть подразделен на проксимальную и дистальную части (А). Вазовагальный рефлекс, запускаемый глотанием пищевого комка, вызывает открывание нижнего пищеводного сфинктера (с. 246) и кратковременное расширение **проксимальной части желудка** (*рецептивная релаксация*). Это продолжается после попадания пищи в желудок (*вазовагальный аккомодационный рефлекс*). В результате внутреннее давление почти не возрастает, несмотря на увеличение наполнения. Тоническое сокращение проксимальной части желудка, которая в основном служит резервуаром, медленно продвигает содержимое желудка в **дистальную часть**. Вблизи ее верхней границы (средняя треть тела желудка) находится *зона водителя ритма* (см. ниже), из которой распространяются перистальтические волны сокращения, в основном благодаря локальной стимуляции стенок желудка (в ответ на рефлекторную стимуляцию и гастрин; Г1). Волны перистальтики являются наиболее сильными в атриуме и распространяются в привратник. Химус продвигается к привратнику (В5, Б, 1), затем сжимается (В2, 3), а после закрытия привратника частично возвращается назад (В3, 4). Таким образом, пища *подвергается обработке*, т. е. *измельчается*, смешивается с желудочным соком и переваривается, жиры при этом *эмульгируются*.

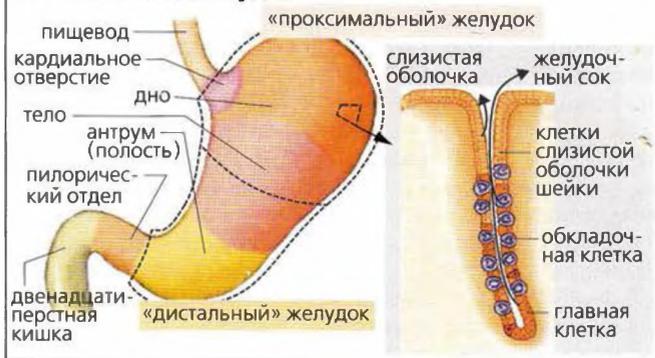
Дистальная часть желудка содержит **клетки водителя ритма** (*интерстициальные клетки*), мембранный потенциал которых колеблется каждые 20 с, производя характерные *медленные волны* (с. 252). Скорость (0,5–4 см/с) и амплитуда (0,5–4 мВ) увеличиваются с их распространением к привратнику. Будет ли и как часто за этими волнами следовать

сокращение, зависит от суммы всех нейрональных и гормональных воздействий. Гастрин увеличивает частоту ответа и скорость водителя ритма. Другие гормоны, такие как ГИП, прямо ингибируют эту моторику, тогда как другие (соматостатин, СС) делают это косвенно путем ингибирования высвобождения ГВП (Г1 и с. 242).

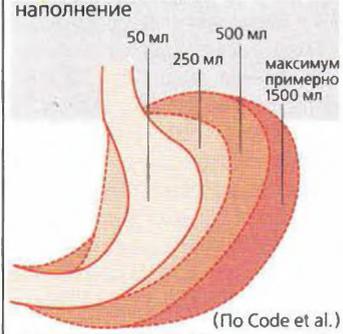
Опорожнение желудка. Твердая пища остается в желудке до тех пор, пока не будет разбита на мелкие частицы (диаметром <1 мм) и суспендирована до химуса. Затем химус проходит в двенадцатиперстную кишку. Время, необходимое для того, чтобы 50% проглоченного объема покинуло желудок, варьирует от 10–20 мин для воды и 1–4 ч для твердой пищи (углеводы < белки < жиры). Опорожнение желудка в основном зависит от *тонуса проксимальной части желудка и привратника*. *Мотилин стимулирует опорожнение желудка* (тонус проксимальной части желудка возрастает, привратник расширяется), тогда как снижение pH (осмоляльности химуса) или увеличение количества длинноцепочечных свободных жирных кислот и ароматических аминокислот ингибирует опорожнение желудка. Хемочувствительные энтероциты или клетки ворсинок слизистой оболочки тонкого кишечника, внутрижелудочные рефлекс и некоторые гормоны (ССК, ГИП, секретин и гастрин; с. 242) опосредуют эту регуляторную активность (Г2). **Привратник** обычно слегка открыт во время этого процесса (свободный поток «готового» химуса). Он сокращается только 1) в конце «антральной систолы» (см. выше) с целью удержания твердой пищи и 2) при сокращении двенадцатиперстной кишки с целью предотвращения оттока вредных желчных солей. Если такой рефлекс имеет место, поступление аминокислот, в норме не присутствующих в желудке, вызывает рефлекторное закрытие привратника (Г2).

Неперевариваемые вещества (кости, волокна, чужеродные тела) не покидают желудок в течение фазы переваривания. Особые волны сокращения, называемые *моторными мигрирующими комплексами (ММК)*, проходят через желудок и тонкий кишечник примерно каждые 1,5 часа во время последующего **межпищеварительного периода**, что определяется внутренними «биологическими часами». Эти перистальтические волны транспортируют неперевариваемые вещества из желудка и бактерии из тонкого кишечника в толстый кишечник. Эта «очистительная фаза» контролируется *мотилином*.

А. Анатомия желудка



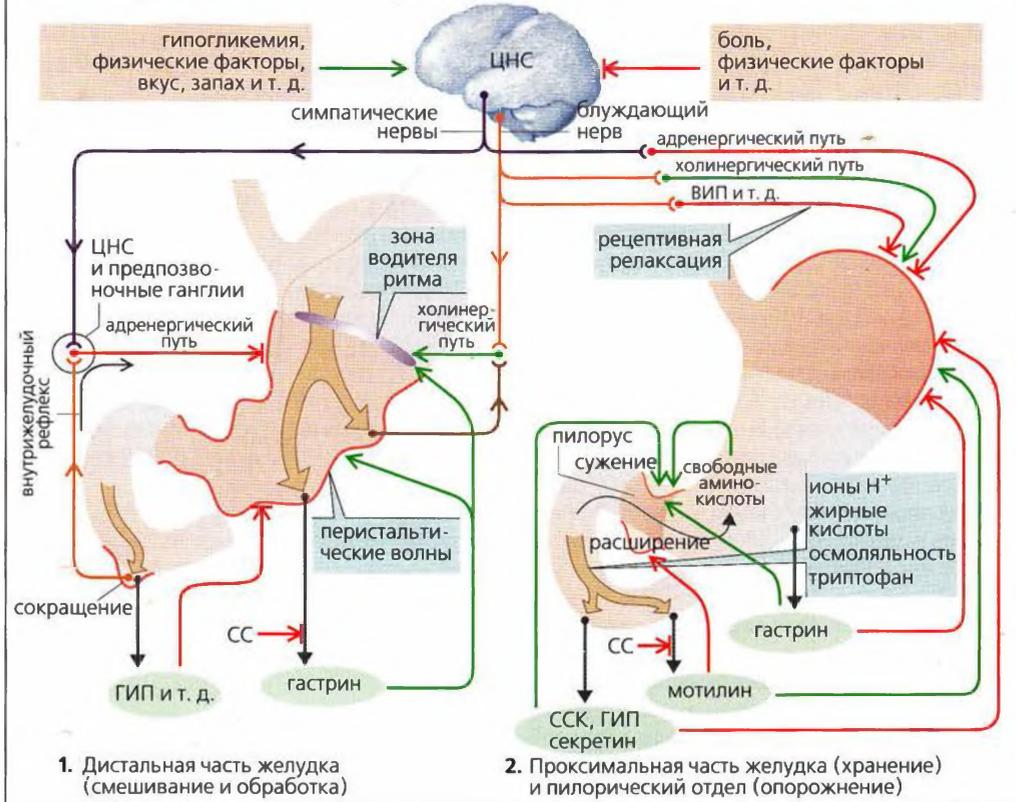
Б. Желудочное наполнение



В. Цикл моторики дистальной части желудка



Г. Факторы, влияющие на желудочную моторику



Желудочный сок

Трубчатые железы дна и тела желудка секретируют 3–4 л желудочного сока каждые сутки. *Пепсиногены* и *липазы* высвобождаются главными клетками, а *HCl* и *внутренний фактор* (с. 268) – париетальными (обкладочными) клетками. *Муцин* и HCO_3^- высвобождаются клетками слизистой оболочки шейки и другими клетками слизистой оболочки желудка.

Пепсины действуют при переваривании белков как эндопептидазы. Они отщепляются от пепсиногенов, экзоцитированных из главных клеток железистого и желудочного просвета при $\text{pH} < 6$. Ацетилхолин (АХ), локально высвобождаемый в ответ на H^+ (и, таким образом, косвенно, в ответ на гастрин), является главным активатором этой реакции.

Кислотность желудочного сока. pH желудочного сока падает примерно до 0,8 во время пика секреции HCl. Проглоченная пища нейтрализует pH до 1,8–4, что является оптимальным для большинства пепсинов и желудочных липаз. Низкий pH способствует денатурации белков пищи и имеет бактерицидный эффект.

Секреция HCl (А). H^+ - K^+ -АТФаза в мембране просвета обкладочных клеток проводит ионы H^+ в железистый просвет в обмен на K^+ (первичный активный транспорт; А1 и с. 32), таким образом увеличивая концентрацию H^+ в просвете примерно в 10^7 раз. При этом K^+ поступает назад в люмен через *K^+ -каналы люмена*. На каждый секретируемый ион H^+ один ион HCO_3^- покидает клетку со стороны крови и обменивается на ион Cl^- при помощи *анионного антипортера (А2)*. (Ионы HCO_3^- образуются в реакции $\text{CO}_2 + \text{OH}^-$, катализируемой карбоангидразой, КА). Это приводит к внутриклеточной аккумуляции ионов Cl^- , которые диффундируют из клетки в просвет через *Cl^- -каналы (А3)*. Таким образом, на каждый секретируемый ион H^+ достигает просвета один ион Cl^- .

Активация обкладочных клеток (см. далее) ведет к открыванию *каналцев*, тянущихся глубоко в клетку из просвета железы (Б). Канальцы оснащены микроворсинками, которые сильно увеличивают поверхность просвета, густо покрытую молекулами мембраносвязанной H^+ - K^+ -АТФазы. Это позволяет увеличить секрецию ионов H^+ от 2 ммоль/ч в покое до более чем 20 ммоль/ч во время процесса пищеварения.

Желудочная секреция кислоты стимулируется нейрональными, локальными желудочными и кишечными факторами (Б). Потребление пищи ведет к рефлекторной секреции желудочного сока, однако дефицит глюкозы также может стимулировать этот рефлекс в мозге. Зрительный, вкусовой и обонятельный нервы являются афферентными проводни-

ками этого *частично условного рефлекса* (с. 244), а эфферентные стимулы проводятся *блуждающим нервом*. Ацетилхолин непосредственно активирует обкладочные клетки дна желудка (посредством M_3 -холинорецепторов, Б2). ГВП (гастринвысвобождающий пептид), высвобождаемый нейронами, стимулирует секрецию *гастрина* из G-клеток антрума (Б3). Гастрин, высвобождаемый в большой круг кровообращения, в свою очередь, активирует обкладочные клетки через CCK_B -рецепторы (= гастриновые рецепторы). Железы дна желудка содержат H-клетки (гистаминовые) или ECL-клетки (энтерохромаффиноподобные клетки), которые активируются гастрином через CCK_B -рецепторы, а также ацетилхолином и β_3 -адренориметиками (Б2). Клетки высвобождают *гистамин*, который оказывает паракринный эффект на соседние обкладочные клетки (H_2 -рецептор). Локальные желудочные и кишечные факторы также влияют на секрецию желудочного сока, поскольку химус в антруме и двенадцатиперстной кишке стимулирует секрецию гастрина (Б1 и с. 243А).

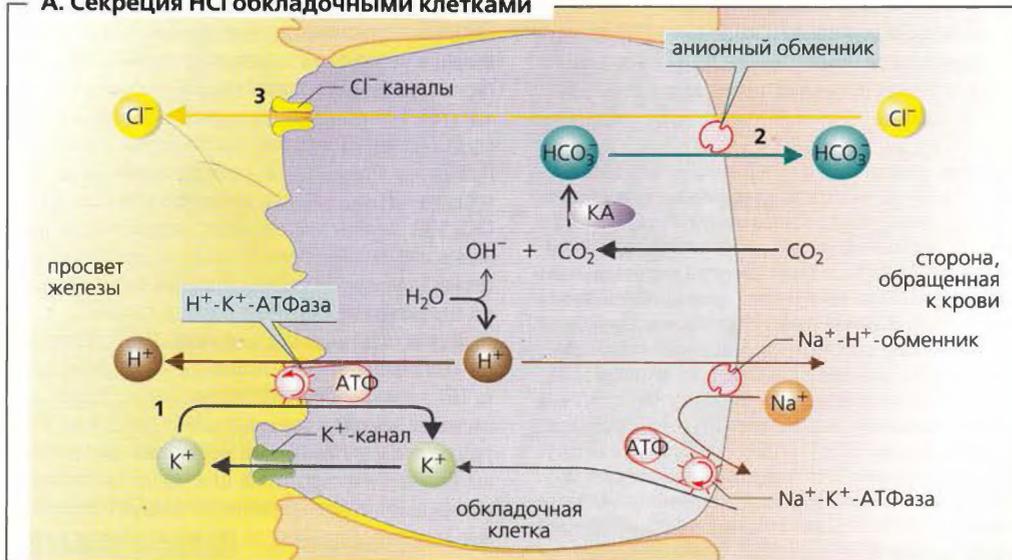
Факторы, ингибирующие секрецию желудочного сока: (а) $\text{pH} < 3,0$ в просвете антрума ингибирует **G-клетки** (отрицательная обратная связь, Б1, 3) и активирует антральные **D-клетки**, секретирующие СС (с. 242), который имеет, в свою очередь, паракринный эффект. СС ингибирует **H-клетки** дна желудка, а также G-клетки антрума (Б2, 3); (б) CGRP высвобождается нейронами (с. 242) и активирует D-клетки антрума и дна желудка (Б2, 3); (в) секретин и ГИП, высвобождаемые в тонком кишечнике, имеют противоположный эффект на секрецию желудочного сока (Б1). Это приводит состав химуса, поступающего из желудка, в соответствие с нуждами тонкого кишечника.

Защита слизистой оболочки желудка от деструктивного воздействия желудочного сока в основном обеспечивается: (а) *слизистой* и (б) *секрецией HCO_3^-* нижерасположенными клетками слизистой оболочки желудка. HCO_3^- диффундирует через слизистую и нейтрализует кислоту, попавшую туда из просвета. *Простагландины PG-E_2 и PG-I_2* стимулируют секрецию HCO_3^- .

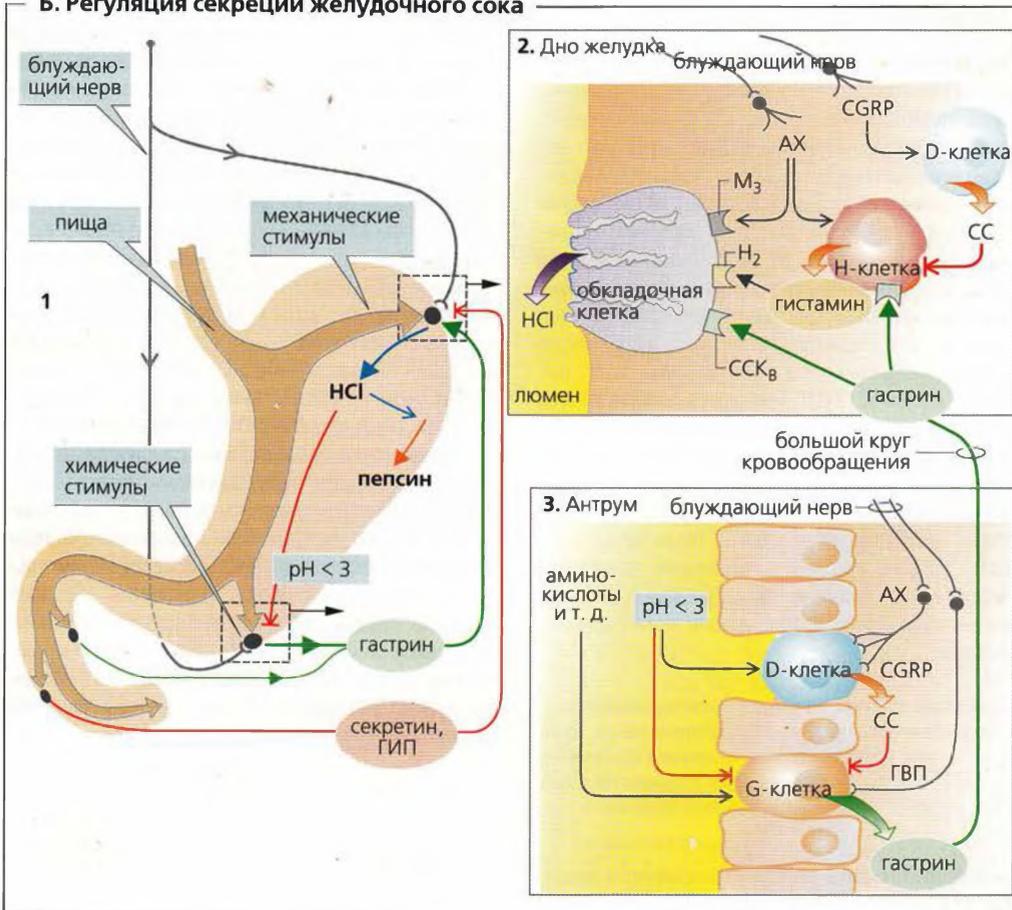
■ Противовоспалительные лекарства, ингибирующие циклооксигеназу 1 и, следовательно, синтез простагландина (с. 277), ослабляют защиту слизистой и могут привести к развитию язвы. ■

Язвенная болезнь желудка, антациды, язвенная аденома поджелудочной железы, дефицит витамина B_{12} , ингибиторы циклооксигеназы

А. Секретия HCl обкладочными клетками



Б. Регуляция секреции желудочного сока



Функции тонкого кишечника

Основной функцией тонкого кишечника (ТК) является окончательное переваривание пищи и всасывание продуктов расщепления, а также воды, электролитов и витаминов.

Строение. Тонкий кишечник человека имеет длину примерно 2 м. Он начинается от привратника как двенадцатиперстная кишка, продолжается тощей и заканчивается подвздошной кишкой, которая соединяется с толстым кишечником. Стенки ТК (снаружи вовнутрь) состоят из внешней серозной оболочки (А1), слоя продольных мышечных волокон (А2), мышечно-кишечного сплетения (ауэрбахово сплетение, А3), слоя круговых мышечных клеток (А4), подслизистого сплетения (мейсснерово сплетение; А5) и слизистого слоя (слизистой оболочки, А6), которые покрыты эпителиальными клетками (А13–15). ТК обеспечен кровеносными сосудами (А8), лимфатическими сосудами (А9) и нервами (А10) посредством мезентерия (А7). Поверхность контакта эпителиально-полостной области примерно в 300–1600 раз больше ($> 100 \text{ м}^2$), чем поверхность гладкой цилиндрической трубки, по причине наличия складок Керкрина (А11), кишечных ворсинок (А12) и микроворсинок, или щеточной каймы (А13).

Ультраструктура и функции. Бокаловидные клетки (А15) раскиданы между энтероцитами, осуществляющими ресорбцию (А14). Слизь, секретлируемая бокаловидными клетками, действует как защитная оболочка и лубрикант (смазка). Кишечные железы (либеркюновы железы) (А16), расположенные в основании ворсинок, содержат: (а) недифференцированные и митотические клетки, которые дифференцируют в клетки ворсинок (см. ниже); (б) клетки слизистой; (в) эндокринные и паракринные клетки, которые получают информацию от хемосенсорных клеток о составе химуса; (г) иммунные клетки (с. 240). Триггеры в составе химуса запускают секрецию эндокринных гормонов и паракринных медиаторов (с. 242). Трубочато-альвеолярные железы двенадцатиперстной кишки (бруннеровы железы), расположенные в глубине кишечной стенки (подслизистая оболочка), секретируют жидкость, богатую НСО_3^- и содержащую урогастрон (человеческий эпидермальный ростовой фактор), важный стимулятор пролиферации эпителиальных клеток.

Обновление клеток. Концы ворсинок постоянно замещаются новыми клетками из либеркюновых желез. Таким образом, весь эпителий тонкого кишечника обновляется каждые 3–6 суток. Отмершие клетки разрушаются в просвете, высвобождая ферменты, запасенное железо и т. д.

Кишечная моторика автономно регулируется кишечной нервной системой, но также подвержена гормо-

нальной регуляции и внешней иннервации (с. 242). Локальные маятникообразные движения (продольных мышц) и сегментация (сокращение/релаксация циркулярных мышечных волокон) гладкой мускулатуры служат перемешиванию содержимого кишечника и приводят последний в контакт со слизистой оболочкой. Процесс усиливается за счет движения кишечных ворсинок. Рефлекторные перистальтические волны (30–130 см/мин) проталкивают содержимое кишечника в направлении прямой кишки со скоростью примерно 1 см/мин. Эти волны особенно сильны во время внутрипищеварительного периода (с. 248).

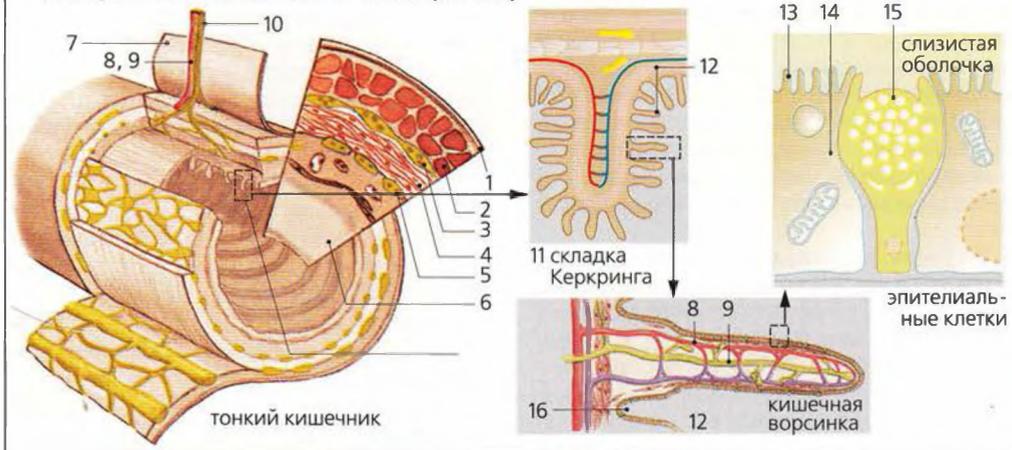
Перистальтический рефлекс. Растяжение кишечной стенки во время прохождения пищевого комка (Б) запускает рефлекс, сокращающий просвет за пищевым комком и расширяющийся перед ним. Контролируемые вставочными нейронами (мотонейроны холинергического типа II) с продолжительным возбуждением одновременно активируют циркулярные мышечные волокна за пищевым комком и продольную мускулатуру перед ним. В то же время циркулярные мышечные волокна перед пищевым комком блокируются (аккомодация), а аналогичные волокна за комком деблокируются (Б и с. 242).

Водители ритма. Кишечник также содержит интерстициальные клетки водителя ритма (клетки Кахаля). Мембранный потенциал этих клеток меняется между 10 и 20 мВ каждые 3–15 мин, образуя медленные волны (В1). Их амплитуда может возрастать (менее отрицательный потенциал) или падать в ответ на нейрональный, эндокринный или паракринный стимулы. Серии потенциалов действия (всплеск пиков) возникают в тот момент, когда мембранный потенциал возрастает выше некоторого порогового значения (примерно -40 мВ) (В2). Когда впадина волны также возрастает выше порогового потенциала, происходит мышечный спазм (В3).

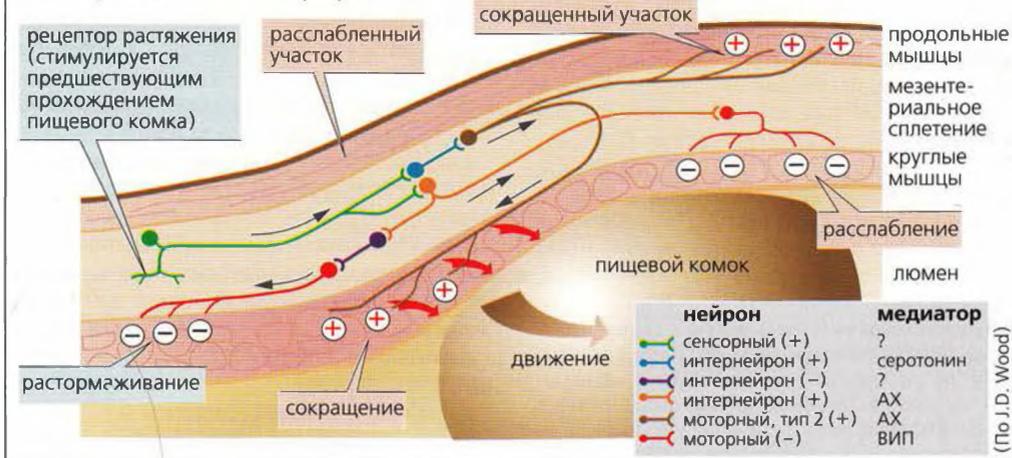
Импульсное проведение. Вспышки пиков проводятся в миоциты через щелевой контакт (с. 25, 76). Вслед за этим миоциты ритмически сокращаются с той же частотой (или медленнее). По прохождении некоторой дистанции проведение импульса в направлении ануса ухудшается (Г, зона водителя ритма), так что более дистальные клетки (с более низким внутренним ритмом) должны принять на себя функцию водителя ритма. Следовательно, перистальтические волны тонкого кишечника продвигаются только в направлении ануса.

Операции на кишечнике, цитостатические препараты, запоры, паралитическая непроходимость кишечника, болезнь Герцшпрунга

А. Строение тонкого кишечника (схема)



Б. Перистальтический рефлекс



В. Медленные волны и пики



Г. Частота водителя ритма



Поджелудочная железа

Экзокринная часть поджелудочной железы секретирует в двенадцатиперстную кишку 1–2 л поджелудочного сока в сутки. Панкреатический сок содержит бикарбонат (HCO_3^-), который нейтрализует (до pH 7–8) богатый HCl химус, поступающий из желудка, и по большей части неактивные предшественники **пищеварительных ферментов**, расщепляющих в тонком кишечнике белки, жиры, углеводы и другие вещества.

Секреция поджелудочной железы сходна со слюнной в том, что также протекает в два этапа. (1) В ацинусе секретируется Cl^- путем вторичного активного транспорта, за которым следует пассивный транспорт Na^+ и воды (с. 244В1). Состав электролитов в этом **первичном секрете** соответствует таковому в плазме крови (А1, 2). Первичный секрет поджелудочной железы также содержит **пищеварительные ферменты** и другие белки (экзоцитоз, с. 36). (2) **Ионы HCO_3^-** добавляются к первичному секрету (в обмен на Cl^-) в **вставочных и внутридольковых протоках**: Na^+ и вода следуют за ними пассивно. В результате концентрация HCO_3^- в панкреатическом соке возрастает до более чем 100 ммоль/л, тогда как концентрация Cl^- падает (А3). В отличие от слюны (с. 245Б) в панкреатическом соке осмоляльность и концентрация Na^+ и K^+ остается постоянной (А1, 2). Большая часть панкреатического сока секретируется из протоков во время фазы переваривания (А3).

HCO_3^- секретируется через мембраны в просвет протоков при помощи анионного обменника, который одновременно реабсорбирует из просвета Cl^- (Б1). Cl^- возвращается в просвет по Cl^- -каналам, которые открываются при помощи **секретина** более часто, с тем чтобы количество секретируемого HCO_3^- не превышало доступного количества Cl^- (Б2).

При **кистозном фиброзе** (муковисцидозе) ухудшение работы канала регулятора трансмембранной проводимости ведет к серьезным нарушениям функции поджелудочной железы.

HCO_3^- , вовлеченный в процесс, продуцируется в реакции $\text{CO}_2 + \text{OH}^-$, катализируемой карбоангидразой (КА). На каждый секретируемый анион HCO_3^- клетку (со стороны крови) покидает один ион H^+ при помощи Na^+/H^+ -обменника (Б3).

Секреция поджелудочного сока в ацинусах **контролируется** холинергическим (относящимся к блуждающему нерву) и гормональным механизмами (ХЦК). Стимуляция блуждающего нерва, по всей видимости, увеличивается при помощи XЦК_D -рецепторов в холинергических волокнах ацинуса (А2, 3, Б, В и с. 242). В обоих случаях происходит увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, что стимулирует секрецию Cl^- и (про)ферментов. Трипсин в

просвете тонкого кишечника дезактивирует высвобождение ХЦК по механизму обратной связи (Г). **Секретин** увеличивает секрецию HCO_3^- и воды каналами. ХЦК и ацетилхолин усиливают этот эффект путем увеличения концентрации Ca^{2+} в цитозоле. Секретин и ХЦК также влияют на панкреатические ферменты. Гормоны также стимулируют рост.

Употребление в пищу соевых бобов в больших количествах ингибирует трипсин и в результате ХЦК секретируется также в перерывах между приемами пищи, что ведет к увеличению риска развития рака поджелудочной железы.

Панкреатические ферменты (ферменты поджелудочной железы) необходимы для переваривания. Они имеют оптимум pH примерно 7–8. Недостаточная секреция (например, при кистозном фиброзе) приводит к неадекватной нейтрализации химуса и, следовательно, к ослабленному пищеварению.

Протеолиз катализируется протеазами, которые секретируются в неактивной форме, т. е. в виде **проферментов**: трипсиногена 1–3, химотрипсиногенов А и В, проэластазы 1 и 2 и прокарбоксипептидазы А1, А2, В1 и В2. Они не активируются до тех пор, пока не достигнут кишечника, где **энтеропептидаза** сначала превращает трипсиноген в **трипсин (Г)**, который, в свою очередь, превращает неактивный химотрипсиноген в **активный химотрипсин**. Трипсин активирует также другие панкреатические проферменты, включая проэластазы и прокарбоксипептидазы. Трипсин, химотрипсин и эластазы являются **эндопротеазами**, т. е. они разрушают некоторые пептидные связи в пептидной цепи.

Патологическая активация проферментов в теле поджелудочной железы заставляет этот орган переваривать самого себя (**острый панкреатический некроз**).

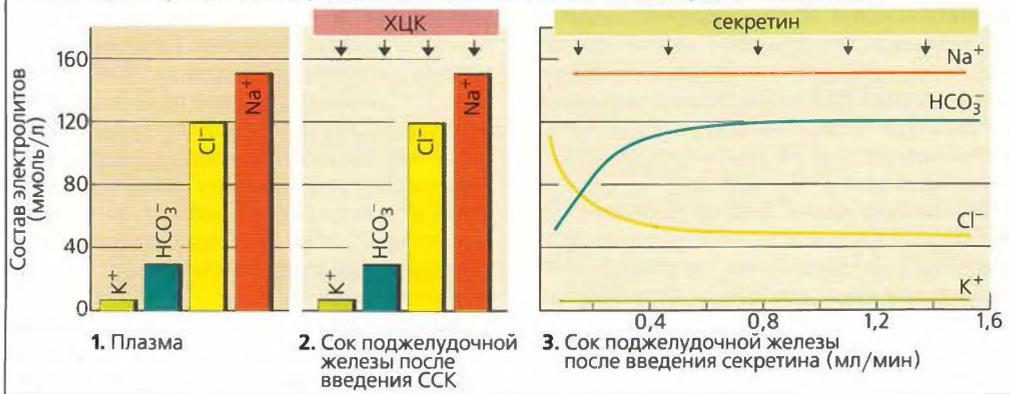
Катаболизм углеводов. α -Амилаза секретируется в активной форме и расщепляет крахмал и гликоген до мальтозы, мальтотриозы и α -декстрина. Эти продукты перевариваются далее ферментами кишечного эпителия (с. 267).

Липолиз. **Панкреатическая липаза** (см. с. 260 и сл.) является наиболее важным ферментом липолиза. Она секретируется в активной форме и расщепляет триацилглицерин до 2-моноацилглицерина и свободных жирных кислот. Активность панкреатической липазы зависит от присутствия **колипаз**, производимых в секрете поджелудочной железы из проколипаз (с помощью трипсина). **Соли желчных кислот** также необходимы для переваривания жиров (с. 256).

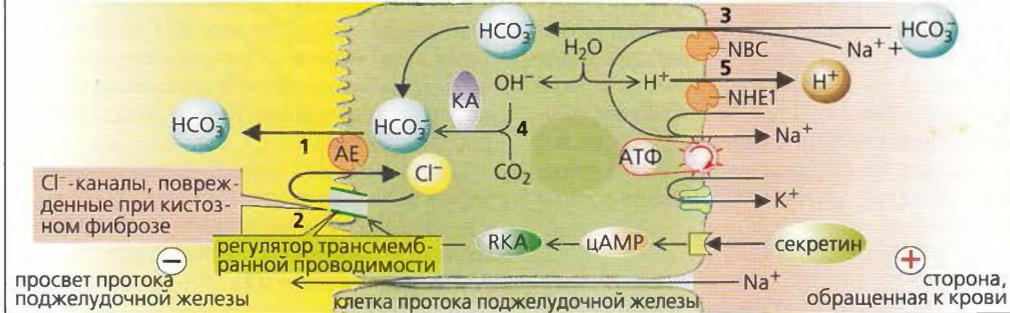
Другие важные панкреатические ферменты включают (про)фосфолипазу А₂, РНКазы, ДНКазы и карбоксилэстеразы.

Острый и хронический панкреатит, алкоголизм, муковисцидоз, нарушение пищеварения

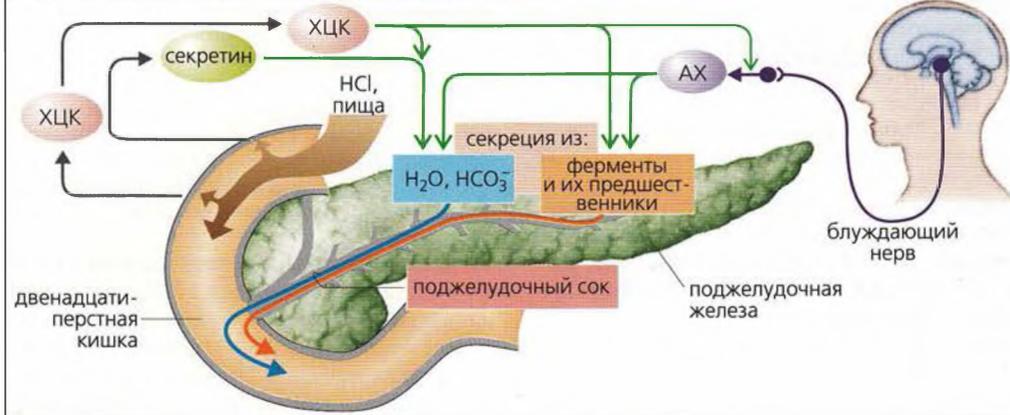
А. Концентрация электролитов в плазме и соке поджелудочной железы



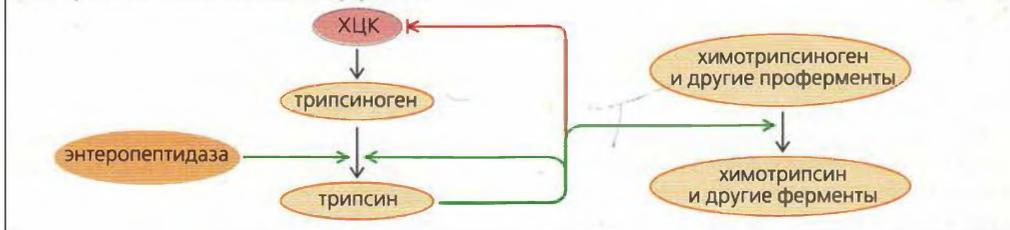
Б. Секретия в клетках панкреатических протоков



В. Контроль секреции поджелудочного сока



Г. Трипсин: активация и эффекты



Желчь

Компоненты желчи. Желчь содержит электролиты, соли желчных кислот, холестерин, лецитин (фосфатидилхолин), диглюкуронид билирубина, стероидные гормоны, лекарства и т. д. (А). Соли желчных кислот необходимы для переваривания жиров. Большинство других компонентов желчи выделяется с фекалиями (экскреторная функция печени, с. 258).

Образование желчи. Гепатоциты секретируют примерно 0,7 л желчи в желчных канальцах (А) — тонких канальцах, образованных клеточными мембранами близлежащих гепатоцитов. Пазушные (синусоидные) и канальцевые мембраны гепатоцитов содержат многочисленные переносчики, которые абсорбируют соответственно компоненты желчи из крови и секретируют их в протоки.

Соли желчных кислот (ЖС). Печень синтезирует холаты и хенодезоксихолаты (первичные желчные соли) из холестерина. Кишечные бактерии преобразуют некоторые из них во вторичные желчные соли, такие как дезоксихолат и литохолат. Желчные соли образуют в печени конъюгаты с таурином или глицином и в этой форме секретируются в желчь (А). Эта конъюгация необходима для мицеллообразования в желчи и в кишечнике.

Переносчики желчных солей в печени. Конъюгированные желчные кислоты в синусоидной крови активно поглощаются NTCP (Na^+ -таурохолат-котранспортирующий полипептид; вторичный активный транспорт) и транспортируются против высокого градиента концентрации в канальцы (первичный активный транспорт) при помощи АТФ-зависимого переносчика hBSEP (экспортирующий насос для желчных солей у человека), также называемого cBAT (канальцевый транспортер желчных кислот).

Внутрипеченочная циркуляция желчных солей. Неконъюгированные желчные кислоты немедленно реабсорбируются из желчных протоков. Конъюгированные желчные соли входят в двенадцатиперстную кишку и реабсорбируются из терминальной части подвздошной кишки при помощи Na^+ -симпорт-переносчика ISBT (подвздошный котранспортер натриевых солей желчных кислот) и после использования для переваривания жиров (с. 260) циркулируют назад в печень (энтерогепатическая циркуляция; В). Общий запас желчи (2–4 г) рециркулирует примерно 6–10 раз в сутки, в зависимости от содержания жиров в пище. Для всасывания жиров требуется примерно 20–30 г желчных кислот ежедневно.

Желчеобразование. Кишечно-печеночная (энтерогепатическая) циркуляция повышает концентрацию желчных кислот в воротной вене во время переваривания. Это (а) ингибирует синтез желчных кислот в

печени (холестерин-7 α -гидроксилаза; отрицательная обратная связь; Б) и (б) стимулирует секрецию желчных кислот в желчных канальцах. Последнее обстоятельство увеличивает выделение желчи при осмосе воды, т. е. вызывает зависимость от желчных кислот желчеобразование (В). Существует также независимое от желчных кислот желчеобразование. Оно вызывается секрецией в канальцы других компонентов желчи, а также секрецией в желчные протоки HCO_3^- (в обмен на Cl^-) и H_2O (В). Второй механизм желчеобразования стимулируется блуждающим нервом и секреторином.

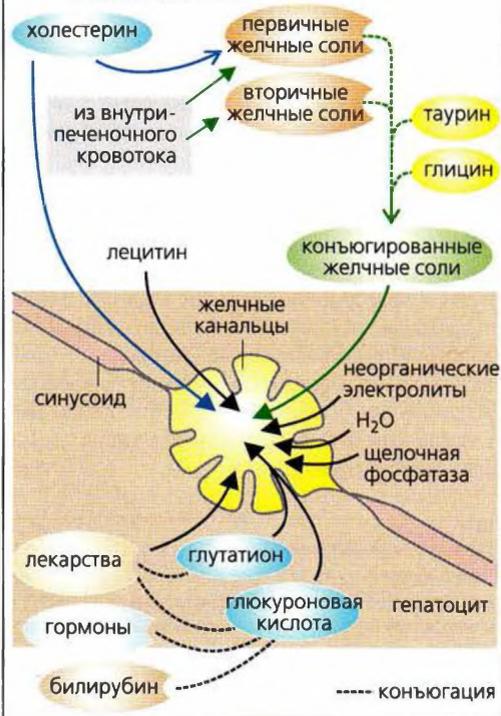
Желчный пузырь. Когда сфинктер Одди между общим желчным протоком и двенадцатиперстной кишкой закрыт, печеночная желчь (С-желчь) отводится в желчный пузырь, где она концентрируется (1:10) и хранится (Г). Эпителий желчного пузыря реабсорбирует Na^+ , Cl^- и воду (Г1) из хранящейся желчи, таким образом сильно увеличивая концентрацию специфических компонентов желчи (солей желчных кислот, диглюкуронида билирубина, холестерина, фосфатидилхолина и т. д.). Если желчь используется для переваривания жиров (или если перистальтические волны происходят в межпищеварительную фазу, с. 248), желчный пузырь сокращается, и его компоненты смешиваются порциями с химусом в двенадцатиперстной кишке (Г2).

Холестерин в желчи транспортируется в виде мицелл, образованных путем агрегации холестерина с лектином и желчными солями. Изменение пропорции между этими тремя веществами в пользу холестерина (Д) ведет к преципитации (осаждению) кристаллов холестерина, ответственных за образование в желчном пузыре высококонцентрированной желчи (В-желчи) и желчных камней. Красные и зеленые точки на рис. Д показывают эффект двух различных пропорций между этими веществами.

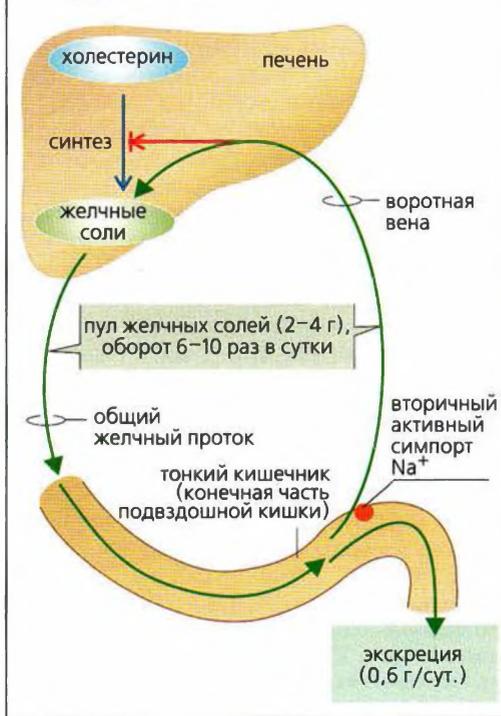
Сокращение желчного пузыря запускается ХЦК (с. 242), который связывается с ХЦК_D-рецепторами и нервным сплетением в стенке желчного пузыря, которое иннервируется преганглионарными парасимпатическими волокнами блуждающего нерва (Г2). CGRP (с. 242) и вещество Р (с. 92), высвобождаемое сенсорными волокнами, по всей видимости, косвенно стимулирует мышцы стенок желчного пузыря путем увеличения высвобождения ацетилхолина. Симпатическая нервная система ингибирует сокращения желчного пузыря посредством α_2 -адренорецепторов в холинергических терминалях волокон. Жирные кислоты и продукты расщепления белков (с. 242), а также яичный желток и MgSO_4 эффективно стимулируют секрецию ХЦК и тем самым выступают в качестве желчегонных средств.

Желчекаменная болезнь, желчная колика, нарушение пищеварения, гиперхолестеринемия

А. Компоненты желчи и секрета желчи печенью



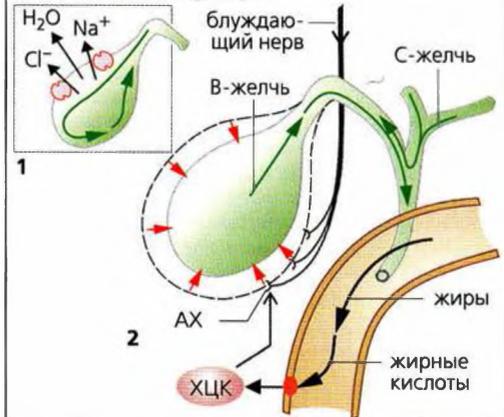
Б. Внутрипеченочная циркуляция желчных солей



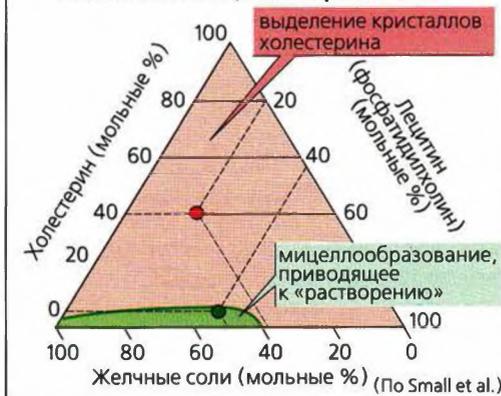
В. Поток желчи



Г. Желчный пузырь



Д. «Растворение» холестерина через механизм мицеллообразования



Выделительная функция печени. Билирубин

Печень обезвреживает и выводит многие, в основном липофильные, вещества, которые или образуются в результате метаболизма (например, билирубин и стероидные гормоны), или поступают из желудочно-кишечного тракта (например, антибиотик хлорамфеникол). Однако для этих веществ требуется предварительная **биотрансформация**. На первом этапе биотрансформации к гидрофобным веществам энзиматически (например, при помощи монооксигеназ) присоединяются реакционноспособные группы OH, NH₂ или COOH. На втором этапе эти вещества конъюгируют с глюкуроновой кислотой, ацетатом, глутатионом, глицином, сульфатами и т. д. После этого конъюгаты становятся растворимыми в воде и могут либо далее обрабатываться в почках и выводиться с мочой, либо секретироваться клетками печени в желчь и выводиться с фекалиями. Глутатионовые конъюгаты, например, подвергаются дальнейшей обработке в почках и выводятся с мочой в виде меркаптомочевой кислоты.

Переносчики. Мембрана канальцевых гепатоцитов содержит различные переносчики, большинство из которых АТФ-зависимы (см. с. 256). Основные из них: **MDR1** (белок множественной лекарственной устойчивости I типа), специфичный для относительно гидрофобных, в основном катионных метаболитов; **MDR3** специфичен для фосфатидилхолина (с. 256); **cMOAT** (канальцевый мультиспецифический транспортер органических анионов = белок множественной лекарственной устойчивости II типа MRP2) — для конъюгатов (с глутатионом, глюкуроновой кислотой или сульфатом) и многих других органических анионов.

Источники билирубина и конъюгация. Примерно 85% всего билирубина происходит от *гемоглобина* эритроцитов, а остальной продуцируется другими гемовыми белками, например цитохромом (**A** и **B**). При деградации гемоглобин расщепляется на компоненты — глобулин и железо (с. 96). Промежуточный *биливердин* и конечный продукт *билирубин* — желтый желчный пигмент — образуются из порфириновых остатков. 1 г гемоглобина дает 35 мг билирубина. Свободный неконъюгированный билирубин («непрямой» билирубин) слабо растворим в воде, но хорошо растворяется в липидной фракции и при этом токсичен. Поэтому, попадая в кровь, он образует *комплекс с альбумином* (2 моля билирубина : 1 моль альбумина), но не тогда, когда абсорбируется гепатоцитами (**A**). Билирубин конъюгирует (при катализе *глюкуронилтрансферазой*) с двумя молекулами *УДФ-глюкуроната* (синтезируемого из глюкозы, АТФ и УДФ) в клетках печени, образуя *глюкуронид билирубина* («прямой» билирубин).

Это вещество растворяется в воде, секретруется в желчные протоки по механизму первичного активного транспорта (сМОАТ, см. ранее).

Экскреция билирубина. С желчью выводится 200–250 мг билирубина в сутки. Примерно 90% общего количества *выводится с фекалиями*. В кишечнике бактерии расщепляют билирубин до бесцветного вещества, *стеркобилиногена (Б)*. Он частично окисляется до *стеркобилина* — вещества коричневого цвета, окрашивает испражнения. Примерно 10% всего диглюкуронида билирубина деконъюгируется кишечными бактериями и возвращается в печень в липофильной форме (частично как стеркобилиноген) посредством энтерогепатической циркуляции. Небольшое количество (примерно 1%) попадает в большой круг кровообращения и выводится почками как *уробилиноген = стеркобилиноген* (см. далее) (**Б**). Скорость почечной экскреции увеличивается при повреждениях печени.

Желтуха. Концентрация билирубина в плазме крови в норме не превышает 17 мкмоль/л (10 мг/л). Концентрации, более высокие, чем 30 мкмоль/л (18 мг/л), ведут к желтоватому окрашиванию глазных склер и кожи — симптомы *желтухи*. **Типы желтухи:**

1. **Прегепатическая желтуха.** При образовании избыточного количества билирубина, например из-за повышенного гемолиза, печень не может более справляться с нагрузкой иначе, чем повышая концентрацию билирубина в плазме крови. Следовательно, у таких пациентов в основном повышен *неконъюгированный (непрямой) билирубин*.

2. **Гепатическая желтуха.** Основными причинами являются: (а) повреждение клеток печени токсинами (*бледной поганки*) или инфекцией (*вирусная желтуха*), что приводит к нарушениям транспорта билирубина или его конъюгации; (б) дефицит или отсутствие системы глюкуронилтрансферазы у новорожденных; (в) ингибирование глюкуронилтрансферазы, например, стероидами; (г) нарушенная секреция билирубина в желчные протоки из-за врожденного дефекта (синдром Дубина–Джонсона) или по другим причинам (лекарства, стероидные гормоны).

3. **Постгепатическая желтуха.** Нарушение тока желчи происходит из-за непроходимости (например, камень или опухоль) в желчном протоке, что обычно сопровождается повышенной концентрацией в сыворотке *неконъюгированного (прямого) билирубина* и щелочной фосфатазы — оба этих вещества являются нормальными компонентами желчи.

Типы желтухи 2а, 2г и 3 сопровождаются повышенной концентрацией конъюгированного билирубина в моче — моча коричневатого цвета. При желтухе типа 3 испражнения становятся серыми из-за недостатка билирубина в кишечнике и результирующего отсутствия стеркобилина.

Билирубинемия, типы желтухи, экскреция метаболитов антибиотиков и стероидов

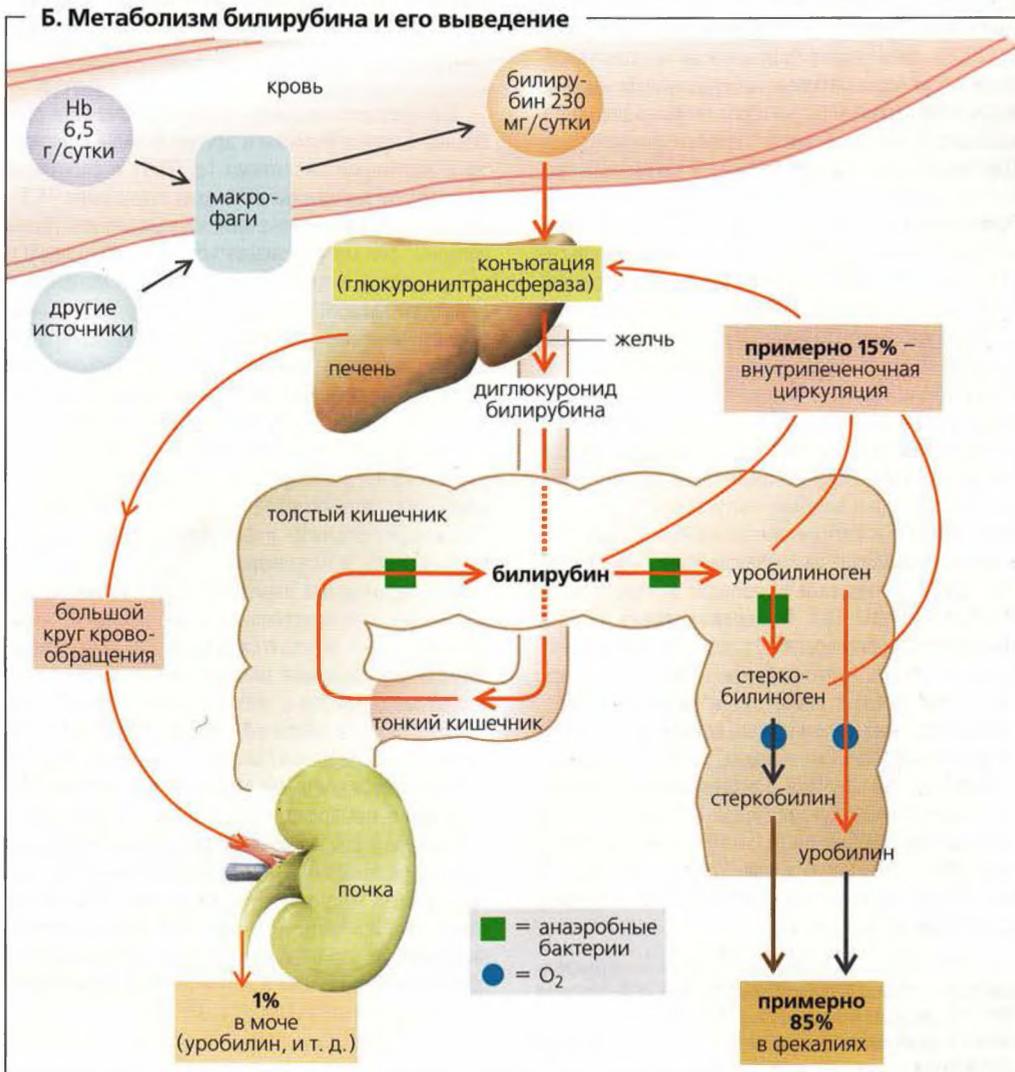
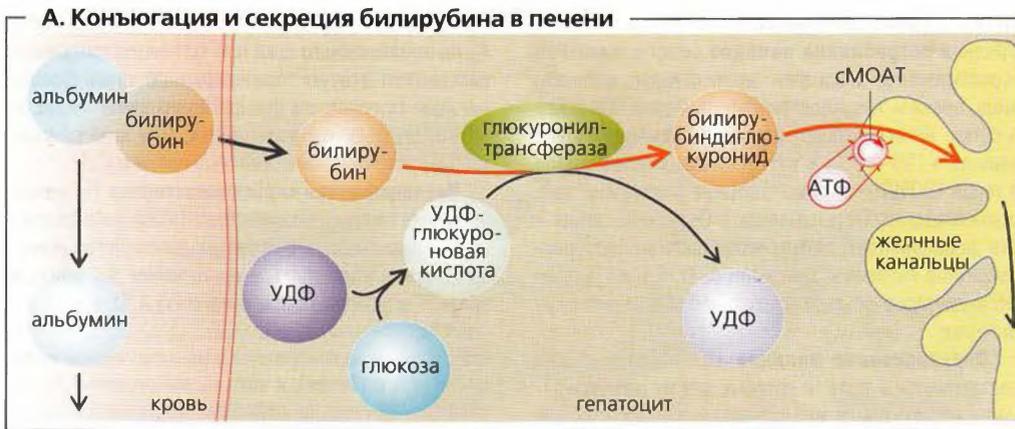


Рисунок 10.13. Выделительная функция печени. Билирубин

Переваривание липидов

Среднее **потребление липидов** (масло животное и растительное, маргарин, молоко, мясо, сосиски, яйца, орехи и т. д.) составляет примерно 60–100 г в сутки, но существуют большие индивидуальные вариации (10–250 г в сутки). Большинство жиров в пище (90%) – это нейтральные жиры, или *триацилглицериды* (триглицериды). Остальные жиры – это фосфолипиды, эфиры холестерина и жирорастворимые витамины (витамины А, D, Е и К). Более 95% липидов обычно всасываются в тонком кишечнике.

Переваривание липидов (А). Липиды плохо растворяются в воде, и поэтому для их переваривания в водной среде желудочно-кишечного тракта и для последующего всасывания и транспорта в плазму крови требуются специальные механизмы (с. 262). Хотя недеградированные триацилглицериды могут всасываться в небольших количествах, жиры **пищи** должны быть гидролизваны ферментами перед тем, как они смогут эффективно всосаться. Для оптимальной ферментативной активности требуется предварительная механическая *эмульгация* жиров (в основном в дистальной части желудка; с. 248), поскольку *липидные капли* в эмульсии (1–2 мкм; **Б1**) имеют гораздо большую (относительно к массе жиров) поверхность для работы липаз.

Липазы – ферменты, растворяющие жиры, вырабатываются железами языка, дна желудка (главные клетки и слизистые клетки шейки) и *поджелудочной железы (А* и с. 254). Примерно 10–30% пищевых жиров гидролизуются в желудке, а остальные 70–90% расщепляется в двенадцатиперстной кишке и верхней части тощей кишки. Липазы из языка и желудка имеют кислый оптимум pH, а липазы поджелудочной железы – pH 7–8. Липазы становятся активными в области контакта жира (масла) с водой (**Б**). **Панкреатическая липаза** (триацилглицеролгидролаза) проявляет липолитическую активность (максимальная скорость липолиза 140 г жира/мин) в присутствии **колипаз** и Ca^{2+} . *Проколипазы* из сока поджелудочной железы, будучи активированы трипсином, образуют липазы. В большинстве случаев панкреатические липазы расщепляют *триацилглицериды (ТГ)* по первой и третьей сложноэфирной связи (с. 235**Б**). Этот процесс требует присутствия воды и приводит к образованию *свободных жирных кислот (СЖК)* и *2-моноацилглицерида*.

При этом вокруг фермента формируется **вязко-однородная фаза** с водной и гидрофобной зонами (**Б2**). *Избыток Ca^{2+}* или *дефицит моноацилглицерида* приводит к превращению жирных кислот в *кальциевые мыла*, которые потом выводятся.

Фосфолипаза A_2 (образуется из профосфолипазы A_2 панкреатического сока при активации трипсином) расщепляет вторую сложноэфирную связь фосфолипидов (в основном фосфатидилхолина = лектина), содержащихся в мицеллах. Для этой реакции требуется присутствие *желчных солей* и Ca^{2+} .

Неспецифичная карбоксилэстераза (= неспецифичная липаза = гидролаза эфиров холестерина) из панкреатического секрета воздействует на эфиры холестерина в мицеллах, а также на все три эфирные связи ТГ и эфирные связи витаминов А, D, Е.

Эта липаза также присутствует в женском грудном **молоке** (но не в коровьем), и поэтому вскормленные грудью младенцы получают пищеварительные ферменты, требующиеся для расщепления молочного жира вместе с молоком матери. Поскольку ферменты чувствительны к теплу, пастеризация грудного молока значительно уменьшает способность младенцев переваривать молочные жиры.

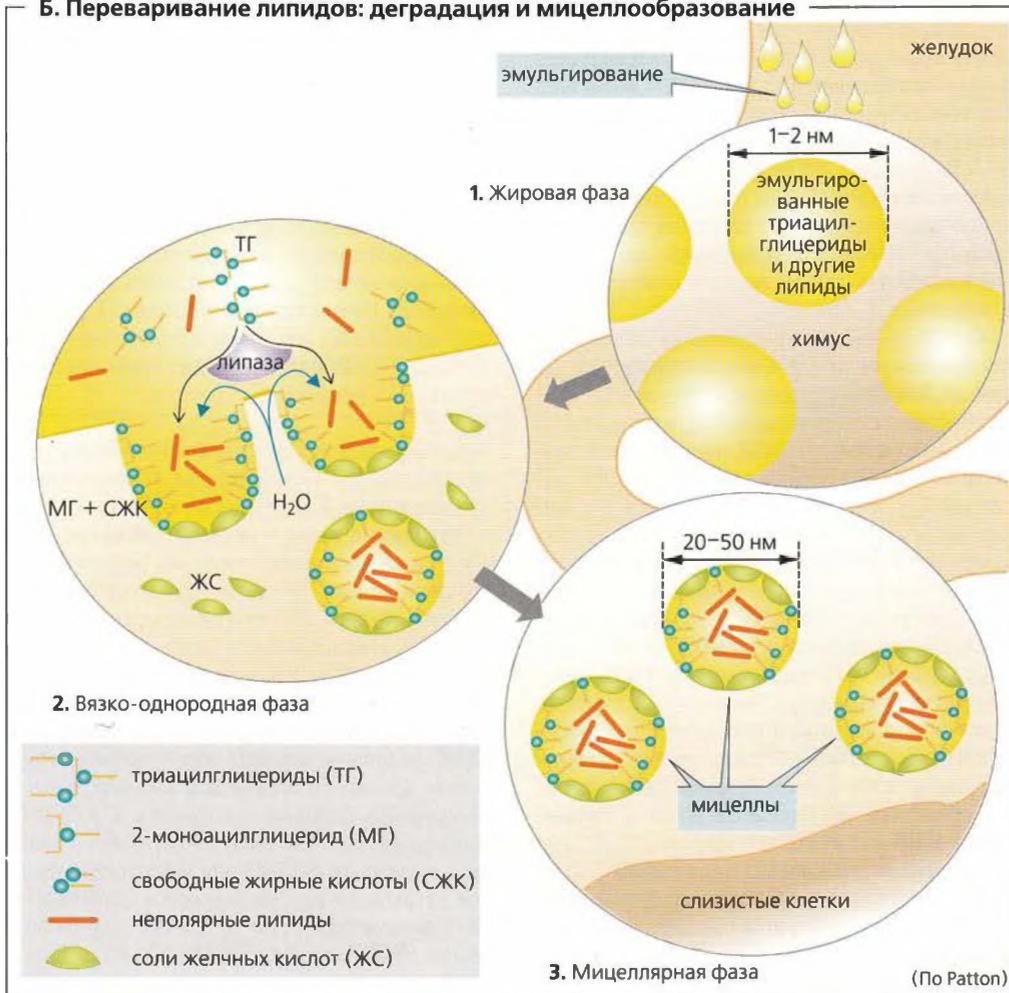
2-Моноацилглицериды, длинноцепочечные свободные жирные кислоты и другие липиды агрегируют с желчными кислотами (с. 254) и спонтанно формируют **мицеллы** в тонком кишечнике (**Б3**). (Поскольку короткоцепочечные жирные кислоты более полярны, они могут всасываться непосредственно и не нуждаются в желчных кислотах или мицеллах.) Диаметр мицелл составляет всего 20–50 нм, отношение поверхность/объем у них примерно в 50 раз больше, чем у липидных капель в эмульсии. Они облегчают плотный контакт между продуктами расщепления жиров и стенкой тонкого кишечника и, следовательно, важны для всасывания липидов. Полярный конец участвующих в процессе веществ (в основном конъюгированных желчных кислот, 2-моноацилглицерида и фосфолипидов) обращен в водную среду, а неполярная – внутрь мицелл. Полностью неполярные липиды (например, эфиры холестерина, жирорастворимые витамины и липофильные яды) находятся внутри мицелл. Таким образом, неполярные липиды во время всех этих процессов остаются в липофильном окружении до тех пор, пока не достигают липофильной щеточной каймы (микроворсинок) мембран эпителия. Там они абсорбируются клетками слизистой путем либо растворения в мембране, либо пассивного транспорта (например, в случае свободных жирных кислот при помощи переносчиков). Хотя всасывание жиров завершается к тому моменту, когда химус достигает конца тощей кишки, желчные кислоты, высвобождающиеся из мицелл, абсорбируются только в конце подвздошной кишки и затем рециркулируют (внутрипеченочная циркуляция; с. 257**Б**).

Панкреатит, холестаз, закупорка желчного протока, недостаточность витаминов D и К, страторея

А. Переваривание жиров: общие сведения



Б. Переваривание липидов: деградация и мицеллообразование



Распределение и хранение липидов

Липиды в крови транспортируются в виде **липопротеинов**, **ЛП (А)**, представляющих собой агрегаты молекул (микроземлюсии) с центральной частью из сильногидрофобных липидов, таких как **триацилглицерид (ТГ)** и **сложные эфиры холестерина (СНО-эфиры)**, окруженных слоем амфипатических липидов (фосфолипиды, холестерин). Липопротеины содержат также некоторые типы белков, называемых аполипопротеинами. Липопротеины различны по размеру молекул, плотности, липидному составу, а также участкам синтеза и составу аполипопротеинов. **Аполипопротеины (Аро)** функционируют в качестве **структурных элементов** липопротеинов (например, АроАII и АроВ48), **лигандов рецепторов** липопротеинов (АроВ100, АроЕ и т. д.) на мембране клеток-мишеней липопротеинов и **активаторов ферментов** (например, АроАI и АроСII).

Хиломикроны транспортируют липиды (в основном **триацилглицериды, ТГ**) из кишечника на периферию (при помощи кишечной лимфы и большого круга кровообращения; **Г**), где их АроСII активируют эндотелиальную липазу липопротеинов (**ЛЛП**), которая **отщепляет свободные жирные кислоты (СЖК)** от ТГ. В основном СЖК абсорбируется миоцитами и жировыми клетками (**Г**). При помощи АроЕ **хиломикронные остатки** доставляют остальные триацилглицериды, холестерин и сложные эфиры холестерина в гепатоциты при помощи рецептор-опосредованного эндоцитоза (**Б, Г**).

Холестерин и ТГ, импортируемые из кишечника, а также синтезированные в печени, экспортируются как фракция **ЛПОНП** (липопротеины очень низкой плотности) из печени на периферию, где они при помощи АроСII также активируют **ЛЛСП**, приводя к **высвобождению СЖК (Г)**. Это приводит к потерям АроСII и экспозиции АроЕ. Остатки ЛПОНП или **ЛЛСП** (липиды средней, или промежуточной плотности) остаются. Примерно 50% ЛЛСП возвращается в печень (в основном в связанном виде — с АроЕ на рецепторах ЛПНП; см. далее), где ЛЛСП репроцессируются и экспортируются из печени в виде ЛПОНП (**Б**).

Другие 50% ЛЛСП превращаются в **ЛЛНП** (липопротеины низкой плотности) после контакта с липазой печени (что приводит к потерям АроЕ и экспозиции АроВ100). Две трети ЛЛНП доставляют холестерин и эфиры холестерина в печень, а другая треть — во внепеченочные ткани (**Б**). Связывание АроВ100 с **рецепторами ЛЛНП** необходимо для обоих процессов.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обменивают некоторые апопротеины на хиломикроны и ЛПОНП и абсорбируют излишний холестерин из внепеченочных клеток и крови (**Б**). Вместе с АроА1 они активируют плазматические лецитин-

холестеролацилтрансферазы (**ЛХАТ**), которые ответственны за частичную этерификацию холестерина. ЛПВП также доставляют холестерин и его эфиры в печень и железы, продуцирующие стероидные гормоны и имеющие **рецепторы ЛПВП** (яичники, семенники, кора надпочечников).

Триацилглицериды (ТГ)

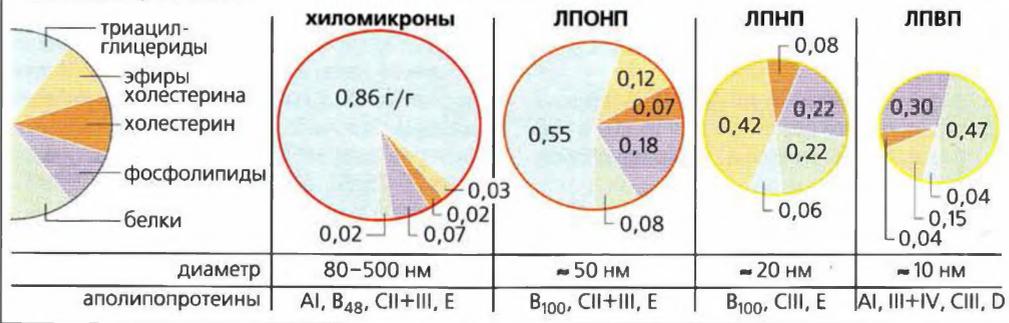
Триацилглицериды, поступающие с пищей, расщепляются на **свободные жирные кислоты (СЖК)** и **2-моноацилглицерид (МГ)** в желудочно-кишечном тракте (**В, с. 260**). Поскольку короткоцепочечные свободные жирные кислоты растворимы в воде, они могут быть абсорбированы и транспортированы в печень по воротной вене. Длинноцепочечные жирные кислоты и 2-моноацилглицерин нерастворимы в воде. Они в клетках слизистой оболочки вновь превращаются в ТГ (**В**). (СЖК, необходимые для синтеза ТГ, переносятся СЖК-связывающими белками от клеточной мембраны к участкам синтеза, т. е. к гладкому эндоплазматическому ретикулуму.) Поскольку ТГ нерастворимы в воде, вслед за этим они включаются в **хиломикроны**, которые, в свою очередь, экзоцитируются во внеклеточную жидкость, затем проходят в кишечную лимфу (снова проходя через печень), откуда, в итоге, попадают в большой круг кровообращения (**В, Г**). (Плазма крови становится мутной примерно через 20–30 мин после принятия жирной пищи из-за присутствия в ней хиломикронов.) Печень также синтезирует ТГ, забирая необходимые СЖК из плазмы или синтезируя их из глюкозы. ТГ с **ЛПОНП** (см. ранее) после этого секретируются в плазму (**Г**).

Поскольку экспортная емкость этого механизма ограничена, избыток СЖК или глюкозы (**Г**) может привести к аккумуляции ТГ в печени (**жирная печень**). ■

Свободные жирные кислоты (СЖК) представляют собой высокоэнергетические субстраты, используемые для энергетического метаболизма (с. 236). Жирные кислоты, циркулирующие в крови, существуют в основном в форме ТГ (в составе липопротеинов), а СЖК плазмы образуют **комплексы с альбумином**. Жирные кислоты удаляются из ТГ хиломикронов и ЛПОНП липазой липопротеинов (**ЛЛП**) на стороне просвета эндотелия капилляров многих органов (в основном в жировой ткани и мышцах) (**Г**). АроСII на поверхности ТГ и ЛПОНП активируют ЛЛП. **Инсулин**, секретируемый после еды, **индуцирует ЛЛП (Г)**, что способствует быстрой деградации реабсорбированных пищевых ТГ. ЛЛП также активируются **гепарином** (из эндотелиальной ткани, из тучных клеток и т. д.), что позволяет удалить хиломикроны из мутной плазмы;

Гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, ксантома, атеросклероз

А. Липопротеины



Б. Метаболический путь холестерина

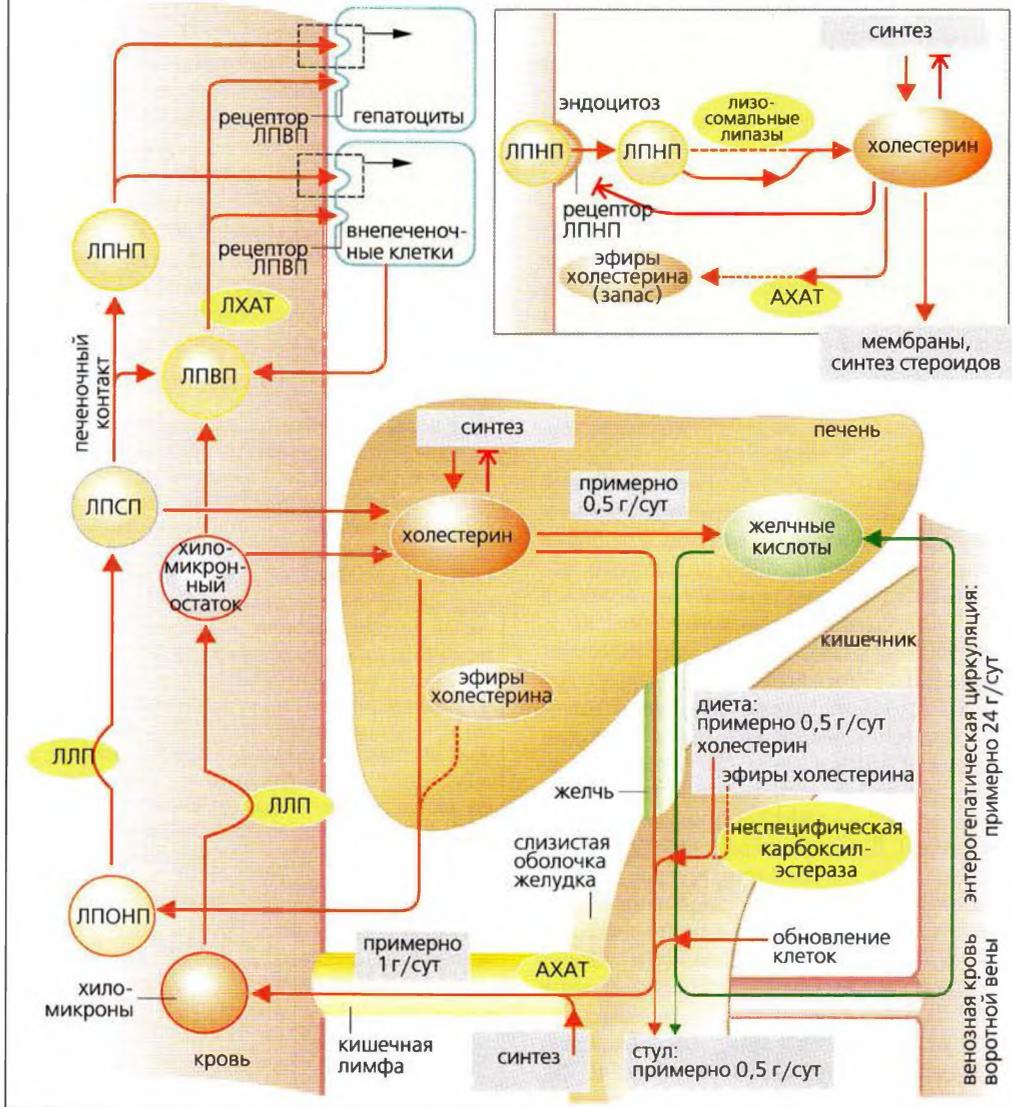


Рисунок 10.15. Распределение и хранение липидов I

и поэтому он также называется *фактором просветления* плазмы. СЖК в составе комплексов с альбумином в плазме в основном транспортируются в **мишени** (Г).

- В *сердечную мышцу, скелетную мышцу, почки и другие органы*, где они окисляются до CO_2 и H_2O в митохондриях (β -окисление) и используются как **источник энергии**.
- В *жировые клетки* (Г), которые либо **хранят** СЖК, либо используют их для синтеза ТГ. При возрастании энергетических потребностей либо снижении поставки СЖК в жировых клетках они отщепляются из триацилглицеридов (липолиз) и транспортируются в те участки, где необходимы (Г). *Липолиз стимулируется* адреналином, глюкагоном и кортизолом и *ингибируется* инсулином (с. 290 и сл.).
- В *печень*, где СЖК окисляются или используются для синтеза ТГ.

Холестерин (СНО)

Сложные эфиры холестерина (СНО-эфиры), как и триацилглицериды (ТГ), представляют собой неполярные молекулы. В водной среде организма они могут транспортироваться лишь в составе липопротеинов (или связанных с белками) и могут быть использованы в обмене веществ только после превращения в холестерин, который более полярен (Б). СНО-эфиры служат запасными веществами и в некоторых случаях как транспортная форма СНО. СНО-эфиры присутствуют во всех липопротеинах, но наиболее распространены в ЛПНП (42%) (А).

Холестерин — важный компонент клеточной мембраны (с. 20). Более того, он предшественник *желчных солей* (Б и с. 256), *витамина D* (с. 300) и *стероидных гормонов* (с. 302 и сл.). В сутки примерно 0,6 г холестерина теряется с фекалиями (в виде *копростерина*) и выводится через кожу. Количество желчных кислот, теряемых за сутки, составляет около 0,5 г. Эти потери (без учета потребления холестерина с пищей) должны компенсироваться путем постоянного ресинтеза холестерина в желудочно-кишечном тракте и печени (Б). Холестерин, поступающий с пищей, частично усваивается сам по себе, а частично — в этерифицированной форме (Б, справа внизу). До того как он реабсорбируется, эфиры холестерина расщепляются *неспецифической панкреатической карбоксилэстеразой* до холестерина, который всасывается в верхней части тонкого кишечника (Б, внизу). *Клетки слизистой желудка* содержат ацил-КоА-холестеринацилтрансферазу (**АХАТ**) — фермент, реэтерифицирующий всасываемый холестерин, так что и холестерин, и его эфиры могут быть интегрированы в хиломикроны (А). Холестерин и его эфиры СНО в *остатках хиломикро-*

нов (см. ранее) транспортируются в печень, где лизосомальные кислые липазы снова расщепляют эфиры до холестерина. Этот холестерин, а также холестерин из других источников (ЛПНП, ЛПВП) покидают печень (Б) различными способами: 1) путем экскреции в желчь (с. 256); 2) путем превращения в желчные соли, которые также потом поступают в желчь (с. 257Б); 3) путем включения в ЛПОНП — липопротеины печени, экспортирующие липиды в другие ткани. Под действием ЛЛП (см. далее) ЛПОНП преобразуются в ЛПСП и позже в ЛПНП (Б, слева). ЛПНП транспортируют холестерин и его эфиры в клетки с **рецепторами ЛПНП** (печеночные и внепеченочные клетки; Б,верху). Плотность рецепторов на поверхности клеток колеблется в соответствии с потребностями в холестерине. Как и печеночные клетки (см. выше), внепеченочные клетки поглощают ЛПНП посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, и лизосомальные кислые липазы переводят эфиры холестерина в холестерин (Б, справа сверху). Затем клетки могут встраивать холестерин в клеточные мембраны или использовать его для синтеза стероидов. *Избыток холестерина* вызывает (а) ингибирование синтеза холестерина в клетках (3-НМГ-СоА-редуктаза) и (б) активацию АХАТ — фермента, этерифицирующего и запасующего холестерин в форме его эфиров (см. ранее).

■ **Гиперлиппротеинемия.** Избыток липидов в крови может отражать увеличение уровня триацилглицеридов и/или холестерина (> 2,0–2,2 г/л сыворотки, этот показатель обнаруживается у примерно каждого пятого жителя западных стран). В наиболее серьезной форме *семейная гиперлиппротеинемия* (генетический дефект) вызывает увеличенную концентрацию холестерина в крови с самого рождения, что может привести к инфаркту миокарда в юношеском возрасте. Болезнь вызывается генетическим дефектом высокоаффинных рецепторов ЛПНП. Уровень холестерина в сыворотке повышается, поскольку клетки поглощают небольшие количества богатых холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Внепеченочные ткани синтезируют большие количества холестерина, поскольку 3-НМГ-СоА-редуктаза не может ингибировать синтез холестерина по причине пониженного всасывания ЛПНП. В результате все больше ЛПНП связывается с низкоаффинными *рецепторами*, опосредующими всасывание и запасание холестерина в макрофагах, кожных покровах и кровеносных сосудах. Таким образом, гиперхолестеринемия увеличивает риск атеросклероза и коронарной болезни сердца. ■

Гиперлиппротеинемия, гипертриглицеридемия, ксантома, атеросклероз

В. Абсорбция жиров

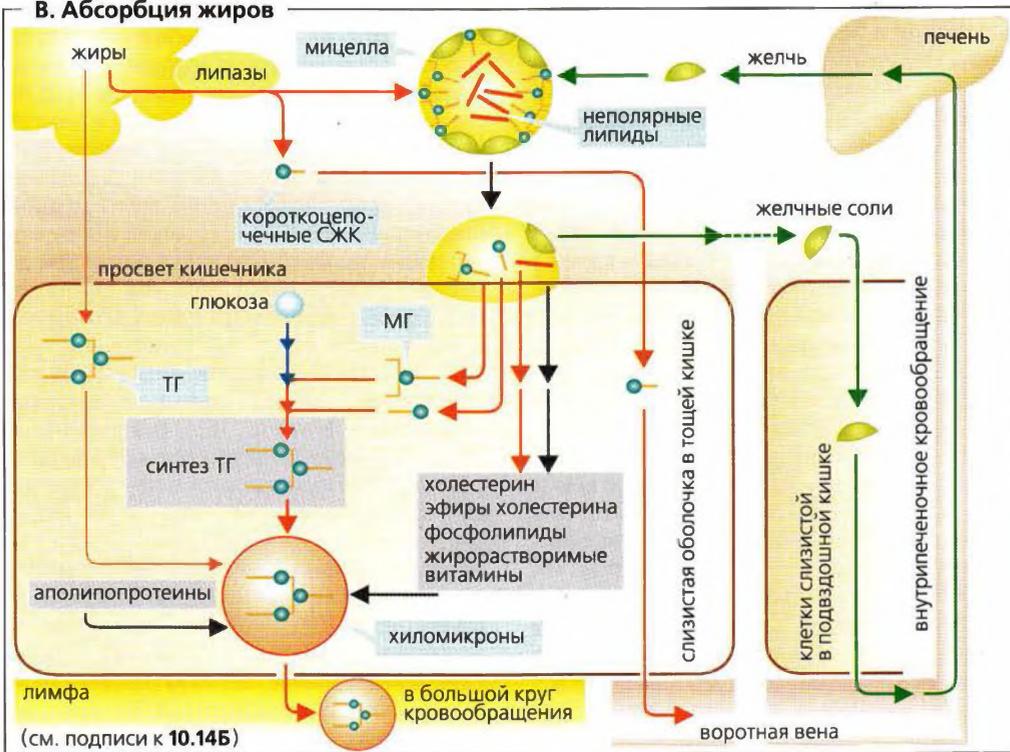
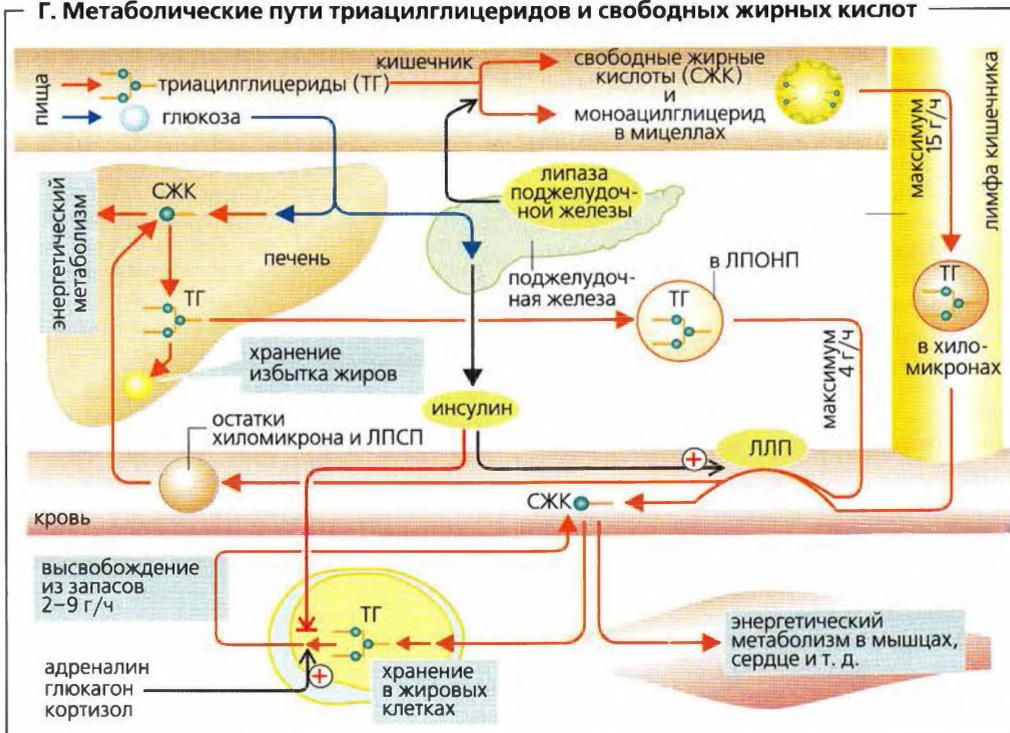


Рисунок 10.16. Распределение и хранение липидов II

Г. Метаболические пути триацилглицеридов и свободных жирных кислот



Переваривание и всасывание углеводов и белков

Углеводы обеспечивают от половины до двух третей всех энергетических резервов организма (с. 234). По крайней мере, половина углеводов пищи состоит из полисахаридов крахмала (амилоза и амилопектин), другие важные углеводы – тростниковый сахар (сахароза) и молочный сахар (лактоза). **Переваривание углеводов** начинается во рту (**A1** и с. 244). **α -Амилаза** слюны (**птиалин**) в средах с нейтральным pH расщепляет крахмал на олигосахариды (**мальтозу, мальтотриозу, α -концевой декстрин**). Этот пищеварительный процесс продолжается в проксимальной части желудка, но прерывается в дистальной части желудка, когда пища смешивается с кислыми пищеварительными соками. Панкреатическая α -амилаза, имеющая оптимум при pH 8, смешивается с химусом в двенадцатиперстной кишке. Таким образом, переваривание полисахаридов продолжается до финальной стадии образования олигосахаридов (как уже упомянуто выше). Углеводы могут **всасываться** только как олигосахариды. Следовательно, ферменты **мальтаза** и **изомальтаза** в микроворсинках мембраны энтероцитов просвета кишечника расщепляют **мальтозу, мальтотриозу** и **α -концевой декстрин** до конечного продукта – **глюкозы**. Как и в почечных канальцах (с. 166), глюкоза сначала активно транспортируется переносчиком SGLT1 (Na^+ -симпортером) в клетки слизистой оболочки желудка (**A2**, с. 35Б1), а потом пассивно диффундирует при помощи GLUT2, глюкозного унипортера (облегченная диффузия, с. 28), попадая в воротную циркуляцию. Гидролиз **сахарозы, лактозы** и **трегалозы** катализируется другими ферментами микроворсинок – **лактазой, сахаразой** и **трегалазой**. Кроме глюкозы эти реакции высвобождают **галактозу** (из лактозы), которая абсорбируется теми же переносчиками, что и глюкоза; и **фруктозу**, которая пересекает мембрану энтероцитов при помощи пассивного унипортера: GLUT5 в мембране просвета и GLUT2 в базолатеральной мембране (**A2**).

Дефицит лактазы. Лактоза не может быть расщеплена и абсорбирована, если в организме нет достаточного количества лактазы. Дефицит лактазы ведет к диарее, поскольку 1) вода осмотически удерживается в просвете кишечника и 2) кишечные бактерии превращают лактозу в токсичные вещества.

Переваривание белков начинается в желудке (**B1**). HCl в желудке денатурирует белки и превращает три **пепсиногена** в восемь различных **пепсинов**. При pH 2–5 эти **эндопептидазы** расщепляют белки в тех участках, где в пептидную цепь включены тирозин и фе-

нилаланин. Пепсины инактивируются в тонком кишечнике (pH 7–8). Панкреатический сок также содержит проферменты других пептидаз, которые активируются в двенадцатиперстной кишке (с. 254). Эндопептидазы **трипсин, химотрипсин** и **эластаза** гидролизуют белковые молекулы до коротких пептидов. **Карбоксипептидазы А и В** (из поджелудочной железы) наряду с **дипептидазой** и **аминопептидазой** (ферментами микроворсинок) расщепляют пептидную связь в белках, превращая их в **трипептиды, дипептиды** и (в основном) **аминокислоты**. Эти продукты расщепления всасываются в двенадцатиперстной и тощей кишке.

Аминокислоты транспортируются набором различных переносчиков (**B2**), сходных с теми, которые обнаружены в почках (с. 166). Нейтральные (не несущие суммарного заряда) и анионные («кислые») L-аминокислоты транспортируются Na^+ -симпортерами (**вторичный активный транспорт**; с. 34) из просвета кишечника в клетки слизистой, из которых они пассивно диффундируют вместе с переносчиками в кровь. Катионные («основные») L-аминокислоты, такие как L-аргинин⁺, L-лизин⁺ и L-орнитин⁺, частично поглощаются энтероцитами при помощи Na^+ -независимых механизмов, поскольку движущей силой их транспорта является мембранный потенциал. **Анионные аминокислоты**, такие как L-глутамат⁻ и L-аспарат⁻, которые по большей части расщепляются в клетках слизистой, также имеют свои собственные (Na^+ - и K^+ -независимые) системы переносчиков. **Нейтральные аминокислоты** используют несколько различных транспортеров.

Дисфункция всасывания аминокислот может быть врожденной и затрагивать разные группы аминокислот. Эти расстройства часто связаны с дефектами почечных канальцев (почечная аминоацидурия, например цистинурия).

Дипептиды и трипептиды могут абсорбироваться как интактные молекулы при помощи симпорт-переносчиков (PerT1). Переносчик работает благодаря градиенту H^+ (**B2**), что, в свою очередь, генерируется секрецией H^+ (третичный активный H^+ -пептидный симпорт, с. 35Б5). Аминокислоты обычно гораздо быстрее абсорбируются в виде дипептидов и трипептидов, чем в виде свободных аминокислот. Входя в клетку, они гидролизуются до свободных аминокислот.

Нарушение пищеварения, мальабсорбция (синдром недостаточности всасывания), непереносимость лактозы, цистинурия, диарея, метеоризм

А. Расщепление углеводов и абсорбция моносахаридов

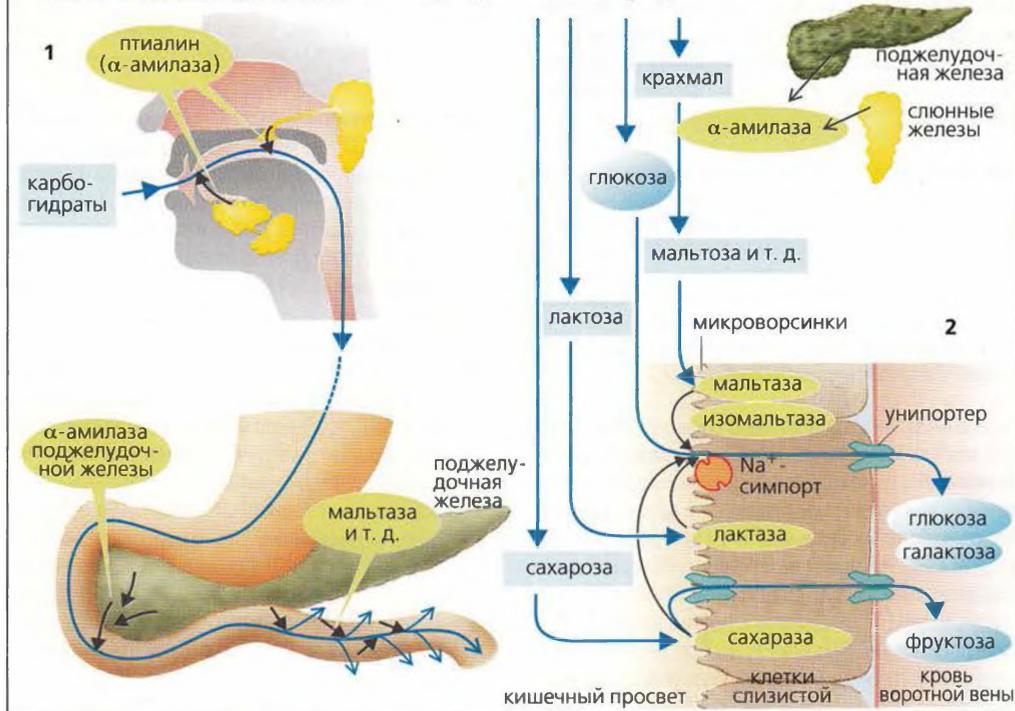
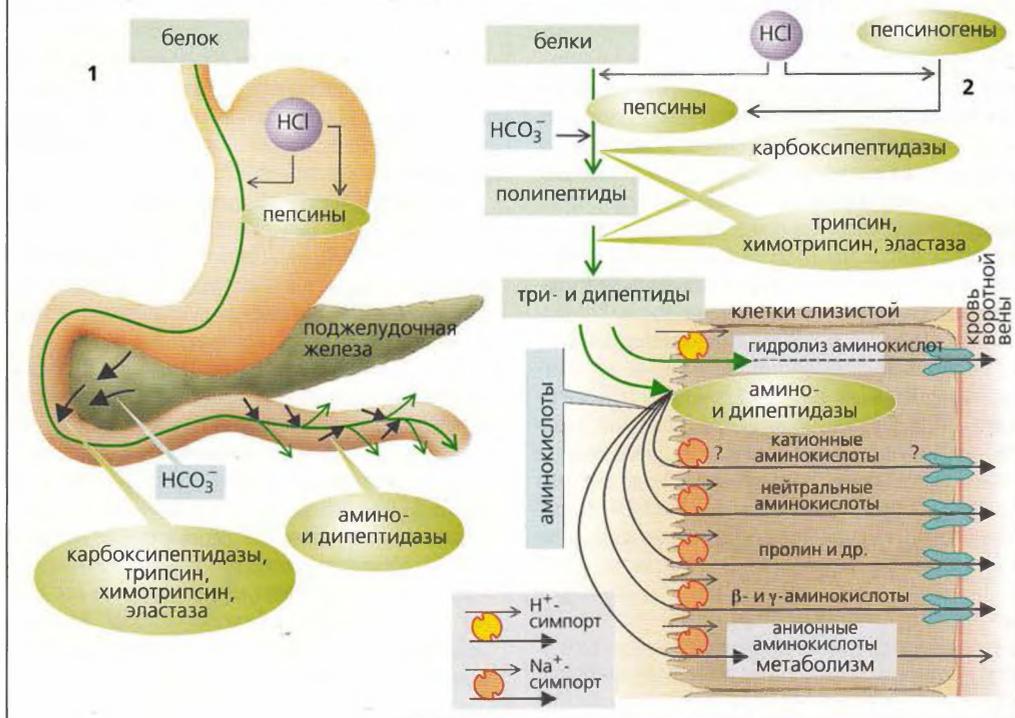


Рисунок 10.17. Переваривание и всасывание углеводов и белков

Б. Расщепление белков и абсорбция аминокислот и олигопептидов



Всасывание витаминов

Высшие животные не могут синтезировать **кобаламин (витамин В₁₂)**, они должны получать *эту кофермент* из пищи. Животные продукты (печень, почки, рыба, яйца, молоко) являются его основными источниками.

Биохимия кобаламина. Водный, или ОН-кобаламин, является предшественником двух активных форм, метил- и аденозилкобаламина. *Метилкобаламин* необходим для образования метионина из гомоцистеина; кобаламин переносит метильную группу, необходимую для этого типа N⁵-метилтетрагидрофолата (см. далее), на гомоцистеин. Некоторые ферменты, например метилмалонил-СоА-мутаза, нуждаются в *аденозилкобаламине* для разрыва и образования углерод-углеродных связей.

Кобаламины — это сравнительно большие гидрофильные молекулы, которые требуются **транспортным белкам (А)**. Во время прохождения через желудочно-кишечный тракт, плазму крови и другие компартменты кобаламин связывается с (1) *внутренним фактором (IF)*, который секретируется обкладочными клетками желудка; (2) *транскобаламином II (ТС II)* в плазме крови; (3) *Р-белками* в плазме крови (**ТС I**) и гранулоцитах (**ТС III**), слюне, желчи, молоке и т. д. **Кислота желудка высвобождает кобаламин из белков пищи.** В большинстве случаев кобаламин связывается с Р-белками в слюне или (при высоком рН) с IF (**А1**). Р-белки перевариваются в двенадцатиперстной кишке под действием трипсина, что приводит к высвобождению кобаламина, который затем соединяется с (*устойчивым к трипсину*) **внутренним фактором (IF)**. В *концевой части подвздошной кишки* слизистая оболочка имеет высокоспецифичные рецепторы для комплекса кобаламин-IF. ТС II связывается с этими рецепторами и абсорбируется путем *рецептор-опосредованного эндоцитоза*, при условии, что рН > 5,6, и при доступности ионов Ca²⁺ (**А2**). Плотность рецепторов, а поэтому и скорость всасывания увеличиваются во время беременности. Кобаламин связывается с ТС I, II и III **в плазме крови (А3)**. ТС II в основном распределяет кобаламин во все клетки, претерпевающие деление (рецепторы ТС II, эндоцитоз). ТС III (из гранулоцитов) транспортирует избыток кобаламина и нежелательные производные кобаламина **в печень** (рецепторы ТС III), где они либо хранятся, либо выводятся в составе желчи. Время полужизни ТС I, который служит кратковременным депо кобаламина в плазме крови около 10 суток.

■ Вегетарианская диета или нарушения всасывания кобаламина могут привести к серьезным **симптомам дефицита**, например пернициозной анемии (= дефицит В₁₂-фолата)

Авитаминоз, ахлоргидрия, гипохромная анемия, фуникулярный миелоз (комбинированный склероз), абдоминальная хирургия

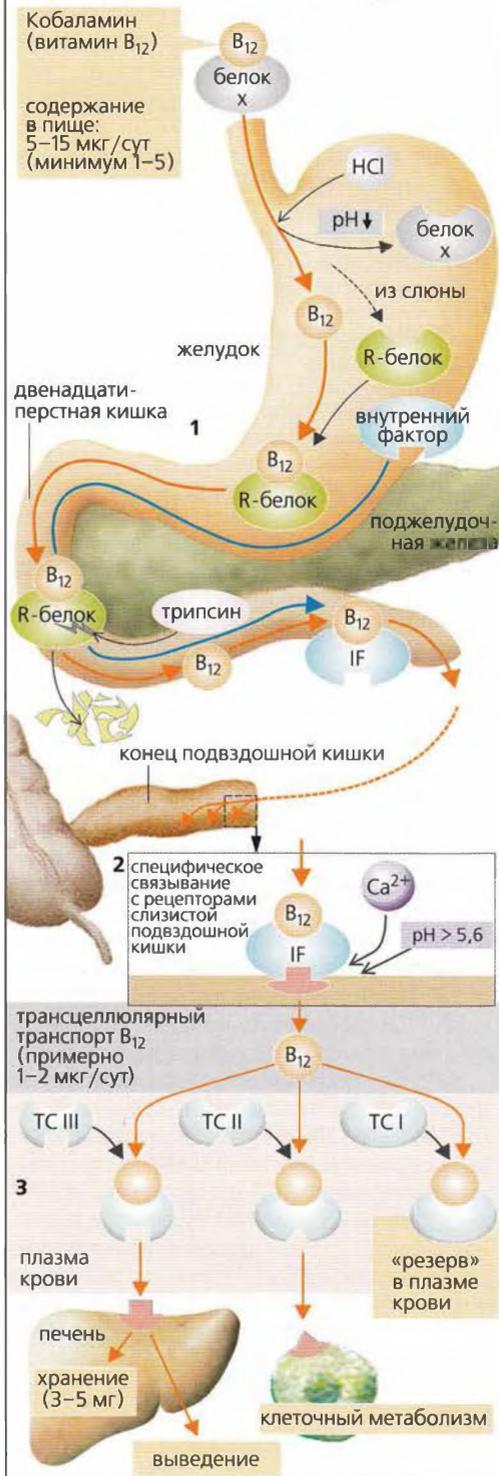
и повреждению спинного мозга (фуникулярный миелоз). Требуются годы для развития этих симптомов, поскольку организм имеет резерв, в 1000 раз превышающий ежедневные потребности (1 мкг) (с. 96).

Фолиевая кислота/фолат (= птероилглутаминовая кислота). N⁵, N¹⁰-метилентетрагидрофолат, метаболически активная форма фолиевой кислоты (ежедневная потребность составляет 0,1–0,2 мг), требуется для синтеза ДНК (образование дезоксиримидилата из дезоксиуридилата). Фолиевая кислота **из пищи** обычно содержит до семи глутаминовых остатков (γ-связанная пептидная цепь: Pte-Glu₇) вместо птероилглутаминовой кислоты (Pte-Glu₁). Поскольку только Pte-Glu₁ может абсорбироваться из просвета проксимальной части двенадцатиперстной кишки (**Б**), полиглутаминовая цепь фолиевой кислоты должна быть укорочена перед всасыванием. Это осуществляется ферментом *птероилглутаматгидролазой*, локализованной в мембране просвета энтероцитов. **Абсорбция** Pte-Glu₁ (в обмен на ОН-) осуществляется специфическим активным транспортом. В клетках слизистой Pte-Glu₁ распадается с образованием N⁵-метилтетрагидрофолата (5-ме-Н₄-фолата) и других метаболитов. Если эти метаболиты уже присутствуют в проглоченной пище, то они всасываются из просвета кишечника при помощи упомянутого выше механизма. (Такой же механизм действия цитостатического лекарственного препарата *метотрексата* (подавляющего деление клеток).) *Метилкобаламин* требуется для превращения 5-ме-Н₄-фолата в тетрагидрофолат (см. ранее). Организм имеет в виде запасов около 7 мг фолиевой кислоты, что достаточно на несколько месяцев (ср. *дефицит фолиевой кислоты*, с. 96).

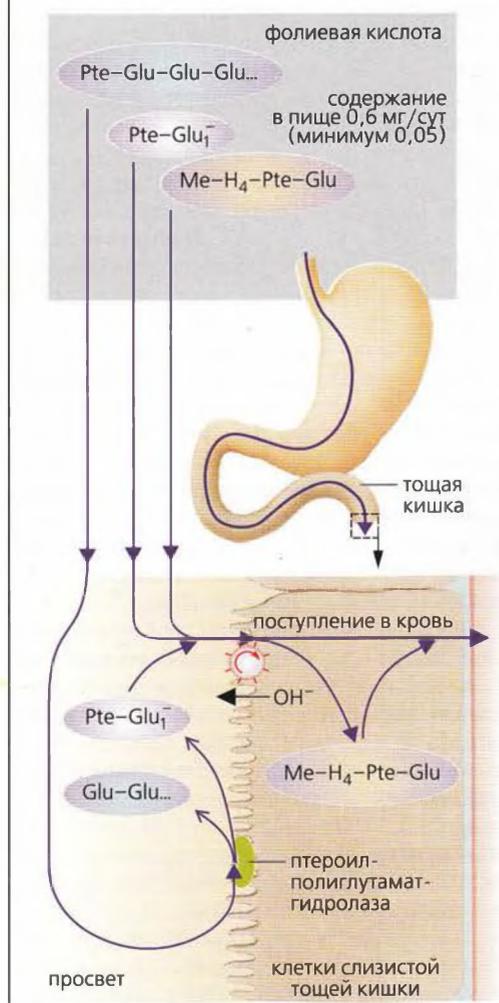
Другие водорастворимые витамины, а именно В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), С (аскорбиновая кислота) и Н (биотин, ниацин (= никотиновая кислота)), абсорбируются при помощи Na⁺-симпорт-переносчиков (**В**). Витамин С всасывается из подвздошной кишки, тогда как витамины В₁, В₂ и Н — из двенадцатиперстной. Витамины группы В₆ (пиридоксаль, пиридоксин, пиридоксамин), вероятнее всего, абсорбируются пассивно.

Жирорастворимые витамины А (ретинол), D₃ (холекальциферол), Е (токоферол), К₁ (филлохинон) и К₂ (менахинон) для всасывания должны быть включены в **мицеллы** (см. переваривание липидов, с. 260). Механизм всасывания еще неизвестен, хотя и установлено, что имеет место частичное насыщение и процесс является энергозависимым. Жирорастворимые витамины для транспорта в плазму крови включаются в хиломикроны и ЛПОНП (с. 262 и сл.).

А. Транспорт кобаламина (В₁₂)



Б. Абсорбция фолиевой кислоты



В. Вторичная активная абсорбция витаминов

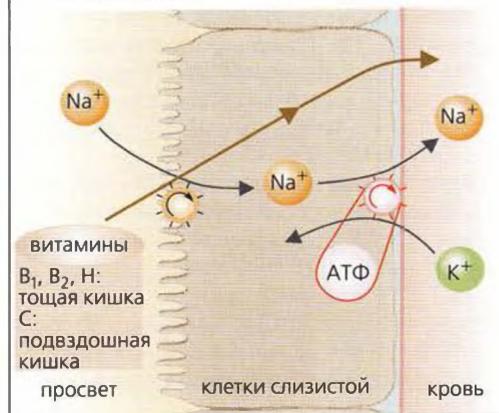


Рисунок 10.18. Всасывание витаминов

Всасывание воды и минеральных веществ

В среднем потребление воды (в виде напитков и пищи) составляет примерно 1,5 л в сутки. Дополнительно 7 л жидкости секретирует желудочно-кишечный тракт (слюна, желудочный сок, желчь, панкреатический сок и кишечные секреты), а с фекалиями выводится только 0,1 л. Следовательно, при пищеварении должно всасываться по крайней мере 8,4 л воды в сутки. **Всасывание воды** происходит в основном в двенадцатиперстной и подвздошной кишке и только очень небольшие количества в прямой кишке (**A**). Вода проходит через кишечный эпителий при помощи осмоса. Когда в кишечнике происходит всасывание растворенных веществ (Na^+ , Cl^- и т. д.), вода следует за ними (**B**). (Стул содержит лишь незначительные количества Na^+ , Cl^- и воды.) И напротив, секреция веществ в просвет или переваривание неабсорбируемых веществ ведет к притоку воды в просвет кишечника. Таким образом, слабовсасываемые вещества ведут себя как *слабительные* (например, сульфаты, сорбитол, полиэтиленгликоль).

Всасывание воды в основном стимулируется **абсорбцией Na^+ , Cl^- и органических веществ (**B**)**. Концентрация Na^+ и Cl^- в просвете постепенно понижается от двенадцатиперстной кишки к прямой. Если взять Na^+ , то его концентрация в двенадцатиперстной кишке составляет примерно 145 ммоль/л, в подвздошной — 125 ммоль/л и только 40 ммоль/л — в прямой (**B**). Na^+ абсорбируется по различным **механизмам**, но во всех перечисленных отделах кишечника (**B**, **Г**) в основном с помощью *Na^+ - K^+ -АТФазы базолатеральной мембраны* (с. 32).

- **Симпорт Na^+ и органических веществ** (см. с. 32 и сл. и 266): Na^+ пассивно входит в клетки двенадцатиперстной и тощей кишки при помощи симпорт-переносчиков, которые активно котранспортируют глюкозу, аминокислоты, фосфаты и другие вещества (вторичный активный транспорт, **Г1**). Поскольку это электрогенный транспортный механизм (с. 34), проведение Cl^- из просвета наружу осуществляет люмен-отрицательный трансэпителиальный потенциал (ЛОТП; с. 170) (**Г2**).
- **Параллельный транспорт Na^+ и Cl^-** . Ионы Na^+ в просвете подвздошной кишки обмениваются на ионы H^+ (**Г3**), тогда как ионы Cl^- обмениваются на ионы HCO_3^- (**Г4**). Ионы H^+ соединяются с ионами HCO_3^- с образованием H_2O и CO_2 , которые диффундируют из просвета кишечника. По такому электронейтральному транспортному механизму, обусловленному осмосом, абсорбируется большая часть Na^+ , Cl^- и H_2O .

- **Диффузия Na^+** . В основном Na^+ в прямой кишке абсорбируется через люменальные *Na^+ -каналы (**Г5)***. Этот транспорт Na^+ является электрогенным и альдостерон-зависимым (с. 190). Связанный с ним люмен-отрицательный трансэпителиальный потенциал (ЛОТП, см. ранее) либо ведет к секреции K^+ , либо проводит ионы Cl^- из просвета кишечника (**Г2**).

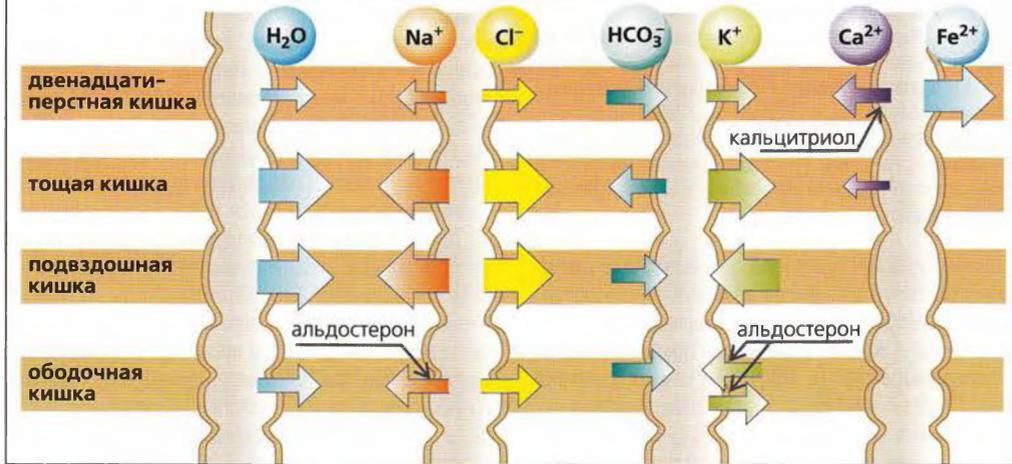
Механизм **секреции ионов Cl^-** в эпителиальных клетках (в основном в либеркуловых криптах, с. 253, **A16**) аналогичен таковому в ацинии слюнных желез (с. 244). Приток Cl^- в просвет кишечника и связанный с ним отток Na^+ и воды стимулируется при помощи цАМФ и регулируется нейронами и гормонами, такими как ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) и простагландины. Физиологическое значение этой формы секреции H_2O может состоять в разбавлении вязкого химуса или в обеспечении рециркуляции воды (крипты → просвет → ворсинки → крипты) для обеспечения абсорбции плохо растворимых веществ.

■ **Холерный токсин** ингибирует ГТФазу G_s -белков (с. 282), таким образом поддерживая максимальную концентрацию цАМФ и, следовательно, заметное увеличение секреции Cl^- . В ответ большие количества воды и Na^+ секретируются в просвет кишечника, и это может вести к сильной диарее (до 1 л в час). ■

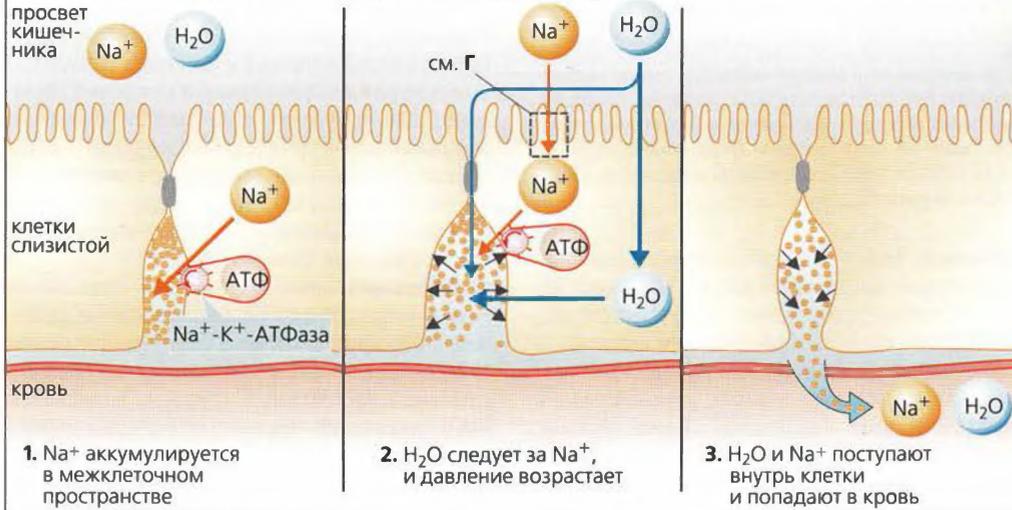
Дополнительно к HCO_3^- из панкреатического сока, HCO_3^- также секретируется в просвет тонкого и толстого кишечника (**A**). Ионы K^+ секретируются (альдостеронзависимый механизм) клетками крипт толстой кишки (концентрация K^+ в просвете составляет примерно 90 ммоль/л!) и реабсорбируются при помощи H^+ - K^+ насоса поверхности эпителия (сходно с механизмом в желудке) (с. 251). Соотношение секреция/абсорбция K^+ (альдостеронзависимые процессы) определяет количество выводимого K^+ (**A**, с. 188). *Диарея* приводит к потерям K^+ и HCO_3^- (гипокалиемия и метаболический ацидоз; с. 148).

Ca^{2+} . Со стулом выводится треть потребляемого с пищей Ca^{2+} . Ca^{2+} всасывается в верхней части тонкого кишечника (**A**) при помощи внутриклеточного *кальцийсвязывающего белка (**CaBP**)*. Кальцитриол увеличивает синтез CaBP, таким образом увеличивая абсорбцию Ca^{2+} (с. 300). Дефицит витамина D или веществ, которые образуют нерастворимые в воде комплексы с Ca^{2+} (фитин, оксалат, жирные кислоты), снижает всасывание Ca^{2+} . **Mg^{2+}** абсорбируется по похожим механизмам, а **железо (**Fe**)** — по другому (с. 96).

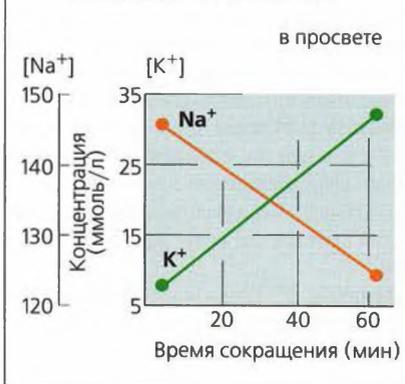
А. Всасывание воды и электролитов в кишечнике



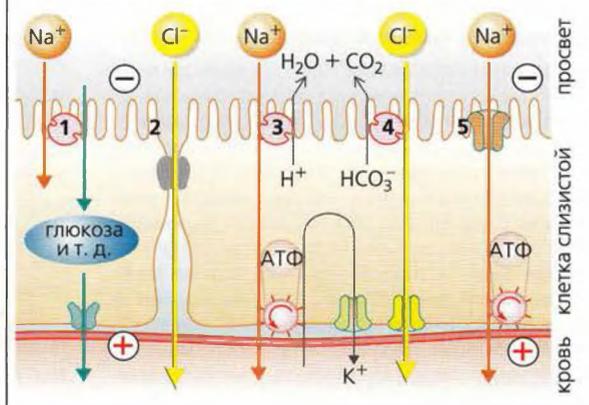
Б. Всасывание Na^+ и H_2O в кишечнике (модель)



В. Na^+ - и K^+ -обмен в подвздошной кишке



Г. Всасывание Na^+ и Cl^- в кишечнике



Толстый кишечник. Дефекация. Фекалии

Анатомия. Желудочно-кишечный тракт заканчивается *толстым кишечником* (*слепая кишка* и *толстая кишка*, примерно 1,3 м в длину) и *прямой кишкой*. Слизистая оболочка толстого кишечника имеет специфические ямки (*крипты*), большая часть которых выстлана *бокаловидными клетками*, образующими слизь. Некоторые поверхностные клетки имеют мембрану со щеточной каймой (*микроворсинками*) и реабсорбируют ионы и воду.

Толстый кишечник выполняет две **основные функции**: (1) служит в качестве *резервуара* содержимого кишечника (*слепая кишка*, нисходящая часть толстой кишки и *прямая кишка*); (2) там всасываются вода и электролиты (с. 270), тем самым примерно 500–1500 мл химуса, достигающего толстого кишечника, может сократиться до 100–200 мл. Толстый кишечник не жизненно важный орган; следовательно, большие участки толстого кишечника могут быть удалены, например при лечении рака.

Вода, попадающая в **прямую кишку** при *клизме*, реабсорбируется. Ректально доставляемые лекарства (*суппозитории*) также диффундируют через кишечную стенку в кровоток. Вещества, вводимые этим путем, обходят печень, а также избегают воздействия кислоты желудка и пищеварительных ферментов.

Моторика. Выделяют разнообразные локальные перемещающие движения толстого кишечника, например сильные сокращения (*гаустрация*) его сегментов, связанные с формированием карманов, а также антероградные или ретроградные *перистальтические волны* (водитель ритма, расположенный в поперечной ободочной кишке). Таким образом, содержимое ободочной (толстой) кишки может попасть в слепую кишку. *Движение каловых масс* происходит 2–3 раза в течение дня (**A**). Стимул возникает с поступлением новых порций пищи и вызывает желудочно-толстокишечный рефлекс и секрецию желудочно-кишечных гормонов.

Передвижение каловых масс можно наблюдать при помощи рентгеноскопии после введения бариевой взвеси. Как показано на диаграмме (**A1–B**). **A1**: бариевая взвесь вводится в 7 ч утра. **A2**: полдень: бариевая взвесь видна в последней петле подвздошной кишки и в слепой кишке. Прием пищи в обед стимулирует очищение подвздошной кишки. **A3**: через примерно 5 мин вершина бариевой взвеси сдавливается. **A4**: вскоре после этого бариевая взвесь продвигается в поперечную ободочную кишку. **A5**: гаустрация разделяет бариевую массу в поперечной ободочной кишке, перемешивая ее содержимое. **A6–B**: через несколько минут (все еще во время еды) поперечная ободочная кишка резко сокращается, отделяя порцию содержимого кишечника, и быстро проталкивает ее в сигмовидную ободочную кишку.

Кишечные бактерии. Желудочно-кишечный тракт стерилен при рождении, но позже, в первые несколько недель жизни, заселяется перорально введенными бактериями. Толстый кишечник здорового взрослого человека содержит 10^{11} – 10^{12} бактерий/мл (содержимого), подвздошная кишка – 10^6 на мл. Низкий pH внутри желудка важен как барьер против патогенов. Следовательно, в верхней части тонкого кишечника бактерии практически отсутствуют (0 – 10^4). Кишечные бактерии увеличивают активность кишечной иммунной системы («физиологическое воспаление»), а их метаболическая активность очень полезна для хозяина (человека). Бактерии синтезируют витамин K и превращают перевариваемые вещества (например, целлюлозу) или частично перевариваемые сахарады (например, лактозу) в абсорбируемые короткоцепочечные жирные кислоты и *газы* (метан, H_2 , CO_2).

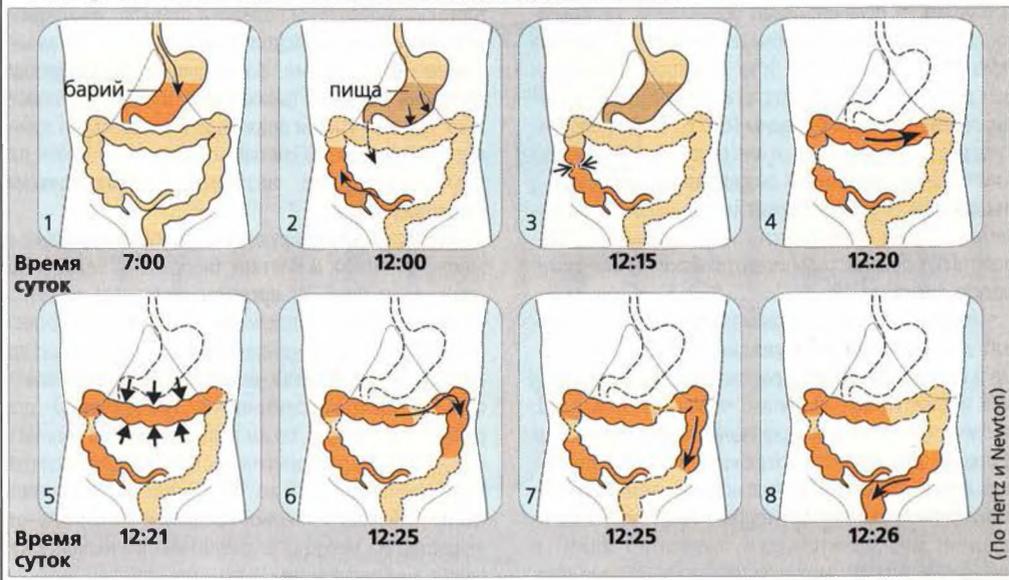
Анус в норме закрыт. Закрытие ануса регулируется поперечной ректальной складкой (складкой Кольрауша), лобково-прямокишечной мышцей, внутренним (непроизвольным) и наружным (произвольным) анальными сфинктерами и венозным сплетением. Оба сфинктера сокращаются тонически, внутренний сфинктер (гладкая мускулатура) – самопроизвольно или после стимуляции симпатическими нейронами (L_1 , L_2) через α -адренорецепторы, а наружный (поперечно-полосатая мускулатура) – после стимуляции срамного нерва.

Дефекация. Заполнение верхней части прямой кишки (*ампулы прямой кишки*) содержимым кишечника стимулирует ректальные рецепторы растяжения (**B2**), вызывая *рефлекс расслабления внутреннего сфинктера* (аккомодация нейронов посредством ВИП), сокращение наружного сфинктера и *позыв к дефекации*. Если принято (обычно сознательное) решение произвести дефекацию, прямая кишка укорачивается, лобково-прямокишечная и внешняя мышца сфинктера ануса расслабляются и опосредованное спинальным (S_2 – S_4) парасимпатическим рефлексом сокращение круговых мышц нисходящего колена толстой кишки, сигмовидной ободочной кишки и прямой кишки выталкивает фекалии из организма с помощью увеличения брюшного давления (**B**). Нормальная **частота эвакуации** колеблется от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю, в зависимости от содержания в пище перевариваемых волокон (например, целлюлозы, лигнина). Частый водянистый стул (*диарея*) и редкий стул (*запор*) ведут к разнообразным нарушениям.

Стул (фекалии; B). Средний взрослый человек выделяет 60–180 г фекалий в сутки. Примерно четвертую часть составляет *сухая масса*, а примерно треть – бактерии толстого кишечника.

Запоры, диарея, болезнь Гиршпрунга, паралитическая непроходимость кишечника, недержание кала, расстройства аноректальной чувствительности

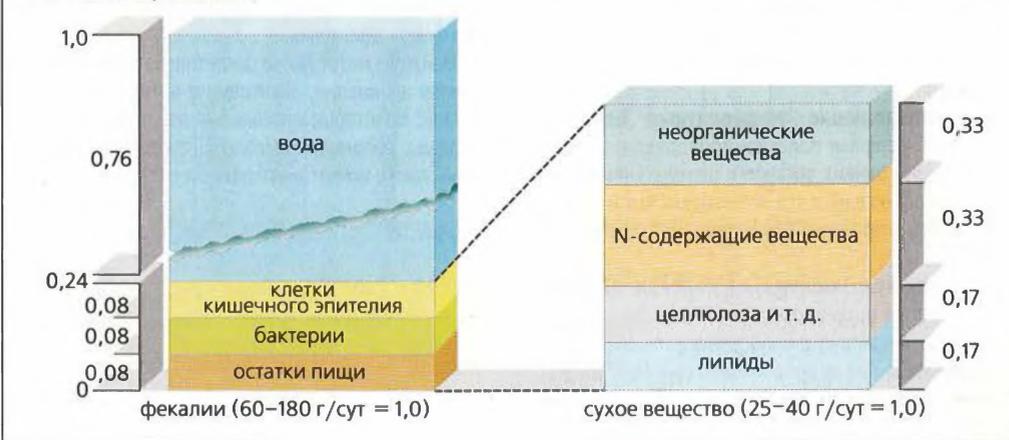
А. Перемещение кишечных масс в толстом кишечнике



Б. Закрывание анального отверстия и дефекация



В. Состав фекалий



Интегративные системы организма

В отличие от одноклеточных организмов, многоклеточные имеют многочисленные специализированные группы клеток и органов, и их разнообразные функции должны быть соответствующим образом *интегрированы* и *координированы* (см. с. 8). У млекопитающих за управление и интеграцию в основном ответственны **нервная** и **эндокринная системы**, а **иммунная система** служит информационной системой защиты (с. 100 и сл.). Эти системы взаимодействуют посредством *электрических и/или химических сигналов (А)*.

Нервные импульсы и гормональные сигналы служат для **контроля и регуляции** (с. 10) метаболизма и внутренней среды (кровяное давление, pH, водный и электролитный баланс, температура и т. д.), физического роста и созревания, репродуктивных функций, сексуального поведения, а также социальных взаимодействий. Сигналы, получаемые сенсорами (сенсорными рецепторами) внутренних органов, опорно-двигательного аппарата, кожи и сенсорных органов, наряду с психологическими факторами и др., также играют роль в регуляции и контроле. Сигналы используются многими *системами обратной связи организма* (с. 10).

Нервные волокна специально адаптированы для быстрого проведения тонко отрегулированных сигналов. Нервная система состоит из **центральной нервной системы** (ЦНС, с. 318 и сл.) и **периферической нервной системы** (ПНС). ПНС состоит из:

- **соматической нервной системы**, которая проводит импульсы от невисцеральных сенсоров к центру (афферентные, или центроостремительные, нейроны) и контролирует скелетную мускулатуру (эфферентные, или центробежные, нейроны);
- **вегетативной (автономной) нервной системы** (ВНС; с. 84 и сл.), которая состоит из эфферентных нейронов и служит в основном для управления системой кровообращения, внутренними органами и половой функцией. ВНС дополнительно имеет:
 - **висцеральные афферентные нейроны**, т. е. нервные волокна, проводящие сигналы из внутренних органов к центру. Они обычно расположены в тех же нервах, что и вегетативные волокна (например, в блуждающем нерве);
 - **брюшную (кишечную) нервную систему**, которая интегрирует локальные функции пищевода, желудка и кишечника (с. 242).

Гормоны. Как и нейромедиаторы (см. далее), а также цитокины и хемокины иммунной системы (с. 100 и сл.), гормоны служат *передатчиками*

информации и в основном используются для *медленной долговременной* передачи сигнала. **Эндокринные гормоны** разносятся кровотоком к органам-мишеням на большие расстояния. **Паракринные гормоны** (и другие паракринные медиаторы) действуют лишь на клетки ближайшего окружения. Гормоны, действующие на клетки, которые продуцируют вещества-посредники, называются **аутокринными гормонами**.

Гормоны синтезируются в специализированных железах, тканях и клетках (например, *нейроэндокринных клетках*). Их **органом-мишенью** являются или подчиненные эндокринные железы (*гландотропные гормоны*), или неэндокринные ткани (*эффektorные гормоны*). **Клетки-мишени** имеют высокоаффинные центры связывания (**рецепторы**) для данного гормона, и, таким образом, даже очень низкие концентрации гормона достаточны для проведения сигнала (от 10^{-6} до 10^{-12} моль/л). Рецепторы клеток-мишеней выбирают предназначенные для них вещества из множества различных сигнальных веществ в их окружении.

Гормоны работают в близком взаимодействии с нервной системой и регулируют *пищеварение, метаболизм, рост, созревание, физическое и умственное развитие, репродуктивную функцию и адаптацию к условиям*, а также постоянство внутренней среды организма (*гомеостаз*) (А). Большинство этих функций выполняет в основном ВНС, но она подлежит центральному управлению при помощи **гипоталамуса**, который, в свою очередь, контролируется высшими нервными центрами мозга (с. 338).

Нейромедиаторы, высвобождаемые химическими **синапсами** нервных окончаний, проводят сигналы к постсинаптическим нервным волокнам, мышцам или железам (с. 56 и сл.). Некоторые нейропептиды, высвобождаемые пресинаптическими нейронами, также оказывают эффект на близлежащие синапсы, что приводит к своего рода «паракринному» действию.

Нейроны могут также секретировать гормоны, например адреналин, окситоцин и антидиуретический гормон. Некоторые сигнальные вещества иммунной системы, например тимозин и разнообразные цитокины, также имеют эндокринный эффект.

А. Регуляция функций вегетативной нервной системы (общие сведения)

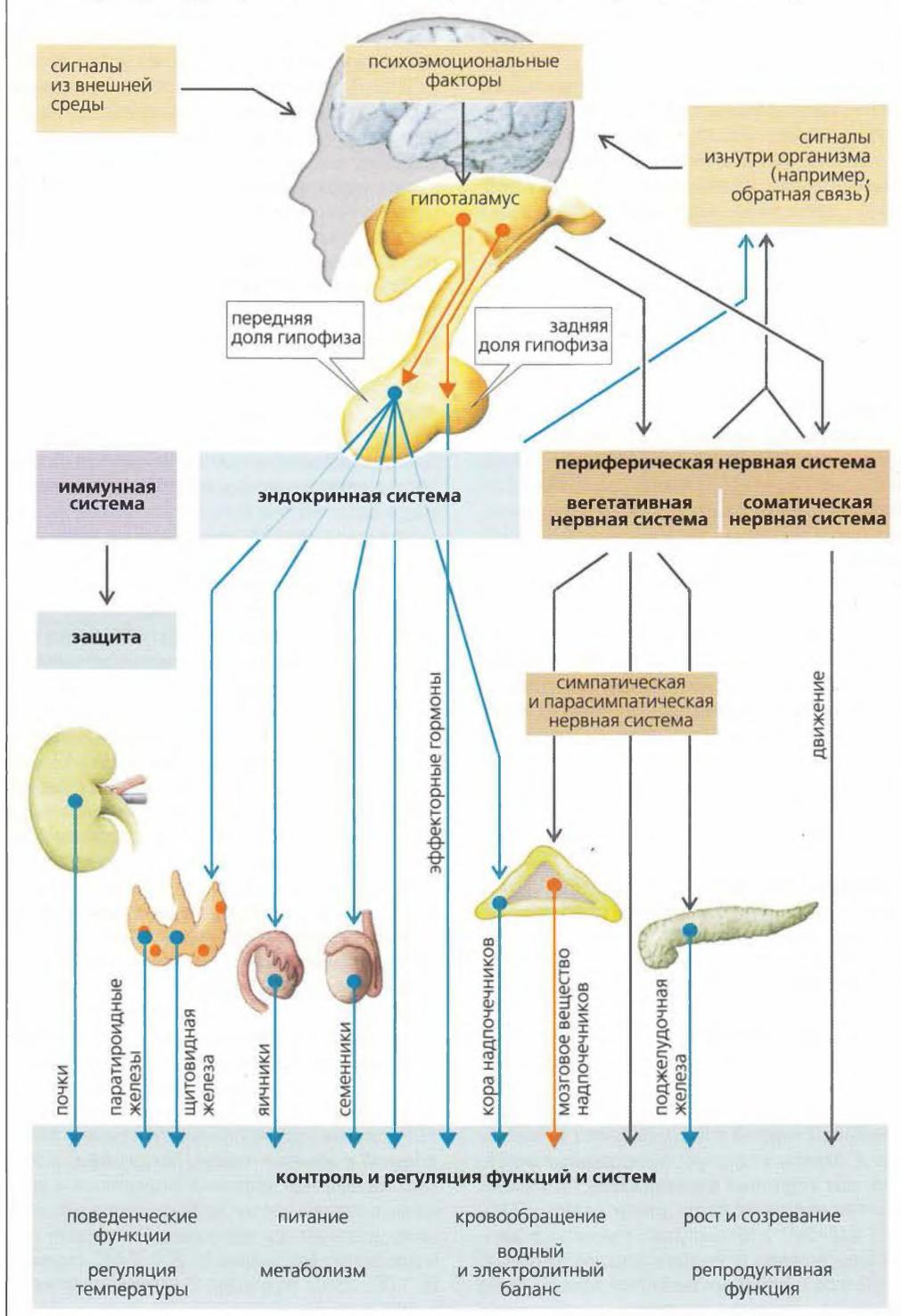


Рисунок 11.1. Интегративные системы организма

Гормоны

Гормоны – это сигнальные вещества, которые проводят информацию, существенную для функции клетки (с. 274). **Эндокринные гормоны**, т. е. гормоны, переносимые по крови, образуются в *эндокринных железах* – гипоталамусе, щитовидной железе, околотщитовидной железе, мозговым веществе надпочечников, островковых клетках поджелудочной железы, яичниках и семенниках. Они также синтезируются в диффузно разбросанных *эндокринных клетках* ЦНС, в С-клетках щитовидной железы, а также в тимусе, предсердиях, почках, печени, желудочно-кишечном тракте и т. д. **Паракринные гормоны**, т. е. действующие только на близлежащие клетки (тканевые гормоны, или *медиаторы*, см. далее), секретируются клетками, распределенными по всему организму.

Типы гормонов

1. **Пептидные гормоны** (А, темно-голубой цвет) и **гликопротеиновые гормоны** (А, светло-голубой цвет) имеют гидрофильную природу; они хранятся в *секреторных гранулах* и высвобождаются при необходимости путем экзоцитоза. Один-единственный ген может кодировать образование нескольких гормонов (например, ген POMC, см. с. 288) путем различного сплайсинга и посттрансляционной модификации (с. 14 и сл.).

2. **Стероидные гормоны** (А, желтый цвет) и **кальцитриол** – химически родственные соединения липофильной природы, все стероиды происходят от общего предшественника – *холестерина* (с. 300 и сл.). Они не запасаются, а синтезируются по мере необходимости.

3. **Производные тирозина** (А, оранжевый цвет): (а) *гидрофильные катехоламины* дофамин, адреналин и норадреналин (с. 90); (б) липофильные тироидные гормоны (Т₃, Т₄; с. 294).

Липофильные гормоны (п. (2) и (3б)) транспортируются кровью, будучи связанными с белками плазмы крови. Кортикостероиды переносятся связанными с глобулином и альбумином, тестостерон и эстроген – со связывающими половые гормоны глобулинами Т₃ и Т₄ и с другими белками плазмы (с. 292).

Рецепторы гормонов. Рецепторами (участками прикрепления) гликопротеиновых гормонов, пептидных гормонов и катехоламинов являются трансмембранные белки (с. 20), которые связываются со своим гормоном на внешней стороне клеточной мембраны. Многие гормоны индуцируют высвобождение внутриклеточных **вторичных мессенджеров**, проводящих гормональный сигнал внутрь клетки. цАМФ, цГМФ, ИТФ, ДАГ, Са²⁺ и NO выступают в качестве вторичных мессенджеров (и иногда в качестве третичных; с. 282 и сл.). Некоторые пептидные гормоны, такие как инсулин, пролактин, аtriопептин и многочислен-

ные ростовые факторы, связываются на поверхности клеток с рецепторами, имеющими цитоплазматические домены с *ферментативной активностью* (с. 286). Стероидные гормоны входят в клетку сами по себе (с. 286). После связывания с *цитоплазматическим рецепторным белком* стероидные гормоны (а также кальцитриол, Т₃ и Т₄) транспортируются в ядро клетки, где влияют на транскрипцию (геномное действие). Клетка-мишень может иметь разные рецепторы для разных гормонов (например, инсулина и глюкагона) или разные рецепторы для одного и того же гормона (например, для адреналина α₁- и β₂-адренорецепторы).

Иерархия гормонов (А). Секреция гормонов часто запускается нервными импульсами из ЦНС. Главным нейрогуморальным центром является *гипоталамус* (с. 288 и 338). Нейроны гипоталамуса тянутся в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз). Гормоны секретируются или самим гипоталамусом, или задней долей гипофиза. Гормоны гипоталамуса также контролируют высвобождение гормонов из *передней доли гипофиза* (аденогипофиза). *Гландотропные гормоны* передней доли гипофиза контролируют периферические эндокринные железы (А, *вверху*, зеленый цвет), которые высвобождают конечный гормон (А). В этих участках переключения начальный сигнал может быть усилен или модифицирован (с. 280).

Гормоны гипофиза. Гормоны гипоталамуса контролируют высвобождение *гормонов передней доли гипофиза*, оказывая либо стимулирующее, либо ингибирующее действие на синтез гормонов. Поэтому они называются *рилизинг-гормонами* (*либеринами*) (РГ) либо *ингибирующими гормонами* (ИГ) соответственно (А и табл.). Большинство гормонов *передней доли гипофиза* являются glandотропными (с. 288). Гормоны *задней доли гипофиза* высвобождаются под действием нейрональных сигналов; эти гормоны в основном эффекторные (с. 288)

Секреция других **эндокринных гормонов** не зависит от гипоталамо-гипофизной системы, например *гормоны поджелудочной железы*, *паратиреоидный гормон*, *кальцитонин* и *кальцитриол*, *ангиотензин II*, *альдостерон* (с. 190 и сл.), *эритропоэтин* (с. 94), *желудочно-кишечные гормоны* (с. 242). *Атриопептин* секретируется из предсердия в ответ на стимулы напряжения (с. 176), а высвобождение *мелатонина* контролируется афферентными нейронами (с. 342).

Некоторые из этих гормонов (например, *ангиотензин II*) и *тканевые гормоны* (**медиаторы**) оказывают *паракринный эффект* на эндокринные и экзокринные железы, стенки желудка, другие органы, а также действуют при воспалении. В эту группу гормонов входят брадикинин (с. 222, 244), гистамин (с. 106, 250), серотонин (5-гидрокситриптамин, с. 108) и эйкозаноиды.

Опухоли эпифиза, гипер- и гипотиреоз, гипер- и гипокальциемия

Эйкозаноиды (эйкозан от греч. «20», т. е. 20 атомов С) – простагландины (ПГ), тромбоксан, лейкотриены и эпоксизйкозатриеноиды. У человека эйкозаноиды происходят от жирной кислоты, называемой **арахидоновой (АК)**. Арахидоновая кислота в виде эфира присутствует в фосфолипидном слое клеточной мембраны, организм получает ее из пищи (мяса) – она синтезируется из линолевой кислоты (незаменимой жирной кислоты) и высвобождается *фосфолипазой А₂* (диацилглицерол-липазой) (с. 284).

Пути **синтеза эйкозаноидов** из арахидоновой кислоты (АК):

1. **Циклооксигеназный путь.** Циклооксигеназа (СОХ)-1 и СОХ-2 превращают АК в ПГ- G_2 , который повышает образование ПГ- H_2 – исходное вещество для синтеза биологически активных ПГ- E_2 , ПГ- D_2 , ПГ- $F_{2\alpha}$, ПГ- I_2 (простаглицлин) и TXA_2 . СОХ-1 и СОХ-2 ингибируются нестероидными противовоспалительными препаратами (например, аспирином).

2. **Липоксигеназный путь.** Лейкотриен A_4 синтезируется из АК (через промежуточное вещество 5-НРЕТЕ = 5-гидропероксизйкозатетраеноат) при помощи 5-липоксигеназы (особенно в нейтрофильных гранулоцитах). Лейкотриен A_4 является родительским веществом для лейкотриенов C_4 , D_4 и E_4 . Значение 12-липоксигеназы (особенно в тромбоцитах) еще неясно, но **15-липоксигеназа** известна способностью образовывать вазоактивные **липоксины** (LXA_4 , LXB_4).

3. **Цитохром P-450-эпоксигеназа** синтезирует эпоксизйкозатриеноаты (ЕрЕТгЕ = ЕЕ).

Типичные эффекты эйкозаноидов:

ПГ- E_2 расширяет бронхиальную и сосудистую мускулатуру (а также поддерживает открытыми просветы боталова протока и овального отверстия плода; с. 228), стимулирует кишечные и маточные сокращения, защищает слизистую оболочку желудка (с. 250), ингибирует липолиз, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, играет роль в развитии жара (с. 232), сенситизации ноцицептивных (болевых) нервных окончаний, а также увеличивает проницаемость кровеносных сосудов при воспалении. **ПГ- D_2** стимулирует сокращение бронхов. **ПГ- I_2 (простаглицлин)**, синтезируемый в эндотелии, обладает сосудорасширяющим действием и предотвращает агрегацию тромбоцитов. С другой стороны, **TXA_2** в тромбоцитах способствует их агрегации и обладает сосудосуживающим действием (с. 108). **11,12-ЕрЕТгЕ** имеет сосудорасширяющий эффект (с. 222).

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Название ^а	Аббревиатура/синоним
Гипоталамус	
Либерин (т. е. высвобождение) или рилизинг-гормон (РГ); рилизинг-фактор (РФ); статин – ингибирующий (высвобождение) гормон (ИГ) или ингибирующий фактор (ИФ).	
Кортиколиберин	Кортикотропин-РГ, КРГ, КРФ
Гонадолиберин	Гонадотропин-РГ, ГнРГ; ГТРГ
Пролактостатин	Пролактин-ИГ, ПИГ, ПИФ, дофамин
Соматолиберин	ГР-РГ, гормона роста рилизинг-гормон
Соматостатин**	Гормона роста ИГ, ГР-ИГ, СС
Тиреолиберин	Тиротропин-РГ, ТРГ, ТРФ

Передняя доля гипофиза

Кортикотропин	Адренкортикотропный гормон (АКТГ)
Фоллитропин	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
Лютропин	Лютеинизирующий гормон (ЛГ), гормон, стимулирующий интерстициальные клетки (ИКСГ)
Меланотропин	α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), α -меланокортин
Соматотропин	Соматотропный гормон (СТГ), гормон роста (ГР)
Тиреотропин	Тиреостимулирующий гормон (ТСГ)
Пролактин	ПРЛ, лактогенный (маммотропный) гормон

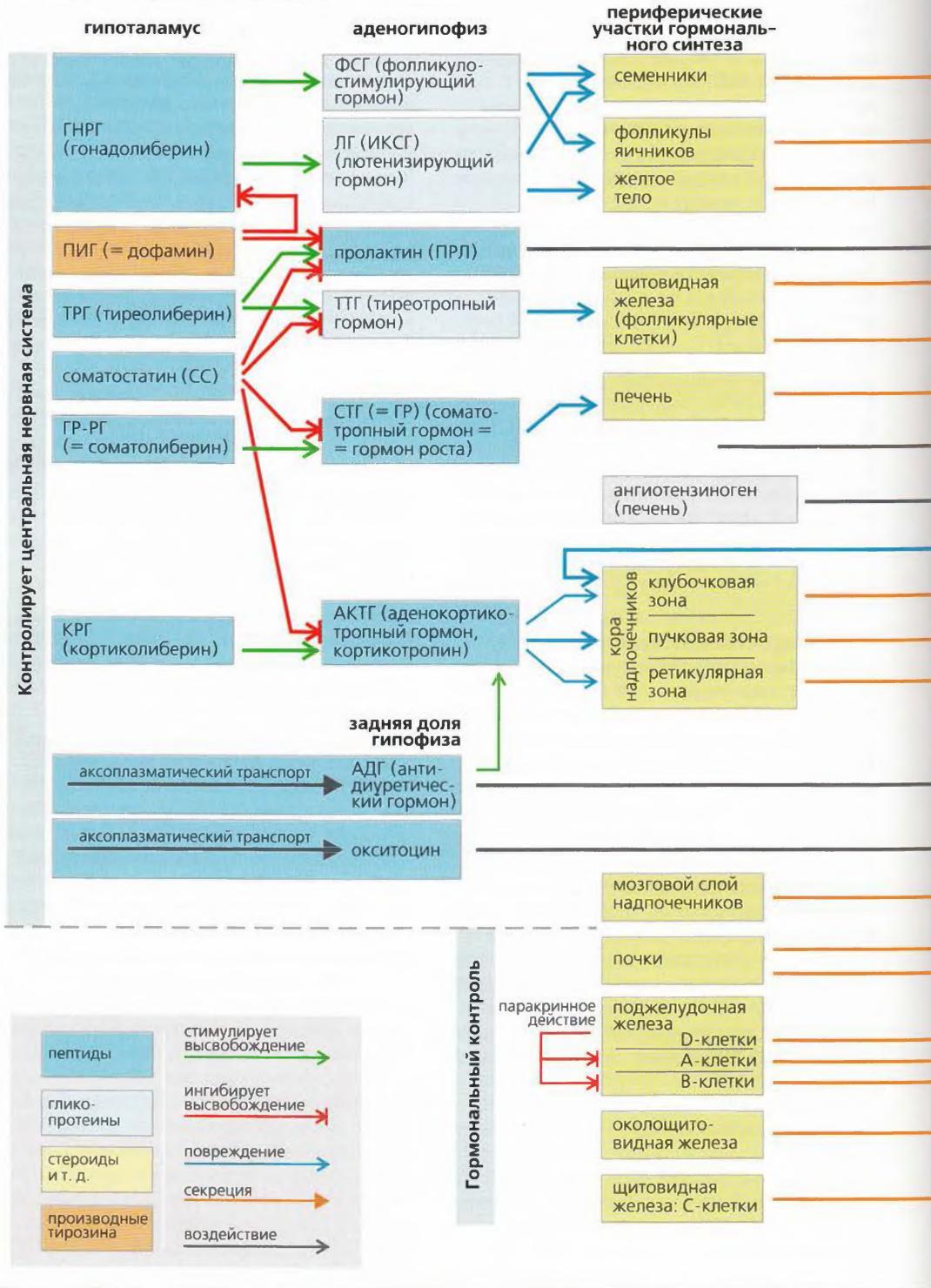
Задняя доля гипофиза

Окситоцин	–
Адиуретин	Антидиуретический гормон, АДГ, (аргинин-) вазопрессин (АВП)

^а Рекомендовано комитетом ЮПАК по биохимической номенклатуре.

^{**} Синтезируется также в органах желудочно-кишечной системы и т. д.

А. Гормоны (кроме тканевых)



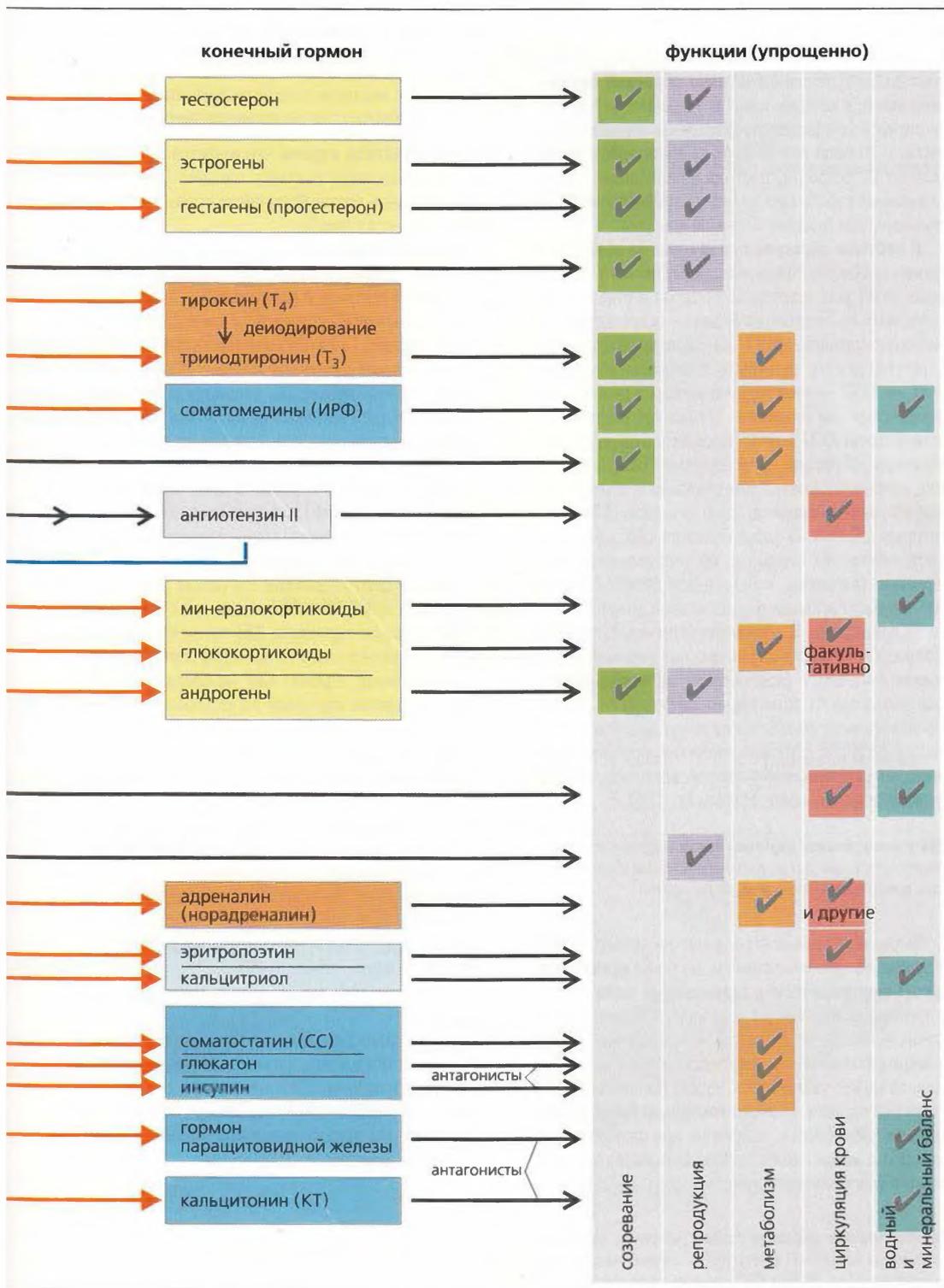


Рисунок 11.2 и 11.3. Гормоны

Гуморальные сигналы: контроль и эффекты

Гормоны и другие гуморальные сигналы функционируют для обеспечения **системы обратной связи** — механизма, в котором ответ возвращается генератору сигнала (например, эндокринной железе). Скорость, с которой принимаются регуляторные меры, зависит от скорости, с которой происходит распад сигнальной субстанции, — чем быстрее процесс деградации, тем быстрее и тоньше контроль.

В системе обратной связи ответ на возвратный сигнал противоположен исходному сигналу. В примере на **A1** рост кортизола в плазме в ответ на высвобождение кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг-гормона, КРГ) из гипоталамуса ведет к регуляторному снижению сигнального каскада «КРГ → АКТГ → кора надпочечников» и далее к снижению секреции кортизола. В короткой системе обратной связи АКТГ может оказывать отрицательную обратную регуляцию на гипоталамус (**A2**), и кортизол, *конечный гормон*, может оказывать отрицательный эффект на переднюю долю гипофиза (**A3**). В некоторых случаях не гормон сам по себе, а скорее *метаболический параметр*, регулируемый данным гормоном (например, концентрация глюкозы в плазме), служит сигналом отрицательной обратной связи. В примере на **B** глюкагон увеличивает уровень сахарозы в крови (тогда как инсулин уменьшает этот показатель), что, в свою очередь, ингибирует секрецию глюкагона (и стимулирует секрецию инсулина). *Нейрональные сигналы* также могут выступать в качестве сигналов обратной связи (*нейроэндокринная обратная связь*) и используются, например, для регуляции осмоляльности плазмы (с. 176).

При положительной обратной связи обратный ответ усиливает начальный сигнал и усиливает общий ответ (например, при *аутокринной регуляции*; см. далее).

Высший гормон контролирует не только синтез и экскрецию конечного гормона, но также **увеличение (рост) периферических эндокринных желез**. Если, к примеру, концентрация конечного гормона в крови слишком низкая, то, несмотря на повышенный синтез и секрецию существующими эндокринными клетками, железа может увеличиться, чтобы увеличить синтез конечного гормона. Этот тип **компенсаторной гипертрофии** наблюдается, например, при развитии зоба (с. 296) и может также происходить после хирургического удаления части железы.

Терапевтическое введение гормона (например, кортизона, заместителя кортизола) имеет тот же эффект на секрецию высших гормонов (АКТГ и КРГ в данном примере), что и ко-

нечный гормон (в данном примере кортизол), секретирующийся периферической железой (корой надпочечников в данном случае). *Длительное введение* конечного гормона приведет, следовательно, к ингибированию и атрофии эндокринных желез или клеток, в норме продуцирующих этот гормон. Это явление известно как **компенсаторная атрофия**.

Эффект обратной отдачи наблюдается в том случае, когда секреция высшего гормона (например, АКТГ) временно повышается после прерывания введения конечного гормона.

Основной функцией эндокринных гормонов, паракринных гормонов и других гуморальных медиаторов является контроль и регуляция:

- *ферментативной активности* путем воздействия на конформацию (*аллостеризм*) или путем ингибирования/стимуляции синтеза фермента (индукции);
- *транспортных процессов*, например путем изменения скорости встраивания и синтеза ионных каналов/переносчиков или путем изменения вероятности их открывания или аффинности;
- *роста* (см. ранее), т. е. увеличения скорости митоза (пролиферации), «программируемой клеточной смерти» (апоптоза), либо посредством дифференциации-дедифференциации;
- *секреции других гормонов*. Регуляция может происходить эндокринно (например, опосредованная АКТГ секреция кортизола; **A5**), путем короткой системы обратной связи по принципу портальной вены (например, эффект КРГ на секрецию АКТГ; **A4**), эффектом кортизола из коркового вещества надпочечников на синтез эпинефрина в мозговом веществе надпочечников (**A6**) или паракринными путями (например, эффект соматостатина, СС, на секрецию инсулина и глюкагона; **B**).

Клетки, имеющие рецепторы для своих собственных гуморальных сигналов, проводят **аутокринные сигналы**, служащие для:

- *осуществления регуляторного воздействия* на клетки-мишени *по механизму обратной связи*, например для прерывания синтеза медиатора (например, норадреналина; с. 90);
- *координации* клеток одного типа (например, при росте);
- *осуществления регуляции* секреторных клеток, либо клеток того же типа, *по механизму положительной обратной связи*. Эти механизмы служат для увеличения слабых сигналов, как это наблюдается при секреции эйкозаноидов или при клональной экспансии Т-клеток (с. 102 и сл.).

Компенсаторная гипертрофия (например, зоб щитовидной железы) и атрофия (например, при лечении кортизоном)

А. Регуляция концентрации кортизола и адреналина в плазме крови

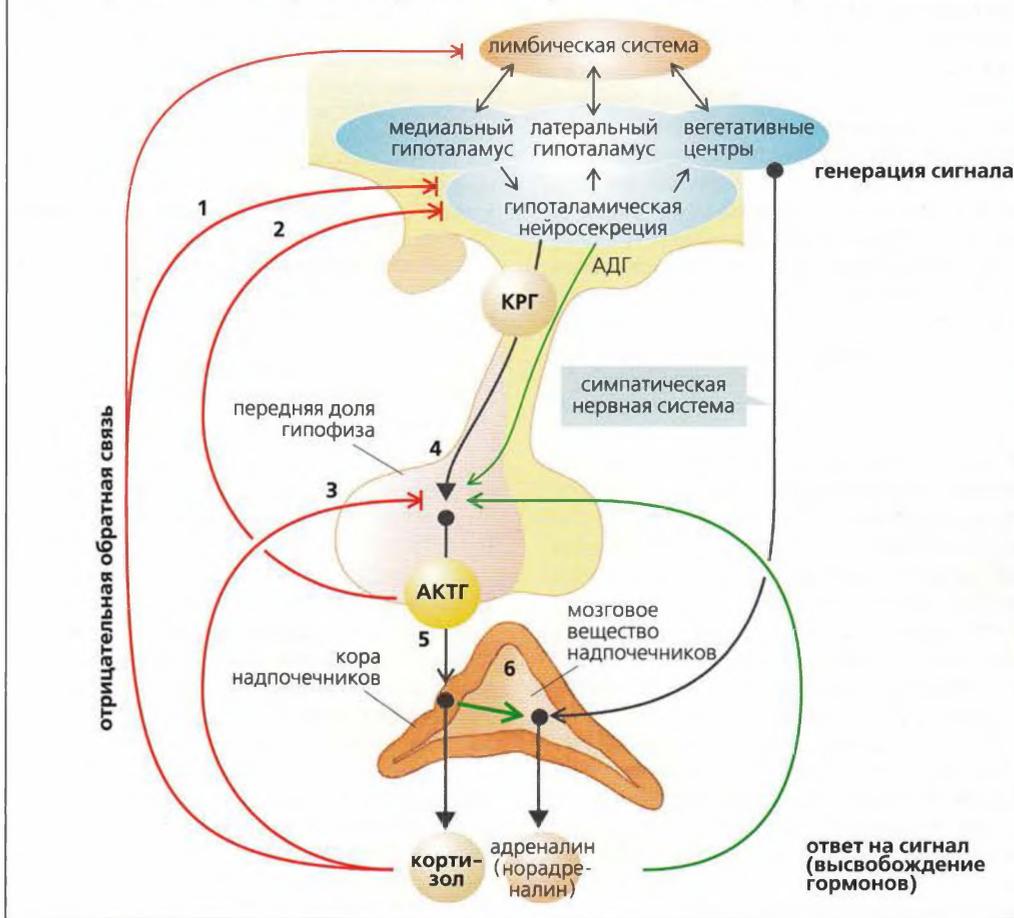
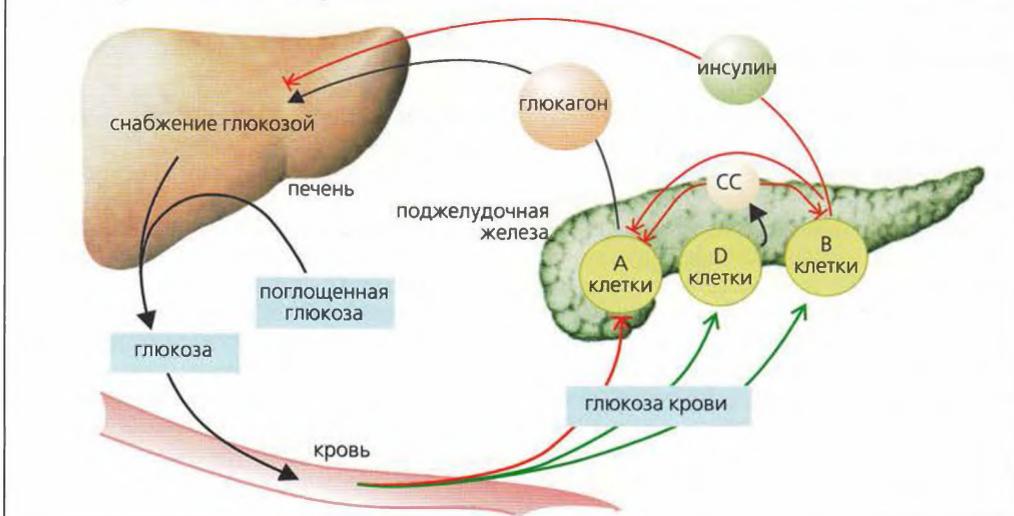


Рисунок 11.4. Гуморальные сигналы: контроль и эффекты

Б. Контроль глюкозы в крови



Внутриклеточное проведение сигналов от внеклеточных мессенджеров

Гормоны, нейромедиаторы (с. 61 и 88), цитокины и хемокины (с. 100 и сл.) действуют как *сигнальные вещества (первичные мессенджеры)*, которые транспортируются к соответствующим клеткам-мишеням внеклеточными путями. Клетка-мишень имеет высокоаффинный связывающий центр (**рецептор**) для своего *специфического* мессенджера.

Гликопротеины и пептидные мессенджеры, наряду с **катехоламинами**, связываются с рецепторами клеточной поверхности клеток-мишеней. *Связывание мессенджера со своим рецептором* (с некоторыми исключениями, например инсулин и пролактин; с. 286) обычно запускает белок-белковые взаимодействия (иногда белок-липидные взаимодействия). Это приводит к высвобождению **вторичных мессенджеров**, которые направляют сигнал внутри клетки. Такими вторичными мессенджерами являются циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), инозитол-1,4,5-трифосфат (ИТФ), 1,2-диацилглицерол (ДАГ) и Ca^{2+} . Поскольку молекулярная структура рецептора обеспечивает специфичность первичного мессенджера, разные первичные мессенджеры могут использовать один и тот же вторичный мессенджер. Более того, внутриклеточная концентрация вторичного мессенджера может повышаться при одном мессенджере и понижаться при другом. Во многих случаях для одного первичного мессенджера существуют разные типы рецепторов.

цАМФ как вторичный мессенджер

Для осуществления цАМФ-опосредованного ответа клеточная мембрана должна содержать стимуляторные (G_s) и ингибиторные (G_i) G-белки (гуанилнуклеотидсвязывающие белки) (**A1**). G-белки состоят из трех субъединиц — альфа (α_s или α_i), бета (β) и гамма (γ) и, следовательно, представляют собой *гетеротримеры*. Гуанозиндифосфат (ГДФ) связан с α -субъединицей неактивного G-белка. Как только первый мессенджер (M) связывается с рецептором (R), комплекс M-R конъюгирует с молекулой G_s -ГДФ (или G_i -ГДФ) (**A2**). Затем ГДФ замещается на цитоплазматический ГТФ, а $\beta\gamma$ -субъединица и комплекс M-R диссоциируют от α -субъединицы, если присутствует Mg^{2+} (**A3**). α_s -ГТФ или α_i -ГТФ остается конечным продуктом. **Аденилатциклаза** на внутренней стороне клеточной мембраны активируется под действием α_s -ГТФ (цитозольная *концентрация цАМФ растет*) и ингибируется под действием α_i -ГТФ (*концентрация цАМФ падает*, **A3**).

G_s -активирующие мессенджеры. АКТГ, аденозин (A_{2A} - и A_{2B} -рецепторы), антидиуретический гормон = вазопрессин (V_2 -рецептор), адреналин и норадреналин (β_1 -, β_2 -, β_3 -адренорецепторы), кальцитонин, CGRP (рецептор кальцитонин-ген-зависимого пептида), КРГ, дофамин (D_1 - и D_5 -рецепторы), ФСГ, глюкагон, гистамин (H_2 -рецептор), окситоцин (V_2 -рецептор, см. выше), многие простагландины (DP -, IP -, EP_2 - и EP_4 -рецепторы), серотонин = 5-гидрокситриптамин (5-HT_4 - и 5-HT_7 -рецепторы), секретин и ВИП активируют G_s -белки, тем самым **повышая уровень цАМФ**. ТРГ и ТСГ индуцируют частичную активацию.

G_i -активирующие мессенджеры. Некоторые из вышеперечисленных вторичных мессенджеров также активируют G_i -белки (таким образом **снижая уровень цАМФ**), используя другие рецепторы связывания. Ацетилхолин (M_2 - и M_4 -рецепторы), аденозин (A_1 - и A_3 -рецепторы), адреналин и норадреналин (α_2 -адренорецепторы), ангиотензин II, хемокины, дофамин (D_2 -, D_3 - и D_4 -рецепторы), ГАМК (ГАМК $_B$ -рецептор), глутамат ($m\text{GLU}_{2-4}$ - и $m\text{GLU}_{6-8}$ -рецепторы), мелатонин, нейропептид Y, опиоиды, серотонин = 5-гидрокситриптамин (5-HT_1 -рецептор), соматостатин и различные другие вещества активируют G_i -белки.

Эффекты цАМФ. цАМФ активирует протеинкиназу типа A (**ПК-A = протеинкиназа A**), которая затем активирует другие белки (обычно ферменты и мембранные белки, но иногда и сами рецепторы) путем их **фосфорилирования (A4)**. Специфический клеточный ответ зависит от типа фосфорилируемого белка, что определяется типом протеинкиназы (ПК-A), присутствующей в клетке-мишени. Фосфорилирование превращает белок из неактивной формы в активную и т. д.

Гликогенолиз в печени, например, увеличивается при помощи цАМФ и ПК-A. Синтез гликогена, катализируемый гликогенсинтазой, инактивируется фосфорилированием, а гликогенолиз, стимулирующийся гликогенфосфорилазой, активируется цАМФ-зависимым фосфорилированием.

Передача сигнала (трандукция) суммирует весь сигнальный путь от момента, когда первый мессенджер связывается с клеткой, до появления клеточного эффекта. По ходу сигнал может быть: (а) *модифицирован* другими сигналами; (б) *усилен* в несколько десятков раз. Одна молекула аденилатциклазы может продуцировать много молекул цАМФ и ПК-A, которая, в свою очередь, может фосфорилировать огромное количество молекул фермента. Участие многих киназ может привести к длинным киназным каскадам, которые дополнительно усиливают начальный сигнал во время получения дальнейших регуляторных сигналов.

Дефекты рецепторов гормонов, гормональная терапия, ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафилцитрат)

А. цАМФ как вторичный мессенджер

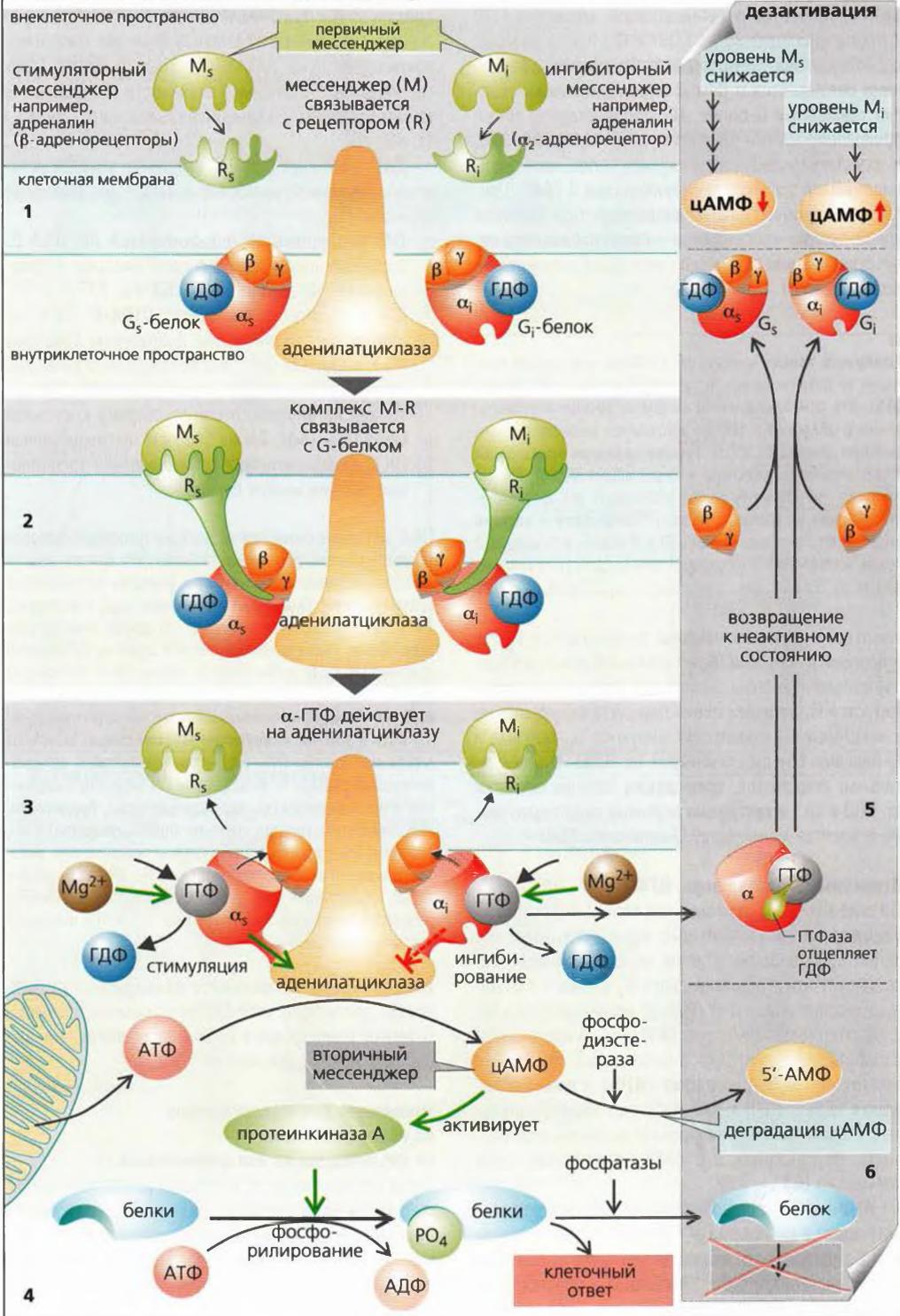


Рисунок 11.5. Внутриклеточное проведение сигналов I

Деактивация сигнального каскада (А, справа) индуцируется α -субъединицей, молекула ГТФ которой распадается на ГДФ и P_i после реакции с *ГТФазой* (А5), и вслед за этим данная субъединица связывается с $\beta\gamma$ -субъединицей, вновь образуя тримерный G-белок. *Фосфодистерераза* также превращает цАМФ в неактивный 5'-АМФ (А4, А6), и *фосфатазы* дефосфорилируют белок, фосфорилированный до этого протеинкиназой А (А4). Другой способ инактивации рецептора при высокой концентрации мессенджера – сделать рецептор нечувствительным путем его фосфорилирования (*де-сенситизации*).

Холерный токсин ингибирует ГТФазу, тем самым блокируя ее дезактивирующее действие на аденилатциклазу (А5). Это приводит к очень высокому уровню внутриклеточного цАМФ, а в случае кишечника вызывает очень сильную диарею (с. 270). **Токсин коклюша** также ведет к увеличению цитозольной концентрации цАМФ. Он делает это, ингибируя G_i -белок, и блокируя его ингибиторный эффект на аденилатциклазу. **Теofilлин** и **кофенин** ингибируют превращение цАМФ в 5'-АМФ, что удлиняет время жизни цАМФ и, следовательно, действие мессенджера.

Некоторые **ионные каналы** регулируются G_s , G_i и другими G-белками (G_o) с помощью или без помощи аденилатциклазы. Некоторые Ca^{2+} -каналы активируются G_s -белками и инактивируются G_o -белками, а некоторые K^+ -каналы активируются G_o -белками и G_i -белками ($\beta\gamma$ -субъединицей) (с. 89Б). $G_{\text{оH}}$ обонятельных рецепторов, **трансдукцин** палочек сетчатки (с. 360 и сл.) и **густдукцин** вкусовых рецепторов так же относятся к семейству G-белков (с. 350).

Вторичные мессенджеры ИТФ и ДАГ

По аналогии с G_s -белками, как только первый мессенджер этого сигнального пути связывается с рецептором снаружи клетки, α_q -субъединица диссоциирует от гетеротримерного G_q -белка и активирует фосфолипазу C- β (PLC- β) на внутренней стороне клеточной мембраны (Б1). PLC- β превращает фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (ФБФ) в **инозитол-1,4,5-трифосфат (ИТФ)** и **диацилглицерол (ДАГ)**. ИТФ и ДАГ работают как параллельные вторичные мессенджеры с различным действием, осуществляя это либо независимо, либо совместно (Б1).

ИТФ – это гидрофобная молекула, переносимая цитозолем к резервам Ca^{2+} внутри клетки (в основном в эндоплазматическом ретикулуме; с. 42). Там ИТФ связывается с Ca^{2+} -каналами и способствует их открытию (Б2), что ведет к оттоку Ca^{2+} из внут-

рикеточных депо в цитозоль. В цитозоле Ca^{2+} действует как *третичный мессенджер*, который регулирует различные клеточные функции, например, взаимодействуя с цАМФ-сигнальным путем. Многие виды Ca^{2+} -зависимой активности опосредованы *кальмодулином*, кальцийсвязывающим белком (с. 42, 76).

ДАГ – это липофильная молекула, которая остается в клеточной мембране и имеет две основные функции:

- ДАГ расщепляется фосфолипазой А2 (PLA-2) с образованием *арахидоновой кислоты* – предшественника эйкозаноидов (Б3 и с. 277).
- ДАГ активирует *протеинкиназу С (ПК-С)*. ПК-С является Ca^{2+} -зависимым ферментом (поэтому «С»), поскольку Ca^{2+} , высвобождаемый ИТФ (см. ранее), необходим для перемещения ПК-С из цитозоля на внутриклеточную сторону клеточной мембраны (Б4). Таким образом, активированная ПК-С фосфорилирует сериновые или треониновые остатки многих белков.

ПК-С запускает серии других реакций фосфорилирования (высокая степень увеличения сигнала), что в итоге ведет к фосфорилированию **МАР-киназы** (митоген-активируемой протеинкиназы). Она входит в клеточное ядро и активирует *Eik-1*, ген-регулирующий белок. *NF- κ B*, другой ген-регулирующий белок, также высвобождается в ответ на фосфорилирование ПК-С. В добавление к этому, ПК-С активирует *Na⁺/H⁺-антипортеры*, тем самым повышая **внутриклеточный pH** – стимул, запускающий множество других реакций.

ИТФ и ДАГ-активирующие мессенджеры включают в себя ацетилхолин (M_1 - и M_3 -холинорецепторы), антидиуретический гормон = вазопрессин (V_1 -рецептор), адреналин и норадреналин (α_1 -адренорецепторы), брадикинин, ХЦК, эндотелин, гастрин, глутамат ($m\text{GLU}_5$ -рецептор), ГВП, гистамин (H_1 -рецептор), лейкотриены, нейротензин, окситоцин и различные простагландины (FP-, TP- и E_p -рецепторы), серотонин = 5-гидрокситриптамин (5-HT $_2$ -рецептор), тахикинин, тромбосан А $_2$. TRP и TRG вызывают частичную активацию.

Деактивация сигнального каскада может быть также достигнута посредством *самоинактивации* G-белков (расщепление ГТФ) и фосфатазы (см. выше), как и путем деградации ИТФ.

Рецепторы для мессенджеров на поверхности клетки со связанными на них ферментами

Такие (независимые от G-белков) рецепторы вместе со своими цитоплазматическими доменами действуют как ферменты, которые активируются в тот момент, когда мессенджер связывается с внеклеточным доменом рецептора. Существуют пять классов этих рецепторов:

Дефекты распределения и аффинности рецепторов, холерный токсин, коклюшный токсин, действие теofilлина

Б. Диацилглицерид (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфат (ИТФ) как вторичные мессенджеры

мессенджеры связываются со специфическими рецепторами (например, адреналин (α_1), гистамин (H1), ХЦ и т. д.)

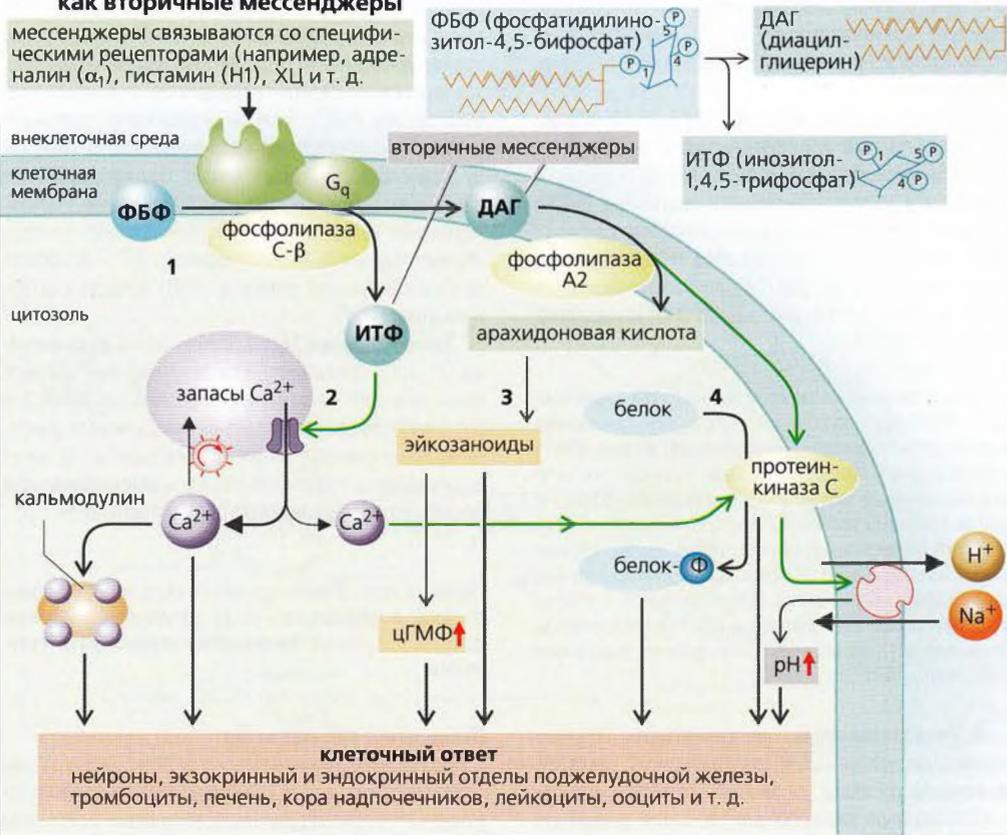
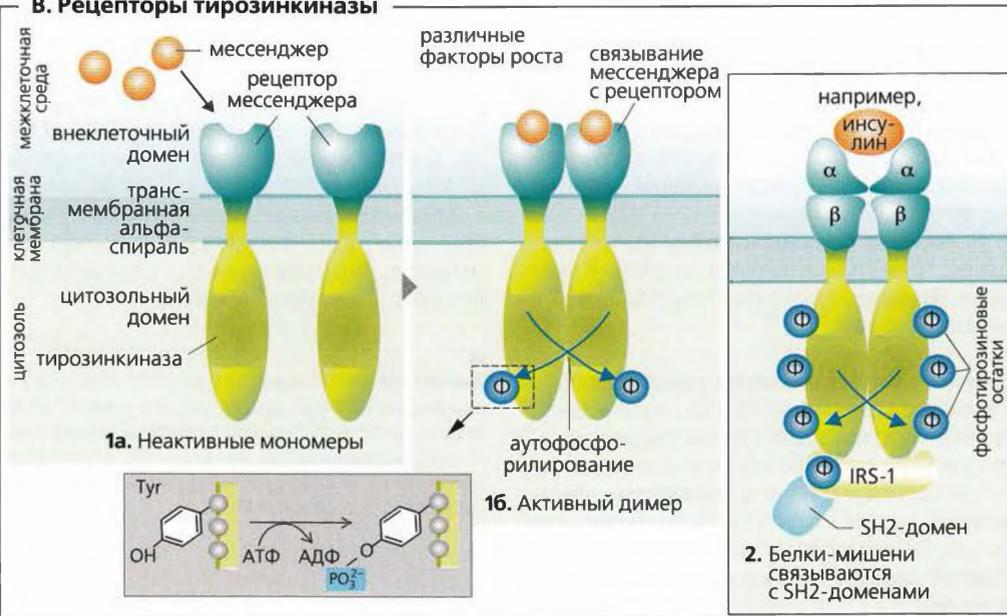


Рисунок 11.6. Внутриклеточное проведение сигналов II

В. Рецепторы тирозинкиназы



1. Рецептор гуанилатциклазы превращает ГТФ во вторичный мессенджер цГМФ, который активирует протеинкиназу G (ПК-G; см. далее). К этому классу рецепторов принадлежит *рецептор триопептина*.

2. Рецептор тирозинкиназы (В) фосфорилирует белки (того же или другого типа) по ОН-группе их тирозиновых остатков. К этому классу рецепторов относятся рецепторы *инсулина* и различных *факторов роста* (GF), например, фактора роста эпидермиса (EGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста нервов (NGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный (IGF-1).

Сигналы о связывании первого мессенджера (например, EGF и PDGF) часто проводятся в клетку при помощи связывания двух рецепторов (**димеризация, В1а** \Rightarrow **В1б**) и последующего взаимного фосфорилирования их цитозольных доменов (**аутофосфорилирование, В1б**). Рецептор некоторых гормонов, например *инсулина* и *IGF-1*, с самого начала представляет собой гетеротетрамер ($\alpha_2\beta_2$), который перед фосфорилированием другого белка (*субстрата инсулинового рецептора-1, IRS-1*) претерпевает аутофосфорилирование, а IRS-1, в свою очередь, активирует внутриклеточные белки-мишени, содержащие SH2-домены (**В2**).

3. Рецепторы серин/треонин-киназы, которые, подобно *рецептору TGF- β* , функционируют аналогично киназам группы 2, с той лишь разницей, что они вместо остатков тирозина (как ПК-С, см. ранее) фосфорилируют остатки серина или треонина белка-мишени.

4. Рецепторы, ассоциированные с тирозинкиназой — это такие рецепторы, которые работают в сочетании с нерецепторными тирозинкиназами (в основном белками семейства Src), фосфорилирующими белок-мишень. Рецепторы *СТГ, пролактина, эритропоэтина*, а также многочисленных *цитокинов* относятся к этой группе.

5. Рецептор тирозинфосфатазы удаляет фосфатные группы от тирозиновых остатков. К этой группе принадлежит CD45-рецептор, участвующий в активации Т-клеток.

Гормоны с внутриклеточными рецепторами

Стероидные гормоны (с. 278 и сл., желтый цвет), кальцитриол и тиреоидные гормоны сходны с другими гормонами в том, что они индуцируют *специфический клеточный ответ*, а отличаются тем, что активируют другой тип клеточного сигнального каскада. Они представляют собой жирорастворимые вещества, свободно проникающие сквозь клеточную мембрану.

Стероидные гормоны связываются со своими соответствующими *цитоплазматическими рецепторными белками* клетки-мишени (**Г**). Это связывание ведет к диссоциации от рецептора ингибиторных белков (например, белков теплового шока, *от англ. heat shock protein, HSP*). Белковый комплекс гормон-рецептор (Г-Р) после этого мигрирует к клеточному ядру (*транслокация*), где активирует (**индуцирует**) или ингибирует транскрипцию некоторых генов. Результатирующее увеличение (или уменьшение) синтеза соответствующего белка (например, АIP — альдостерон-ингибирующий белок; с. 190) и будет клеточным ответом (**Г**).

Триодтиронин (Т₃; с. 294 и сл.) и кальцитриол (с. 300) связываются со своими рецепторными белками в клеточном ядре (*ядерные рецепторы*). Эти рецепторы являются *гормонактивируемыми факторами транскрипции*. Рецепторы кальцитриола могут индуцировать транскрипцию кальцийсвязывающих белков, играющих важную роль в транспорте Ca^{2+} (с. 270).

Недавние исследования указывают на то, что стероидные гормоны и кальцитриол также регулируют клеточную функцию при помощи **негеномного контрольного механизма**.

Оксид азота как медиатор

В нитроергических нейронах и эндотелиальных тканях **монооксид азота (NO)** высвобождается при помощи Ca^{2+} /кальмодулиновой активации нейронной либо эндотелиальной **NO-синтазы (NOS) (Д)**. Несмотря на то что NO имеет время полужизни лишь несколько секунд, он диффундирует в соседние клетки (например, из эндотелия в миоциты сосудов) так быстро, что активирует цитоплазматическую **гуанилатциклазу**, которая превращает ГТФ в **цГМФ (Д)**. Действуя в качестве вторичного мессенджера, цГМФ активирует *протеинкиназу G (ПК-G)*, которая, в свою очередь, снижает концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме [Ca^{2+}]_{внутр.} при помощи неизученного пока механизма. Это неизбежно ведет к **вазодилатации** (например, в коронарных артериях).

Эрекция пениса происходит за счет цГМФ-зависимой вазодилатации глубокой артерии полового члена (с. 314). Эрекция может быть продлена с помощью лекарств (например, силденафилцитрат, или *Виагра®*), ингибирующих цГМФ-зависимую фосфодиэстеразу типа 5, тем самым откладывается деградация цГМФ. ■

Г. Действие стероидных гормонов

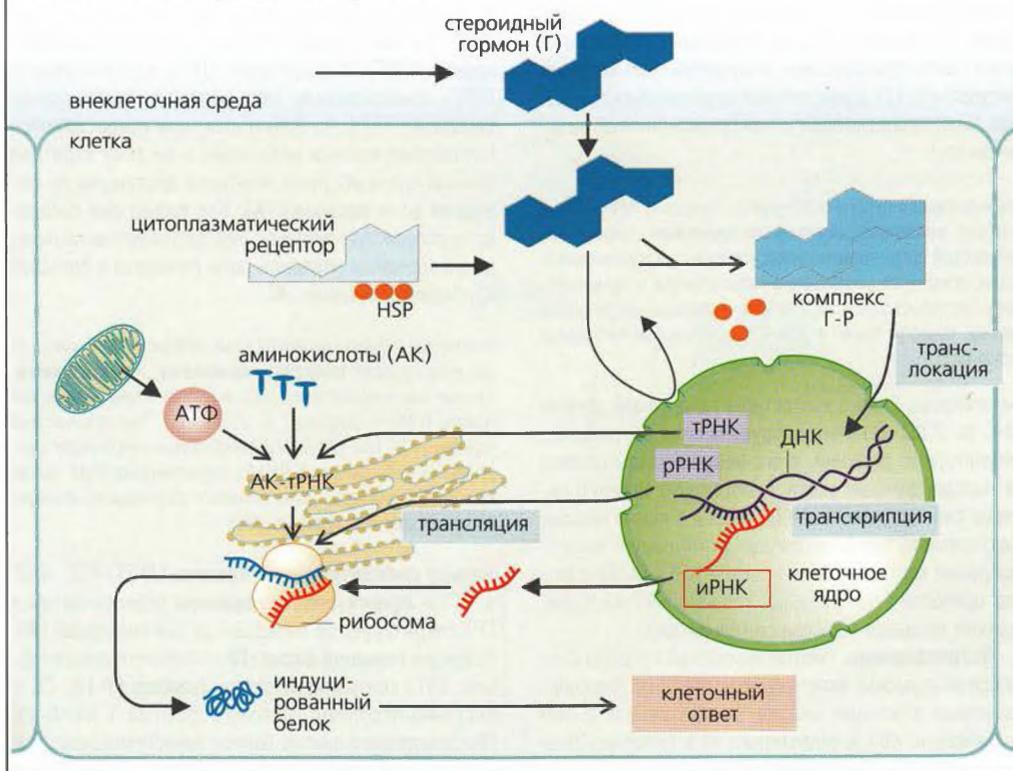
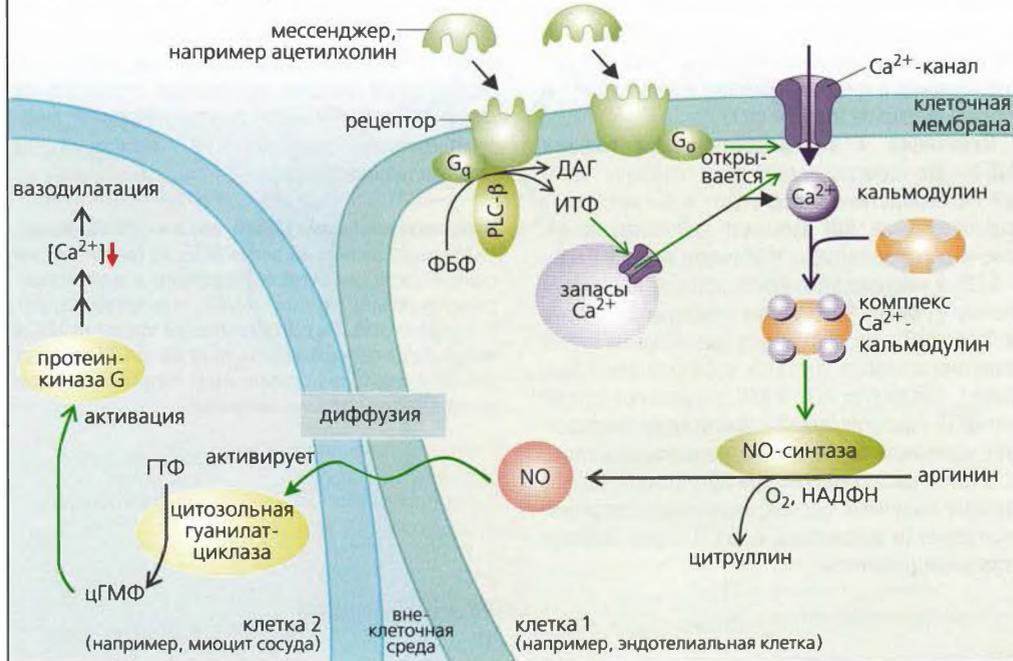


Рисунок 11.7. Клеточное проведение сигналов III

Д. Оксид азота (NO) как сигнальное вещество



Гипоталамо-гипофизарная система

В **гипоталамусе** (1) гуморальный сигнал от периферии (например, от циркулирующего кортизола) может быть преобразован в эфферентный нервный импульс или (2) афферентный нервный импульс может быть преобразован в нейроэндокринный (месенджер).

Первый вариант передачи возможен, поскольку гипоталамус окружен **околожелудочковыми органами**, такими как сосудистый орган терминальной полоски, субфорикулярный орган, срединное возвышение гипоталамуса и нейрогипофиз. Поскольку здесь отсутствует гематоэнцефалический барьер, то могут также входить гидрофильные пептидные гормоны.

Гипоталамус близко контактирует с другими зонами ЦНС (с. 338). Он контролирует многие автономные регуляторные функции, а его нейропептиды влияют на высшие функции мозга. Гипоталамус связан с циклами сна-бодрствования (с. 342) и с психогенными факторами. Стресс, например, стимулирует высвобождение кортизола (при помощи КРГ, АКТГ) и может привести к прекращению гормонально контролируемого процесса менструации (аменорее).

Нейросекретция. Гипоталамические нейроны синтезируют гормоны, включают их в гранулы, транспортируемые к концам аксона (*аксоплазматический транспорт*, с. 48), и секретируют их в *квоток*. Этим путем окситоцин и АДГ выносятся из магноцеллюлярных гипоталамических ядер, а релизинг-гормоны и ингибирующие гормоны (и АДГ) достигают *срединного возвышения гипоталамуса* (А). *Запускаемое потенциалом действия* высвобождение путем экзоцитоза гормонов в квоток приводит к притоку Ca^{2+} в нервные окончания (с. 56 и сл.).

Окситоцин и антидиуретический гормон (АДГ) – это гормоны задней доли гипофиза, которые непосредственно поступают в большой круг кровообращения. АДГ вызывает удержание воды в почечных собирательных трубках (V_2 -рецепторы, с. 172) и индуцирует сужение сосудов (эндотелиальные V_1 -рецепторы) путем секреции эндотелина-1 (с. 220 и сл.). АДГ-несущие нейроны также секретируют АДГ в квоток воротной вены (см. далее). Молекулы АДГ и КРГ регулируют секрецию АКТГ аденогипофизом. **Окситоцин** способствует маточным сокращениям и секреции молока (с. 312). У кормящих матерей сосание раздражает нервные окончания сосков, стимулируя секрецию окситоцина (и пролактина, с. 311) через нейрогуморальные рефлексы.

Релизинг-гормоны (РГ), или **либерины**, стимулируют высвобождение гормонов из аденогипофиза: гонадолиберин (или гонадотропин-релизинг-гормон, ГТРГ), тиролиберин (ТРГ), кортиколиберин (КРГ), соматолиберин (или релизинг-гормон гормона роста, ГР-РГ; с. 278 и сл.); они секретируются гипоталамическими нейронами в систему воротной вены и проходят лишь короткую дистанцию до передней доли мозжечка (А). Как только они попадают в сосудистую систему, они запускают высвобождение гормонов передней доли гипофиза в большой круг кровообращения (А).

Некоторые гормоны передней доли гипофиза (аденогипофиза) регулируются **релизинг-гормонами**, или **статинами**, такими как соматостатин (СС) и пролактинингибирующий гормон (ПИГ = дофамин; с. 278 и сл.). Периферические гормоны, АДГ (см. ранее) и разнообразные нейромедиаторы, такие как нейропептид Y (НП-Y), норадреналин (НА), дофамин, ВИП и опиоиды, также помогают регулировать функции передней доли гипофиза (с. 280).

Четыре **гандотропных гормона** (АКТГ, ТСГ, ФСГ и ЛГ) и **эффektorные гормоны** (просталактин и ГР) секретируются передней долей гипофиза (А). Секреция **гормона роста** (ГР = соматотропный гормон, СТГ) контролируется при помощи ГР-ИГ, СС и инсулино-подобного ростового фактора 1 (ИРФ-1). ГР стимулирует синтез белков (*анаболическое действие*) и рост скелета при помощи *соматомединов* (ростовых факторов, образующихся в печени), которые играют роль в поглощении сульфата хрящом. Соматомедин С = инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1) ингибирует высвобождение ГР передней долей гипофиза при помощи отрицательной обратной связи. ГР имеет липолитический и гликогенолитический эффект, не зависящий от активности соматомедина.

Проопиомеланокортин (ПОМК, или *англ.* POMC) является предшественником не только АКТГ, но (внутри или вне передней доли гипофиза) и β -эндорфина и α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ = α -меланокортин). β -Эндорфин оказывает анальгетический эффект на ЦНС и иммунорегуляторные эффекты, тогда как α -МСГ в гипоталамусе помогает регулировать массу тела (с. 238) и стимулирует периферические меланоциты.

Опухоли и повреждения гипофиза, действие морфина и барбитуратов, аменорея, акромегалия

А. Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы

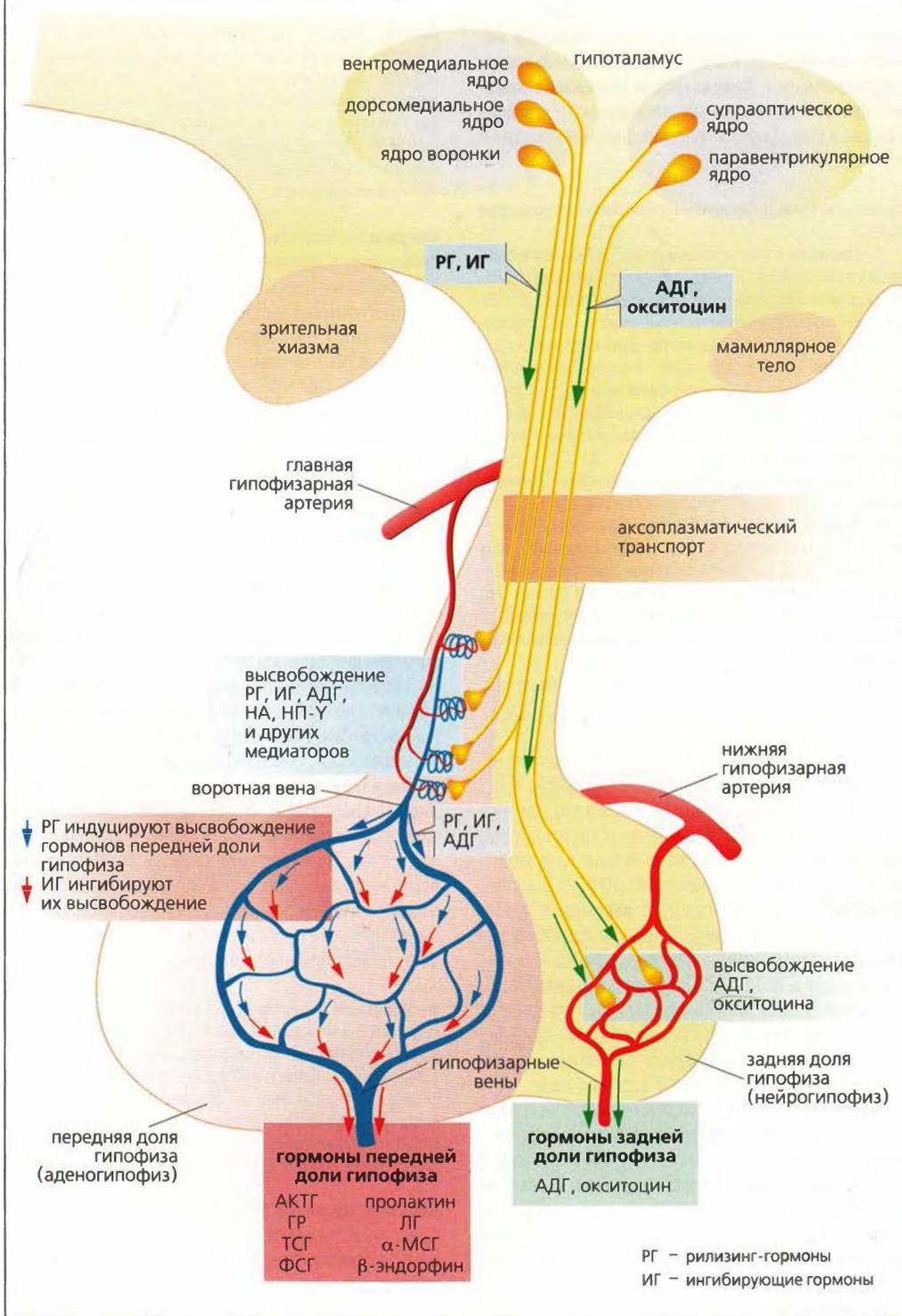


Рисунок 11.8. Гипоталамо-гипофизарная система

Метаболизм углеводов и гормоны поджелудочной железы

Глюкоза является *главным носителем энергии* в метаболизме человека. Мозг и красные кровяные клетки глюкозозависимы. **Концентрация глюкозы в плазме крови** (лабораторный показатель — уровень глюкозы в крови) определяется *продукцией* глюкозы и ее *потреблением*.

Термины, важные для понимания метаболизма углеводов (**A, B**).

1. **Гликолиз** в целом означает анаэробное превращение глюкозы в лактат (с. 78). Это происходит в эритроцитах, мозговом веществе почек и скелетных мышцах (с. 78). Аэробное окисление глюкозы происходит в ЦНС, сердце, скелетных мышцах и в большинстве других органов.

2. **Гликогенез**, т. е. синтез гликогена из глюкозы (в печени и мышцах), облегчает хранение глюкозы и помогает поддерживать постоянную концентрацию глюкозы в плазме крови. Гликоген, хранящийся в мышце, может быть использован только этой мышцей.

3. **Гликогенолиз** — это процесс разложения гликогена до глюкозы, т. е. процесс, обратный гликогенезу.

4. **Глюконеогенез** — это образование глюкозы (в печени и коре надпочечников) из неуглеводных молекул, таких как аминокислоты (например, глутамин), лактат (синтезируемый путем анаэробного гликолиза в мышцах и красных кровяных клетках) и глицерин (образованный при липолизе).

5. **Липолиз** — это расщепление триацилглицеридов на глицерин и свободные жирные кислоты.

6. **Липогенез** — это синтез триацилглицеридов (для хранения в виде запасов жира).

Островки Лангерганса в *поджелудочной железе* играют основную роль в метаболизме углеводов. К настоящему времени в них было обнаружено три типа клеток (**A, B, D**) (с. 281**B**). 25% всех клеток островков Лангерганса — это клетки **A**-типа (α -клетки), которые синтезируют **глюкагон**, 60% — **B**-клетки (β -клетки), которые синтезируют **инсулин**, и 10% — **D**-клетки (δ -клетки), синтезирующие соматостатин (**СС**). Эти клетки взаимно влияют на синтез и секрецию друг друга (с. 281**B**). Островковые клетки головки поджелудочной железы синтезируют *панкреатический полипептид*, физиологическая функция которого пока неясна. Высокие концентрации этих гормонов попадают в печень по воротной вене.

Функции. Гормоны поджелудочной железы: (1) обеспечивают хранение нерасщепленных компонентов пищи в виде гликогена и жира (инсулин); (2) мобилизуют энергетические резервы в ответ на отсутствие пищи, физическую активность или стресс (глюкагон и непанкреатический гормон адреналин); (3) поддерживают концентрацию глюкозы в крови на постоянном уровне (**A**); (4) способствуют росту.

Сахарный диабет, гипогликемия, кома, галактоземия, синдром непереносимости фруктозы, гликогеноз

Инсулин

Синтез. Инсулин представляет собой пептид (6 кДа, 51 аминокислота), образованный из С-цепи проинсулина (84 кДа), предшественником которого, в свою очередь, является *препроинсулин*, препрогормон. Инсулин содержит две пептидные цепи **A** и **B**, соединенные дисульфидным мостиком. Дегградация: время полураспада инсулина равно примерно 5–8 мин; распад инсулина происходит в основном в печени и почках.

Секреция. Инсулин секретируется пульсирующими вспышками в основном в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови (**B**, справа) следующим образом: уровень глюкозы в плазме \uparrow \rightarrow уровень глюкозы в **B**-клетках \uparrow \rightarrow уровень окисления глюкозы \uparrow \rightarrow уровень АТФ в цитозоле \uparrow \rightarrow закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов \rightarrow деполяризация \rightarrow открывание вольтажзависимых Ca^{2+} -каналов \rightarrow цитозольная концентрация Ca^{2+} \uparrow . Увеличение концентрации Ca^{2+} в **B**-клетках ведет к (а) *экзоцитозу* инсулина и (б) повторному открыванию K^+ -каналов (деактивированных системой обратной связи).

Стимуляция. Секреция инсулина стимулируется по блуждающему нерву в основном во время переваривания пищи при помощи ацетилхолина, гастрин, секретин, ГИП (с. 242) и ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид = энтероглюкагон), пептида, образованного при диссоциации интестинального проглюкагона. Некоторые аминокислоты (в том числе аргинин и лейцин), свободные жирные кислоты, многие гормоны гипофиза и некоторые стероидные гормоны также увеличивают секрецию инсулина.

Ингибирование. Адреналин и норадреналин (α_2 -адренорецепторы; **A, B**), **СС** (с. 281**B**) и нейропептид *галанин* ингибируют секрецию инсулина. Если из-за голодания или длительных физических упражнений наступает *гипогликемия*, низкая концентрация глюкозы в крови регистрируется центральными хеморецепторами глюкозы, что ведет к рефлекторной активации симпатической нервной системы.

Инсулиновый рецептор представляет собой гетеротетрамер ($\alpha_2\beta_2$), состоящий из двух внеклеточных α -субъединиц и двух трансмембранных β -субъединиц. α -Субъединицы связывают гормон. Когда β -субъединица самофосфорилируется, она выступает в качестве *рецептора тирозинкиназы*, которая фосфорилирует *субстрат инсулинового рецептора-1* (IRS-1). Внутриклеточные белки с SH2-доменами фосфорилируются при помощи IRS-1 и передают сигнал (с. 285**B3**).

Действие инсулина (A, B, B). Инсулин имеет *анаболический* и *липогенный* эффекты, а также способствует *запасанию глюкозы*, особенно в печени, где активирует ферменты *гликолиза* и *гликогенеза*, и подавляет ферменты *глюконеогенеза*. Инсулин также

увеличивает число GLUT-4-унипортеров в скелетных миоцитах. Все это способствует **снижению концентрации глюкозы в плазме крови** (которая повышается после принятия пищи). Около двух третей общего количества глюкозы, всасываемой в кишечнике, после принятия пищи (после обеда) временно хранится во время кишечной фазы в форме, готовой к использованию (при помощи глюкагона). Это обеспечивает ЦНС и жизненно важные органы сравнительно постоянным притоком глюкозы даже при отсутствии пищи. Инсулин увеличивает *запасы аминокислот* в форме протеинов, особенно в скелетных мышцах (*анаболическое действие*). Кроме того, он обеспечивает рост, *ингибирует внепеченочный липолиз* (с. 265Г) и действует на *распределение K^+* (с. 188).

Гипогликемия развивается при избыточно высокой концентрации инсулина. Уровень глюкозы меньше 2 ммоль/л (350 мг/л) сигнализирует мозгу о дефиците глюкозы, что может привести к коме и *гипогликемическому шоку*.

Избыточное потребление углеводов может вызвать перегрузку запасов гликогена. Печень при этом начинает превращать глюкозу в жирные кислоты, которые транспортируются и хранятся в жировой ткани в форме триацилглицеридов (с. 265Г).

Сахарный диабет (СД). Сахарный диабет I типа называется *инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД)*; болезнь обусловлена дефицитом инсулина. Сахарный диабет II типа — *инсулинонезависимый диабет (ИНЗСД)*; причина — снижение эффективности инсулина, а иногда даже повышенная концентрация инсулина. Сахарный диабет характеризуется ненормально высокой концентрацией глюкозы в плазме крови (*гипергликемия*), что ведет к *гликозурии* (с. 164). При этом высвобождаются большие количества *жирных кислот*, поскольку липолиз больше не ингибируется (с. 263Г). Жирные кислоты могут использоваться, чтобы продуцировать энергию при помощи ацетилкофермента А (ацетил-КоА); однако это ведет к образованию ацетоуксусной кислоты, ацетона (*кетоз*) и β -гидроксibuтирата (*метаболический ацидоз*; с. 150). Поскольку печеночный синтез жиров инсулинонезависим и поскольку очень большое количество жирных кислот имеется в свободном доступе, печень начинает запасать триацилглицериды, что приводит к *жировой дистрофии печени*.

Глюкагон, соматостатин и соматотропин

Глюкагон, высвобождающийся из $A(\alpha)$ -клеток, представляет собой пептидный гормон (29 аминокислот), происходящий из *проглюкагона* (глицентина). Гранулы, в которых хранится глюкагон, секретируются путем экзоцитоза. Секреция **стимулируется** аминокислотами из расщепленных белков (особенно аланином и аргинином), а также гипогликемией (например, из-за голодания, продолжительных физиче-

ских нагрузок; **Б**) и симпатическими импульсами (через β_2 -адренорецепторы; **А**). Секреция глюкагона **ингибируется** глюкозой и СС (с. 281Б), а также высокими концентрациями в плазме свободных жирных кислот.

Действие глюкагона (А, Б, В) (посредством цАМФ; с. 282) в основном противоположно действию инсулина. Глюкагон поддерживает *нормальный уровень глюкозы в крови между приемами пищи* и во время увеличенного потребления глюкозы для обеспечения постоянного снабжения энергией. Это достигается за счет: (а) увеличения гликогенолиза (в печени, но не в мышцах); (б) путем стимуляции глюконеогенеза из лактата, аминокислот (деградация белков = катаболизм) и глицерина (полученного путем *липолиза*).

Увеличенная концентрация **аминокислот** в плазме крови стимулирует секрецию инсулина, что приводит к гипогликемии, причем в отсутствие одновременных стимулов к всасыванию глюкозы. В норме гипогликемия, однако, не развивается, поскольку аминокислоты также стимулируют высвобождение глюкагона, который увеличивает концентрацию глюкозы в крови. Глюкагон также стимулирует глюконеогенез из аминокислот, и тем самым некоторое количество аминокислот используется для получения энергии. С целью увеличения уровня белка глюкоза должна вводиться пациенту одновременно с терапевтическими дозами аминокислот, таким образом предотвращая их метаболическую деградацию.

Соматостатин (СС). Подобно инсулину, СС хранится в D-клетках (**СС-14** имеет 14 АК), высвобождается в ответ на увеличенную концентрацию в плазме глюкозы и аргинина (т. е. после еды). СС ингибирует высвобождение инсулина (с. 281Б) через *паракринные пути* (при помощи G_i -связанных рецепторов). Следовательно, СС ингибирует не только высвобождение гастрина, что способствует пищеварению (с. 251БЗ), но также нарушает инсулинозависимое хранение питательных веществ. СС также ингибирует секрецию глюкагона (с. 281Б). Этот эффект не наблюдается при дефиците глюкозы из-за высвобождения катехоламинов, которые *снижают* секрецию СС.

Соматотропин (СТГ) = гормон роста (ГР). Кратковременные эффекты ГР сходны с таковыми инсулина; его действие опосредовано соматомединами (с. 288). При длительном действии ГР увеличивает концентрацию глюкозы в крови и способствует росту.

Влияние **глюкокортикоидов** на метаболизм углеводов иллюстрирует таблица (В); объяснения см. на с. 304.

Гипогликемия, гипергликемия, кома, гликозурия, ожирение, метаболический ацидоз, избыточное накопление кетонных тел (кетоз)

Б. Гормональный контроль концентрации глюкозы в крови

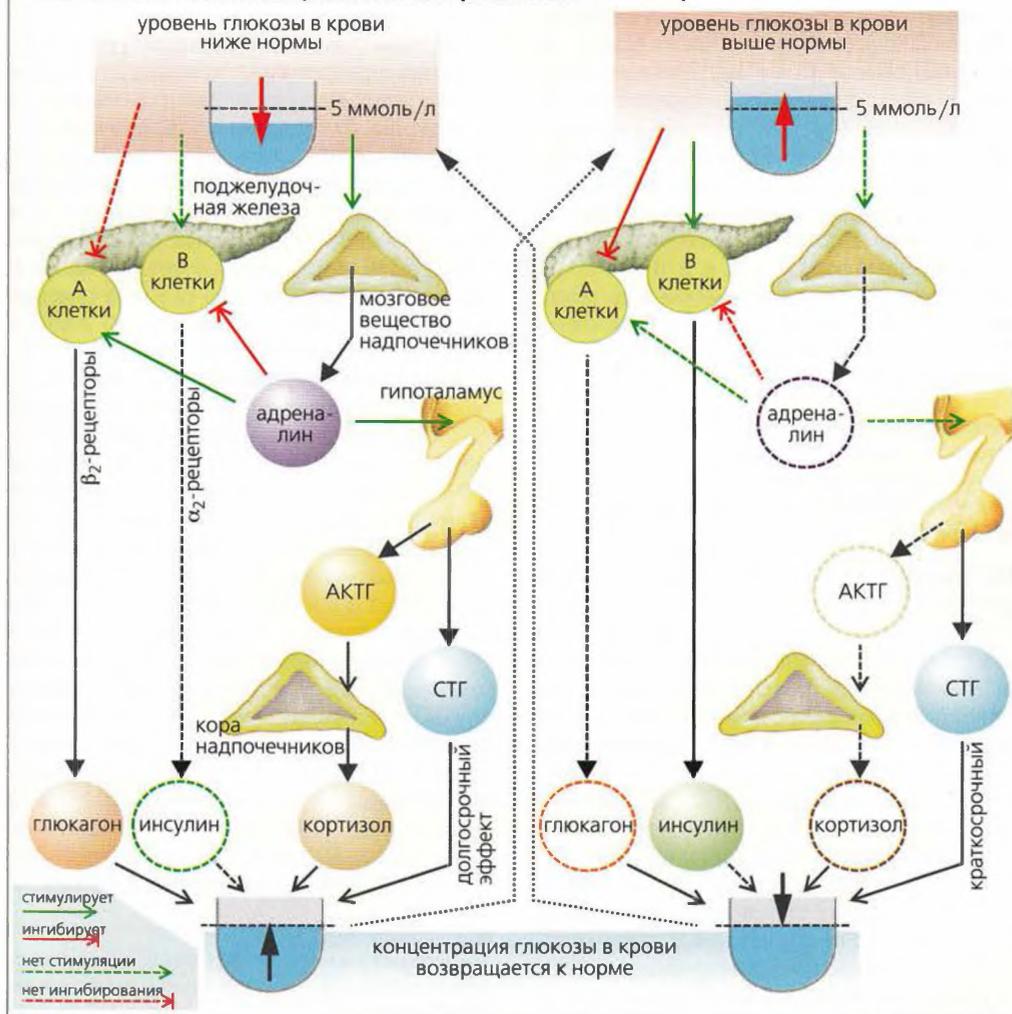


Рисунок 11.10. Метаболизм углеводов II

В. Влияние гормонов на метаболизм углеводов и жиров

гормон	инсулин	глюкагон	адреналин	кортизол
функция	сытый человек	буфер	голодный человек	дополнительное поступление
Глюкоза				
поглощение клеткой	+		+	-
гликолиз	+	-	+	-
глюконеогенез (печень)	-	+	+	+
Гликоген				
синтез	+		+	+
расщепление (лизис)	-	+	+	-
Жир				
синтез	+		+	+
расщепление (лизис)	-	+	+	-

Гормоны щитовидной железы

Щитовидная железа содержит сферические фолликулы (50–500 мкм в диаметре). Клетки фолликулов (пузырьков) синтезируют два иодсодержащих тиреоидных гормона – **тироксин (Т₄, тетраиодтиронин)** и **трийодтиронин (Т₃)**. Т₃ и Т₄ связаны с гликопротеином **тиреоглобулином (Б2)** и хранятся в коллоиде (гелеобразном веществе) фолликулов (**А1, Б1**). Синтез и высвобождение Т₃ и Т₄ контролируются **тиреолиберин**ом (тиреотропин-рилизинг-гормон, **ТРГ**) и **тиреотропином (ТТГ (А, с. 278 и сл.))**. Т₃ и Т₄ оказывают влияние на физический рост, созревание и метаболизм. **Парафолликулярные клетки (С-клетки)** щитовидной железы синтезируют **кальцитонин (с. 300)**.

Тиреоглобулин, димерный гликопротеин (660 кДа), синтезируется в клетках щитовидной железы. ТТГ стимулирует транскрипцию гена тиреоглобулина. Тиреоглобулин хранится в везикулах и высвобождается в коллоид путем экзоцитоза (**Б1** и с. 36).

Поглощение иода. Иод, необходимый для синтеза гормонов, поглощается из кровотока в виде иона I⁻. Он входит в клетки щитовидной железы по механизму вторичного активного транспорта при помощи Na⁺-I⁻-симпорта (NIS), и его концентрация в этих клетках примерно в 25 раз выше, чем в плазме крови (**Б2**). При помощи цАМФ **ТТГ** повышает базолатеральный транспорт и поглощение I⁻ в 250 раз. Другие анионы, например ClO₄⁻, SCN⁻ и NO₂⁻, конкурентно ингибируют поглощение I⁻.

Синтез гормонов. Ионы I⁻ постоянно транспортируются из внутриклеточного I⁻-пула на апикальную (коллоидальную) сторону клетки при помощи I⁻/Cl⁻-антипортера **пендрин**а, который стимулируется **ТТГ**. При помощи **тиреоидной пероксидазы (ТПО)** и H₂O₂ они окисляются до молекулярного иода I₂⁰ на микроворсинках коллоидной стороны клеточной мембраны. Под действием ТПО происходит реакция I₂⁰ с 20–144 тирозильными остатками **тиреоглобулина (В)**. Фенольное кольцо тирозильных остатков при этом иодируется в положение 3 и/или 5, что приводит к образованию белковой цепи из остатков **диiodтирозина (ДИТ)** и/или **моноiodтирозина (МИТ)**. Эти стадии стимулируются ТТГ (посредством ИТФ?) и ингибируются тиоурацилом, тиоцианатом, глутатионом и другими восстановителями. Структура молекулы тиреоглобулина позволяет иодированным тирозильным остаткам реагировать друг с другом в коллоиде железы. Фенольное кольцо одной молекулы ДИТ (или МИТ) связывается с другой молекулой ДИТ (сложноэфирная связь). Образующаяся тиреоглобулиновая цепь теперь содержит **тетрайодтирониновые** и (в мень-

шем количестве) **трийодтирониновые остатки (В)**. Это форма хранения Т₃ и Т₄.

ТТГ также стимулирует **секрецию Т₃ и Т₄**. Иодированный тиреоглобулин в коллоиде щитовидной железы реабсорбируется клетками при помощи эндоцитоза (**Б3, В**). Эндосомы сливаются с первичными лизосомами с образованием фаголизосом, в которых тиреоглобулин гидролизруется протеазами. Это ведет к высвобождению Т₃ и Т₄ (примерно 0,2 и 1–3 моль на моль тиреоглобулина, соответственно). Т₃ и Т₄ затем секретируются в кровяток (**Б3**), а I⁻ под действием деиодирующего фермента **деиодазы** отщепляется от высвобождающихся ДИТ и МИТ и снова становится доступным для синтеза.

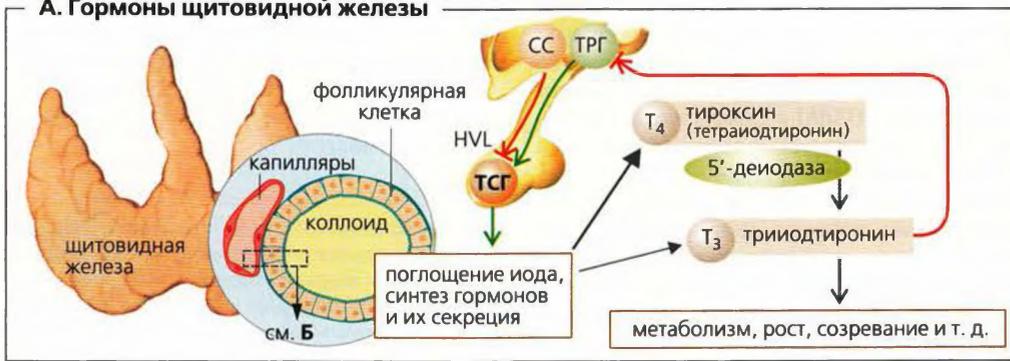
Контроль за секрецией Т₃ и Т₄. Секреция ТТГ передней долей гипофиза стимулируется при помощи ТРГ, трипептида гипоталамуса (с. 288) и ингибируется соматостатином (СС) (**А** и с. 278). Действие ТРГ модифицируется в плазме при помощи Т₄. Как наблюдалось на других клетках-мишенях, Т₄, поглощенный тиреотропными клетками передней доли гипофиза, превращается в Т₃ при помощи **5'-деиодазы**. Т₃ уменьшает плотность рецепторов ТРГ в гипофизе и ингибирует секрецию ТРГ гипоталамусом. Секреция ТТГ и, следовательно, секреция Т₃ и Т₄ снижается (**система отрицательной обратной связи**). У новорожденных холост, похоже, стимулирует высвобождение ТРГ нейронально (терморегуляция, с. 232). **ТТГ** представляет собой гетеродимер (26 кДа), состоящий из α-субъединицы (идентичной таковой у ЛГ и ФСГ) и β-субъединицы. **ТТГ контролирует все функции щитовидной железы**, включая поглощение I⁻, синтез и секрецию Т₃ и Т₄ (**А–В**), кровяток и увеличение железы.

Зоб (струма) характеризуется диффузным или узлообразным увеличением щитовидной железы. Диффузный зоб может развиваться вследствие дефицита иода, что приводит к дефициту Т₃/Т₄ и в конечном счете ведет к увеличению секреции ТТГ. Хроническое увеличение уровня ТТГ ведет к пролиферации фолликулярных клеток, что ведет к увеличению зоба (**гиперплазированный зоб**). Это ускоряет синтез Т₃/Т₄, что иногда нормализует концентрацию Т₃/Т₄ в плазме (**эутиреоидный зоб**). Такой тип зоба продолжает существовать даже после устранения дефицита иода.

Гипотиреоз развивается в том случае, когда вызванное ТТГ увеличение размеров щитовидной железы более неспособно компенсировать дефицит Т₃/Т₄ (**гипотиреоидный зоб**). Этот тип зоба может также развиваться из-за врожденных нарушений синтеза Т₃/Т₄ (см. ниже) или воспаления щитовидной железы. **Гипертиреоз** развивается, когда опухоль железы либо диффузный зоб (например, при **болезни Грейвса**) приводит к ТТГ-независимой избыточной продукции Т₃/Т₄. В последнем случае аутоантитела против рецепторов ТТГ связываются с ними. Это имитирует эффект ТТГ, т.е. стимулирует синтез и секрецию Т₃/Т₄. ■

Железодефицитная анемия, болезнь Грейвса, зоб, радиотерапия с применением радиоактивного иода

А. Гормоны щитовидной железы



Б. Секреция и синтез гормонов

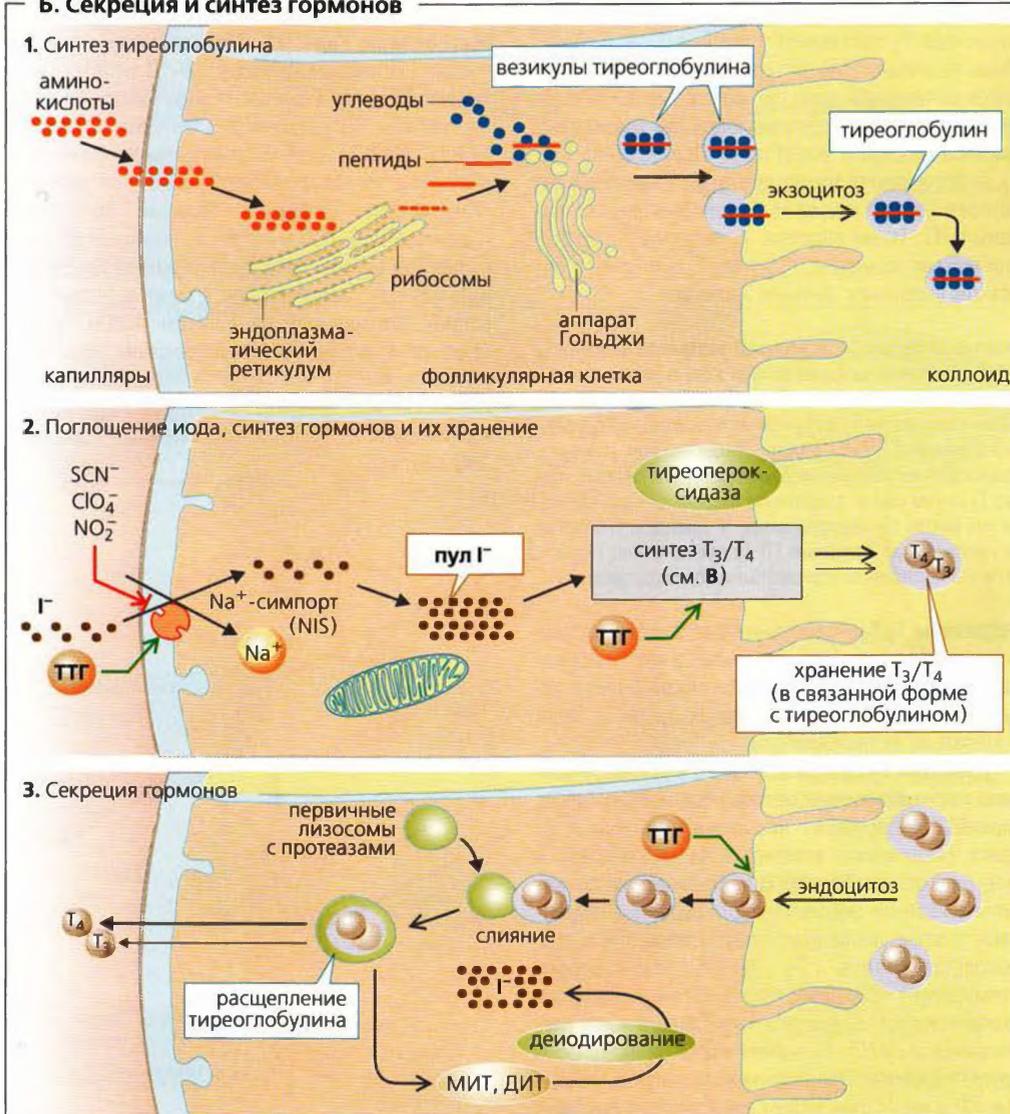


Рисунок 11.11. Гормоны щитовидной железы I

Транспорт T_3/T_4 . Соотношение T_3 и T_4 в плазме крови равно 1:40, причем более 99% (в основном T_4) связано с белками плазмы: *тироксинсвязывающим глобулином (ТСГл)*, тироксинсвязывающим преальбумином (*ТСПА*) и *сывороточным альбумином*. ТСГл транспортирует $2/3$ общего количества T_4 , а ТСПА и сывороточный альбумин — остальное количество. Менее 0,3% общего количества T_3/T_4 находится в крови в свободном (несвязанном) виде, хотя только несвязанные молекулы оказывают действие на клетки-мишени. Некоторые лекарства отщепляют T_3 и T_4 от белков, что приводит к увеличению концентрации в плазме свободных гормонов.

Эффективность T_3/T_4 . T_3 в 3–8 раз более эффективен, чем T_4 , и действует быстрее (время полураспада T_3 составляет 1 день, а T_4 — 7 дней). Лишь примерно 20% циркулирующего T_3 производится щитовидной железой, остальные 80% — печенью, почками и другими клетками-мишенями, высвобождающими иодид из T_4 . Превращение T_4 в T_3 катализируется микросомальной **5'-деиодазой**, которая удаляет иодид из 5'-положения внешнего кольца (**Г**). Таким образом, T_3 является более эффективным гормоном, тогда как T_4 в плазме в основном выполняет *функцию хранения*.

Неактивная форма T_3 , называемая **резервной формой T_3 (rT_3)**, образуется из T_4 , когда иодид отщепляется от внутреннего кольца при помощи 5- (не 5'-)деиодазы. Примерно равные количества T_3 и rT_3 обычно образуются на периферии (примерно 25 мкг в день). Когда человек голодает, происходит **ингибирование 5'-деиодазы**, что снижает синтез T_3 (и тем самым сохраняется энергия, см. далее), тогда как синтез rT_3 увеличивается. 5'-Деиодаза слизистой не ингибируется, и секреция ТТГ (в данном случае нежелательная) подавляется отрицательной обратной связью.

Рецепторы T_3/T_4 — это *гормончувствительные факторы транскрипции*, расположенные в клеточных ядрах. Комплексы рецептор-гормон связываются с регуляторными белками некоторых генов в ядре и влияют на их транскрипцию.

Действие T_3/T_4 разнообразно и в основном связано с *промежуточным метаболизмом*. Тиреоидные гормоны увеличивают число **митохондрий** и их крист, увеличивают активность Na^+-K^+-ATP азы и модулируют метаболизм холестерина. Это приводит к ускорению *энергетического оборота* и связанному с этим увеличению *потребления O_2 и производства тепла*. T_3 также специфически стимулирует продукцию тепла путем увеличения экспрессии разобщающего белка бурого жира **термогенина** (с. 230). T_3 влияет также на активность других гормонов. При *гипотиреозе* инсулин, глюкагон, ГР и адреналин теряют свой энергостимулиру-

ющий эффект, тогда как при *гипертиреозе* чувствительность к адреналину увеличивается (увеличивается сердечный ритм и др.). Полагают, что T_3 увеличивает плотность β -адренорецепторов. T_3 стимулирует также *рост и созревание*, особенно мозга и костей.

Кретинизм развивается из-за неонатального дефицита T_3/T_4 и характеризуется нарушениями роста и созревания (карликовость, медленное половое созревание и т. д.) и расстройствами центральной нервной системы (умственная неполноценность, припадки и т. д.). Введение тиреоидных гормонов в первые 6 месяцев жизни может предотвратить или уменьшить некоторые из этих нарушений.

Метаболизм иода (Г). Иод циркулирует в крови в виде: (1) неорганического I^- (2–10 мкг/л); (2) органического негормонального иода (следовые количества) или (3) связанного с белком I^- в составе T_3 и T_4 (35–80 мкг/л). Средняя дневная потребность в иоде составляет примерно 150 мкг, при жаре или гипертиреозе требуются большие количества (примерно 250–500 мкг/сут). Выведенный из организма иод должен быть компенсирован пищей (**Г**). Морская соль, морепродукты, а также зерновые проростки, выращенные на богатом иодом грунте, содержат много иода. Для компенсации недостатка иода в пище часто используется иодированная соль. Поскольку иод проникает в грудное молоко, кормящим матерям требуется больше иода (примерно 200 мкг/сут).

Гипертиреоз и гипотиреоз, кретинизм, микседема, ингибиторы обратного захвата иода

Метаболизм кальция и фосфата

Кальций, а особенно ионизированный кальций Ca^{2+} , играет главную роль в регуляции многих функций клетки (с. 42, 68 и сл., 200, 284). Кальций составляет 2% от общей массы тела. Примерно 99% кальция находится в костях, а 1% растворен в жидкостях тела. Общая концентрация кальция в сыворотке крови в норме составляет 2,1–2,6 ммоль/л. Примерно 50% общего кальция приходится на **свободный кальций (1,1–1,3 ммоль/л)**; 10% связано в комплексы и 40% связано с белками (в основном с альбумином, с. 186).

■ **Связывание кальция с белком** увеличивается при увеличении pH крови, поскольку количество Ca^{2+} -связывающих сайтов белковой молекулы также возрастает при увеличении pH. Концентрация Ca^{2+} *понижается при алкалозе* и возрастает при ацидозе (примерно на 0,21 ммоль/л Ca^{2+} на единицу pH). Следовательно, алкалоз (например, из-за гипервентиляции) и гипокальциемия (см. далее) могут вести к *тетанусу*. ■

Метаболизм кальция строго регулируется для обеспечения баланса поглощения и выведения Ca^{2+} (А). *Поглощение Ca^{2+} из пищи* дает ежедневно около 12–35 ммоль Ca^{2+} (1 ммоль = 40 мг). Молоко, сыр, яйца и «жесткая» вода особенно богаты Ca^{2+} . При поддержании гомеостаза Ca^{2+} большая часть поглощаемого из пищи Ca^{2+} выводится с фекалиями, остальное – с мочой (с. 186). При дефиците кальция до 90% Ca^{2+} организм поглощает из пищи в кишечном тракте (А и с. 270).

■ У **беременных и кормящих матерей** потребность в Ca^{2+} значительная, поскольку они должны обеспечивать кальцием плод или новорожденного ребенка. Плод получает через плаценту примерно 625 ммоль Ca^{2+} в сутки, а вскармливаемый грудью младенец – до 2000 ммоль Ca^{2+} в сутки с грудным молоком. В обоих случаях Ca^{2+} используется для формирования костей. Из-за этого многие беременные и кормящие имеют серьезный дефицит Ca^{2+} . ■

Метаболизм фосфата близко связан с метаболизмом кальция, хотя и не так строго регулируется. Ежедневное потребление фосфата составляет ~1,4 г, при этом 0,9 г всасывается и, как правило, выводится почками (с. 186). **Концентрация фосфата** в плазме крови в норме 0,8–1,4 ммоль/л.

Фосфаты кальция плохо растворимы. Когда произведение концентрации Ca^{2+} на концентрацию PO_4^{3-} (*произведение растворимости*) превышает некоторый пороговый уровень, фосфат кальция начинает выпадать в осадок, и происходит отложение

фосфатов кальция, которые могут в основном откладываться в костях, а также в других органах. Введение фосфата инфузно может приводить к снижению концентрации кальция в сыворотке, поскольку фосфат кальция аккумулируется в костях. И наоборот, гипофосфатемия ведет к гиперкальциемии (Ca^{2+} высвобождается из костей).

Гормональный контроль. Гомеостаз кальция и фосфата в основном регулируется *паратиреоидным гормоном* и *кальцитриолом*, а также, но в меньшей степени, кальцитонином. Эти гормоны в основном действуют на три вида органов: *кишечник, почки и кости* (Б и Г).

Паратгормон, или паратиреоидный гормон (ПТГ), представляет собой пептидный гормон (84 аминокислоты), секретируемый *паращитовидными железами*. **Ca^{2+} -рецепторы** в клетках паращитовидных желез регулируют синтез и секрецию паратгормона в ответ на изменение концентрации в плазме *ионизированного Ca^{2+}* (с. 42). При *гипокальциемии*, когда концентрация Ca^{2+} падает ниже нормы, в кровоток секретируется больше паратгормона. И наоборот, секреция ПТГ снижается при возрастании уровня Ca^{2+} (Г, слева). Первичной функцией паратгормона является **нормализация сниженного уровня Ca^{2+}** в крови (Г). Это осуществляется следующим образом: (1) паратгормон активизирует остеокласты, что приводит к разрушению костей и *высвобождению Ca^{2+}* (и фосфата) из **костей**; (2) паратгормон усиливает конечный этап кальцитриола в почках, что приводит к *повышенной реабсорбции Ca^{2+}* из кишечника; (3) в **почках** паратгормон увеличивает синтез кальцитриола и реабсорбцию Ca^{2+} , что особенно важно из-за увеличенного высвобождения Ca^{2+} (см. п. 1 и 2). Паратгормон также *ингибирует почечную реабсорбцию фосфата* (с. 186), приводящую к гипофосфатемии. Это, в свою очередь, стимулирует высвобождение Ca^{2+} из костей либо предотвращает осаждение фосфата кальция в тканях (что обусловлено произведением растворимости фосфата кальция; см. ранее).

■ **Гипокальциемия** развивается из-за дефицита (*гипопаратиреоз*) или недостатка активности ПТГ (*псевдогипопаратиреоз*), что может дестабилизировать потенциал покоя и вызвать развитие *мышечного спазма* и *тетануса*. Эти два вида дефицита могут также привести к вторичному дефициту кальцитриола. Избыток паратгормона (*гиперпаратиреоз*) и злокачественный остеолит оказывают превалирующий эффект на Ca^{2+} -контролирующие механизмы, что ведет к **гиперкальциемии**. Длительное увеличение уровня Ca^{2+} приводит к отложению кальция, например, в почках. Концентрация Ca^{2+} >3,5 ммоль/л ведет к коме, почечной недостаточности и сердечной аритмии. ■

Гипер- и гипокальциемия, тетанус, дефицит витамина D, остеомаляция

А. Метаболизм кальция

молоко, сыр, яйца
и жесткая вода

поглощение кальция
20 (12–35 ммоль/сут)*

99% общего кальция организма

примерно
1 ммоль/сут

примерно
3 ммоль/сут

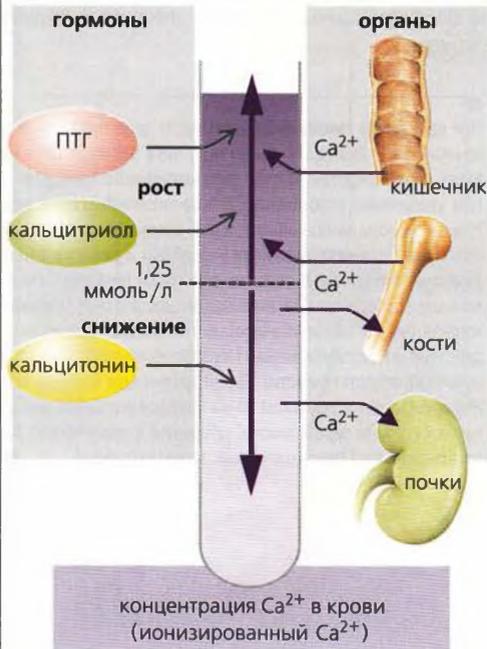
выведение кальция с фекалиями
18 ммоль/сут
(при потреблении 20 ммоль/сут)

в моче
2 ммоль/сут

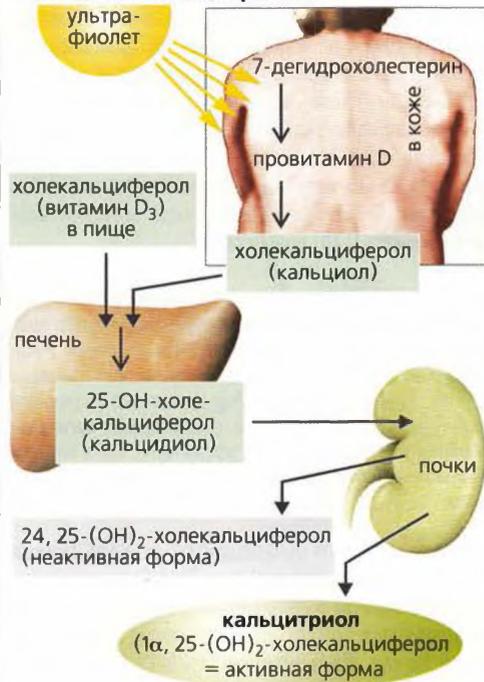
повышенные потребности в кальции во время беременности и кормления грудью

* 1 ммоль Ca^{2+} = 2 мэкв Ca^{2+} = 40 мг Ca^{2+}

Б. Факторы, влияющие на концентрацию Ca^{2+} в крови



В. Синтез кальцитриола



Пептидный гормон **кальцитонин (КТ)** синтезируется в основном в парафолликулярных клетках (С-клетках) щитовидной железы, которые также содержат рецепторы Ca^{2+} (с. 42). При **гиперкальциемии** концентрация кальцитонина в плазме повышена (**Г, справа**), а при концентрации кальция < 2 ммоль/л кальцитонин в плазме уже не определяется. **Кальцитонин нормализует концентрацию Ca^{2+} в плазме**, в основном действуя на **кости**. Активность остеокластов ингибируется кальцитонином (и стимулируется паратгормоном). Следовательно, кальцитонин увеличивает поглощение Ca^{2+} костями, по крайней мере временно (**Г5**). Некоторые **желудочно-кишечные гормоны** усиливают секрецию кальцитонина после еды, благодаря чему увеличивается абсорбция Ca^{2+} костями. Эти эффекты (и, возможно, ингибирующий эффект кальцитонина на пищеварение) ответственны за предотвращение послеобеденной гиперкальциемии и (нежелательного) ингибирования секреции паратгормона и увеличенной почечной экскреции только что абсорбированного Ca^{2+} . Кальцитонин активен также в почках (**Г6**).

Кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2$ -холекальциферол) — это липофильный стероидоподобный гормон, синтезируемый следующим образом (**В**): **холекальциферол** (витамин D_3) образуется в **коже** из печеночного **7-дегидрохолестерина** через промежуточный продукт (**превитамин D**) в ответ на ультрафиолетовое облучение (солнце, лампа для загара). Оба вещества связывают **витамин D-связывающий пептид (D-СП)** в крови, но холекальциферол транспортируется в первую очередь по причине более высокой аффинности. Таким образом, некоторое время после ультрафиолетового облучения превитамин D остается в коже (кратковременное хранение). Кальцидиол (25-OH -холекальциферол) и кальцитриол связывают D-СП. При беременности эстрогензависимый синтез D-СП возрастает.

Холекальциферол (витамин D_3) вводится, чтобы компенсировать недостаток ультрафиолетовых лучей. Рекомендуемая дневная доза для детей составляет примерно 400 ед. = 10 мкг; для взрослых достаточно половинной дозы. Вещество растительного происхождения **эргокальциферол** (витамин D_2) так же эффективно, как и витамин D_3 животного происхождения. Обсудим эффекты от обеих форм.

Холекальциферол превращается в **кальцидиол** (25-OH -холекальциферол) в печени. Витамин D хранится в основном в виде **кальцидиола**: концентрация кальцидиола в плазме 25 мкг/л, время полураспада около 15 сут. **Кальцитриол** ($1,25(\text{OH})_2$ -холекальциферол, форма с гормональной активностью, син-

тезируется в основном в **почках (В)**, но еще и в плаценте. Концентрация **кальцитриола** в плазме **регулируется** почечной $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазой (последняя стадия синтеза) и 24 -гидроксилазой — ферментом, дезактивирующим кальцитриол.

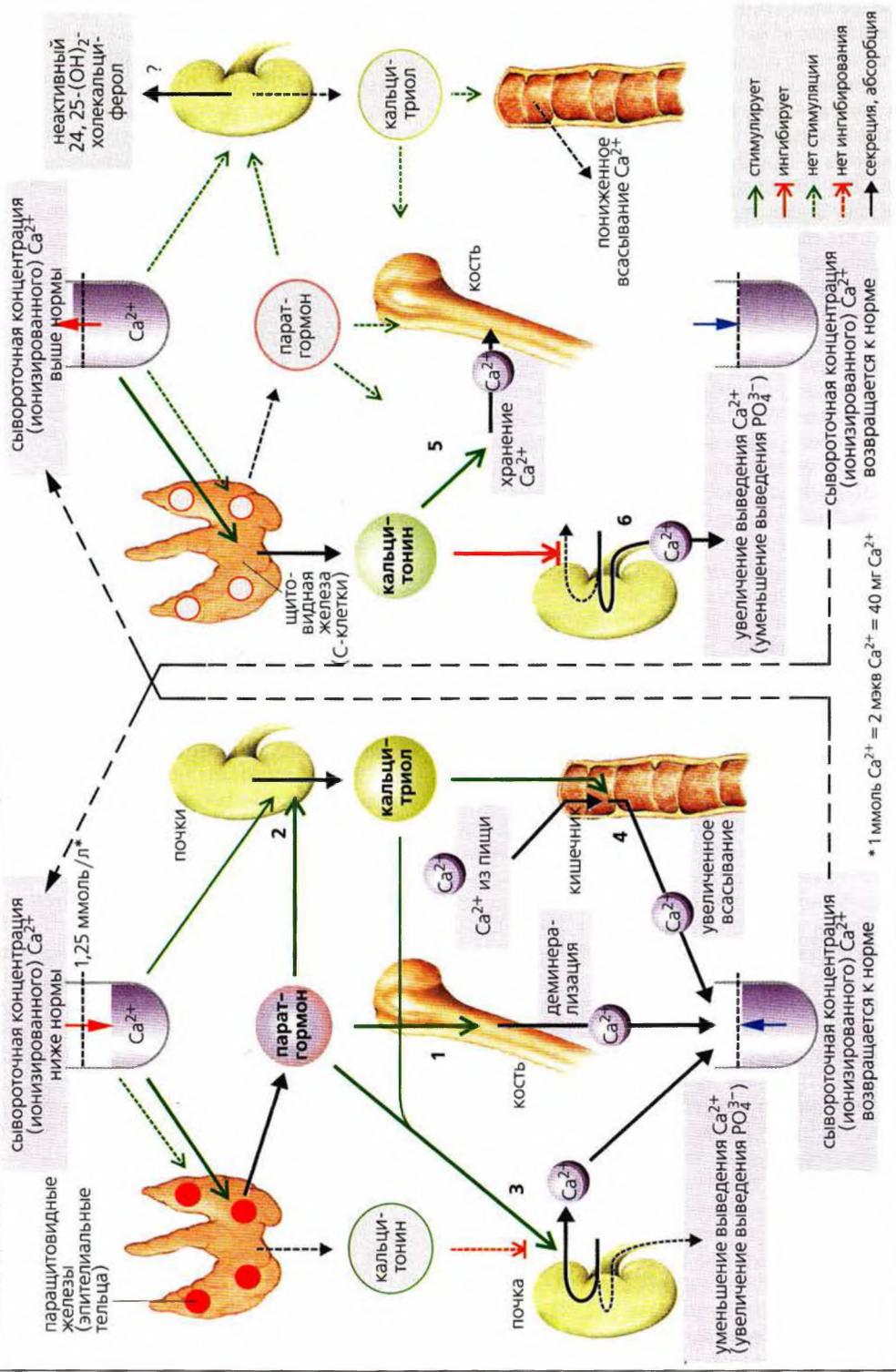
Концентрация кальцитриола возрастает в ответ на связанную с **гипокальциемией** секрецию **паратгормона (Г2)**, на **дефицит фосфата** и на **пролактин** (лактацию). Все три фактора ингибируют 24 -гидроксилазу и активируют $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазу. **Концентрация кальцитриола понижается** при помощи нескольких систем отрицательной обратной связи, например из-за того факта, что кальцитриол: (а) прямо ингибирует $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазу; (б) ингибирует секрецию паратгормона; (в) нормализует (пониженную) концентрацию Ca^{2+} в плазме и фосфата (см. далее). Кальций и фосфат ингибируют $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазу, тогда как фосфат активирует 24 -гидроксилазу.

Органы-мишени. Первичная мишень кальцитриола — это **кишечник**, но он действует также на **кости, почки, плаценту, грудные железы, волосные фолликулы, кожу** и т. д. Он связывается со своим ядерным рецептором и индуцирует экспрессию кальцийсвязывающего белка и Ca^{2+} -АТФазы (с. 286, 42). Кальцитриол имеет геномные эффекты. Кальцитриол **увеличивает всасывание Ca^{2+} в кишечнике (Г4)** и **способствует минерализации костей**, но **избыток кальцитриола** ведет к **декальцинированию костей**, и этот эффект утяжеляется паратгормоном. Кальцитриол также увеличивает транспорт Ca^{2+} и фосфата в почках (с. 184), плаценте и грудных железах.

При временной **гипокальциемии** кости действуют как временный **Ca^{2+} -буфер (Г)** до тех пор, пока дефицит Ca^{2+} не будет сбалансирован за счет опосредованного кальцитриолом увеличения всасывания Ca^{2+} из кишечника. Если доступно слишком мало кальцитриола, деминерализация скелета приведет к **остеомаляции** у взрослых и **рахиту** у детей. **Дефицит витамина D** обусловлен плохим питанием, пониженным всасыванием питательных веществ (из-за слишком жирной пищи), недостаточностью ультрафиолетового воздействия и/или пониженным $1\text{-}\alpha$ -гидроксилированием (при почечной недостаточности). Деминерализация костных тканей происходит в основном из-за продолжительного увеличения секреции паратгормона, связанной с хронической гипокальциемией (**компенсаторный гиперпаратиреоз**). ■

Рахит, остеопороз, аритмии, хирургия щитовидной железы, нефрокальциноз, парестезия

Г. Гормональная регуляция концентрации Ca^{2+} в крови



Биосинтез стероидных гормонов

Холестерин является предшественником стероидных гормонов (**A**). В основном холестерин синтезируется в **печени**. Он образуется из ацетилкофермента А (ацетил-КоА) через несколько промежуточных продуктов (например, сквален, ланостерол) и транспортируется в эндокринные железы липопротеинами (с. 264). Холестерин может быть синтезирован *de novo* в коре надпочечников, но не в плаценте (с. 312). Поскольку изначально в органах (например, в коре надпочечников, яичниках, семенниках и плаценте) хранятся лишь небольшие количества стероидных гормонов (с. 312), то они должны синтезироваться при необходимости из холестеринового клеточного пула.

В молекуле холестерина 27 атомов углерода. **Прегненолон** (21 атом углерода, **Aa**), предшественник стероидных гормонов, происходит от холестерина через многочисленные промежуточные вещества. Прегненолон также образует **прогестерон (Ab)**, который не только является потенциальным гормоном сам по себе (женский половой гормон, с. 306 и сл.), но и может служить предшественником всех остальных стероидных гормонов, т. е. (1) гормонов коры надпочечников (21 атом углерода) (**A**, желтый и оранжевый цвета); (2) мужских половых гормонов (*андрогенов*; 19 атомов углерода), синтезируемых в семенниках (с. 314), яичниках и коре надпочечников (**A**, зеленый и голубой цвета); (3) женских половых гормонов (*эстрогенов*; 18 атомов углерода; с. 306 и сл.), синтезируемых в яичниках (**A**, красный цвет).

Предшественники для синтеза стероидных гормонов находятся во всех железах, которые секретируют стероидные гормоны. То, какой гормон образуется на данном участке синтеза, зависит (1) от типа рецептора, которым управляет гормон (АКТГ, ФСГ, ЛГ и т. д.), и (2) от доминантного фермента, ответственного за изменение структуры стероидной молекулы в гормонпродуцирующих клетках железы. **Кора надпочечников** содержит 11-, 17- и 21-гидроксилазы – ферменты, вводящие ОН-группу в положение С21, С17 или С11 стероидной молекулы (**A**, слева вверху). Гидроксилирование в положение С21 (**Ac**), как это происходит в *клубочковой зоне* коры надпочечников, делает стероид нечувствительным к действию 17-гидроксилазы. Из-за этого могут синтезироваться только **минералокортикоиды**, подобные кортикостерону и альдостерону (**Ad** → **e**; см. с. 190). Первоначально (происходящее в основном в *пучковой зоне* коры надпочечников (**Ah** → **j** → **k**)) гидроксилирование в положение С17 (**Af** или **g**) ведет к синтезу **глюкокортикоидов** и **17-кетостероидов** (стероид с кетогруппой при С17) (**Al** и **m**). Сле-

довательно, глюкокортикоиды и 17-кетостероиды могут быть синтезированы из 17 α -гидроксипрегненолона без помощи прогестерона (**An** → **h** → **j**).

Эстрогены (с. 310) *эстрон* и *эстрадиол* могут прямо или косвенно синтезироваться из 17-кетостероидов (**Ao** → **p**), косвенно – через тестостерон (**Aq** → **r** → **p**). Истинными активными веществами для многих клеток-мишеней андрогенов (например, в простате) являются или *дигидротестостерон*, или *эстрадиол*; оба синтезируются из тестостерона (**As** и **Ag** соответственно).

17-Кетостероиды синтезируются в гонадах (семенниках или яичниках) и в коре надпочечников. Для определения резерва АКТГ используется проба с метирапоном гипофизарной активности, основанная на определении уровня 17-кетостероидов в моче. Секреция АКТГ обычно подлечит контролю по механизму обратной связи при помощи глюкокортикоидов (с. 304). Метирапон ингибирует активность 11-гидроксилазы (**Ad** и **j**), что оставляет у здоровых индивидов синтез АКТГ неподавленным. Уровень 17-кетостероидов в моче, следовательно, должен увеличиваться после введения метирапона. Если этого не происходит у пациентов со здоровой корой надпочечников, это означает наличие нарушений секреции АКТГ. ■

Дегградация стероидных гормонов происходит в основном в **печени**. Их ОН-группы обычно связаны с *сульфатом* или *глюкуроновой кислотой* и в конце концов экскретируются в желчь или мочу (с. 166, 189, 256). Основной метаболит эстрогенов в моче – *эстриол*, а гестагенов (в основном из прогестерона и 17 α -гидроксипрогестерона) – *прегнандиол* (с. 312). Уровень прегнандиола в моче можно определять с целью подтверждения или исключения беременности (*тест на беременность, прегнандиоловый тест*). ■

Хронически повышенный уровень эстрогенов, например по причине ухудшения их дегградации из-за повреждения печени, может привести, помимо всего прочего, к увеличению грудных желез у мужчин (*гинекомастия*). Уровень эстрогенов в норме указан в табл. на с. 310. ■

А. Биосинтез стероидных гормонов

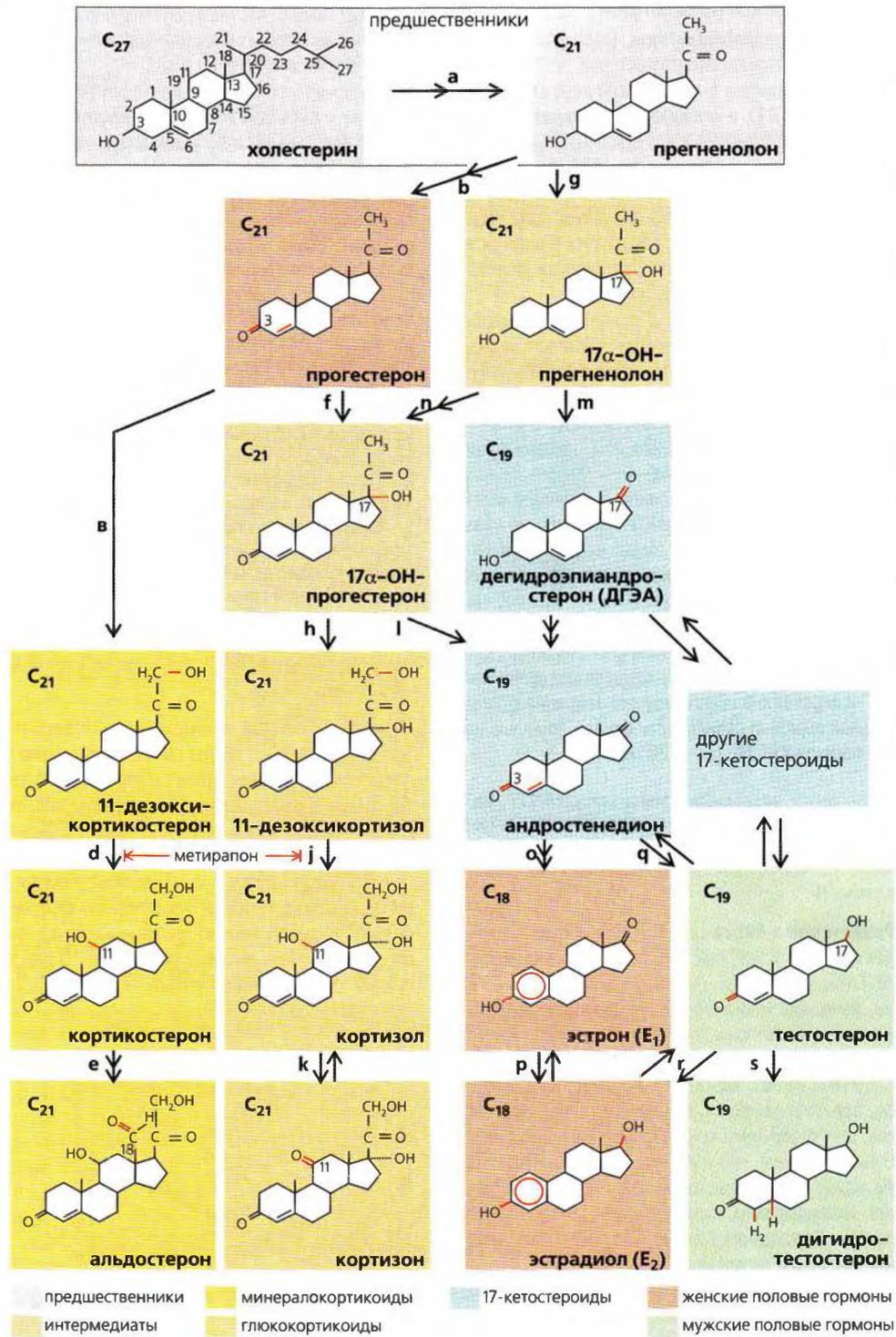


Рисунок 11.15. Биосинтез стероидных гормонов

Кора надпочечников и синтез глюкокортикоидов

Минералокортико(стеро)иды *альдостерон*, кортико-стерон и 11-дезоксикортикостерон (с. 190 и сл., 302) синтезируются в *клубочковой зоне коры надпочечников (А1)*, а **глюкокортико(стеро)иды** *кортизол* (гидрокортизон) и кортизон (с. 302, малые количества) — в *пучковой зоне (А2)*. **Андрогены** синтезируются в *ретикулярной зоне коры надпочечников (А3)*. Один из андрогенов *дегидроэпиандростерон* (ДГЭА) используется (частично в виде сульфата, ДГЭА-С) для синтеза различных половых гормонов в других тканях (с. 312).

Транспорт кортизола. В основном кортизол в плазме связан с *транскортином* — *кортизолсвязывающим глобулином (КСГ)*, специфическим транспортным белком с высокоаффинным участком связывания кортизола. Кортизол высвобождается в ответ на конформационные изменения КСГ, возникающие из-за воспаления и т. д.

КРГ и АКГ регулируют синтез и секрецию кортизола (**А4, А5**; см. с. 278). АКГ также обеспечивает структурную целостность коры надпочечников и поставляет предшественников кортизола, например, путем образования холестерина из его эфиров, синтеза (*de novo*) холестерина и путем превращения его в прогестерон и 17 α -гидроксипрогестерон (с. 264, 302). **Секреция АКГ** стимулируется под действием КРГ и адреналина и ингибируется (система отрицательной обратной связи) *кортизолом* с помощью или без помощи КРГ (**А**, см. с. 281А).

Наблюдаются **циркадные ритмы** секреции КРГ, АКГ и кортизола. Пик секреции приходится на утро (**Б**). Забор на анализ образцов гормонов с короткими интервалами показал, что АКГ и кортизол секретируются 2–3-часовыми *сериями (Б)*.

Рецепторные белки (с. 286) для глюкокортикоидов могут быть найдены практически в каждой клетке. Глюкокортикоиды — это жизненно важные гормоны, имеющие многочисленные **функции**, наиболее значимые из которых перечислены ниже.

Метаболизм углеводов и аминокислот (см. с. 291А и 293В): кортизол использует аминокислоты, образовавшиеся в результате деградации белков, для увеличения концентрации глюкозы в крови (*глюконеогенез*), что в исключительных случаях даже может вызвать так называемый *стероидный диабет*. Таким образом, кортизол имеет *катаболический эффект (деградация белков)*, что ведет к увеличенной экскреции мочевины.

Сердечно-сосудистая функция: глюкокортикоиды вызывают увеличение сократимости миокарда и способствуют сужению сосудов из-за усиления ка-

техоламинов (с. 202 и 222) — *разрешающее действие* кортизола. Кортизол увеличивает синтез адреналина в мозговом веществе надпочечников (**АБ**) и ангиотензина в печени (с. 192).

Глюкокортикоиды оказывают **противовоспалительное и антиаллергическое действие**, особенно будучи введенными в больших дозах, поскольку они стабилизируют синтез лимфокинов и высвобождение гистамина (с. 106). Сами интерлейкин-1, интерлейкин-2 и ФРН- α (например, при серьезной инфекции) ведут к увеличению секреции КРГ и высокой концентрации кортизола (см. далее).

Почечная функция: глюкокортикоиды откладывают *выведение воды* и помогают поддерживать нормальный уровень клубочковой фильтрации. Они также могут реагировать с рецепторами альдостерона, но превращаются в кортизон при помощи *11 β -гидроксистероид-оксидоредуктазы* в альдостероновых клетках-мишенях. Следовательно, нормальная концентрация кортизола неэффективна в рецепторах альдостерона. Высокая концентрация, однако, имеет тот же эффект, что и альдостерон (с. 190).

Желудочная функция: глюкокортикоиды ослабляют защитные механизмы слизистой оболочки желудка. Таким образом, большие дозы глюкокортикоидов или стресс (см. далее) увеличивают риск развития язвы желудка (с. 250).

Мозговая функция: высокая концентрация глюкокортикоидов изменяет гипоталамическую (**А**) электрическую мозговую активность (ЭКГ), что приводит к психическим нарушениям.

Стресс: физический или ментальный стресс увеличивает секрецию кортизола как результат увеличения секреции КРГ и повышения симпатического тонуса (**А**). Многие вышеупомянутые эффекты кортизола, таким образом, играют роль в реакции организма на стресс (активация энергетического метаболизма, усиление работы сердца и т. д.). При серьезном физическом (например, селсисе) и ментальном стрессе (например, депрессии) концентрация кортизола в плазме остается на очень высоком уровне (до 10 раз выше нормы) на протяжении всего дня.

Болезнь Аддисона, болезнь Кушинга, иммуносупрессия, противовоспалительная терапия, терапия аллергических реакций

А. Структура и функции надпочечника

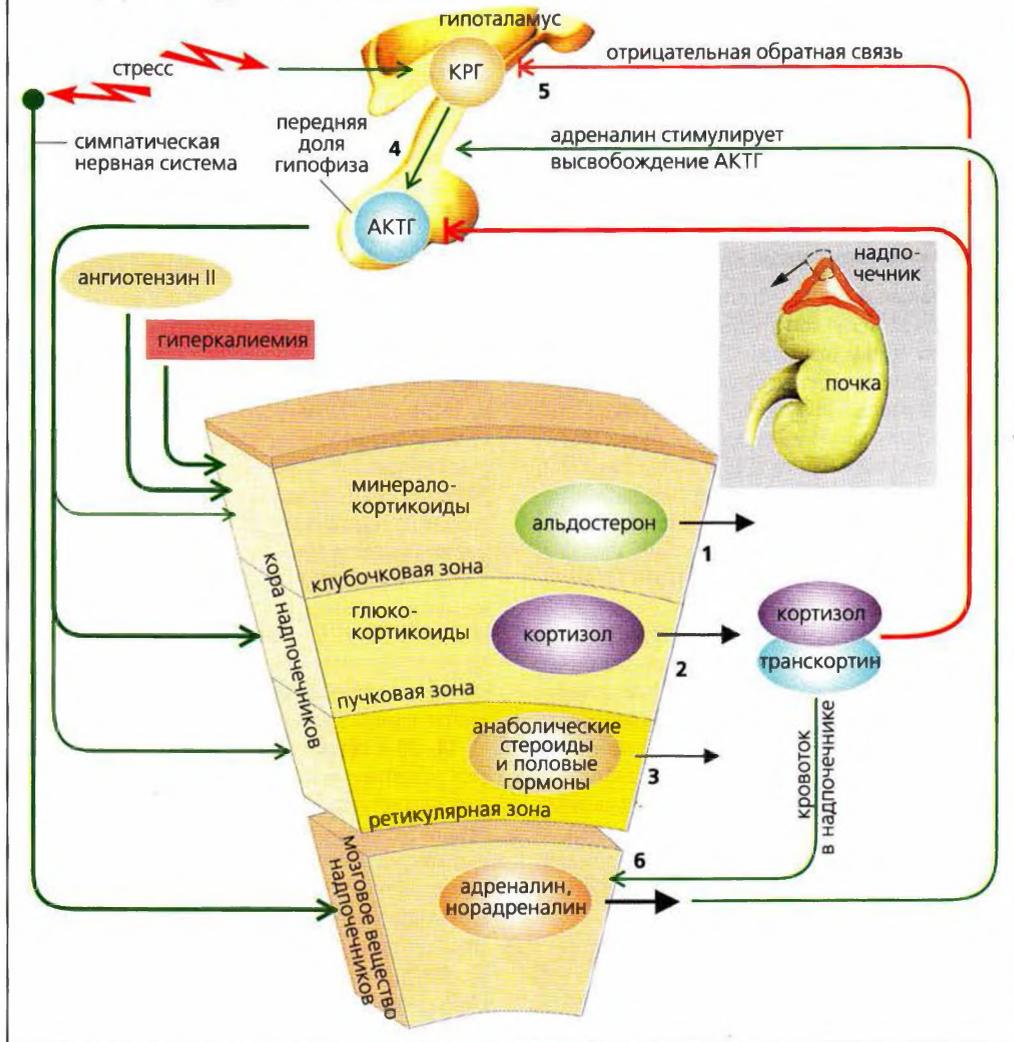
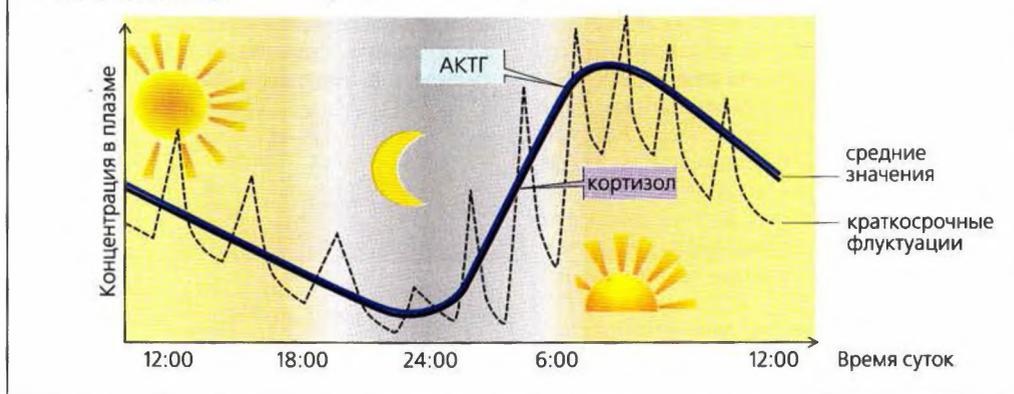


Рисунок 11.16. Кора надпочечников и синтез глюкокортикоидов

Б. Циркадные ритмы секреции АКТГ и кортизола



Оогенез и менструальный цикл

Оогенез. Развитие женских гамет (ооцитов) начинается от оогональной стадии развития первичного ооцита (в первичных фолликулах), начинающейся задолго до рождения. Таким образом, оогенез начинается много раньше соответствующей стадии сперматогенеза (с. 314). Зародышевая фаза оогенеза завершается в первую неделю беременности, ооциты остаются латентными до наступления половой зрелости. У половозрелых особей женского пола способные к оплодотворению яйцеклетки развиваются в граафовых пузырьках примерно каждые 28 дней.

Менструальный цикл. После начала полового созревания женщина секретирует следующие гормоны в циклическом (примерно 28 дней) ритме (**A1**, **A2**). **Гонадолиберин (гонадотропин-рилизинг-гормон, ГнРГ)** и **дофамин (ПИГ)** секретируются гипоталамусом. **Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)**, **лютеинизирующий гормон (ЛГ)** и **пролактин (ПРЛ)** высвобождаются передней долей гипофиза. **Прогестерон, эстрогены** (в основном эстрадиол, E_2) и **ингибин** секретируются яичниками. ГнРГ контролирует **циклическую секрецию** ФСГ и ЛГ (с. 308), что, в свою очередь, регулирует секрецию эстрадиола и прогестерона. Женская половая функция контролируется периодическим высвобождением гормонов, роль которых — ежемесячное образование в яичниках способной к оплодотворению яйцеклетки (**A4**) и создание среды, позволяющей произойти слиянию яйцеклетки и сперматозоида (**фертилизация, оплодотворение**) и имплантации (**нидация**) оплодотворенной яйцеклетки (**A5**). Эта циклическая активность проявляется ежемесячной **менструацией**, которая, по определению, обозначает начало менструального цикла.

У девочек в Центральной Европе первая менструация (**менархе**) обычно происходит в возрасте 13 лет. Примерно в 40 лет цикл становится нерегулярным, что длится примерно 10 лет (**климактерический период**); репродуктивный период заканчивается. Последние менструации (**менопауза**) обычно наступают в возрасте 48–52 лет.

Менструальный цикл может продолжаться 28–35 сут. Вторая фаза цикла (**лютеиновая фаза** = секреторная фаза) обычно продолжается 14 сут, тогда как первая (**фолликулярная фаза** = пролиферационная фаза) продолжается 7–21 сут. **Овуляция** отделяет эти две фазы друг от друга (**A**). Если продолжительность цикла отличается более чем на 2–3 сут, овуляции обычно не происходит. У здоровых женщин такие **бесовуляционные циклы** составляют примерно 20% общего числа циклов.

Во время менструального цикла меняются самочувствие и настроение и происходят изменения в яичниках, матке и шейке матки (**A**).

Планирование семьи, подавление овуляции, дефицит гормонов (менопауза, анорексия)

1-е сутки: начало менструального цикла (обычно занимает 2–6 сут).

1–14-е сутки (может варьировать, см. ранее).

Фолликулярная фаза начинается в первый день менструации. Эндометрий утончается с целью подготовки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки во время лютеиновой фазы (**A5**), и под влиянием ФСГ созревают примерно 20 фолликулов. Один из них вскоре становится **доминантным фолликулом** и производит увеличивающееся количество **эстрогенов (A4)** и с. 306). Узкий вход в шейку матки заблокирован вязкой слизистой пробкой.

14-е сутки (может варьировать, см. ранее): происходит **овуляция**. Количество **эстрогенов**, продуцируемых фолликулом, быстро увеличивается между 12-ми и 13-ми сутками (**A2**). Увеличение количества лютеинизирующего гормона в ответ на высокий уровень эстрогенов ведет к овуляции (**A1**, **A4**; см. с. 308). **Базальная температура тела** (измеряемая на пустой желудок после утреннего подъема) поднимается примерно на 0,5 °C через 1–2 сут и остается увеличенной до конца цикла (**A3**). Это повышение температуры обычно означает, что овуляция произошла. Во время овуляции **слизь шейки матки** становится менее вязкой (она может быть вытянута в длинные нити), и шейка матки приоткрывается, пропуская сперматозоиды.

14–28-е сутки: лютеиновая фаза характеризуется развитием **желтого тела (A4)**, которое секретирует **прогестерон (A2)**; происходит также увеличение слизистой секреции железами эндометрия (**A5**). Эндометрий наиболее чувствителен к прогестерону примерно на 22-е сутки цикла, это примерно тот срок, когда должна произойти имплантация (**нидация**) оплодотворенной яйцеклетки. Другими словами, прогестерон и эстроген теперь ингибируют секрецию ГнРГ (с. 308), что приводит к дегенерации желтого тела. Следующее за этим быстрое снижение концентрации эстрогена и прогестерона в плазме (**A2**) приводит к сужению кровеносных сосудов эндометрия и ишемии. В конце концов это приводит к разрушению и отделению выстилки матки и кровотечению, т. е. менструации (**A5**).

А. Менструальный цикл

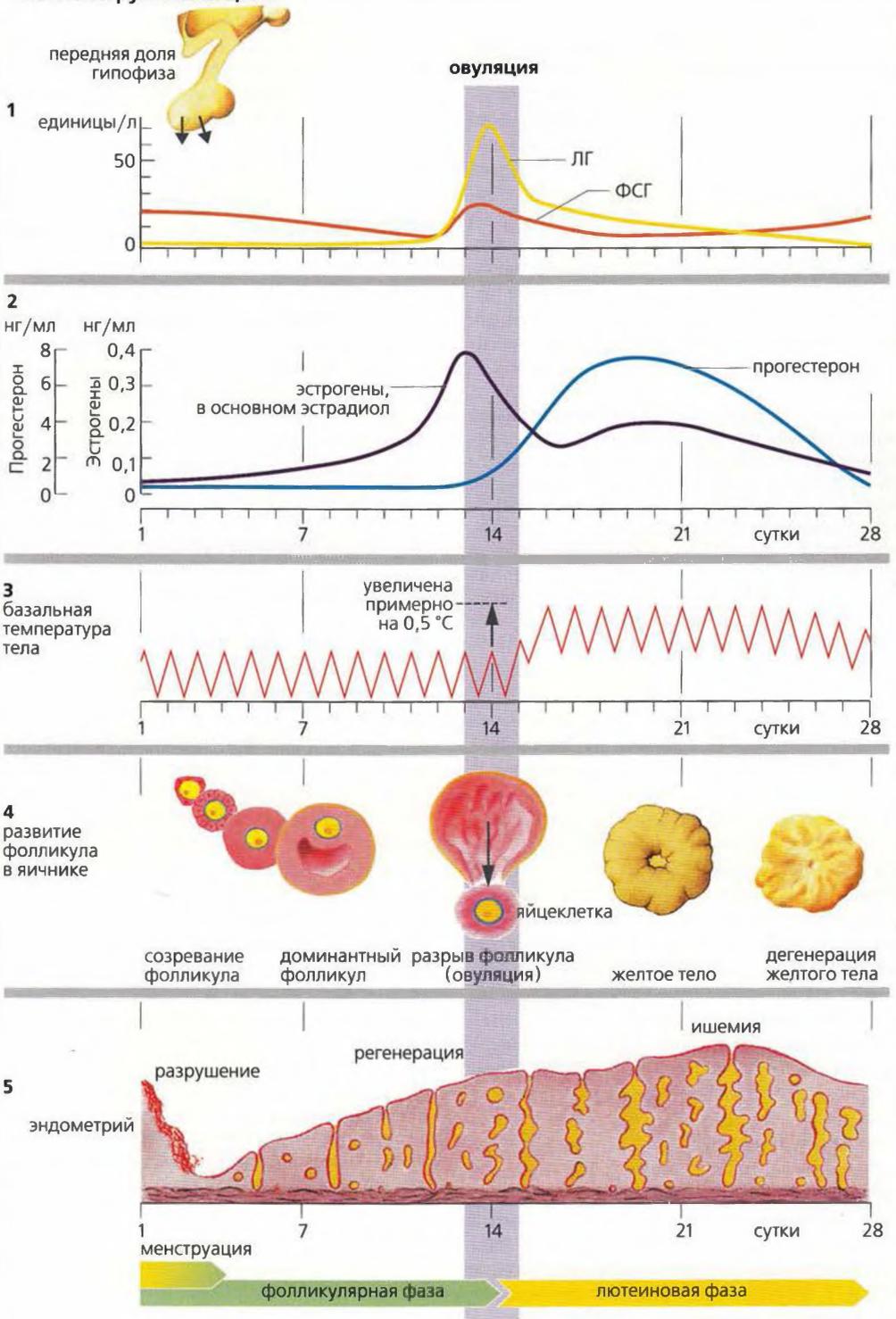


Рисунок 11.17. Оогенез и менструальный цикл

Гормональный контроль менструального цикла

У половозрелых женщин **гонадолиберин**, или **гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)**, секретируется ритмически (пульсирующе) в виде пиков, продолжающихся несколько минут и повторяющихся через 60–90 мин, в ответ на сигналы разнообразных нейромедиаторов. Это, в свою очередь, приводит к циклической секреции ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза. Если ритм секреции гонадолиберина убыстрится либо секреция происходит непрерывно, синтезируется меньше ФСГ и ЛГ, что может привести к бесплодию. Соотношение секретируемых гормонов ЛГ : ФСГ меняется в течение менструального цикла. Следовательно, их высвобождение зависит также от других факторов (гормонов), кроме ГнРГ.

Секреция ФСГ и ЛГ зависит от **состояния центральной нервной системы** (психогенные факторы, стресс), которая управляет разнообразными **медиаторами**, с кровотоком поступающими в область гипоталамуса; например, это может быть норадреналин (НА) и нейропептид Y (НП-Y), а также гормоны яичников, **эстрогены** (эстрон, эстрадиол, эстриол и т. д.), **прогестерон** и **ингибин**. Гормоны яичников косвенно воздействуют на секрецию ГнРГ, стимулируя клетки ЦНС, активирующие ГнРГ-секретирующие нейроны с помощью нейромедиаторов, таких как норадреналин и НП-Y, и ингибируют секрецию НП-Y с помощью ГАМК и опиоидов.

Синтез ФСГ снова увеличивается к концу лютеиновой фазы (с. 307, **A1**). **В начале фолликулярной фазы (A1)** ФСГ индуцирует пролиферацию *зернистого слоя* примерно в 20 фолликулах и стимулирует секрецию *ароматазы* в их *зернистых клетках*. Ароматаза катализирует превращение андрогенов *тестостерона* и *андростендиона* в эстрадиол (E_2) и эстрон (E_1) (с. 303**A** и **o**). Эстрогены синтезируются в *клетках теки* и абсорбируются в зернистых клетках. Несмотря на то что секретируется относительно небольшое количество ЛГ (**A1** и с. 307**A**), его достаточно для активации ферментов тека-клеток (17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и C17/C20-лиазы), которые помогают синтезировать андрогены, необходимые для синтеза эстрогенов. Эстрогены фолликулярного происхождения увеличивают плотность собственных рецепторов ФСГ. Фолликулы с более высокой концентрацией эстрогена, следовательно, являются более чувствительными к ФСГ. Эта петля имеет эффект самоусиления, и конкретный фолликул выбирается в качестве *доминантного фолликула* примерно на 6-е сутки цикла (**A2**). В **середине фолликулярной фазы** эстрогены уменьшают секрецию ФСГ и ЛГ (по системе отрицательной обратной связи и с помощью *ингибина*; **A2**), но позже стимулируют

ют продукцию рецепторов ЛГ в зернистых клетках. Эти клетки теперь начинают также синтезировать прогестерон (начало *лютеинизации*), который абсорбируется тека-клетками (**A3**) и используется в качестве предшественника для дальнейшего увеличения синтеза андрогенов (с. 303**A** и **I**).

Ингибин и эстрогены, секретируемые доминантным фолликулом, ингибируют секрецию ФСГ, таким образом снижая продукцию эстрогенов в других фолликулах. Это ведет к накоплению андрогенов и **апоптозу остальных фолликулов**.

Увеличивающиеся количества ЛГ и ФСГ высвобождаются в **поздней фолликулярной фазе (A3)**, что вызывает резкое возрастание их концентрации в плазме. **Пик ФСГ**, наблюдающийся на 13-е сутки цикла, индуцирует *первое мейотическое деление ооцита*. Эстрогены увеличивают секрецию ЛГ (в основном с помощью гипоталамуса), что приводит к повышенной продукции андрогенов и эстрогенов (*положительная обратная связь*) и быстрому росту концентрации ЛГ (*выброс ЛГ*). Пик ЛГ имеет место примерно на **14-е сутки (A2)**. Фолликул разрывается и высвобождает свою яйцеклетку примерно через 10 часов (**овуляция**). Овуляции не происходит в том случае, если нет пика ЛГ или если пик слишком мал. При отсутствии овуляции беременность невозможна.

Лютеиновая фаза (A4). ЛГ, ФСГ и эстрогены превращают фолликул ооцита в *желтое тело*. Оно активно секретирует большие количества **прогестерона**, начиная лютеиновую фазу (**A**). Эстрогены и прогестерон теперь *ингибируют* секрецию ЛГ и ФСГ как прямо, так и косвенно (например, через ингибирование ГнРГ, см. ранее), что вызывает быстрое падение их концентрации в плазме. Эта *отрицательная обратная связь* ведет к значительному снижению концентрации в плазме эстрогенов и прогестерона к концу менструального цикла (примерно на 26-е сутки), что вызывает менструальное кровотечение (с. 307, **A2**). Секреция ФСГ начинает расти прямо перед началом менструации (**A4**).

■ Совместное введение эстрогенов и гестагенов во время первой половины менструального цикла предотвращает овуляцию. Поскольку овуляции не происходит, беременность не может наступить. Большинство **контрацептивов** действует на основе этого принципа. ■

Бесплодие, нарушения менструального цикла, подавление овуляции, признаки беременности

А. Гормональный контроль менструального цикла

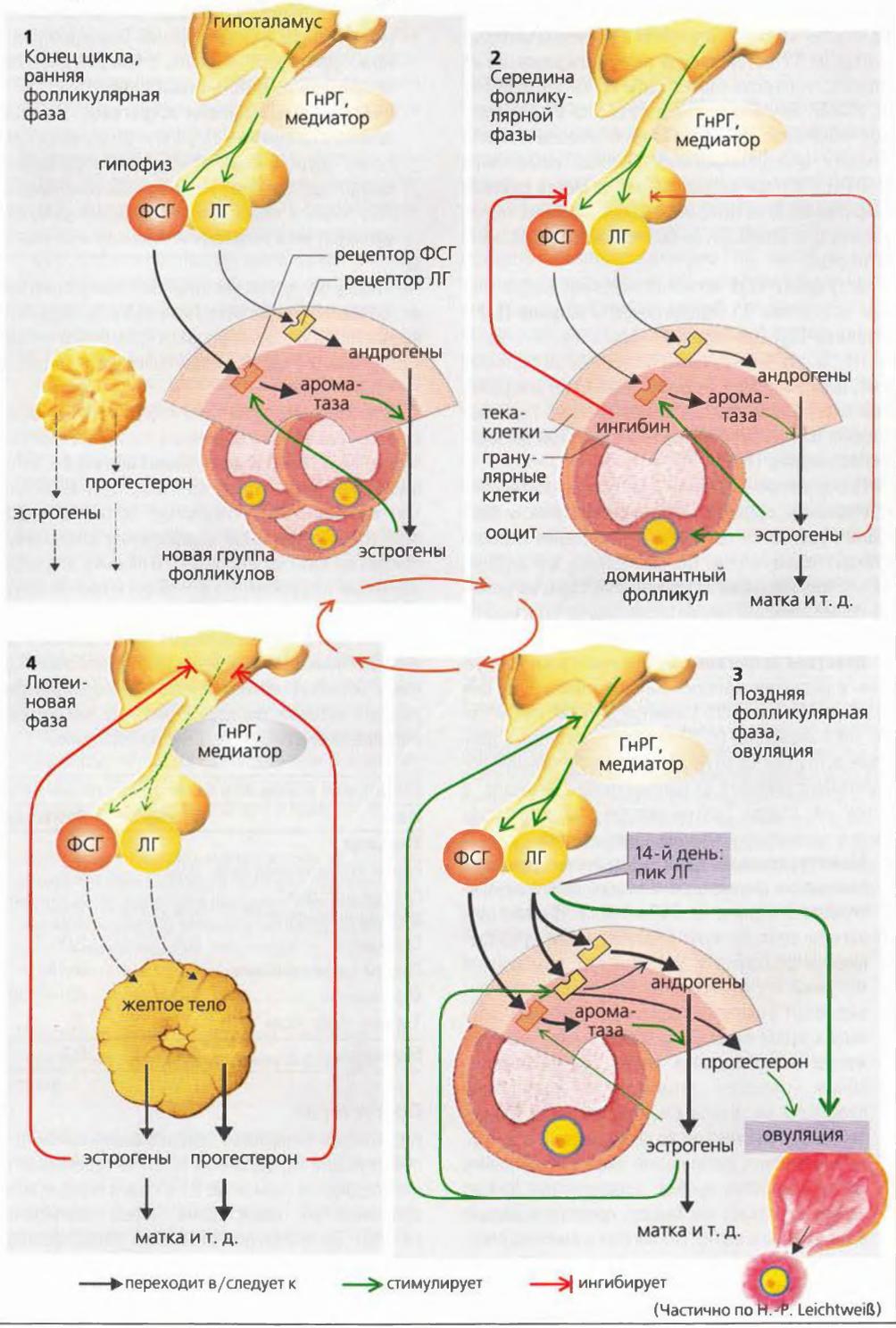


Рисунок 11.18. Гормональный контроль менструального цикла

Эстрогены

Эстрогены – стероидные гормоны, состоящие из 18 атомов углерода. Эстрогены в основном синтезируются из 17-кетостероида *андростендиона*, но их предшественником может быть также тестостерон (с. 303А). *Яичники* (зернистые клетки и тека-клетки), *плацента* (с. 310), *кора надпочечников* и *клетки Лейдига* (интерстициальные клетки) *семенников* (с. 314) – это все физиологические **места синтеза эстрогенов**. В некоторых клетках-мишенях тестостерона для активации он должен быть превращен в эстрадиол.

Эстрадиол (E₂) является наиболее эффективным эстрогеном (Е). Эффективность **эстрона (E₁)** и **эстриола (E₃)** сравнительно низкая (E₂ : E₁ : E₃ = 10 : 5 : 1). Большинство эстрогенов (и тестостерон), циркулирующих в крови, связаны со специальным *глобулином, связывающим половые гормоны*. Эстриол (E₃) является основным продуктом деградации эстрадиола (E₂).

Пероральное введение эстрадиола практически не оказывает эффекта, поскольку практически весь гормон удаляется из кровотока во время первого прохода через печень. Следовательно, для эффективной **пероральной эстрогеновой терапии** должны использоваться другие эстрогены (с отличной от эстрадиола химической структурой).

Действие эстрогенов. Эстрогены играют важную роль в развитии женских половых признаков, они важны и для полового развития мужчин почти так же, как и андрогены (с. 314). Подготовительное действие эстрогена часто необходимо для получения оптимального эффекта от прогестерона (например, в матке; см. далее). Другие важные эффекты эстрогенов в организме у женщин описаны ниже.

- **Менструальный цикл.** Эстрогены ускоряют созревание фолликулов яичников во время менструального цикла (с. 312 и табл.). В *матке* эстрогены способствуют пролиферации (утолщению) эндометрия и увеличивают сокращение маточной мускулатуры. Во *влагалище* эстрогены вызывают утолщение слизистой оболочки, приводя к увеличенному выделению гликогенсодержащих эпителиальных клеток. Высвобождающийся гликоген служит для увеличения продукции молочной кислоты палочкой Додерлейна. Это снижает pH во влагалище до 3,5–5,5, уменьшая риск вагинальной инфекции. В *шейке матки* слизистая пробка, закрывающая проход шейки, действует как барьер, предотвращающий вход спермы в матку. Эстрогены влияют на плотность слизи шейки, делая ее более проницаемой для спермы и изменяя условия для ее выживания, особенно вблизи времени овуляции.

- **Оплодотворение.** В женском организме эстрогены подготавливают сперму для проникновения в ооцит и его оплодотворения (*капацитации*), а также регулируют скорость, с которой яйцеклетка проходит по фаллопиевой трубе.
- **Внегонадные эффекты эстрогенов.** Во время *полового созревания* эстрогены стимулируют развитие груди, вызывают изменения условий во влагалище и влияют на распределение подкожного жира, а также (вместе с андрогенами) стимулируют рост лобковых и подмышечных волос.

Поскольку эстрогены увеличивают коагуляцию крови, введением эстрогенов (например, в виде контрацептивов) увеличивает риск тромбозов и ведет к удерживанию солей и воды почками.

Эстрогены замедляют рост костей в длину, ускоряют закрытие эпифизов длинных трубчатых костей (у мужчин и женщин) и увеличивают активность остеобластов. Дефицит эстрогенов в менопаузу ведет к потере костной массы (*остеопорозу*). Эстрогены индуцируют уменьшение ЛПСП и увеличение концентрации ЛПОНП и ЛПВП (с. 262 и сл.), и поэтому атеросклероз менее распространен у женщин в менопаузе, чем у мужчин. Эстрогены также делают *кожу* тоньше и мягче, уменьшают количество сальных желез, а также увеличивают запасы жира в подкожном слое. И наконец, эстрогены влияют на некоторые *функции центральной нервной системы*, например сексуальное желание, социальное поведение и настроение.

Концентрация эстрадиола и прогестерона в плазме (нг/мл)

Фаза	Эстрадиол	Прогестерон
Женщины		
Ранняя фолликулярная фаза	0,06	0,3
Средняя и поздняя фолликулярная фаза	0,1 → 0,4	1,0
Овуляция	0,4	2,0
Средняя лютеиновая фаза	0,2	8–16
Беременность	7–14	40 → 130
1-й день после родов		20
Мужчины		
	0,05	0,3

Прогестерон

Прогестерон – наиболее эффективный гормон, способствующий нормальному течению беременности; это стероидный гормон (из 21 атома углерода), образующийся из холестерина через прегненолон (с. 303). Он синтезируется желтым телом, фолликулами яичников и плацентой (с. 312) в женском организме, а также в коре надпочечников у мужчин и женщин. Как и кортизол, циркулирующий прогестерон

Аменорея, остеопороз, вагинальные инфекции, вирилизация, тромбоз, контрацепция

в основном связан с кортизолсвязывающим глобулином (КСГ = транскортин). Подобно эстрадиолу (E_2), основные количества прогестерона разрушаются при первом прохождении через печень, и поэтому перорально принимаемый прогестерон почти совершенно неэффективен. *Прегнандиол* – это самый важный продукт деградации прогестерона.

Действие прогестерона. *Главные функции* прогестерона состоят в подготовке женских половых органов для имплантации и созревания оплодотворенной яйцеклетки и **поддержании беременности** (см. таблицу). Эффекты от прогестерона во многом противоположны действию эстрогенов, но некоторые зависят от активности эстрогенов. Во время фолликулярной фазы, например, эстрогены увеличивают плотность прогестероновых рецепторов, тогда как для индукции роста молочных желез (см. далее) требуется одновременное (с прогестероном) действие эстрогенов.

- **Матка** является основным органом-мишенью для прогестерона. Как только эстрогены индуцируют утолщение эндометрия, прогестерон стимулирует рост маточных мышц (миометрия), реструктурирует железы эндометрия (с. 306), влияет на кровоснабжение эндометрия и изменяет содержание гликогена. При этом пролиферирующий эндометрий превращается в секреторный эндометрий, с пиком примерно на 22-й день цикла. Позже прогестерон играет важную роль в имплантации (нидации) оплодотворенной яйцеклетки, поскольку снижает активность миометрия (важную при беременности), сужает **шейку матки** и изменяет плотность слизистой пробки шейки так, что она становится непроницаемой для спермы.

- Прогестерон ингибирует высвобождение ЛГ во время лютеиновой фазы. Введение гестагенов, подобных прогестерону, во время фолликулярной фазы *ингибирует овуляцию*. Наряду с влиянием на шейку матки (см. ранее) и ингибированием капацитации (с. 310) прогестерон может иметь контрацептивный эффект («минипили»).

- Высокий уровень прогестерона имеет анестезирующий эффект на **центральную нервную систему**.

- Прогестерон также увеличивает эяктивность и теплопродукцию (повышение базальной температуры тела) (с. 306). Кроме того, снижение концентрации прогестерона считают ответственным за изменения настроения и депрессию, наблюдаемую перед менструацией (*предменструальный синдром, ПМС*) и после беременности (*послеродовая депрессия*).

Дварфизм и гигантизм, артериосклероз, сахарный диабет, гиперпролактинемия

- В **почках** прогестерон слабо ингибирует действие альдостерона, таким образом индуцируя увеличение выведения NaCl.

Пролактин и окситоцин

Секреция **пролактина (ПРЛ)** ингибируется пролактин-ингибирующим гормоном (ПИГ = **дофамин**) и стимулируется тиреолиберином (ТРГ) (с. 278). И у мужчин, и у женщин пролактин увеличивает секрецию ПИГ гипоталамусом (по системе отрицательной обратной связи). И наоборот, эстрадиол (E_2) и прогестерон ингибируют секрецию ПИГ (косвенно с помощью медиаторов, как это наблюдается для ГнРГ; см. ранее). Поэтому во второй половине менструального цикла и при беременности значительно возрастает секреция пролактина. Пролактин (вместе с эстрогенами, прогестероном, глюкокортикоидами и инсулином) стимулирует *увеличение груди* во время беременности и *лактацию* после родов. При кормлении грудью раздражение ребенком нервных окончаний сосков стимулирует секрецию пролактина (**рефлекс лактации**). Это также увеличивает высвобождение окситоцина, что стимулирует *выделение молока* и сокращение матки. Когда мать прекращает кормление грудью, уровень пролактина падает, что ведет к быстрой остановке продукции молока.

Гиперпролактинемия. Стресс и некоторые лекарства ингибируют секрецию ПИГ, вызывая увеличение секреции пролактина. *Гипотиреоз* (с. 296) может также вести к гиперпролактинемии, поскольку ассоциированное с этим увеличение ТРГ стимулирует высвобождение пролактина. Гиперпролактинемия ингибирует овуляцию и ведет к *галакторее*, т. е. секреции молока в отсутствие наступления беременности. Некоторые женщины используют антиовуляционный эффект кормления грудью как натуральный способ предохранения от беременности, который часто, хотя и не всегда, бывает эффективен.

Гормональный контроль беременности и родов

Кроме других функций **плацента** производит большинство гормонов, необходимых при беременности (с. 228). *Гормоны яичников* также играют важную роль, особенно в начале беременности (**A**).

Гормоны плаценты. Первичные гормоны, производимые плацентой, это — *хорионический гонадотропин человека (ХГч)*, *кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ)*, *эстрогены*, *прогестерон*, *плацентарный лактоген человека (ПЛч)* и *проопиомеланокортин (ПОМК; с. 288)*. ХГч является доминирующим гормоном в первом триместре беременности (3-месячный период, определяемый от даты последней менструации). Концентрации ПЛч- и КРГ-контролируемых эстрогенов резко возрастают во время третьего триместра (**B**). Плацентарные гормоны распределяются в организмах матери и плода. По причине близкой связи между синтезом гормонов в материнском организме, плоде и плаценте они объединяются в **плодоплацентарную единицу (A)**.

Хорионический гонадотропин человека (ХГч) (а) стимулирует синтез стероидов, podobных ДГЗА и ДГЗА-С, в коре надпочечников плода (см. далее); (б) подавляет созревание фолликулов в материнских яичниках; (в) поддерживает синтез прогестерона и эстрогена в желтом теле (**A1**) до 6-й недели беременности, т. е. до тех пор, пока плацента не будет способна синтезировать достаточные количества гормона.

Большинство **тестов на беременность** основано на том факте, что ХГч определяется в моче примерно через 6–8 сут после зачатия. Поскольку уровень эстрогена и прогестерона сильно увеличивается во время беременности (см. табл. с. 310), то большие количества этих гормонов и их метаболитов — эстриола и прегнанедиола — выводятся с мочой. Следовательно, их концентрация может также использоваться для тестирования беременности. ■

В отличие от других эндокринных органов плацента должна получать подходящие предшественники (холестерин и андрогены, с. 302) из коркового вещества надпочечников матери и плода, чтобы синтезировать прогестерон и эстрогены (**A2**). У **плода кора надпочечников** иногда даже больше, чем сами почки, и состоит из *зародышевой зоны* и *взрослой зоны*. Плацента поглощает холестерин и прегненолон и использует их для синтеза прогестерона. Он транспортируется в зародышевую зону коры надпочечников, где превращается в *дегидроэпиандростерон (ДГЗА)* и *дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЗА-С)*. ДГЗА и ДГЗА-С поступают в **плаценту**, где используются для *синтеза эстрогенов*.

Тест на беременность, преэклампсия, недостаточность плаценты, депрессия, эндометриоз

Прогестерон превращается в *тестостерон* в *семенниках* зародыша мужского пола.

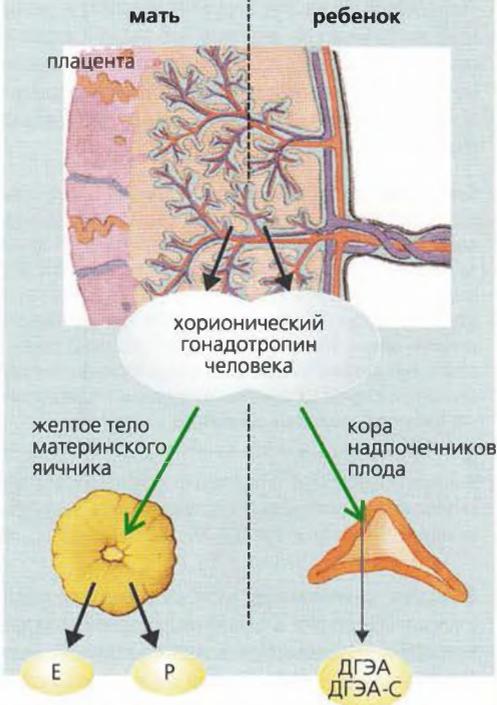
Уровень плацентарного лактогена человека (ПЛч = хориотропный соматомаммотропин человека, ХСч) постоянно растет во время беременности. Подобно пролактину (с. 311), ПЛч стимулирует увеличение грудных желез и лактацию в особенности, а также, подобно ГР (с. 288), стимулирует физический рост и развитие всего организма. ПЛч также увеличивает концентрацию глюкозы в плазме матери.

Кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ), секретлируемый *плацентой*, похоже, играет ключевую роль в **гормональной регуляции репродуктивной функции**. Уровень КРГ в плазме матери экспоненциально увеличивается начиная с 12-й недели беременности, причем быстрее при преждевременных родах и медленнее при запоздалых родах. Другими словами, скорость, с которой растет концентрация КРГ, по-видимому, и есть тот фактор, который определяет длительность беременности. Плацентарный КРГ стимулирует высвобождение АКГГ гипофизом плода, приводя к повышенному синтезу кортизола во взрослой зоне коры надпочечников; и это снова стимулирует высвобождение КРГ (положительная обратная связь). КРГ также стимулирует развитие легких и продукцию ДГЗА и ДГЗА-С в зародышевой зоне коры надпочечников.

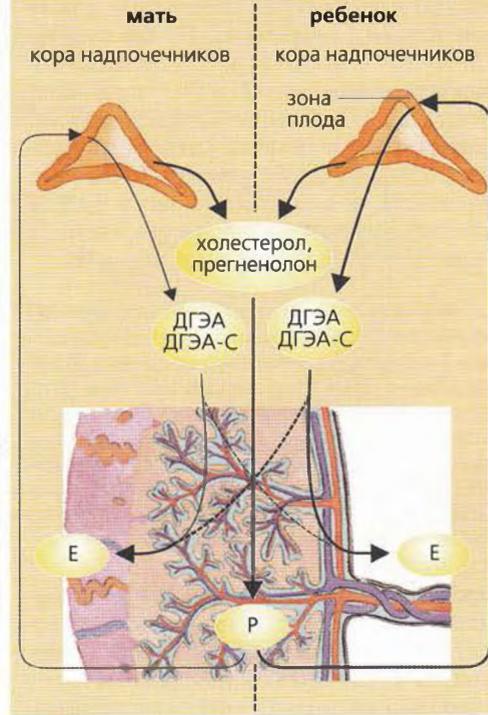
Концентрация эстрогенов **к концу беременности** резко возрастает, действуя противоположно прогестерону, который поддерживает беременность. Эстрогены индуцируют рецепторы окситоцина (с. 311), α_1 -адренорецепторы (с. 90 и сл.) и щелевые контакты в мускулатуре матки (с. 22 и сл.), и клетки матки при этом деполаризуются. Все эти эффекты увеличивают чувствительность мускулатуры матки. Одновременное увеличение синтеза прогестерона запускает продукцию коллагеназы, которая делает более мягкой туго стянутую шейку матки. Рецепторы сокращения в матке отвечают на увеличение размеров плода и его подвижность. Нервные волокна направляют эти сигналы в гипоталамус, который отвечает секрецией большого количества окситоцина, который, в свою очередь, усиливает маточные сокращения (положительная обратная связь). Щелевые контакты проводят спонтанные импульсы от индивидуальных клеток-водителей ритма дна матки через весь миометрий со скоростью примерно 2 см/с (с. 76).

А. Синтез гормонов в плаценте, у матери и у плода: плодоплацентарная единица

1. Ранние сроки беременности: синтез протеогормонов в плаценте

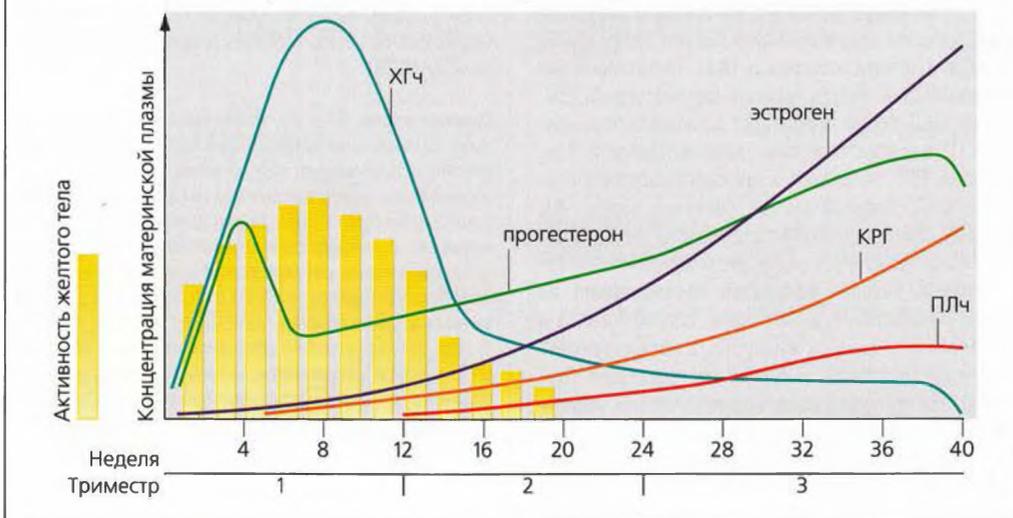


2. Поздние сроки беременности: синтез стероидных гормонов в плаценте



стероидные гормоны:
P = прогестерон; ДГЭА(-С) = дегидроэпиандростеронсульфат; E = эстрогены

Б. Концентрация гормонов в плазме во время беременности



Андрогены и функция семенников

Андрогены (мужские половые гормоны) – это стероиды из 19 атомов углерода. Эта группа стероидов включает в себя активные гормоны, такие как *тестостерон (Т)* и *5 α -дигидротестостерон (ДГТ)*, а также менее активные *17-кетостероиды (17-КС)*, такие как ДГЗА (с. 302). У мужчин до 95% тестостерона синтезируется *семенниками (А2)* и 5% – *корой надпочечников (А1)*. У женщин тестостерон синтезируют *яичники* и *кора надпочечников*. Концентрация тестостерона в плазме у мужчин примерно в 15 раз выше, чем у женщин, но снижается с возрастом. До 98% тестостерона, циркулирующего в крови, связано с белками плазмы (альбумином и глобулином; **А2**).

Семенники секретируют также небольшое количество **ДГТ** и **эстрадиола (Е₂)**. Более значительные количества ДГТ (через 5- α -редуктазу) и эстрадиола (через *ароматазу*) синтезируются из тестостерона клетками-мишенями. Часть этого резерва высвобождается в плазму. ДГТ и тестостерон связываются с одним и тем же внутриклеточным рецептором. Эстрадиол влияет на множество функций мужского организма, например на формирование эпифизарного хряща и образование зякулята (семенной жидкости), а также на гипофизарную и гипоталамическую активность.

Секреция тестостерона регулируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ; этот гормон также называется ГСИК, с. 277), импульсная секреция (с интервалом 1,5–2 ч) которого контролируется ГнРГ как у мужчин, так и у женщин. ЛГ стимулирует высвобождение тестостерона из клеток Лейдига (интерстициальных клеток) семенников (**А2**), в то время как тестостерон и эстрадиол ингибируют секрецию ЛГ и ГнРГ (отрицательная обратная связь).

ГнРГ также индуцирует высвобождение **ФСГ**, который стимулирует секрецию **ингибина** и индуцирует экспрессию **андрогенсвязывающего белка (АСБ)** в клетках Сертоли семенников (**А3**). Тестостерон без помощи АСБ не может вызвать сперматогенез (см. далее). ФСГ также индуцирует образование рецепторов ЛГ в интерстициальных клетках Лейдига. Тестостерон, ДГТ, эстрадиол и ингибин замедляют секрецию ФСГ (отрицательная обратная связь; **А**). **Активин**, физиологическая значимость которого пока не ясна, ингибирует секрецию ФСГ.

Помимо важных **эффектов тестостерона** на дифференциацию мужского пола, сперматогенез и образование семенной жидкости, а также функции гениталий, простаты и семенных пузырьков (см. далее) тестостерон ответствен за развитие **вторичных половых признаков** у юношей в возрасте полового созревания, например распределение и интенсивность волосяного покрова, телосложение, размер гортани (изменение тембра голоса), воспаление

сальных желез (угри) и т. д. Кроме того, тестостерон необходим для поддержания полового желаяния (*либидо*), способности к воспроизводству (*фертильность*) и способности к коитусу (*потенция*) у мужчин. Тестостерон также индуцирует *гематопоз* и оказывает *анаболическое действие*, что ведет к увеличению мышечной массы. Он также имеет определенное действие на центральную нервную систему и может влиять на поведение, например вызывать агрессивность.

Сексуальное развитие и дифференциация. *Генетический пол (Б)* определяет развитие половых гонад (гаметообразующих желез). Семенные клетки (*сперматогонии*, см. далее) затем мигрируют в гонады. *Соматическое* развитие и дифференциация организма женского пола проходит в отсутствие тестостерона (**В**). Мужское развитие требует тестостерона на обоих этапах (**В**), как в присутствии, так и в отсутствие дополнительных факторов (например, пептида, связанного с геном кальцитонина) на разных стадиях развития (например, опускания семенников в мошонку).

■ Высокая концентрация тестостерона, природного или синтетического (анаболические стероиды), ведет к маскулинизации (*вирилизации*) женщин (**В**). ■

Функция семенников. *Сперматогенез* проходит в несколько стадий в семенниках (органе-мишени тестостерона) и приводит к образованию *спермиев (сперматозоидов) (А3)*. Сперма образуется в *семенных канальцах* (общая длина примерно 300 м), эпителий которых содержит *половые клетки на разных стадиях развития* и *клетки Сертоли*, которые поддерживают и питают сперматогенные клетки. Клетки Сертоли отделены базальной мембраной. Для созревания спермы и продукции семени (с. 316) требуется тестостерон, который для пересечения мембраны должен быть связан с андрогенсвязывающим белком (**АСБ**).

Сперматогонии (Б) – это первичные половые клетки. При половом созревании сперматогонии проходят митотическое деление с образованием двух дочерних клеток. Одна из них сохраняется в пуле *стволовых клеток* (в отличие от оогоний у женских особей; с. 306). Другая дочерняя клетка претерпевает несколько делений и образует первичные сперматоциты. **Первичные сперматоциты** подвергаются *первому мейотическому делению (МД1)* с образованием двух **вторичных сперматоцитов**, каждый из которых проходит стадию *второго мейотического деления (МД2)*, образуя в общем четыре **сперматиды**, которые впоследствии дифференцируются в *сперматозоиды* (спермии). После МД1 сперматоциты имеют один (гаплоидный) набор хромосом.

Бесплодие, интерсексуальность, анаболические стероиды, гормональная терапия, дефект рецептора дигидротестостерона

Сексуальные реакции, половое сношение и оплодотворение

Сексуальная реакция у мужчин (A1). Импульсы от тактильных рецепторов кожи в районе гениталий (особенно головки пениса) и других участков тела (*эrogenные зоны*) передаются в *центр эрекции* в крестцовом отделе (S2–S4) спинного мозга, который передает их парасимпатическим нейронам внутренних тазовых нервов, таким образом запуская **сексуальное возбуждение**. Сексуальное возбуждение подвергается воздействию стимуляторных или ингибиторных *импульсов головного мозга*, запускаемых чувственным восприятием, воображением и другими факторами. Под действием оксида азота (с. 286) эфферентные импульсы вызывают расширение ответвлений глубокой артерии пениса (спиральных артерий) в пещеристой ткани (пещеристом теле), а вены при этом сужаются, чтобы предотвратить отток крови. Кроме того, произвольное и непроизвольное сокращение седалищно-пещеристой мышцы промежности приводит к увеличению давления в пещеристых телах до значений, намного превышающих систолическое давление. Это приводит к тому, что пенис становится упругим и поднимается (**эрекция**). *Центр эякуляции* в спинном мозге (L2–L3) активируется при достижении возбуждением некоторого порога (**A2**). Прямо перед эякуляцией эфферентные симпатические импульсы запускают частичную эвакуацию секрета простаты и **выпускание семени** из *отводящего канала* задней части уретры. Это стимулирует **рефлекс эякуляции**, который сопровождается **оргазмом** — кульминацией сексуального возбуждения. Ощущения оргазма распространяются по всему телу, что отражается на потоотделении и увеличении частоты дыхания, сердцебиения, кровяного давления и тонуса скелетной мускулатуры. Во время эякуляции мышцы внутреннего сфинктера закрывают протоки мочевого пузыря, а отводящий канал, семенные пузырьки, бульбокавернозная и седалищно-пещеристая мышцы ритмически сокращаются, изгоняя сперму из уретры.

Сперма. Жидкость, изгоняемая во время эякуляции (2–6 мл), содержит 35–200 млн спермиев в питательной жидкости (*семенной жидкости*), состоящей из различных веществ, таких как простагландины (из простаты), стимулирующие сокращение уретры. Когда во время **полового сношения** сперма попадает во влагалище, щелочная семенная жидкость увеличивает там pH, что способствует подвижности сперматозоидов. Для того чтобы произошло оплодотворение, по крайней мере один спермий должен достигнуть яйцеклетки.

Сексуальная реакция у женщин (A2). Благодаря импульсам, сходным с таковыми у мужчин, во время фазы эрекции эрегирующие ткани клитора и влагалищного входа переполняются кровью. Сексуальное возбуждение запускает высвобождение секрета из желез малых половых губ и приводит к выделению трансудата из стенок влагалища, которые смазывают влагалище и вызывают эрекцию сосков. При постоянной стимуляции афферентные импульсы поступают в поясничный отдел спинного мозга, где симпатические импульсы запускают *оргазм*. Стенки влагалища ритмически сокращаются (*оргазменная манжетка*), влагалище удлиняется и расширяется, матка эрегирует, таким образом образуя место для спермы. Шейка матки также расширяется и остается открытой около получаса после оргазма. Сокращения матки начинаются вскоре после оргазма (и, возможно, локально индуцируются окситоцином). Несмотря на то что сопровождающие оргазм физические реакции сходны с таковыми у мужчин (см. ранее), у женщин существуют разные варианты оргазма. Женские эрекция и оргазм не являются необходимыми для оплодотворения.

Оплодотворение. Слияние сперматозоида и ооцита обычно происходит в *ампуле* фаллопиевой трубы. Лишь малый процент сперматозоидов, выталкиваемых во время эякуляции ($1000-10\ 000$ из 10^7-10^8), достигает фаллопиевой трубы (*подъем спермы*). Для этого сперма должна проникнуть сквозь слизистую пробку, запаивающую шейку матки, которая также может быть резервуаром спермы в течение нескольких суток. За время, необходимое для достижения спермой верхней части фаллопиевой трубы (обычно около 5 ч), сперматозоиды должны претерпеть некоторые изменения, чтобы быть способными к оплодотворению яйцеклетки; этот процесс называется **капацитацией** (с. 310).

После овуляции (с. 306 и сл.) яйцеклетка входит в маточную трубу (*яйцевод*) через брюшную полость. При контакте спермы с яйцеклеткой (при помощи хемотаксиса) видоспецифичные рецепторы связывания сперматозоида на яйцеклетке экспонируются наружу, и таким образом активируется протеолитический фермент *акрозин* (**акросомальная реакция**). Акрозин позволяет сперматозоиду проникать сквозь клетки, окружающие яйцеклетку (*лучистый венец*). Сперматозоид связывается с рецепторами на поверхности оболочки яйцеклетки (*оолемма*, *прозрачная зона*) и входит в яйцеклетку. Мембраны обеих клеток при этом сливаются. Яйцеклетка проходит *второе мейотическое деление*, которое завершает процесс *оплодотворения*. Быстрые протеолитические изменения рецепторов оплодотворенной яйцеклетки (**реакция оолеммы**) препятствуют другим сперматозоидам войти в клетку. Оплодотворение обычно происходит в первые сутки после полового сношения и возможно только в пределах 24 часов после овуляции.

А. Сексуальные реакции у мужчин (1) и женщин (2)

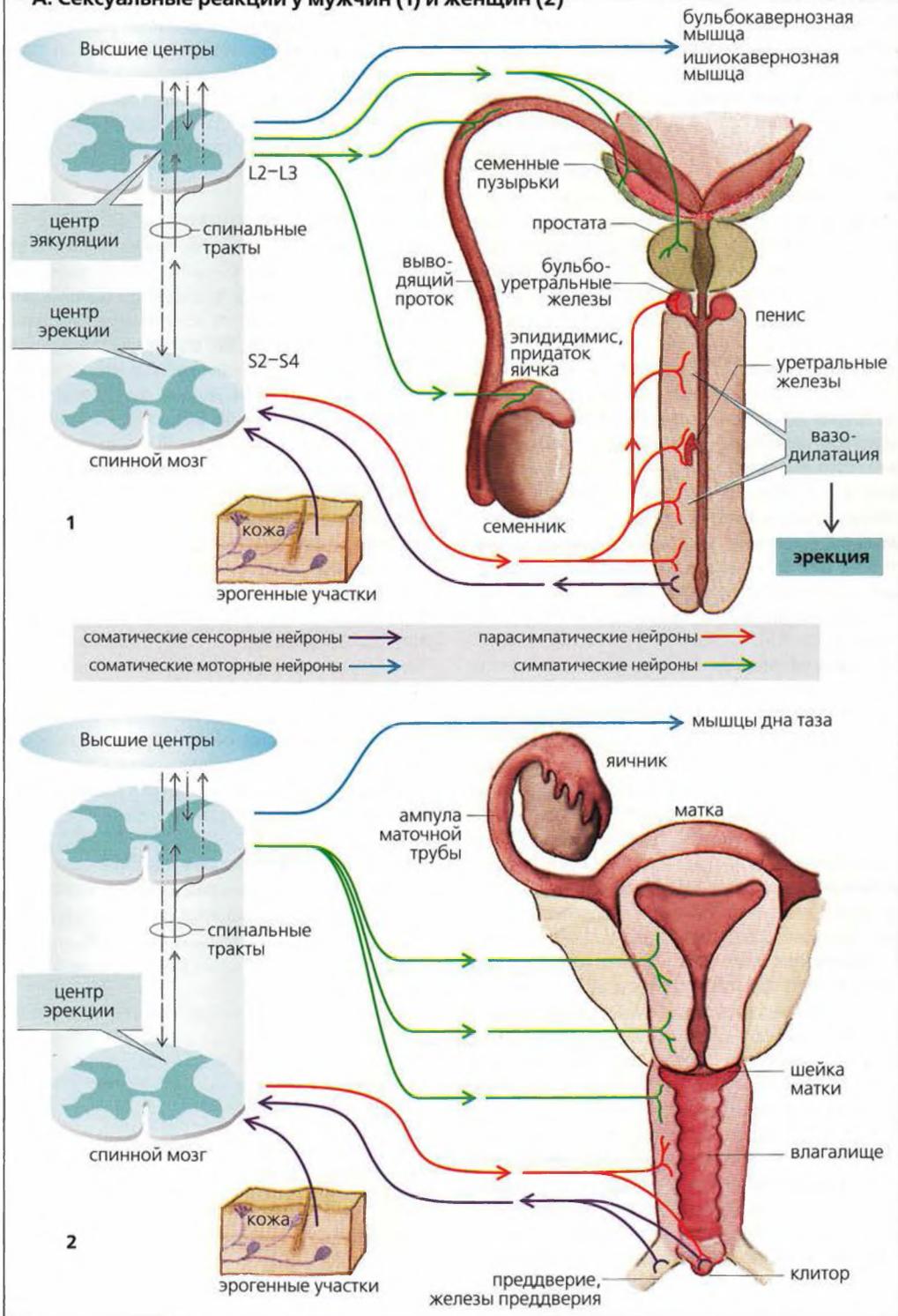


Рисунок 11.21. Сексуальные реакции, половое сношение и оплодотворение

Центральная нервная система

Центральную нервную систему составляют *головной и спинной мозг (ЦНС) (А)*. Спинной мозг делится на *сегменты*, но он на 30% короче позвоночника. **Спинальные нервы** выходят из позвоночного канала на уровне соответствующего позвонка и содержат афферентные соматические и висцеральные волокна *дорзальных (задних) корешков*, которые проецируются на спинной мозг, и эфферентные соматические (и частично вегетативные) волокна *передних корешков*, которые проецируются на периферию. Таким образом, нерв представляет собой пучок нервных волокон, которые имеют различные функции и проводят импульсы в разных направлениях (с. 48).

Спинной мозг (А). У спинного мозга в сечении имеется темный внутренний участок в форме бабочки (*серое вещество*), окруженный более светлым участком (*белое вещество*). Четыре крыла серого вещества называются *рогами* (в поперечном сечении) или столбами (в продольном сечении). *Передний рог* содержит мотонейроны (проецируются на мышцы), а *задний рог* содержит интернейроны. Клеточные тела большинства афферентных волокон лежат внутри **спинальных ганглиев** вне спинного мозга. Белое вещество содержит аксоны восходящих и нисходящих путей (трактов).

Головной мозг (Г). Главные области: *продолговатый мозг (Г7)*, *варолиев мост (Г6)*, *средний мозг (Г5)*, *мозжечок (Д)*, *промежуточный мозг и конечный мозг (Е)*. Продолговатый мозг, варолиев мост и средний мозг вместе называются **стволом мозга**. Структурно ствол мозга аналогичен спинному мозгу, но содержит также клеточные тела (ядра) *черепных нервов* — нейронов, контролирующих *дыхание и кровоток* (с. 138, 220 и сл.) и т. д. **Мозжечок** является важным центром контроля двигательных функций (с. 334 и сл.). Варолиев мост и мозжечок составляют *метэнцефалон (задний мозг)*.

Промежуточный мозг. *Таламус (В6)* промежуточного мозга действует как передающее устройство для большинства чувствительных (афферентных) нервов, например от глаз, ушей и кожи, а также от других частей мозга. *Гипоталамус (В9)* — это высший вегетативный центр (с. 338), он также играет доминантную роль в работе эндокринных желез (с. 274 и сл.), поскольку контролирует высвобождение гормонов из близлежащего *гипофиза (Г4)*.

Конечный мозг состоит из коры и ядер, важных для двигательных функций, **базальных ганглиев**, т. е. *хвостатого ядра (В5)*, *скорлупы (В7)*, *бледного шара (В8)* и частей *миндалевидного тела (В10)*. Миндалевидное тело и *краевая извилина (Г2)* относятся к **лимбической системе** (с. 338). **Кора головного**

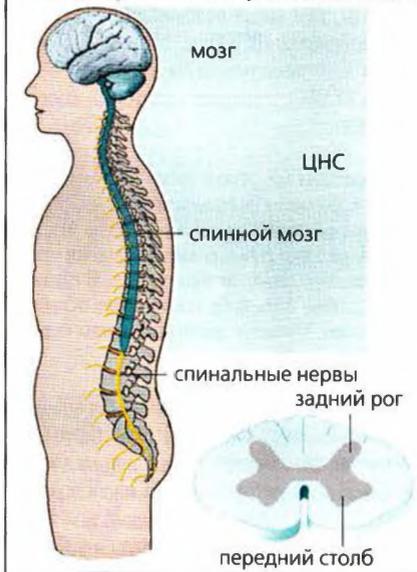
мозга состоит из четырех *долей*, разделенных щелями (бороздами) — *центральной бороздой (Г1, Д)* и *латеральной бороздой (В3, Д)*. Согласно *карте Бродманна* кора головного мозга делится на гистологически различные участки (**Д**, курсив), которые имеют разные функции (**Д**). *Полушария* мозга тесно соединены нервными волокнами *мозолистого тела (В1, В3)*.

Спинномозговая жидкость

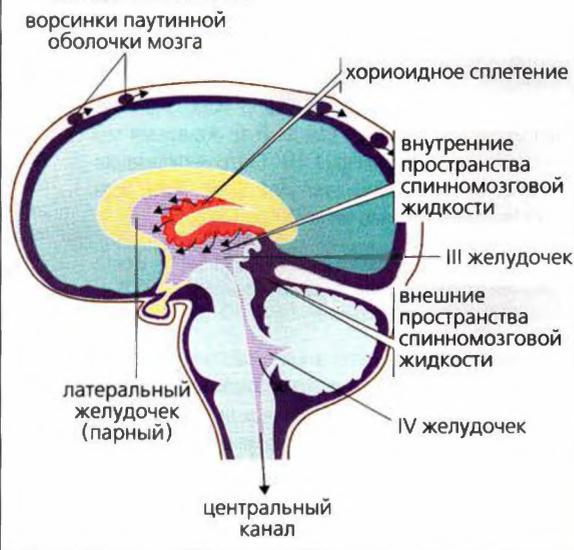
Мозг окружен внешними и внутренними *пространствами, заполненными спинномозговой жидкостью (СМЖ) (Б)*. Внутренние пространства спинномозговой жидкости называются *желудочками*. Два боковых желудочка I и II (**Б, В2**) соединены с желудочками III и IV и с главным каналом спинного мозга (**Б**). Примерно 650 мл СМЖ каждый день образуется в *хориоидном сплетении (Б, В4)* и просачивается через *лауитиную оболочку мозга (Б)*. *Барьер проницаемости между кровью и спинномозговой жидкостью, между кровью и мозгом (гематоэнцефалический барьер)* предотвращает прохождение большинства веществ, кроме CO_2 , O_2 , воды и липофильных соединений. (Исключением являются *циркумвентрикулярные органы* мозга, такие как *сосудистая сеть терминальной пластинки (OVLТ; с. 288)* и *самое заднее поле ромбовидной ямки (с. 288)*, обладающие менее плотными гематоэнцефалическими барьерами.) Некоторые вещества, такие как глюкоза и аминокислоты, могут проходить гематоэнцефалический барьер при помощи переносчиков, тогда как белки — нет. Способность или неспособность лекарства пересекать гематоэнцефалический барьер является важным фактором фармакотерапии.

Повреждения, затрудняющие отток СМЖ (например, опухоли), приводят к компрессии мозга; у детей это приводит к аккумуляции жидкости (*гидроцефалия*, водянка головного мозга).

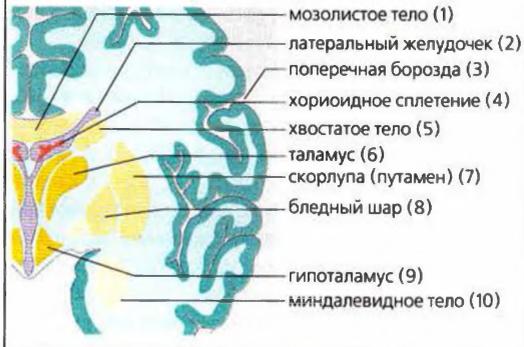
А. Центральная нервная система



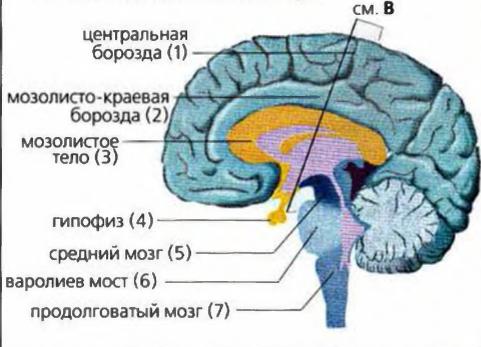
Б. Пространства спинномозговой жидкости мозга



В. Мозг: поперечный срез



Г. Мозг: медиальный срез



Д. Участки коры

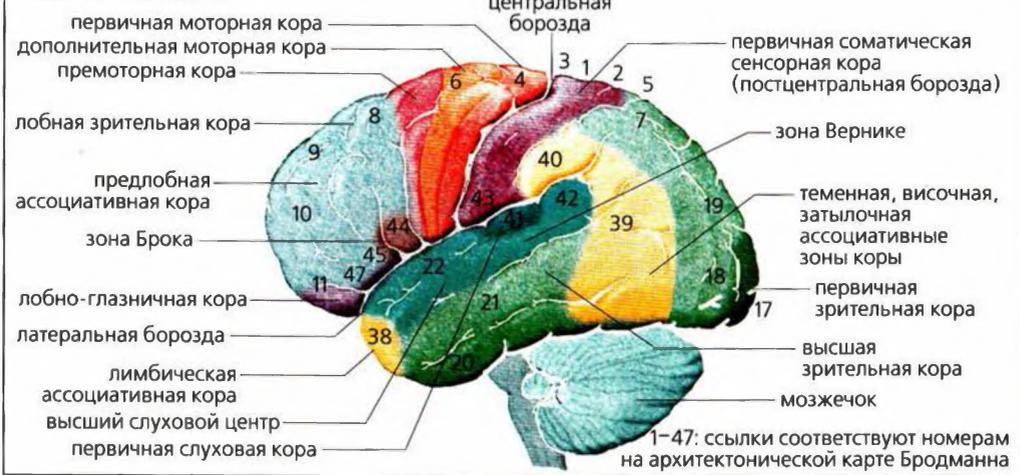


Рисунок 12.1. Центральная нервная система

Получение и обработка стимулов

Из окружающего мира мы получаем при помощи **органов чувств** огромное количество **информации** (10^9 бит/с). Лишь незначительная часть этой информации (10^1 – 10^2 бит/с) воспринимается сознательно; а остальная либо обрабатывается подсознанием, либо не воспринимается вовсе. В то же время мы передаем в среду примерно 10^7 бит/с информации посредством речи и двигательной активности, особенно через выражение лица (**A**).

Бит (двоичный знак) – единица информации (1 байт = 8 бит). В среднем страница книги содержит примерно 1000 бит, а телевизионное изображение — более 10^6 бит/с.

Стимулы достигают тела в виде *различных форм энергии*, например в виде электромагнитной (зрительные стимулы) или механической (тактильные стимулы). Разнообразные сенсорные рецепторы (сенсоры этих стимулов) локализованы в пяти «классических» органах чувств (глаза, уши, кожа, язык, нос) как на поверхности тела, так и внутри тела (например, проприорецепторы, вестибулярный орган). (В этой книге сенсорные рецепторы иногда называются сенсорами, чтобы отличить их от центров связывания гормонов и медиаторов.) Сенсорная система получает сигнал, имеющий четыре элемента стимуляции: *модальность, интенсивность, продолжительность и локализацию*. Каждый тип сенсора является специфичным для *уникального раздражителя*, вызывающего определенные сенсорные **модальности**, такие как образ, звук, тактильное ощущение, вибрация, температура, боль, вкус, запах, а также положение тела и его движения и т. д. Каждая модальность имеет несколько *субмодальностей*, например вкус может быть сладким или горьким, и т. д.

Во **вторичных сенсорах** (например, во вкусовых и слуховых рецепторах) сенсор и афферентные волокна разделены синапсом, тогда как **первичные сенсоры** (например, обонятельные и болевые) имеют свои собственные афферентные волокна.

Стимул индуцирует изменение *сенсорного потенциала (трансдукция)*, что приводит к деполяризации сенсорных клеток (большинства типов; **B1**), или гиперполяризации, как в сетчатке. Чем сильнее стимул, тем больше *амплитуда* сенсорного потенциала (**B1**). Как только сенсорный потенциал превышает некоторый порог, он **преобразуется** в **потенциал действия, ПД (B1, с. 52 и сл.)**.

Кодирование сигнала. Стимул кодируется *частотой потенциала действия* (импульс/с = Гц), т. е. сенсорный потенциал тем выше, чем выше частота потенциала действия (ПД) (**B2**). Информация деко-

дируется в следующем синапсе: чем выше частота приходящего ПД, тем выше *возбуждающий постсинаптический потенциал* (ВПСП; с. 56 и сл.). Новый ПД создается постсинаптическим нейроном в тот момент, когда ВПСП превышает некоторый пороговый уровень (**B2**).

Кодирование частоты ПД служит более надежным способом передачи информации на большие дистанции, чем кодирование амплитуды, поскольку амплитуда более чувствительна и подвержена более сильным изменениям, что может исказить передаваемую сигналом информацию. В синапсе, однако, сигнал должен быть либо усилен, либо ослаблен (другими нейронами), что легче достигается путем кодирования амплитуды.

Адаптация. При постоянной стимуляции большинство сенсоров «привыкает» к стимулу (адаптируется), т. е. их потенциал понижается. Потенциал медленно адаптирующихся сенсоров становится пропорциональным интенсивности стимула (*P-сенсоры, или тонические сенсоры*). Быстро адаптирующиеся сенсоры отвечают только на начало и конец стимула. Они ощущают *дифференциальные изменения* интенсивности стимула (*D-сенсоры, или фазические сенсоры*). У *PD-сенсоров* проявляется и то, и другое (с. 322).

Обработка в ЦНС. В первую очередь, ингибиторные и возбуждающие импульсы, проводимые в ЦНС, интегрируются, например, с тем чтобы увеличить *контрастность* стимула (**Г**, см. с. 366). В этом случае возбуждающие импульсы от близлежащего сенсора ослабляются (*латеральное ингибирование*). На втором этапе **сенсорное ощущение** от стимула (например, «зеленый» или «сладкий») принимается низкоуровневыми сенсорными участками коры головного мозга. Это начальный этап субъективной физиологии чувств. Сознание является предпосылкой для данного процесса. За ощущением следует его интерпретация. Результат интерпретации называется **восприятием**; последнее основано на опыте и рассуждениях, причем интерпретация индивидуальна. Ощущение «зеленый», например, может вызвать восприятие: «Это дерево» или «Это луг».

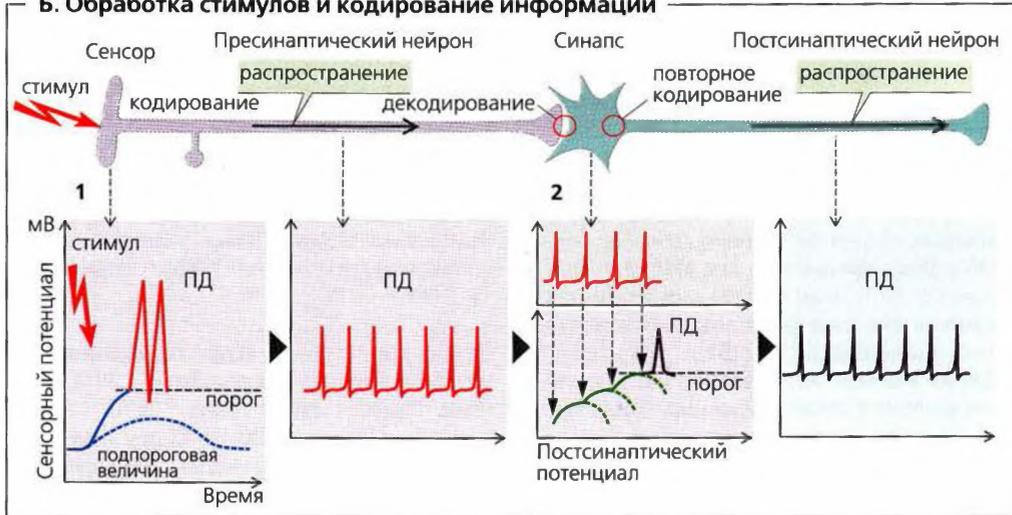
Абсолютный порог (с. 352 и сл., 364, 374), пороговая разница (с. 352 и сл., 364, 380), пространственная и временная суммация (с. 58, 364), пределы чувствительности (с. 366), обучаемость и возбуждение — все это другие важные понятия физиологии чувств. Два последних механизма играют важную роль в процессе обучения (с. 346).

Демиелинизация, рассеянный склероз, неврит, нарушения чувствительности

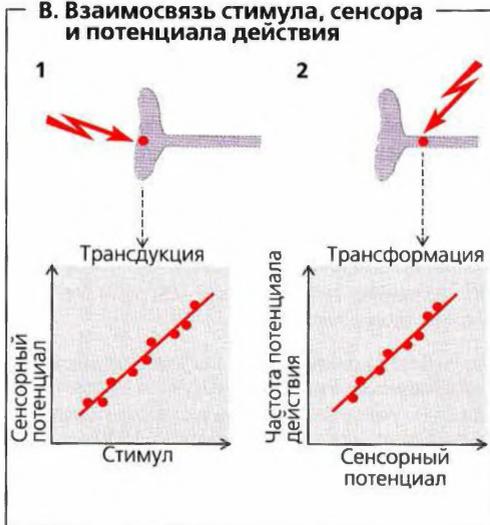
А. Рецепция, восприятие и проведение информации



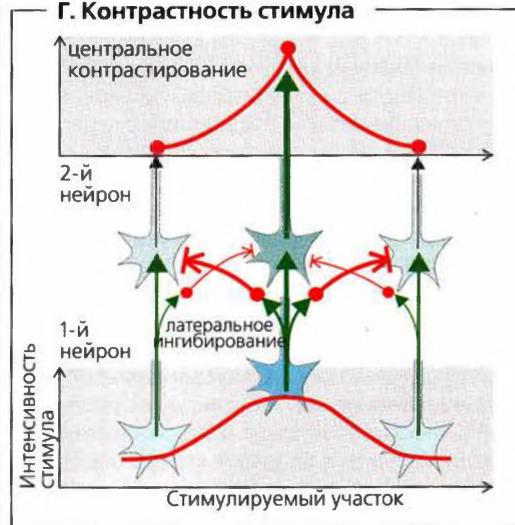
Б. Обработка стимулов и кодирование информации



В. Взаимосвязь стимула, сенсора и потенциала действия



Г. Контрастность стимула



Сенсорные функции кожи

Соматовисцеральная чувствительность — это общий термин для всех типов сенсорной информации от рецепторов, или *сенсоров* тела (в противоположность сенсорным органам головы), включающий в себя проприорецепторы (с. 324), болевые рецепторы (с. 326), а также кожную, или поверхностную, чувствительность.

Тактильные ощущения необходимы для восприятия *формы, очертаний и пространственных свойств* объектов (*стереогностика*). Тактильные рецепторы расположены преимущественно на ладонях, в особенности на кончиках пальцев, а также на языке и в ротовой полости. Стереогностическое восприятие объекта требует интеграции в ЦНС сигналов от близлежащих рецепторов в пространственное изображение и координации их с **тактильной двигательной функцией**.

Механорецепторы. *Безволосые участки* тела содержат следующие механорецепторы (**A**), которые афферентно иннервированы миелинизированными нервными волокнами класса II/Аβ (с. 55В):

- Веретенообразные **чувствительные нервные окончания (тельца Руффини) (A3)** частично инкапсулируют афферентные ветви аксонов. Этот комплекс называется *медленно адаптирующимся* (МА) сенсорами давления типа **МА2**. Это Р-сенсоры (с. 320). Таким образом, чем больше давление на кожу (глубина вмятины или масса объекта), тем выше частота ПД (**B1**).
- **Клетки Меркеля (A2)** находятся в местах контактов с менискообразными терминалями аксонов. Эти комплексы называются барорецепторами типа **МА1** и относятся к PD-сенсорам (сочетание **B1** и **B2**), поскольку частота их потенциала действия зависит не только от величины давления, но также от скорости его изменения (dp/dt).
- **Тельца Мейснера (A1)** состоят из пластинчатых клеточных слоев, между которыми заканчиваются булавовидные аксоны. Этот комплекс представляет собой *быстро адаптирующийся* барорецептор (**БА-сенсор**), который реагирует только на изменения давления, dp/dt (**D-сенсор**, или *рецептор скорости*). БА-сенсоры специфичны для *касания* (вдавливание кожи на 10–100 мкм) и *низкочастотной вибрации* (10–100 Гц). **Рецепторы волосяных фолликулов (A5)**, которые отвечают на изгиб волоса, принимают на себя данную функцию на участках кожи с *волосатым покровом*.
- **Тельца Пачини (A4)** иннервируются аксоном ЦНС. Они *адаптируются очень быстро* и таким образом отвечают на изменения скорости изменения давления, т. е. на ускорение (d^2p/dt^2) и ощущают высокочастотную вибрацию (100–400 Гц;

глубина вдавливания < 3 мкм). Частота ПД пропорциональна частоте вибрации (**B3**). Такое усиление сигнала также играет роль в проприорецепции (с. 324).

Разрешение. БА- и МА1-рецепторы локализованы с большой плотностью во рту, на губах и кончиках пальцев, особенно на указательном и среднем пальцах (примерно 100 см⁻²). Они могут отдельно различать очень близкие стимулы, т. е. каждый афферентный аксон имеет *узкий участок восприятия*. Поскольку сигналы при их проведении в ЦНС не сходятся, сенсоры рта, губ и кончиков пальцев имеют очень хорошую способность к различению близких соседних тактильных стимулов, т. е. очень высокое *разрешение*.

Пространственный порог дифференциации двух точек, т. е. дистанция, с которой два одновременных стимула могут восприниматься как отдельные, используется в качестве меры тактильного различения. Пространственный порог на пальце, губах и кончике языка составляет примерно 1 мм, на ладони 4 мм, на предплечье 15 мм и на спине более 60 мм.

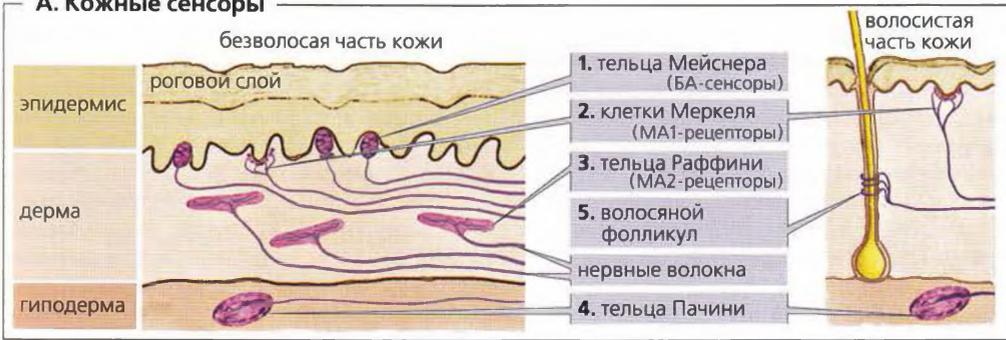
МА2-рецепторы и тельца Пачини имеют широкий участок восприятия (при этом точная функция МА2-рецепторов не известна). Тельца Пачини, следовательно, хорошо адаптированы для определения вибрации, например дрожания земли.

На коже локализованы два типа **терморецепторов**: холодовые рецепторы для температур < 36 °С и тепловые рецепторы для температур > 36 °С. Чем ниже температура (в пределах 20–36 °С), тем выше частота потенциала действия холодовых рецепторов. Для тепловых рецепторов при температурах 36–43 °С применим обратный принцип (**B**). Температура 20–40 °С подлечит *быстрой адаптации термосенсорами* (PD-сенсорами). Например, вода, нагретая до 25 °С, вначале ощущается как прохладная. Но крайние температуры этого интервала воспринимаются как холодная или горячая вода (это помогает поддерживать постоянную поверхностную температуру тела и предотвратить повреждение кожи — ожоги и обморожения). Плотность холодовых и тепловых рецепторов на большинстве участков кожи низкая по сравнению с высокой плотностью таких рецепторов во рту или на губах. (Вот почему мы используем губы или щеки для определения температуры.)

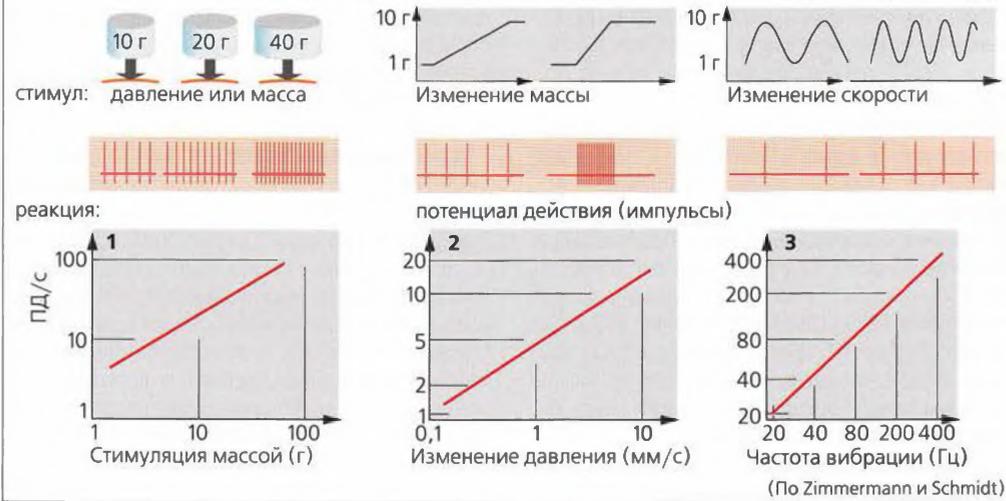
При температуре выше 45 °С за восприятие тепла отвечают **терморецепторы**. Раздражителями для них являются также острые (жгучие) вещества, такие как *капсаицин*, активный компонент острого перца. Стимуляция VR1-рецепторов капсаицина (ваниллоидных рецепторов типа 1) вызывает открывание катионных каналов ноцицептивных (болевых) нервных окончаний, что ведет к их деполаризации.

Повреждение нервов и спинного мозга, диссоциированные расстройства чувствительности, парестезия, анестезия, гипестезия, дизестезия

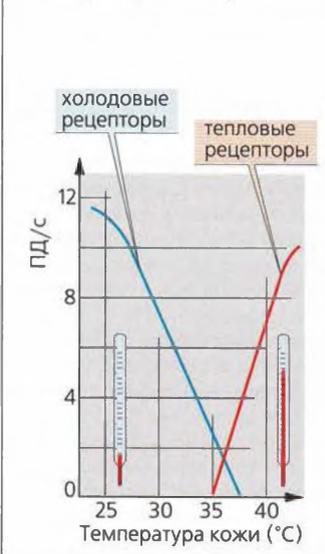
А. Кожные сенсоры



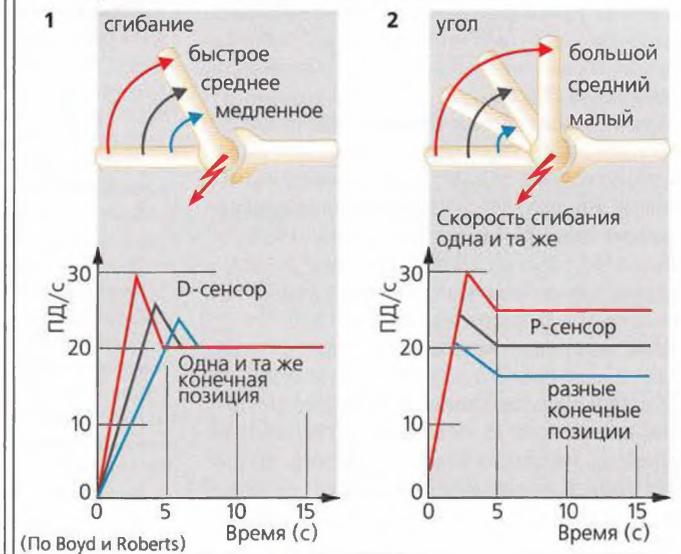
Б. Реакция кожных рецепторов на давление (1), прикосновение (2) и вибрацию (3)



В. Реакция терморецепторов



Г. PD-проприоцепция: ответ на скорость и угол изгиба конечностей (см. с. 324)



Проприоцепция, рефлекс растяжения

Проприоцепция – это механизм, посредством которого мы ощущаем *силу*, развиваемую нашими мышцами, а также *позу и движение* нашего тела и конечностей. *Вестибулярный аппарат* (с. 354) и *кожные механорецепторы* (с. 322) помогают при этом проприосенсорам мышечных веретен, суставов и сухожилий. Близ мышечно-сухожильного соединения находятся *сенсоры сухожильных органов Гольджи*.

Мышечные веретена (A1) содержат тонические (P) и дифференциальные (D) рецепторы для определения **позиции конечностей** и их **движения**. *Скорость изменения позиции* отражается в кратковременном повышении частоты импульсов (D-сенсор, с. 323Г1, пик), а *конечная позиция* конечностей – как постоянная частота импульсов (P-сенсор, с. 323Г2, плато). Мышечные веретена функционируют, **регулируя длину мышц**. Они расположены параллельно скелетным мышечным волокнам (*экстрафузальные мышечные волокна*) и содержат свои собственные мышечные волокна (*интрафузальные мышечные волокна*). Существуют два типа интрафузальных мышечных волокон: (1) *ядерно-цепочечные волокна* (P-сенсоры) и (2) *ядерно-сумчатые волокна* (D-сенсоры). Окончания афферентных нейронов типа Ia обвивают волокна обоих типов, а нейроны типа II – только ядерно-цепочечные волокна (типы нейронов описаны на с. 55В). Эти *аннулоspirальные окончания* определяют продольные сокращения интрафузальных мышечных волокон и передают в спинной мозг их длину (афференты типа Ia и II) и изменения длины (афференты Ia). Афферентные *γ-мотонейроны* (фузимоторные волокна) иннервируют оба типа интрафузальных волокон, допуская вариации в их длине и чувствительности к растяжению (**A1, Б1**).

Сухожильные органы Гольджи (A2) организованы последовательно с мышцей и отвечают на сокращения лишь нескольких двигательных единиц. Их основной функцией является **регуляция мышечного напряжения**. Импульсы из сухожильных органов Гольджи (проводимые афферентами типа Ib), кожи, суставов и мышечных веретен (некоторые из них принадлежат к афферентным волокнам типа Ia и II), а также нисходящие импульсы все вместе интегрируются в *интернейронах типа Ib* спинного мозга; это называется **мультиmodalной интеграцией (Г2)**. Интернейроны типа Ib ингибируют α-мотонейроны той мышцы, из которой выходят афференты типа Ib (*аутогенное ингибирование*), и активируют антагонистические мышцы при помощи возбуждающих интернейронов (**Г5**).

Моносинаптический рефлекс растяжения (В)

На мышечные веретена также могут действовать неожиданные растяжения скелетной мышцы, например, через ответвления прикрепляющих ее сухожилий. Сокращение мышечных веретен запускает активацию афферентных импульсов типа Ia (**Б2, В**), которые поступают в спинной мозг через дорзальные корешки и заканчиваются в брюшном роге у α-мотонейронов той же мышцы. Таким образом, входной сигнал от афферента типа Ia вызывает сокращение той же самой мышцы при помощи единственного синаптического соединения, и рефлекторное время этого моносинаптического рефлекса очень мало (около 30 мс). Он классифицируется как *проприоцептивный рефлекс*, поскольку и стимуляция, и ответ возникают в том же самом органе. Моносинаптический рефлекс растяжения необходим для быстрой коррекции «непроизвольных» изменений длины мышц и позиций суставов.

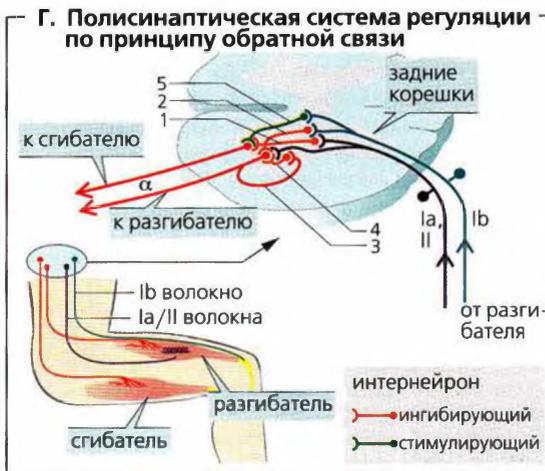
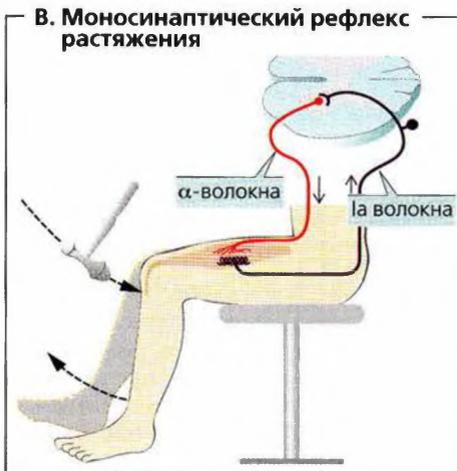
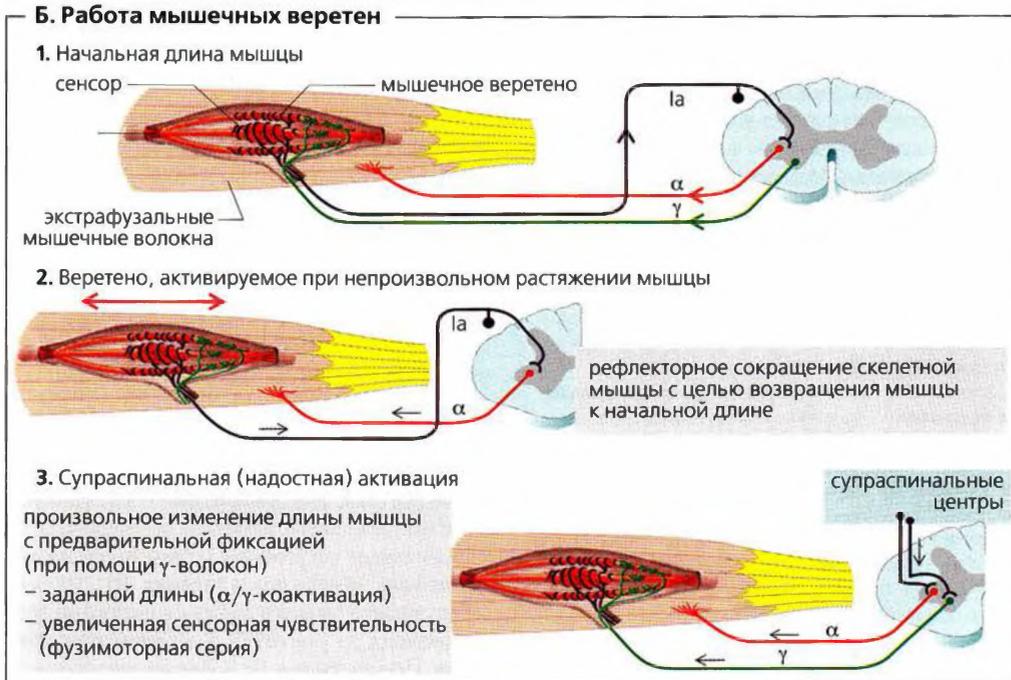
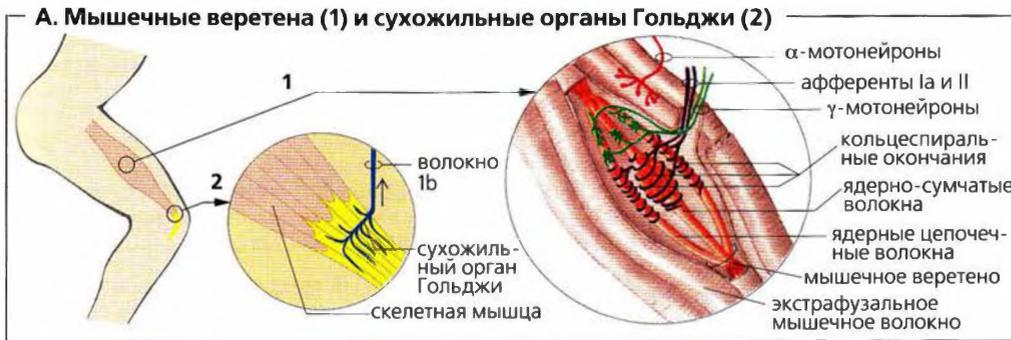
Супраспинальная активация (Б3). Произвольное мышечное сокращение характеризуется *коактивацией* α- и γ-нейронов. Последние корректируют мышечные веретена (сенсоры длины) до некоторой заданной длины. Все отклонения от этого заданного значения, например, по причине неожиданного поднятия тяжести, компенсируются перекорректировкой α-иннервации (*рефлекс компенсации нагрузки*). Ожидаемые изменения мышечной длины, особенно во время сложного движения, также могут корректироваться более точно активностью γ-волокон (центрально регулируемых) путем увеличения преднагрузки и чувствительности к растяжению интрафузальных мышечных волокон (*фузимоторная серия*).

Рефлекс Гофмана может быть использован для тестирования путей рефлекса растяжения. Это может быть выполнено путем помещения электродов на кожу поверх (смешанных) мышечных нервов и последующей записи мышечного сокращения, индуцируемого электростимуляцией разной интенсивности.

Полисинаптический контрольный механизм, также начинающийся от афферентов типа II, дополняет рефлекс растяжения. Если рефлекс растяжения (например, коленный) происходит на мышце-разгибателе, то α-мотонейроны антагонистической мышцы-сгибателя для достижения эффективного растяжения должны быть ингибированы при помощи *ингибиторных интернейронов Ia (Г1)*.

Деактивация рефлекса растяжения достигается путем ингибирования мышечного сокращения следующим образом: 1) мышечные веретена расслабляются, тем самым осуществляя деактивацию волокон типа Ia; 2) сухожильный орган Гольджи ингибирует α-мотонейроны при помощи интернейронов Ib (**Г2**); 3) α-мотонейроны ингибируются интернейронами (*клетками Реншоу*; **Г4**), которые они сами стимулируют при помощи аксонных коллатералей (*рецидивирующее ингибирование*; **Г3**; с. 329В1).

Диагностические проприоцептивные рефлексы, арефлексия, гиперрефлексия, спастичность



Ноцицепция и боль

Боль — это неприятное сенсорное ощущение, ассоциирующееся с дискомфортом. Боль служит защитным механизмом, поскольку сигнализирует о том, что организм подвергается повреждению. *Ноцицепция* — это восприятие боли при помощи *болевого рецепторов*, нейронального проведения болевого стимула и обработки центральной нервной системой. *Боль* переживается как субъективное ощущение и может развиваться и без стимуляции болевых рецепторов, а возбуждение болевых рецепторов не всегда вызывает боль.

Все ткани организма, кроме мозга и печени, содержат болевые рецепторы, т. е. **ноцисенсоры**, или *ноцицепторы (А)*. Это похоже на бусинки окончания периферических аксонов, тела которых расположены в ганглиях дорзальных корешков и в ядре тройничного нерва. Большинство этих волокон — медленно проводящие С-волокна (< 1 м/с); а остальные — миелинизированные А δ -волокна (5–30 м/с; типы волокон описаны на с. 55В).

При травме человек чувствует сначала резкую «быструю боль» (А δ -волокна), а потом — тупую «медленную боль» (С-волокна), которая чувствуется дольше и на более широких участках. Поскольку болевые рецепторы не адаптируются, боль может продолжаться сутками. Сенситизация может даже понизить порог стимула.

Большинство ноцицепторов являются **полимодальными сенсорами** (С-волокна), активирующимися механическими стимулами, химическими медиаторами воспаления, а также интенсивными тепловыми или холодными стимулами. **Однородные ноцицепторы**, менее распространенный тип, состоят из *термонотицепторов* (А δ -волокна), *механотицепторов* (А δ -волокна) и *«дремлющих (дормантных) ноцицепторов»*. Термонотицепторы активируются очень горячими (> 45 °С) или очень холодными (< 5 °С) стимулами (с. 322). Дормантные ноцицепторы в основном локализованы во внутренних органах и «просыпаются» после длительного воздействия (сенситизации), например при воспалении.

Ноцицепторы могут быть ингибированы опиоидами (**десенситизация**) и стимулированы простагландином E₂ или брадикинином, которые высвобождаются в результате воспаления (**сенситизация, А**). Эндогенные опиоиды (например, динорфин, энкефалин, эндорфин) и экзогенные опиоиды (например, морфин), а также ингибиторы синтеза простагландинов (например, ацетилсалициловая кислота [аспирин], с. 277) способны облегчать боль (*анальгетическое действие*).

Сенситизация в результате воспаления (например, зрительные от воздействия солнечных лучей) понижает порог болевых стимулов, что ведет к повышенной чувствительности (*гиперальгезия*) и боли, происходящей от неболевой стимуляции кожи (*аллодиния*), например от прикосновения или от теплой воды (37 °С). Когда ноцицепторы стимулируются, они начина-

ют высвобождать нейропептиды, такие как вещество Р или пептид, связанный с геном кальцитонина, которые вызывают воспаление окружающих сосудов (**нейрогенное воспаление**).

Проецируемая боль. Повреждение ноцицептивных волокон порождает боль (нейрогенную или нейропатическую), которая часто проецируется и воспринимается как идущая с периферии. Выпадающий диск, сдавливающий спинномозговые нервы, может, например, вызывать боли в ноге. Ноцицептивные волокна могут быть блокированы холодом или местной анестезией.

Ноцицептивный тракт (В1). Центральные аксоны ноцицептивных соматических нейронов и ноцицептивные афференты внутренних органов оканчиваются на нейронах дорзального рога спинного мозга. Во многих случаях они оканчиваются на тех же нейронах, что и афференты кожи.

Отраженная боль (Б). Конвергенция соматических и висцеральных ноцицептивных афферентов, вероятно, является основной причиной отраженной боли. При этом виде боли болезненные висцеральные стимулы вызывают восприятие боли в некоторых участках кожи, называемых **зонами Геда**. Для сердца, например, они расположены в основном в районе груди. Миокардиальная ишемия, следовательно, воспринимается как боль на поверхности грудной клетки (стенкардия, грудная жаба) и часто также в предплечье и верхней части брюшной полости.

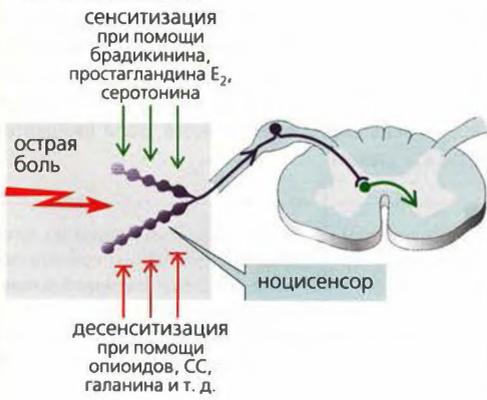
В спинном мозге нейроцептивные афференты переходят на противоположную сторону (перекрест) и проводятся в **пучки переднелатерального канатика** — в основном в спиноталамический тракт — и продолжают по центру в стволе мозга, где присоединяются к ноцицептивным афферентам головы (в основном к тройничному нерву) и идут в **таламус (В1)**. Из вентролатерального таламуса сенсорное выражение боли проецируется на участки S1 и S2 **коры головного мозга**. Пути из средних таламических ядер проецируются на лимбическую систему и другие центры.

Компоненты боли. Боль имеет *сенсорно-дискриминативный компонент*, включая сознательное восприятие (ощущение) участка боли, ее продолжительность и интенсивность; *двигательный компонент* (например, защитная поза и рефлекс отдергивания; с. 32В), *вегетативный компонент* (например, тахикардия) и *аффективный (эмоциональный) компонент* (например, отвращение). Кроме того, оценка боли, основанная на воспоминаниях опыта переживания боли, может вести к **связанному с болью поведению** (например, стоны).

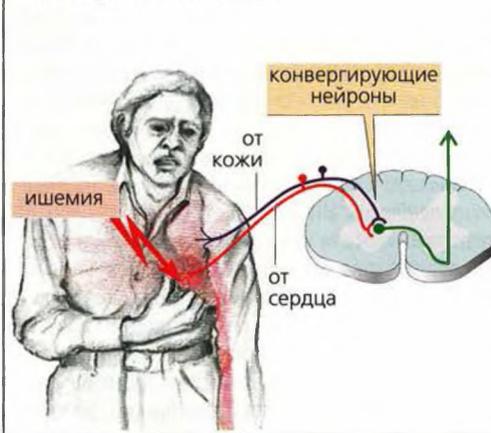
В таламусе и спинном мозге ноцицепция может быть **ингибирована нисходящими путями** при помощи различных медиаторов (в основном опиоидов). Ядра этих путей (**В2**, синий цвет) расположены в *стволе головного мозга* и в основном активируются при помощи ноцицептивного спиноретиккулярного пути (петля отрицательной обратной связи).

Воспаление, зоны Геда, фантомные боли, центральное и периферическое обезболивание

А. Ноцицепция

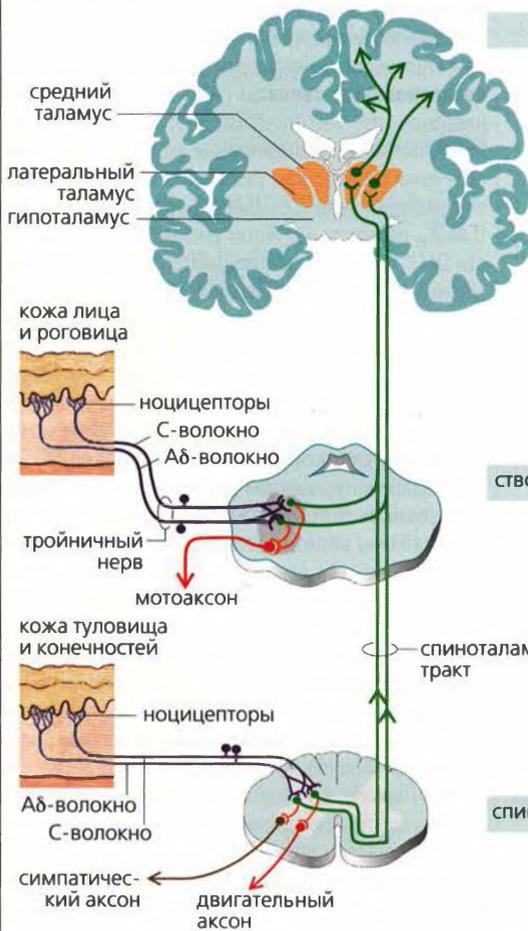


Б. Отраженная боль

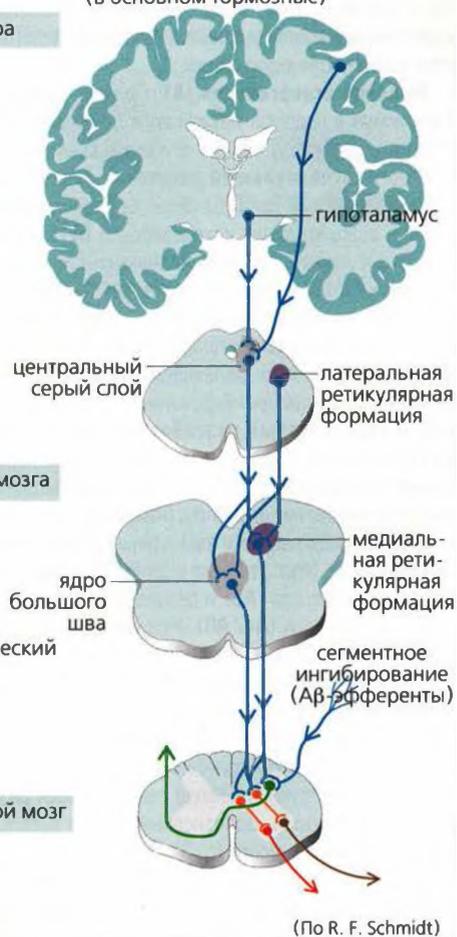


В. Восходящие и нисходящие ноцицептивные пути

1. Восходящие ноцицептивные пути



2. Нисходящие ноцицептивные пути (в основном тормозные)



(По R. F. Schmidt)

Полисинаптические рефлексы

В отличие от проприоцептивных рефлексов (с. 324), полисинаптические рефлексы активируются сенсорами, которые пространственно отделены от эффекторного органа. Такой тип рефлекса называется *полисинаптическим*, поскольку рефлекторная дуга включает в себя много последовательных синапсов. Это приводит к относительно *большому времени развития рефлекса*. Интенсивность ответа зависит от продолжительности и интенсивности стимула, который подлжет пространственной и временной суммации в ЦНС (с. 58). Например: ощущение зуда в носу → чихание. Ответ распространяется, если интенсивность стимула возрастает (например, кашель → захлебывающийся кашель). *Защитные рефлексы* (например, рефлекс отдергивания, роговичный и слезный рефлексы, кашель и чихание), *рефлексы, связанные с питанием* (например, глотание, сосание), *локомоторные рефлексы*, а также различные *вегетативные рефлексы* являются полисинаптическими. Некоторые рефлексы, например подошвенный, кремастерный и брюшной, используются в диагностических целях.

Рефлекс отдергивания (А). *Пример:* болезненный стимул в подошве правой ноги (например, если наступить на кнопку) ведет к сгибанию всех суставов этой ноги (**сгибательный рефлекс**). Ноцицептивные афферентные (с. 326) сигналы проводятся при помощи возбуждающих интернейронов (**А1**) спинного мозга к двигательным нейронам *мышц-сгибателей* той же стороны тела, а также при помощи ингибиторных интернейронов (**А2**) к двигательным нейронам *мышц-разгибателей* той же стороны тела (**А3**), что ведет к их релаксации; это называется *антагонистическим ингибированием*. Одна часть ответа — **перекрестный разгибательный рефлекс**, обеспечивающий отдергивание конечности от повреждающего стимула путем увеличения дистанции между ноцицептивным стимулом (например, от кнопки) и болевым рецептором и тем самым предохраняющий организм. Этот рефлекс состоит из сокращения мышцы-разгибателя (**А5**) и релаксации мышцы-сгибателя другой ноги (**А4, А6**). Ноцицептивные афферентные сигналы проводятся и к другим сегментам спинного мозга (восходящим и нисходящим; **А7, А8**), поскольку разные сгибатели и разгибатели иннервируются разными сегментами. Болезненный стимул может также запускать сгибание той же руки и разгибание другой руки (*двойной перекрестный разгибательный рефлекс*). Болезненный стимул вызывает восприятие боли в мозге (с. 324).

В отличие от моносинаптического рефлекса растяжения полисинаптические рефлексы происходят путем *ковактивации двигательных α - и γ -ней-*

ронов (с. 324). *Рефлекторное возбуждение* двигательных α -нейронов в основном контролируется **супраспинальными (надостными) центрами** через посредство многочисленных интернейронов (с. 332). Мозг, таким образом, может сократить время рефлекса спинного мозга, если ожидается болевой стимул.

Надостные повреждения или прерывание нисходящих путей (например, у страдающих параличом нижних конечностей) могут привести к увеличению рефлекса (**гиперрефлексии**) и стереотипическим рефлексам. Отсутствие рефлекса (**арефлексия**) соответствует специфическим расстройствам спинного мозга или периферического нерва.

Синаптическое ингибирование

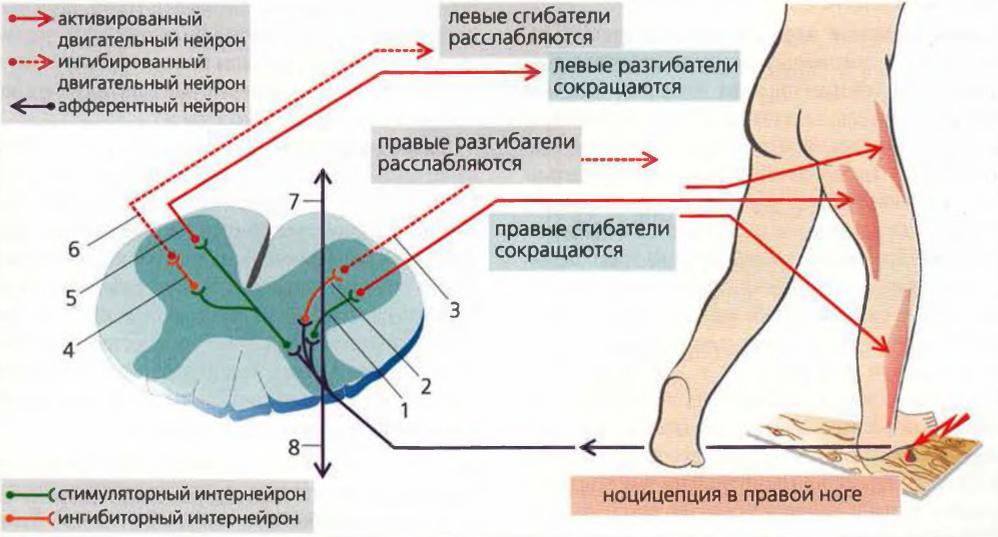
ГАМК (γ -аминомасляная кислота) и глицин (с. 61 и сл.) функционируют в качестве ингибиторных медиаторов спинного мозга. **Пресинаптическое ингибирование (Б)** часто происходит в ЦНС, например в синапсах между афферентными волокнами типа Ia и двигательными α -нейронами, а также включает **аксоаксональные синапсы** ГАМК-ергических интернейронов пресинаптических нервных окончаний. ГАМК оказывает ингибиторный эффект на нервные окончания посредством увеличения мембранной проводимости ионов Cl^- (ГАМК_A рецепторы) и K^+ (ГАМК_B рецепторы) и путем уменьшения проводимости Ca^{2+} (ГАМК_B рецепторы). Это снижает высвобождение медиаторов из нервных окончаний нейрона-мишени (**Б2**), таким образом уменьшая амплитуду возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) (с. 56). *Целью* пресинаптического ингибирования является снижение некоторых влияний на мотонейрон без уменьшения общей возбудимости клетки.

При **постсинаптическом ингибировании (В)** ингибиторные интернейроны увеличивают мембранную проводимость постсинаптического нейрона к Cl^- или K^+ , особенно вблизи аксонального бугорка, таким образом замыкая деполяризующие электрические токи от возбуждающего постсинаптического потенциала (с. 58 и сл.).

Интернейроны, ответственные за постсинаптическое ингибирование, либо активируются по механизму обратной связи от аксональных коллатералей нейрона-мишени (**рецидивирующее ингибирование** мотонейронов при помощи глицинергических клеток Реншоу; **В1**), либо активируются непосредственно другим нейроном при помощи управления по типу прямой связи (**В2**). Ингибирование одноименного разгибателя (**А2, А3**) в сгибательном рефлексе является примером *ингибирования по типу прямой связи*.

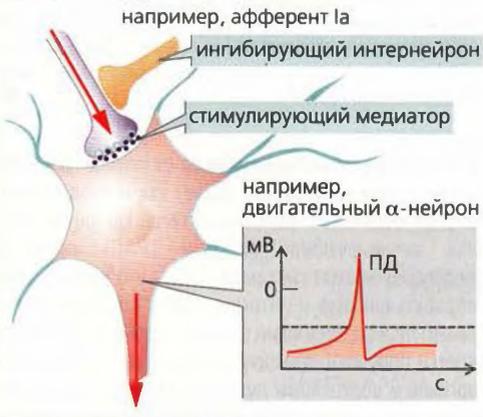
Диагностические полисинаптические рефлексы, арефлексия, гиперрефлексия, спастичность, повреждение спинного мозга

А. Рефлекс отдергивания

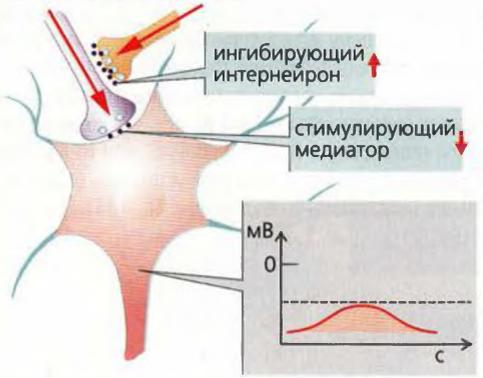


Б. Пресинаптическое ингибирование

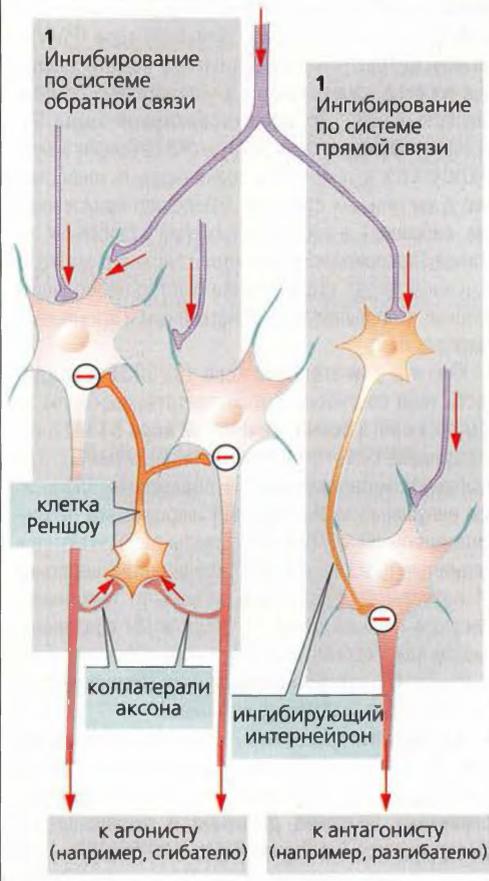
1. Неингибируемые нейроны



2. Ингибируемые нейроны



В. Постсинаптическое ингибирование



Проведение сенсорного импульса в ЦНС

Задние пучковые ядра (В, зеленый цвет) – основной путь, при помощи которого соматосенсорная кора S1 (*постцентральная извилина*) получает сенсорные сигналы от рецепторов кожи и проприорецепторов. Импульсы от кожи (*поверхностная чувствительность*) и локомоторной системы (*проприоцептивная чувствительность*) достигают спинного мозга через *дорзальные корешки*. Часть этих в основном афферентных волокон проецируется на тракт задних пучков без синапсов к *ядрам задних пучков* каудального отдела продолговатого мозга (тонкое и клиновидное ядра). Тракты задних пучков демонстрируют соматотропную организацию, т. е. чем более черепным является происхождение волокон, тем более латерально их расположение. У *медиальной петли* вторичные афферентные соматосенсорные волокна делают перекрест на контрлатеральную сторону и продолжают в *заднелатеральное брюшное ядро (PLVN) таламуса*, где также организованы соматотопически. Вторичные афферентные волокна тройничного нерва (петля тройничного нерва) заканчиваются в *постеромедиальном брюшном ядре (PMVN) таламуса*. Третичные афферентные соматосенсорные волокна заканчиваются в четвертичных соматосенсорных нейронах **соматосенсорной коры S1**. Основная **функция** заднего пучково-петельного пути заключается в том, чтобы транслировать информацию о тактильных стимулах (давление, прикосновение, вибрация), а также о положении и движении суставов (проприоцепция) в кору головного мозга, в основном через его особенно быстро проводящие волокна, с большим пространственным и временным разрешением.

Как и в двигательной коре (с. 333Б), каждая часть тела соотносится с соответствующим участком проекции в **соматосенсорной коре S1 (А)** с последующей *соматотропной организацией (Б)*. Три особенности организации S1 следующие: (1) каждое полушарие мозга получает информацию от контрлатеральной части тела (тракты пересекаются в медиальной петле; **В**); (2) большинство нейронов S1 получают афферентные сигналы от тактильных сенсоров пальцев и рта (с. 322); и (3) афферентные сигналы обрабатываются в коре головного мозга (с. 341А), которые активируются специфически стимулами (например, касанием).

Переднелатеральный спиноталамический путь (В; фиолетовый цвет). Афферентные сигналы от ноцицепторов, термосенсоров и второй части афферентных нейронов давления и прикосновения транслируются (частично через интернейроны) на разных уровнях *спинного мозга*. Вторичные нейроны

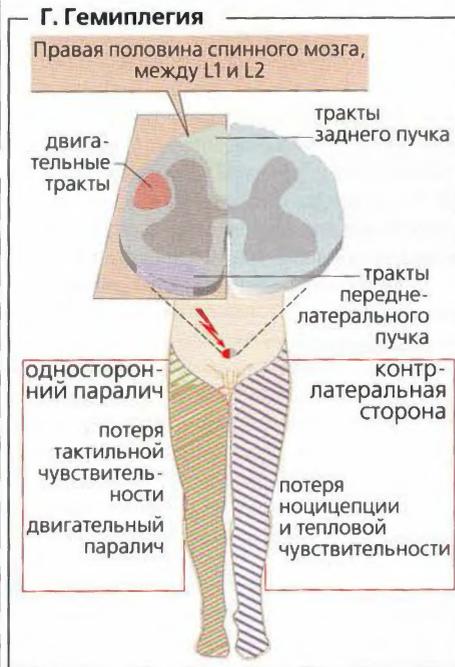
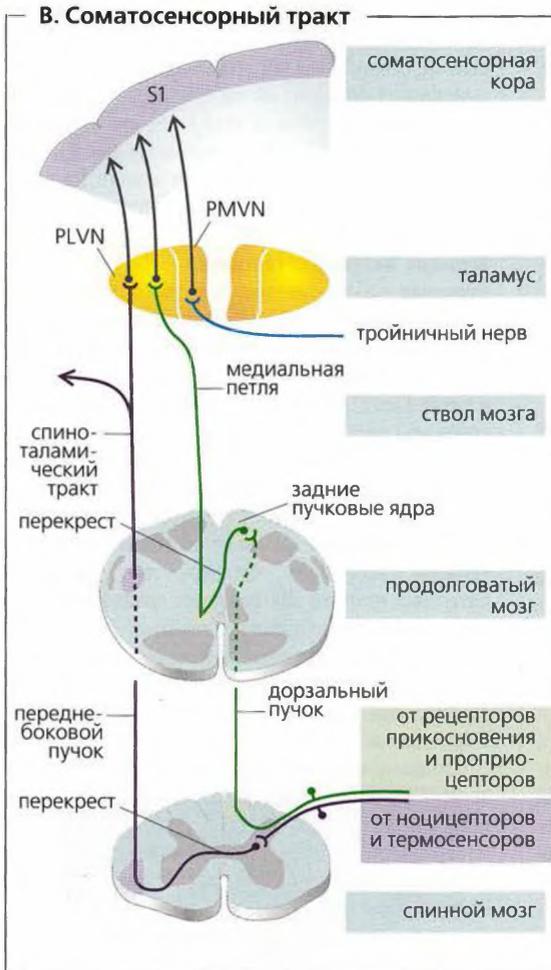
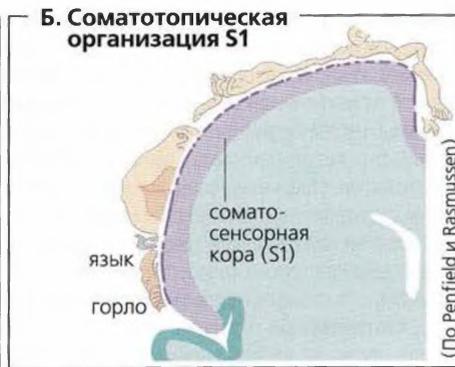
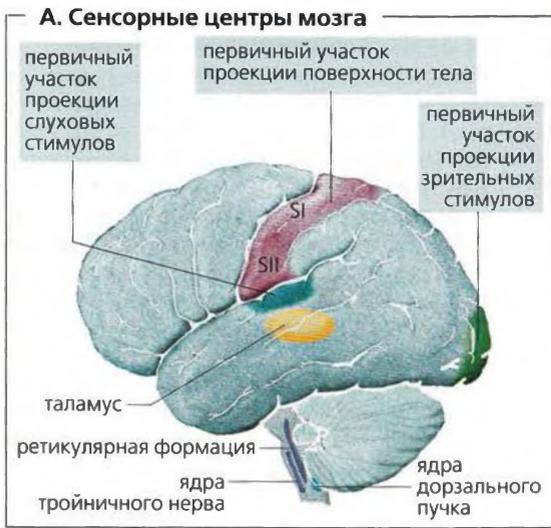
образуют перекрест на противоположную сторону соответствующих сегментов спинного мозга, образуют латеральный и вентральный *спиноталамический тракт* в переднелатеральном пучке и проецируются в таламус. Третичные афферентные волокна далее попадают в соматосенсорную кору S1.

Нисходящие тракты (от коры) могут тормозить сенсорный поток в кору на всех участках передачи (спинной мозг, продолговатый мозг, таламус). Основная функция этих трактов заключается в модификации воспринимающего участка и достижении порога стимула. Когда импульсы от разных источников проводятся в одном афферентном волокне, они также помогают подавлению несущественного сенсорного входа и селективно обрабатывают наиболее важные и интересные сенсорные модальности и стимулы (например, при подслушивании).

■ **Гемиплегия (Г)**. *Синдром Броуна–Секара* развивается из-за повреждения половины поперечника спинного мозга, приводящего к одностороннему параличу и потере различных функций ниже повреждения. Поврежденная сторона демонстрирует двигательный паралич (вначале слабый, затем спастический) и потерю сенсорных ощущений (например, ослабленное различение двух точек, с. 322). При этом происходит дополнительная потеря болевой и тепловой чувствительности на контрлатеральной стороне (*диссоциированный паралич*). ■

Ретикулярная активирующая система (Д). Сенсорный вход, описанный выше, как и вход от сенсорных органов, специфичен, тогда как ретикулярная активирующая система (РАС) является *неспецифической системой*. РАС – это комплексная обрабатывающая и интегрирующая система клеток *ретикулярной формации* ствола головного мозга. Эти клетки получают *сенсорный вход* от всех сенсорных органов и восходящих путей спинного мозга (например, от глаз, ушей, поверхностная чувствительность, ноцицепция), базальных ганглиев и т. д. Холинергический и адренергический выход от РАС проводится по нисходящему пути в спинной мозг и вдоль восходящих «неспецифических» таламических ядер и «неспецифических» таламокортикальных трактов почти во все участки коры (с. 341А), лимбическую систему и гипоталамус. Восходящая РАС, или **ВРАС**, контролирует состояние сознания и степень бодрствования (*показатель возбудимости*) (с. 344).

Повреждение нервов и спинного мозга, диссоциированные расстройства чувствительности, парестезия, анестезия, гипестезия, дизестезия.



Движение

Координированные мышечные движения (пешая прогулка, хватание, бросание и т. д.) функционально зависят от статической (*постуральной*) *двигательной системы*, которая ответственна за поддержание вертикального положения тела, равновесия, а также пространственной интеграции движений тела. Пособольку контроль за статической моторной функцией и мышечной координацией требует одновременного и непрерывного потока сенсорных импульсов от периферии, это называют **сенсомоторной функцией**.

α-Мотонейроны переднего рога спинного мозга и ядер черепных нервов являются терминальными трактами активации скелетной мускулатуры. Только некоторые части кортикоспинального тракта и афферентных волокон типа Ia моносинаптически соединяются с α-мотонейронами. Другие афферентные волокна от периферии (проприоцепторы, ноцицепторы, механорецепторы), другие сегменты спинного мозга, моторной коры, мозжечка, а также моторные центры ствола мозга соединены с α-мотонейронами при помощи сотен тормозных и возбуждающих интернейронов на один мотонейрон.

Произвольная двигательная функция. Произвольные движения требуют *серии* действий: решение начать движение → планирование (воспоминание о хранящихся стандартных программах) → команда к началу движения → выполнение движения (**A1–4**). Обратная связь от афферентных волокон двигательных подсистем и информация от периферии постоянно включается в процесс. Это позволяет совершать коррекцию как до, так и во время произвольного движения.

Нейронная активность, ассоциируемая с первыми двумя фазами произвольного движения, активирует многочисленные двигательные участки коры. Эта электрическая активность мозга отражается в виде отрицательного **потенциала ожидания коры** головного мозга, который наилучшим образом может быть измерен в ассоциированных участках или на темени. Чем более сложным является движение, тем выше потенциал ожидания и тем раньше его начало (примерно 0,3–3 с).

Двигательная кора состоит из трех основных участков (**B**, вверху; номера участков см. с. 319Д): (а) *первичный моторный участок*, M1 (участок 4); (б) *премоторный участок*, PMA (латеральный участок 6); (в) *дополнительный моторный участок*, SMA (средний участок 6). Моторные участки коры обнаруживают соматотопическую организацию по отношению к мышцам-мишеням их волокон (показано на **B** для M1) и их взаимосвязь.

Кортикальные афферентные волокна. Кора головного мозга получает двигательные сигналы от

(а) *периферии организма* (через таламус → S1 [с. 331А] → сенсорную ассоциативную кору → PMA); (б) *базальных ганглиев* (через таламус → M1, PMA, SMA [**A2**] → предлобную ассоциативную кору); (в) *мозжечка* (через таламус → M1, PMA; **A2**); (г) сенсорных и задних парietальных участков *коры* (участки 1–3 и 5–7 соответственно).

Кортикальные эфферентные волокна (B, Г, Д, Е). Двигательные импульсы от коры в основном проецируются на (а) спинной мозг; (б) подкорковые двигательные центры (см. далее и с. 336), и (в) контрлатеральную кору через комиссуральные (соединительные) пути.

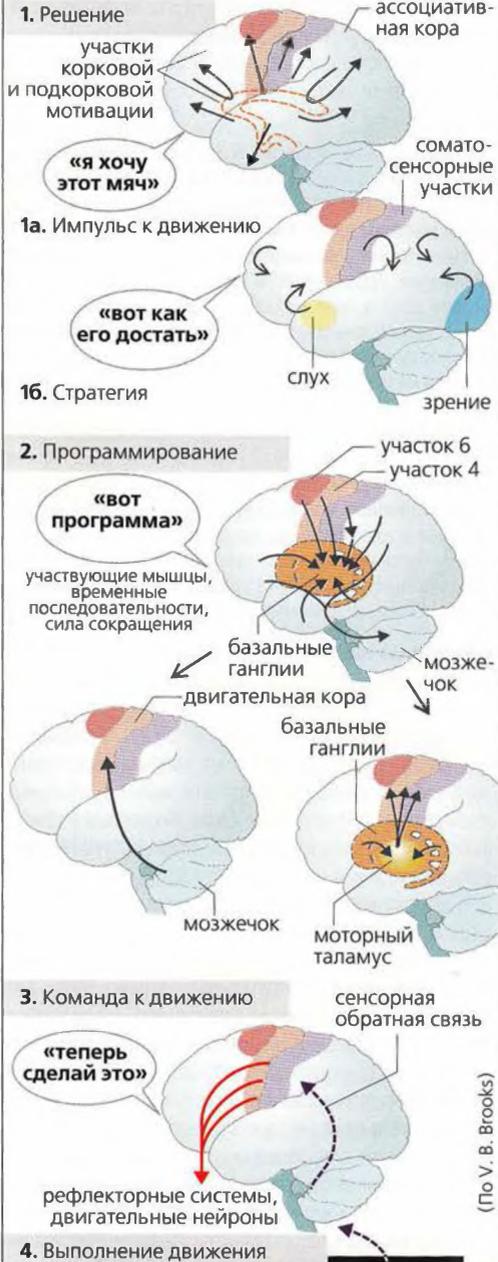
Пирамидный тракт включает в себя *кортикоспинальный тракт* и часть *кортикобульбарного тракта*. Более 90% пирамидального тракта состоит из тонких волокон, но об их функции мало что известно. Толстый быстро проводящий кортикоспинальный тракт (**B**) проецируется на спинной мозг от 4 и 6 и от 1–3 участков сенсорной коры. Некоторые волокна моносинаптически соединены с α- и γ-мотонейронами, ответственными за движение пальцев (точный захват). Большая их часть образует синапсы с интернейронами спинного мозга, где они влияют на вход периферических афферентных нейронов, а также на моторные выходы (через клетки Реншоу) и, таким образом, на спинальные рефлексы.

Функции базальных ганглиев

Строение. Базальные ганглии являются частью многочисленных параллельных **кортикокортикальных сигнальных петель**. *Ассоциативные петли*, начинающиеся в лобной и лимбической коре, играют роль в таких видах ментальной активности, как оценка сенсорной информации, адаптация поведения к эмоциональному контексту, мотивация, долговременное планирование действий. Функция *скелетодвигательных и глазодвигательных петель* (см. далее) состоит в координации и контроле скорости последовательных движений. Эфферентные проекции базальных ганглиев контролируют *проведение таламокортикальных сигналов* при помощи: (а) ослабления торможения (*растормаживающий эффект*, прямой способ) *таламических моторных ядер* и верхнего колликулума, соответственно, или (б) путем интенсификации их торможения, (непрямой способ).

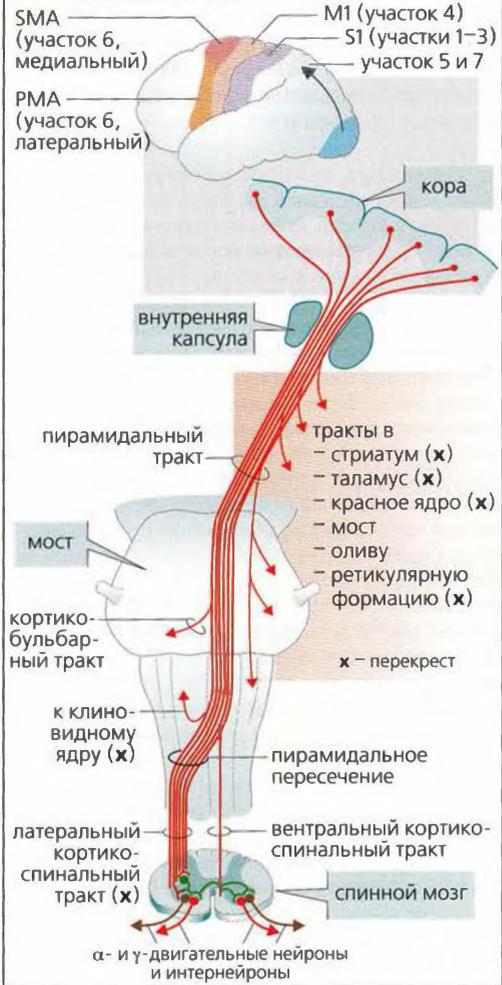
Основной вход информации в базальные ганглии происходит из скорлупы и хвостатого ядра **стриатума** (полосатого тела). Нейроны стриатума активируются трактами из всех участков **коры** и в качестве медиатора используют **глутамат (Г)**. При активации нейроны стриатума высвобождают ингибиторный медиатор (γ-аминомасляную кислоту, ГАМК) и комедиатор — *вещество P (SP)* или *энкефалин (Г, с. 61)*.

А. События от принятия решения двигаться до выполнения движения



(По V. B. Brooks)
Фото M. Jeannerod

В. Нисходящие двигательные тракты



Б. Соматотопическая организация первичного моторного участка коры (M1)

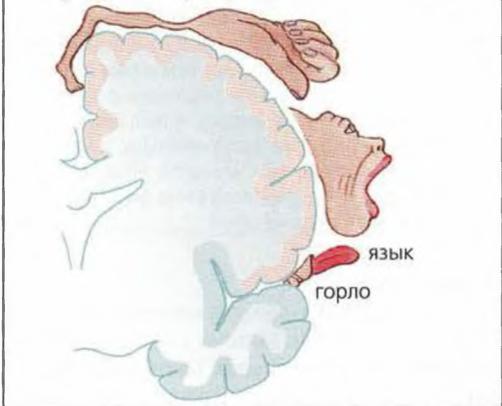


Рисунок 12.8. Двигательная система I

Основной **исходящий импульс** базальных ганглиев проходит через *ретикулярную (сетчатую) зону черного вещества* (substantia nigra) или через *внутреннюю зону бледного шара* (globus pallidus). Обе зоны ингибируются substantia nigra/ГАМК-ергическими нейронами стриатума (Г).

Как substantia nigra, так и i. pallidus ингибируют (при помощи ГАМК) вентролатеральный таламус с большим уровнем спонтанной активности. Активация стриатума, следовательно, ведет к **расторжению таламуса прямым путем**. Однако, если активируются нейроны стриатума, высвобождающие энкефалин и ГАМК, то они ингибируют внешнюю зону бледного шара, что, в свою очередь, тормозит (при помощи ГАМК) субталамическое ядро. Субталамическое ядро индуцирует глутаминергическую активацию substantia nigra и globus pallidus. Конечным результатом этого **непрямого пути** является **увеличение торможения таламуса**. Поскольку таламус проецируется на двигательную и предлобную кору, кортикоталамокортикальная петля (**скелетодвигательная петля**), влияющая на движение скелетных мышц проходит через базальные ганглии в области путамена (скорлупного ядра). Глазодвигательная петля проецируется на хвостатое ядро, ретикулярную зону и верхний колликулум и участвует в контроле за движением глаз (с. 354, 372). **Нисходящий тракт** из substantia nigra проецируется на крышу среднего мозга и ядро ножки моста.

■ Тот факт, что *компактная зона* (compacta) *черной субстанции* (с. substantia nigra) снабжает **дофамином** весь стриатум (дофаминергические нейроны) – важная физиологическая функция, возможна патология (Г). Дофамин связывается с D1-рецепторами (увеличивая уровень цАМФ), тем самым активируя substantia nigra/ГАМК-нейроны стриатума – прямой путь активации (см. ранее). Дофамин же реагирует с D2-рецепторами (снижая уровень цАМФ), ингибируя при этом энкефалин/ГАМК-нейроны – не прямой путь активации. Эти эффекты дофамина важны для работы стриатума в норме. Дегенерация более чем 70% дофаминергических нейронов компактной зоны приводит к **избыточному ингибированию** участков таламуса, управляющих мотонейронами, что влияет на произвольные движения. Это происходит при **болезни Паркинсона** и может быть результатом генетической предрасположенности, травмы (например, у боксеров), мозговой инфекции и других причин. Характерные **симптомы** болезни: бедность движений (*акинезия*), замедленные движения (*брадикинезия*), семенящая походка, мелкий почерк (*микрोगрафия*), маскоподобное выражение лица, гипертонус мышц (*ригор, окаменение*), изогнутая поза, а также **мышечный тремор** в покое (характерные движения пальцев, как при пересчитывании денег). ■

Функции мозжечка

Мозжечок содержит столько же нейронов, сколько и весь остальной мозг. Он является важным **контрольным центром двигательных (моторных) функций**, имеющим афферентное и эфферентное соеди-

нение с корой мозга и периферическими нейронами (**Е, вверху**). Мозжечок участвует в планировании, выполнении и контроле движений и отвечает за адаптацию к новым последовательностям движений (**двигательное научение**). Он также взаимодействует в высшими центрами контроля внимания и т. д.

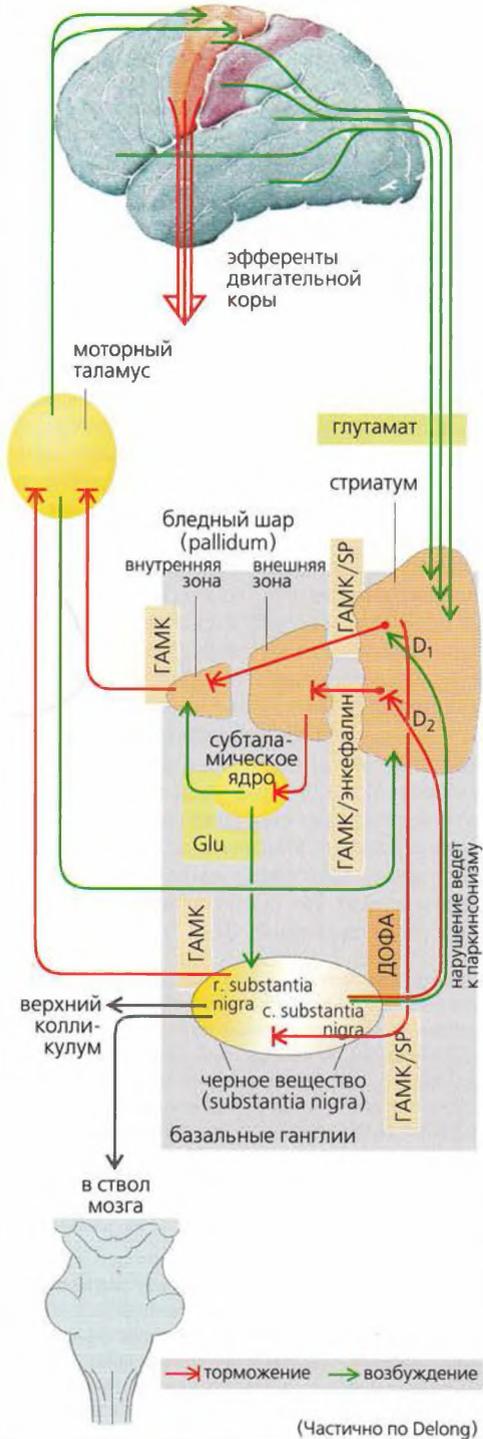
Анатомия (Е, вверху). *Архиперебеллум* (старый мозжечок состоит из клочков и узелка) и *палеоцеребеллум* (древний мозжечок состоит из пирамиды, язычка, червя, внеклочковых долек и частей передней доли) – это все филогенетически наиболее древние части мозжечка. Эти структуры и промежуточная зона (интермедия) образует **срединный мозжечок**. *Неоцеребеллум* (новый мозжечок состоит из задней доли и тела мозжечка) – это филогенетически новые части мозжечка; **латеральный мозжечок**. На основе происхождения эфферентных волокон старый мозжечок и червь мозжечка иногда называют *вестибулоцеребеллумом* (вестибулярным мозжечком), древний мозжечок – *спиноцеребеллум*, а новый мозжечок – *мостоцеребеллумом* (мостовым ядром мозжечка). Кора мозжечка представлена складчатой (бороздчатой) поверхностью из серого вещества – внешнего молекулярного слоя дендритов клеток Пуркинье и их афферентов, среднего слоя клеток Пуркинье (телец Пуркинье) и внутреннего слоя гранулярных клеток. На внешнем слое мозжечка видны маленькие параллельные извилины, называемые *листочками*.

Срединный мозжечок и зона интермедия мозжечка в основном контролируют позы и поддерживающие двигательные функции (**Е1, 2**) и глазодвигательные функции (с. 354 и 372). **Входящие сигналы**: срединный мозжечок получает *афферентные копии* спинальных, вестибулярных и зрительных стимулов и *эфферентные копии* нисходящих двигательных сигналов к скелетной мускулатуре. **Выходящие сигналы** из срединного мозжечка проходят через внутримозжечковые верхушечное, сферическое и эмболиформное ядра к двигательным центрам спинного мозга и ствола мозга, а также к внемозжечковым вестибулярным ядрам (главным образом к ядру Дейтерса). Эти центры контролируют глазодвигательную функцию и воздействуют на локomotorную функцию и поддержание осанки (позные функции) через вестибулоспинальный тракт.

Латеральный мозжечок (полушария) в основном участвует в программируемых движениях (**Е3**), но его пластичность также способствует двигательной адаптации и научению двигательных последовательностям. Полушария мозжечка имеют двухстороннюю связь с корой головного мозга. **Входящие сигналы**: **а)** через мостовое ядро и гранулярные волокна; латеральный мозжечок получает входящие сигналы от кортикальных центров для планирования движения (например, от париетальной, предлобной и премоторной ассоциативной коры; сенсомоторного и зрительного участков); **б)** мозжечок также получает

■ **Диагностика и лечения болезни Паркинсона, гиперкинезия (в том числе хорея Гентингтона)**

Г. Базальные ганглии: афферентные и эфферентные тракты



Д. Центры, тракты и афференты для двигательных функций поддержания позы

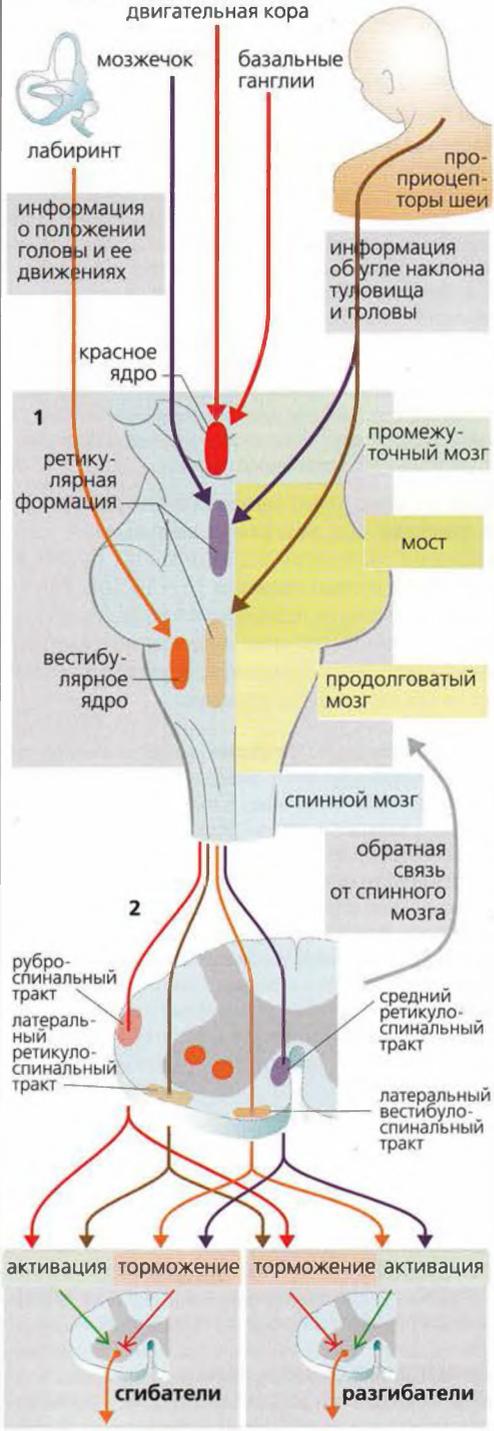


Рисунок 12.9. Двигательная система II

входящие сигналы из кортикальных и подкорковых двигательных центров через нижнюю оливу и извитые волокна (см. далее). **Выходящие сигналы:** из латерального мозжечка проецируются через двигательные участки таламуса от зубчатого ядра к двигательным участкам коры.

■ **Повреждения срединного мозжечка** ведут к нарушению равновесия и глазодвигательного контроля (головокружение, тошнота, маятниковый нистагм) и вызывают атаксию туловища и походки. Повреждения *латерального мозжечка* ведут к нарушениям начала, координации и окончания направленных движений и ухудшают быстрое перепрограммирование диаметрально противоположных движений (*диадохокинез*). Типичный пациент: тремор при попытке произвольных координированных движений (*тремор усилия*), затруднения при определении расстояния при мышечных движениях (*дисметрия*), маятникообразные движения с отскоком после остановки (*феномен отскока*), а также неспособность к выполнению быстрых возвратно-последовательных движений (*адиадохокинез*). ■

Кора мозжечка имеет однородную **ультраструктуру и строение**. Все **исходящие импульсы** от коры мозжечка проводятся аксонами клеток Пуркинье, количество которых примерно $15 \cdot 10^6$. Эти ГАМК-ергические клетки проецируются на верхушечное, эмболиформное, зубчатое и латеральное вестибулярное ядра (ядро Дейтерса; **Е, справа**) и оказывают на них тормозное воздействие.

Входящие импульсы и строение: входящие импульсы от спинного мозга (спинально-церебеллярные тракты) транслируются через нижнюю оливу и переносятся через возбуждающие **извитые волокна** (рассеивание 1:15), которые оканчиваются на полоске клеток Пуркинье, протягивающейся через листки мозжечка, образуя *сагиттальные возбудительные очаги*. Извитые волокна используют в качестве медиатора аспартат. Серотонинергические волокна из шовных ядер и норадренергические волокна из локуса церулеус также заканчиваются в возбудительных очагах. **Гранулярные волокна** (мостовые, ретикулярные и спинальные афференты) стимулируют гранулярные клетки. Их аксоны образуют Т-образные ответвления (*параллельные волокна*). В молекулярном слое они плотно сходятся (примерно $10^5 : 1$) на полосках клеток Пуркинье, проходящих рядом с листками; эти участки называются *продольными возбудительными очагами*. Считают, что система извитых волокон (на пересечении перпендикулярных возбудительных очагов) усиливает относительно слабые сигналы афферентных гранулярных волокон клеток Пуркинье. Многочисленные интернейроны (Гольджи, звездчатые и корзинчатые нейроны) усиливают контраст возбуждающего действия коры мозжечка за счет латерального рецидивного ингибирования.

Двигательный контроль осанки

Простые *рефлексы растяжения* (с. 324), а также более сложные *сгибательные и перекрестные экстен-*

зорные рефлексы (с. 328) контролируются на уровне **спинного мозга**.

■ **Расщепление спинного мозга (параплегия)** ведет к начальной потере периферических рефлексов ниже уровня повреждения (арефлексия, спинальный шок), но позже рефлексы могут восстановиться, даже несмотря на продолжающуюся параплегию. ■

Спинальные рефлексы в основном подчинены супраспинальным центрам (**Д**). Двигательная функция поддержания осанки в основном контролируется моторными центрами ствола мозга (**Д1**), т. е. *красным ядром, вестибулярным ядром* (в основном *латеральным вестибулярным ядром*), и частью *ретикулярной формации*. Эти центры функционируют как места переключения, передающие информацию, относящуюся к статическому и лабиринтному рефлексам, требующимся для поддержания *позы и равновесия* (без участия воли). Осаночные рефлексы регулируют мышечный тонус и адаптационные движения глаз (с. 355Б). Входящие сигналы поступают от органов равновесия (*тонический лабиринтный рефлекс*) и от проприоцепторов шеи (*тонический шейный рефлекс*). В осаночные рефлексы (тонический и шейный) вовлечены те же самые афференты, которые помогают поддерживать тело в нормальном положении. Туловище приводится к нормальной позе в ответ на сигналы от проприоцепторов шеи. Афферентная проекция от мозжечка, двигательной коры головного мозга (**В**), глаз, ушей и органа обоняния, а также рецепторов кожи также воздействует на осаночный рефлекс. *Статокинетические рефлексы* играют важную роль также в контроле за положением тела и осанкой. Они участвуют, например, в нистагме и рефлексе испуга (с. 372).

Исходящие тракты спинного мозга, начинающиеся от красного ядра и медуллярной ретикулярной формации (*руброспинальный и латеральный ретикулоспинальный тракты*), оказывают общий тормозный эффект на α - и γ -мотонейроны (с. 324) мышцы-разгибателя и возбуждающий эффект на мышцу-сгибатель (**Д2**). И наоборот, тракты из ядра Дейтерса и мостовых участков ретикулярной формации (*вестибулоспинальный и медиальный ретикулоспинальный тракты*) ингибируют сгибатель и возбуждают α - и γ -волокна разгибателя.

■ Расщепление ствола мозга ниже красного ядра ведет к *деребрационной ригидности*, поскольку разгибательный эффект ядра Дейтерса при этом доминирует. ■

Интегрирующую и координирующую функции сомоторной системы можно проиллюстрировать на примере двух игроков в теннис. Когда один из игроков подает, тело другого перемещается навстречу мячу (*целенаправленное движение*), используя при этом правую ногу для

Повреждения мозга (например, рассеянный склероз), атаксия, нистагм, нарушения равновесия

Е. Тракты и функции мозжечка

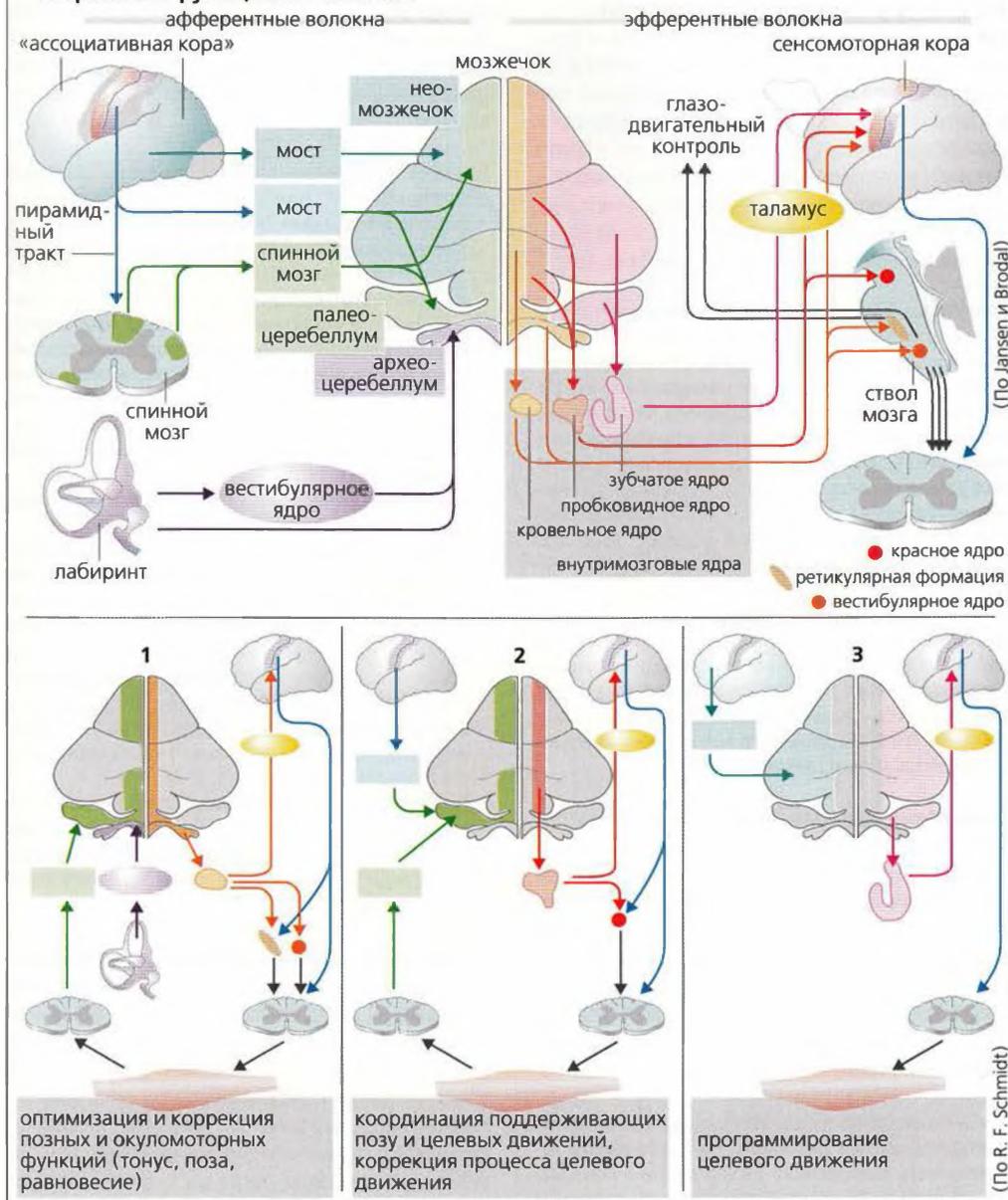


Рисунок 12.10. Двигательная система III

поддержки и левую руку для поддержания равновесия (*двигательный контроль осанки*). Игрок следит глазами за мячом (*глазодвигательный контроль*), и зрительный участок коры оценивает траекторию и скорость движения мяча. Ассоциативная кора головного мозга инициирует движение возвращения мяча, принимая во внимание мяч, сетку, другую сторону корта и положение партнера. Для возврата

мяча может быть необходима корректировка позиции. Моторная часть коры выполняет направленное действие возврата мяча, используя план движения, запрограммированный мозжечком и базальными ганглиями. При выполнении этого действия игрок может «подрезать» мяч, чтобы придать ему дополнительное вращение (*приобретенное быстрое управляемое движение*).

Гипоталамус, лимбическая система

Гипоталамус координирует все вегетативные и большинство эндокринных процессов (с. 272 и сл.) и интегрирует сигналы, контролирующие внутреннюю среду, цикл сна–бодрствования, рост, умственное и психическое развитие, процесс репродукции и другие функции. Гипоталамус получает многочисленные сенсорные и гуморальные сигналы (**A**). Пептидные гормоны могут преодолевать гемато-энцефалический барьер при помощи *циркумвентрикулярных органов* (с. 288).

Афференты. *Термосенсоры*, осуществляющие контроль за температурой тела (с. 232), *осмосенсоры*, регулирующие осмоляльность и водный баланс (с. 174), и рецепторы глюкозы, обеспечивающие поддержание минимальной концентрации глюкозы, расположены в гипоталамусе. Информация о текущем состоянии внутреннего пространства проецируется в гипоталамус от дистальных сенсоров, например от термосенсоров кожи, осмосенсоров печени (с. 176) и рецепторов растяжения предсердий (с. 222 и сл.). Гипоталамические/циркумвентрикулярные органы также содержат рецепторы различных гормонов (например, кортизола и ангиотензина II), некоторые из них формируют часть контрольных цепей метаболизма энергии и метаболического гомеостаза (например, рецепторы кортизола, АКТГ, КРГ, лептина и ХСК). Для выполнения функций, связанных с *ростом и репродукцией*, гипоталамус получает регуляторные сигналы от гонад и входящие сигналы от нейронных афферентов, которые оповещают, помимо прочего, о расширении шейки матки в начале родов и стимуляции груди (рефлекс сосания).

Лимбическая система (A) и другие участки мозга воздействуют на функцию гипоталамуса. Лимбическая система контролирует врожденное и приобретенное поведение («выбор программы») и является местонахождением инстинктивного поведения, эмоций и мотиваций («внутренний мир»). Она контролирует выражение эмоций, проводя в среду важные сигналы (например, страх, гнев, ярость, дискомфорт, радость, счастье). И наоборот, сигналы из среды (например, запах) сильно связаны с поведением.

Лимбическая система включает *корковые компоненты* (гиппокамп, извилина гиппокампа, мозолисто-краевая извилина, часть обонятельного участка мозга) и *подкорковые компоненты* (миндалевидное тело, перегородочные ядра, передние ядра таламуса). Лимбическая система имеет взаимосвязь с латеральной частью гипоталамуса (в основном используемую для вспоминания программ, см. далее), а также височной и лобной долями коры головного мозга. Связь лимбической системы с **корой** в основном используется для восприятия и оценки сигналов из «внешнего мира» и из воспоминаний. Обработка обоих типов входящей информации важна для поведения.

Программируемое поведение (A). Латеральная часть гипоталамуса имеет различные программы

контроля низших гормональных, вегетативных и моторных процессов. Это отражается внутри за счет многочисленных вегетативных и гормональных процессов и выражается наружу в различных видах поведения.

Для разных поведенческих реакций существуют различные программы.

- **Защитное поведение** («нападение или бегство»). Эта программа имеет соматическую (отталкивающее выражение лица и поза, нападающее поведение или бегство), гормональную (адреналин, кортизол) и вегетативную (симпатическая нервная система) компоненты. Активация защитного поведения приводит к высвобождению богатых энергией жирных кислот, ингибированию высвобождения инсулина и снижению кровотока в желудочно-кишечном тракте, а также к увеличению минутного сердечного выброса, частоты дыхания и кровотока в скелетных мышцах.
- **Физические упражнения.** Компоненты этой программы сходны с таковыми для защитного поведения.
- **Пищевое поведение,** целью которого является обеспечение адекватного снабжения едой и напитками, их переваривания и усвоения. Включает в себя поиск еды, например, в холодильнике, активацию парасимпатической системы с увеличением желудочно-кишечной секреции и подвижности в ответ на поглощение пищи, уменьшение скелетной мышечной активности после еды и т. д.
- **Половое поведение,** т. е. ухаживание за партнером, нейронные механизмы сексуального ответа, гормональная регуляция беременности (с. 312) и т. д.
- **Терморегуляторное поведение,** которое позволяет нам поддерживать относительно постоянную температуру (с. 232) даже при экстремальных температурах окружающей среды или при высоком уровне выделения тепла при интенсивной физической работе.

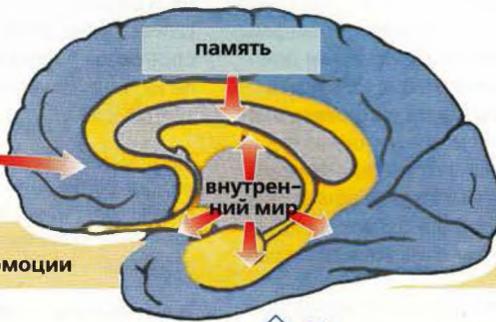
Моноаминергическая нейронная система содержит нейроны, высвобождающие моноаминные нейромедиаторы норадреналин, адреналин, дофамин и серотонин. Эти нейронные тракты тянутся от ствола почти во все части мозга и играют важную роль в общей регуляции поведения. Экспериментальная активация норадренергических нейронов, например, приводила к положительному подкреплению (симпатии, вознаграждения), тогда как серотонинергические нейроны считаются ассоциированными с антипатией. Многие психотропные лекарства направлены на моноаминергические нейронные системы.

А. Лимбическая система и гипоталамус

стимулы из внешней среды

сенсорные органы
соматосенсорная система

поведение:
импульсы, мотивация, эмоции



информация от:

периферических сенсоров
(например, мышечных механорецепторов)

внутренних гормональных рецепторов
(например, кортизола)

внутренних рецепторов
(например, терморецепторов)

гипоталамус

и

гипофиз

программы

например, защита

например, питание, пищеварение

например, репродукция



гормоны

вегетативная нервная система

соматическая нервная система

симпатическая система

парасимпатическая система

выполнение программы

Кора головного мозга, электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

В норме функции коры головного мозга необходимы при *сознательном восприятии, планировании действий и целенаправленных движениях* (с. 330 и сл.).

Ультраструктура коры мозга и строение нейронов (А). Кора головного мозга состоит из шести слоев (I–VI), расположенных параллельно поверхности мозга. Вертикально кора мозга разделена на столбы и модули (диаметром 0,05–0,3 мм, глубиной 1,3–4,5 мм), которые тянутся через все шесть слоев.

Входные сигналы от специфических и неспецифических участков таламуса заканчиваются в основном в слое IV и в слоях I и II соответственно (**А3**); входные сигналы от других участков коры заканчиваются в основном в слое II (**А2**). Большие и малые **пирамидные клетки (А1)** составляют 80% всех клеток коры, они расположены в слоях V и III соответственно (в качестве медиатора обычно выступает глутамат, например, в стриатуме; с. 333Г). Аксоны пирамидных клеток покидают VI слой соответствующего столба и являются единственным источником **выходных сигналов** коры. Большинство аксонов проецируется на другие участки той же стороны коры (ассоциативные волокна) или на контрлатеральные участки коры (комиссуральные волокна) (**А2**); и лишь небольшое количество тянется на периферию (**А4** и с. 333В). Пирамидные клетки в некоторых местах соединены друг с другом коллатеральными аксонами. *Главный дендрит* пирамидной клетки проецируется на верхние слои своих столбов и имеет множество шипообразных отростков (**остей**), где заканчиваются многие таламокортикальные, комиссуральные и ассоциативные волокна. Афферентные волокна используют разнообразные медиаторы, например глутамат, норадреналин, дофамин, серотонин, ацетилхолин и гистамин. Внутри коры информация обрабатывается многочисленными морфологически различающимися **звездчатыми клетками (А1)**, некоторые из них имеют возбуждающий эффект (ВИП, ХСК и другие пептидные медиаторы), тогда как другие имеют тормозящий эффект (ГАМК). Дендриты пирамидных и звездчатых клеток проецируются на соседние столбы, и таким образом столбы соединены тысячами нитей. **Пластичность** синапсов пирамидных клеток, т. е. тот факт, что они могут быть модифицированы в соответствии с их действием, играет важную роль при обучении (с. 346).

Потенциал коры. По аналогии с методом электрокардиографии, совокупные флуктуации электрических потенциалов (мозговые волны) в коре могут быть записаны методом **электроэнцефалографии** с использованием электродов, налагаемых на кожу головы (**Б**). Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) дает основной вклад в электроэнцефалограмму (**ЗЭГ**) по сравнению с ингибирующим постсинаптическим потенциалом (ИПСП) (с. 56 и сл.), генерируемым у синапсов дендритов пирамидных клеток. Лишь часть ритмов, регистрируемых при

помощи ЗЭГ, производится непосредственно в коре (α - и γ -волны у находящего в сознании человека; см. далее). Волны более низкой частоты из других участков мозга, например α -волны из таламуса и θ -волны из гиппокампа, «нагнетаются» в кору (*увеличение мозговых волн*).

По договоренности, нисходящие **отклонения ЗЭГ** считаются положительными. В общем деполяризация (возбуждение) более глубоких слоев коры и гиперполяризация поверхностных слоев вызывают нисходящие отклонения (+) и наоборот.

Типы мозговых волн. Уровень электрической активности коры в основном определяется степенью *бодрствования* и может различаться на основе амплитуды (a) и частоты (f) волн (**Б, В**). **α -Волны** ($f \approx 10$ Гц; $a \approx 50$ мкВ), преобладающие во время бодрствования здорового человека в расслабленном состоянии (с закрытыми глазами), обычно определяются несколькими электродами (*синхронизированная активность*). Когда глаза открыты, или если стимулируются другие сенсорные органы, или испытуемый решает математическую задачу, α -волны затухают (α -блокада), и появляются **β -волны** ($f \approx 20$ Гц). Амплитуда β -волн ниже, чем α -волн, и при открытых глазах в основном они обнаруживаются в затылочной (**Б**) и теменной областях. Частота и амплитуда β -волн сильно отличается при разных отведениях (*десинхронизация*). β -Волны отражают повышенное внимание и активность (активность возбуждения) *восходящей ретикулярной активационной системы* (ВРАС; с. 334). **γ -Волны** (>30 Гц) появляются во время обучения. Низкочастотные **θ -волны** появляются при переходе дремоты в сон (стадии сна A/B/C; Г), во время глубокого сна они могут трансформироваться в еще более медленные **δ -волны** (**В, Г**).

ЗЭГ используется при диагностике эпилепсии (локальные или генерализованные параксимальные потенциалы; **В**), при оценке степени зрелости мозга, при контроле анестезии, а также как критерий констатации смерти мозга (*изоэлектрическая ЗЭГ*).

Магнитоэнцефалография (МЭГ), т. е. запись магнитных сигналов, индуцированных токами кортикальных ионов, в сочетании с ЗЭГ используется для точной локализации участка активности коры (разрешение в несколько мм).

Повреждения головного мозга (рубцы, опухоли, гипоксия), эпилепсия, нарушения сна, диагностика по ЭЭГ

А. Слои коры I-VI (увеличенный вид одного столбца коры)

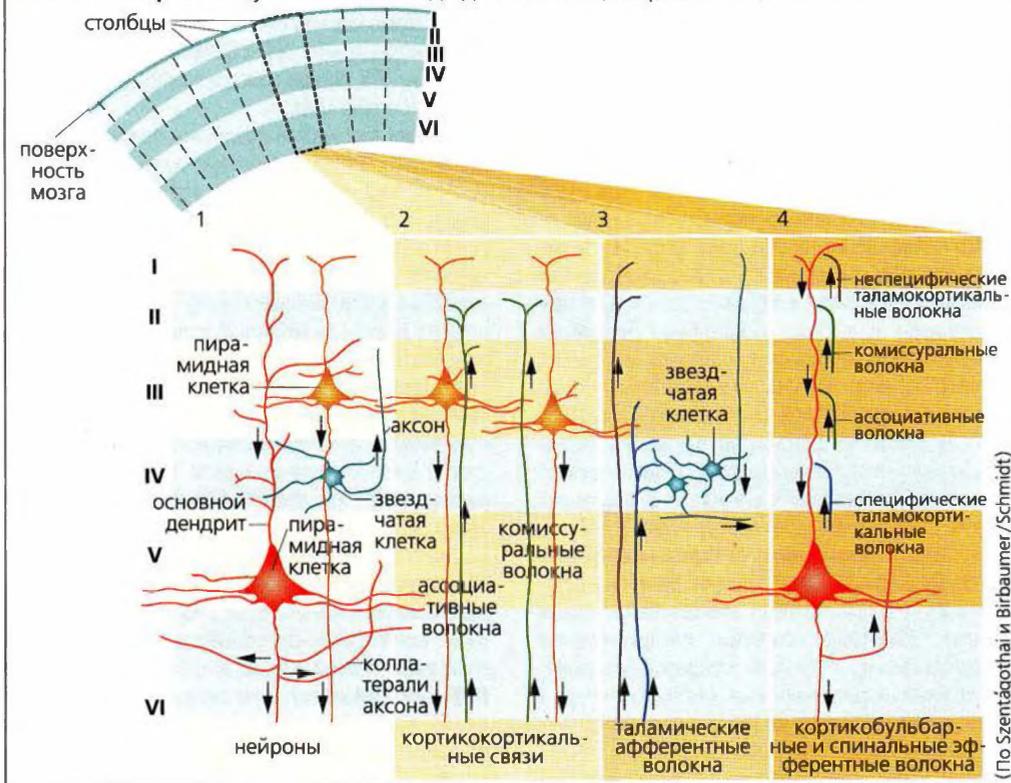
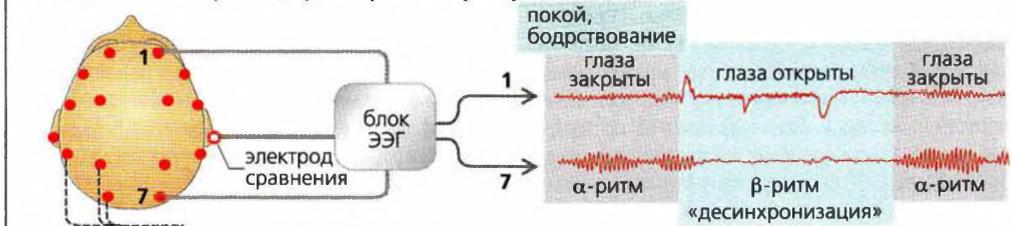
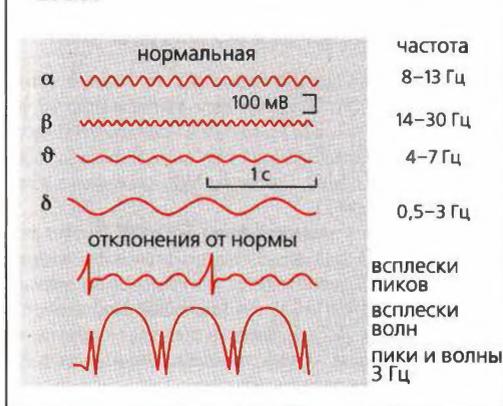


Рисунок 12.12. Кора головного мозга, ЭЭГ

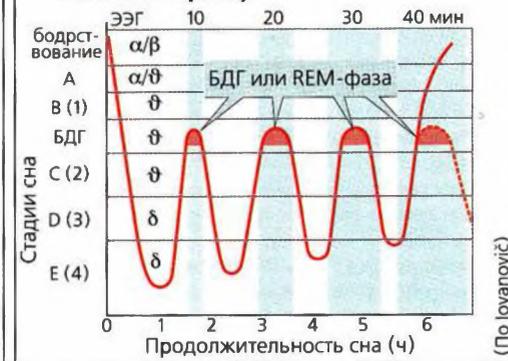
Б. Запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ)



В. ЭЭГ



Г. Стадии сна, стадия быстрого сна (быстрое движение глаз, БДГ, или REM-фаза)



Цикл сна–бодрствования, циркадные ритмы

Суточный цикл сна–бодрствования и другие **циркадные** (суточные) **ритмы** контролируются *эндогенными генераторами ритма*. Регулируют эти процессы *центральные биологические часы (циркадный осциллятор) в супрахиазматическом ядре (СХЯ)* гипоталамуса (**A**). Эндогенный циркадный ритм в виде циклов происходит примерно за 24–25 часов, но он таков только тогда, когда человек полностью изолирован от внешних влияний (например, находится в подвале без окон, в темной пещере и т. д.). Экзогенные *сигнальные стимулы синхронизируют биологические часы* к точному 24-часовому циклу. *Раздражающий стимул* или замедляет, или ускоряет ритм в зависимости от его фазы. Для того чтобы заново установить биологические часы (например, после долгого путешествия с востока на запад) требуется несколько дней (*расстройство биоритмов*).

Основным **экзогенным раздражающим стимулом** 24-часовой синхронизации цикла сна–бодрствования является *световой день* (световой раздражитель). Световые стимулы воспринимаются непосредственно небольшой *меланопсин*содержащей фракцией ганглионарных клеток сетчатки, и проводятся в супрахиазматическое ядро по ретиногипоталамическому тракту (**A2, 3**).

Сигналы достигают также **эпифиза** (шишковидное тело, шишковидная железа), где ингибируют секрецию **мелатонина**, обычно высокую ночью. Поскольку эффект оказывается в основном на СХЯ, введение мелатонина перед отходом ко сну может сильно уменьшить время, требующееся для «перестановки» биологических часов. Основная причина состоит в том, что мелатонин временно «дезактивирует» через M_2 -рецепторы СХЯ, благодаря чему большинство ночных входящих сигналов (кроме световых стимулов) исключаются (не проводятся).

Недавно были открыты важные генетические **«зубцы»** центральных биологических часов млекопитающих (**A1**). Нейроны СХЯ содержат специальные белки (CLOCK и BMAL1), домены PAC которых связываются с образованием гетеродимеров. Образующиеся в результате комплексы CLOCK/BMAL1 входят в клеточное ядро, где их промоторные последовательности (E-бокс) связываются с генами периодического (*per*)-осциллятора *per1*, *per2* и *per3*, активируя тем самым их транскрипцию. После латентного периода, экспрессия этих генов дает продукты PER1, PER2 и PER3, которые все вместе функционируют в виде тримера и блокируют эффект CLOCK/BMAL1, завершая петлю отрицательной обратной связи. Механизм, при помощи которого этот цикл активирует последующие нейрональные эффекты (мембранные потенциалы), не известен.

Синдром отсроченного наступления фазы сна, сонливость, синдром обструктивного апноэ, сменная работа, десинхроноз

Спаренные клетки СХЯ (**A3**) осуществляют циркадные ритмы гормональной секреции (с. 304), внутренней температуры тела (с. 232 и 393В) и циклов сна–бодрствования (**A5, Б**) при помощи различных эффекторных систем ЦНС (**A4**).

Стадии сна можно различить при помощи ЭЭГ (с. 340 и 341Г). Когда здоровый человек, находящийся в состоянии бодрствования, отдыхает и его глаза закрыты (α -волны), он начинает погружаться в сон; сознание сначала переходит в *фазу сна А* (дремота), при которой на ЭЭГ могут быть обнаружены только несколько изолированных α -волн. Далее дремота переходит в *фазу засыпания В* (стадия 1), на которой появляются θ -волны, затем в *фазу поверхностного сна С* (стадия 2) – всплески быстрых волн (сонные веретена) и изолированных волн (К-комплексы), и, в конечном итоге, в стадию *глубокого сна* (фазы D/E = стадии 3/4) – появление δ -волн. Их амплитуда возрастает, тогда как частота падает до минимума во время фазы Е (с. 341Г).

Таким образом, эта фаза называется *медленноволновым сном (МВС)*. Порог возбуждения является самым высоким примерно через 1 час после того, как человек заснул. Затем сон становится менее глубоким, и происходит первый эпизод *быстрого движения глаз (БДГ, или REM-фаза)*. Этим завершается первый *цикл сна*. Во время быстрого движения глаз большинство скелетных мышц становятся расслабленными (торможение двигательных нейронов), тогда как дыхание и сердечный ритм увеличиваются. Лицо и пальцы неожиданно начинают подергиваться, может происходить эрекция пениса (у мужчин), можно наблюдать быстрые движения глаз. Все другие стадии сна совместно называются стадиями небыстрого движения глаз (**НБДГ**). Спящие, разбуженные во время стадии с БДГ, чаще способны рассказать о своих снах, чем разбуженные на других стадиях. **Цикл сна** обычно длится 90 мин и повторяется 4–5 раз в течение ночи (с. 339Г).

К утру стадии сна с НБДГ становятся короче и более поверхностными, тогда как длительность эпизодов сна с БДГ возрастает примерно от 10 до 30 минут.

Младенцы спят дольше (примерно 16 часов в сутки, 50% – сон с БДГ), 10-летние дети спят примерно 10 часов в сутки (20% – с БДГ), молодые люди спят 7–8 часов в сутки, а люди старше 50 лет спят около 6 часов (в обеих группах 20% – с БДГ). Пропорция МВС снижается в пользу фазы С (стадия 2).

Когда человек **лишается фазы сна с БДГ** (бывает разбужен во время этой фазы), продолжительность следующей фазы с БДГ увеличивается для компенсации дефицита. Первые два-три цикла сна (**основной сон**) являются *необходимыми*. *Полное лишение сна* ведет к смерти, но причина этого пока не ясна, поскольку слишком мало известно о физиологической роли сна.

А. Генератор циркадных ритмов в супрахиазматическом ядре (СХЯ)

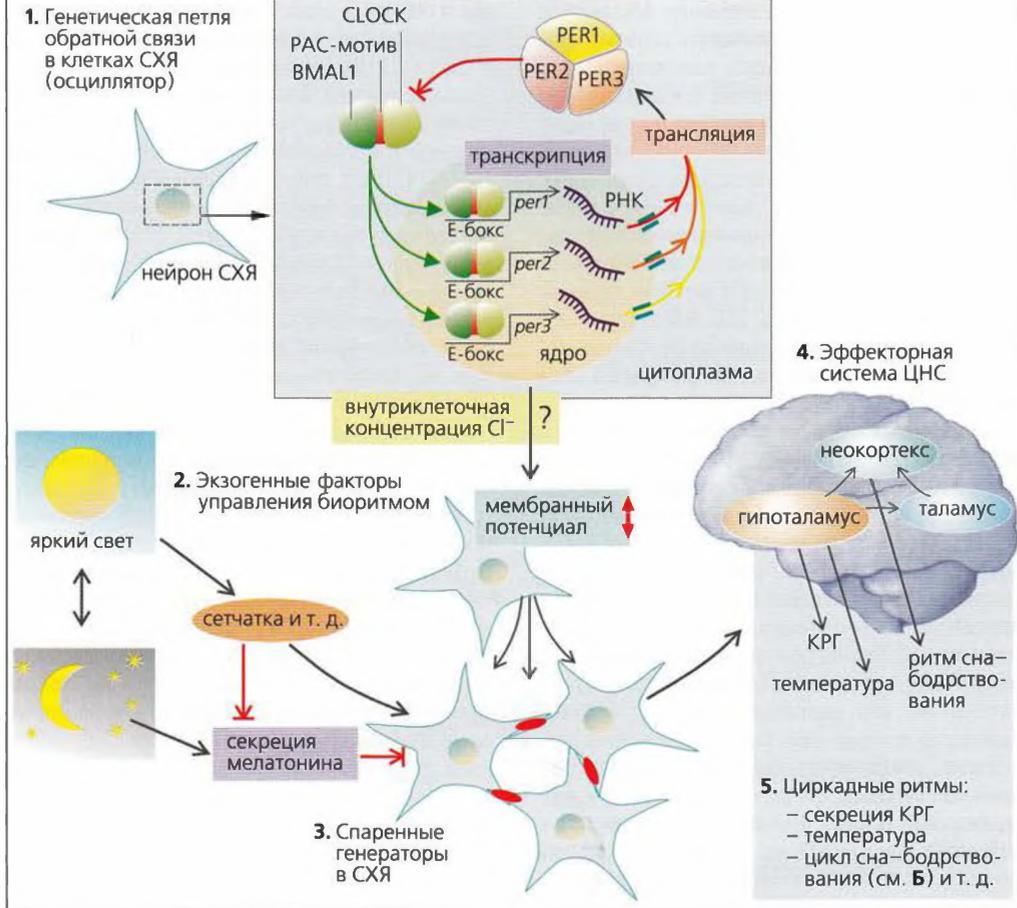
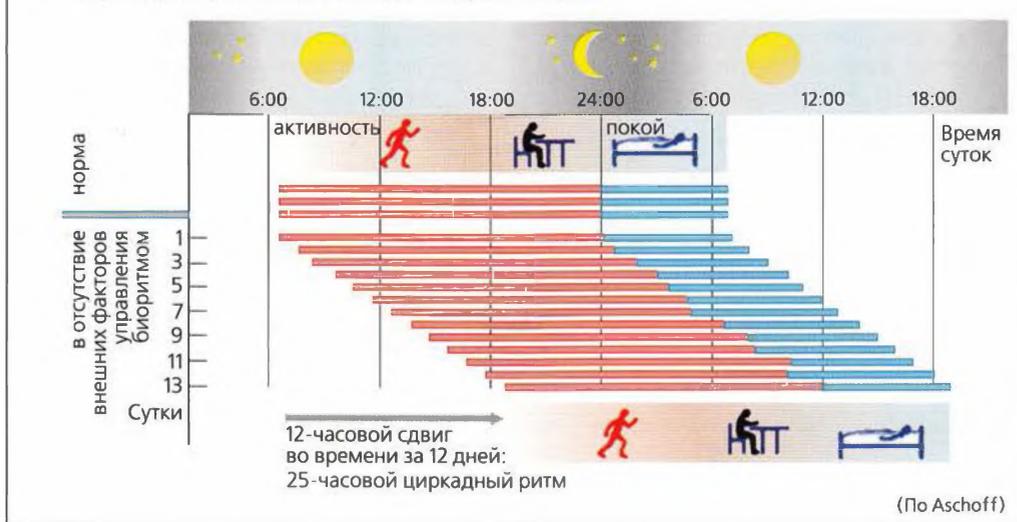


Рисунок 12.13. Цикл сна-бодрствования, циркадные ритмы

Б. Циркадные ритмы цикла сна-бодрствования



Сознание. Сон

Сознание. Избирательное внимание, абстрактное мышление, возможность выразить словами свой жизненный опыт, способность планировать свою деятельность, опираясь на опыт, самоанализ и систему ценностей – вот некоторые из многих характеристик *сознания*. Сознание позволяет нам иметь дело с трудными условиями среды (адаптация). О мозговой активности, ассоциированной с сознанием и контролируемой вниманием (СКОВ, см. далее), известно так немного, однако мы знаем, что подкорковые активационные системы, такие как ретикулярная формация (с. 330, **A1**) и кортикостриарные системы, тормозящие афферентные сигналы к коре и таламусу (с. 334), играют в этом важную роль.

Внимание. Сенсорные стимулы, поступающие в *сенсорную память*, оцениваются и сравниваются с содержимым долговременной памяти в течение долей секунды (с. 347**A**). В обычных ситуациях, таких как вождение автомобиля в уличном потоке транспорта, эти стимулы обрабатываются бессознательно (*автоматическое внимание*) и не взаимодействуют с другими последовательностями стимулами, например беседа с пассажиром. Наше *сознательное, избирательное (управляемое) внимание* стимулируется новыми или неопределенными стимулами, реакции на которые (например, установление приоритетов) контролирует обширная часть мозга, называемая *системой контроля с ограниченными возможностями (СКОВ)*. Однако наша способность к избирательному вниманию ограничена, и обычно данная система используется только в стрессовых ситуациях.

Сознание и внимание связаны с состоянием бодрствования и поддерживается ретикулярной формацией ствола мозга с помощью сложного ансамбля нейронов, которые передают неспецифические

восходящие активационные импульсы через таламус в обширные области переднего мозга: восходящая ретикулярная активирующая система (ВРАС, **A1**, с. 330 и 331**D**). Медиатором в этой системе является ацетилхолин (**АХ**) из медиального парабрахиалярного ядра (ядра Кёлликера–Фузе), латеродорзального и педункулопонтинного тегментальных ядер (**A1**, **ЛТЯ**, **ППЯ**). Наряду с холинергической системой существует также моноаминергическая система, образованная голубым пятном с медиатором норадреналином (**НА**), ядрами шва с медиатором серотонином (= 5-гидрокситриптамиин, 5-ГТ), центральным серым веществом (**A**) с дофамином и туберомамиллярным ядром (**ТМЯ**) с гистамином в роли медиатора. Во время бодрствования эта система высокоактивна (см. таблицу) и переход между сном и пробуждением осуществляется в гипоталамусе (**ЛГ**), где медиатор орексин (= гипокретин) активирует аминергическую систему (**A**).

Сон – это физиологический процесс восстановления, регулярно повторяющийся ночью. Суточный ритм ассоциирован с изменением уровня сознания. Так, парадоксальный сон (сон с БДГ, или REM-фаза) существенно отличается от медленного сна (сон без БДГ, NREM-фаза) (с. 342 и таблица). Эти формы сна являются взаимоисключающими, например спящий мозг способен либо обрабатывать ощущения, поступающие из эндогенных источников (сон с БДГ, REM-фаза, с галлюцинаторными иллюзиями; экзогенная чувствительность блокирована), либо воспринимать и (непрерывно) «обдумывать» внешнюю информацию (см. таблицу), но не способен к выполнению обеих этих функций одновременно.

Сон – это **регулируемый процесс**. Центральные биологические часы, находящиеся в супрахиазматическом (**СХЯ**) ядре гипоталамуса (с. 342 и 343**A**), могут синхронизировать его. Во время быстрого сна выключается только аминергическая активирующая

Таблица

	Бодрствование	Без БДГ (NREM)	БДГ (REM)
Восприятие	Активное (внешняя стимуляция)	Вялое	Активное (внутренняя стимуляция)
Мышление	Логическое, прогрессивное	Логическое, устойчивое	Алогичное
Активность двигательной системы	Непрерывная, произвольная	Периодическая, произвольная	Мозговые тракты активны, но α -мотонейроны заторможены
Активность ВРАС	Холинергическая и аминергическая активность $\uparrow\uparrow\uparrow$	Холинергическая и аминергическая активность \uparrow	Холинергическая $\uparrow\uparrow\uparrow$ и аминергическая активность 0
ЭЭГ	α , β : высокая частота, низкая амплитуда	θ , δ : низкая частота, высокая амплитуда	β : высокая частота, низкая амплитуда

Бессонница, нарколепсия, сомнамбулизм, гиперсомния, депрессия

А. Контроль цикла сна-бодрствования

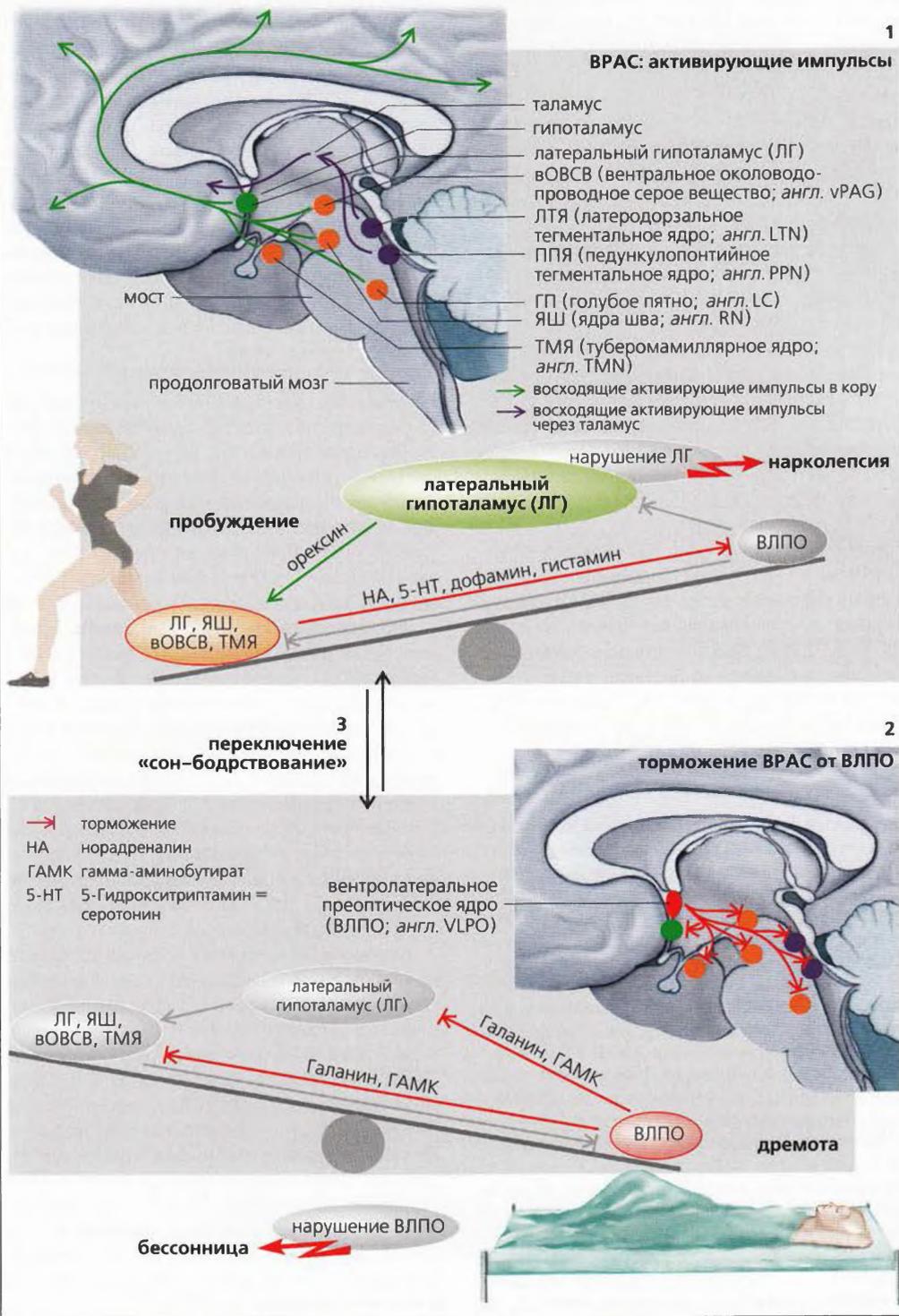


Рисунок 12.14. Цикл сон-бодрствование

система (в то время как холинэргическая система остается активной), однако в фазу медленного сна центральные биологические часы ингибируют обе системы в равной степени (таблица; **А**, внизу). Ночью СХЯ контролирует нейроны вентролатерального преоптического ядра (ВЛПО). Активация ВЛПО приводит к переключению в состояние сна вследствие ингибирования, а также стабилизации ЛГ и аминокэргической активирующей системы (ГП, ЯШ, вОВСВ, ТМЯ) с помощью медиаторов галанина и гамма-аминобутирата (ГАМК; **А**, внизу).

Основное **значение сна** для организма— это сохранение гомеостаза (возобновление энергетических резервов при значительном парасимпатическом влиянии) и консолидация (закрепление) усвоенных процедурных навыков (разговорная речь, двигательные функции, см. далее). **Сновидения** при этом могут быть включены в процессы консолидации. Сны представлены фрагментарными, эпизодическими воспоминаниями, которые отражают события предшествующих 1-6 дней и эмоционально оформлены. Высокая скорость фазы быстрого сна у детей (с. 342) позволяет предположить, что эта фаза играет немаловажную роль при развитии мозга. У взрослых в течение ночи продолжительность фаз быстрого сна обычно возрастает (с. 341Г), и без будильника мы просыпаемся, как правило, во время БДГ (REM-фазы). Общая активность значительно выше при пробуждении из быстрого, а не из глубокого сна, таким образом, еще одно значение REM-фазы состоит в подготовке к пробуждению (стимуляция активности ствола мозга).

Расстройства сна включают (в дополнение к аномалиям ритма сна) гиперсомнию, т.е. сильно повышенную утомляемость днем, несмотря на нормальный сон ночью. Нарколепсия — один из примеров такого нарушения, при котором (как следствие энцефалита или врожденного синдрома Желино) стабилизация ВРАС посредством ЛГ отсутствует (**А**, внизу). В течение дня случаются внезапные промежутки сна длительностью в несколько минут, если дестабилизированный «переключатель» сон-бодрствование внезапно переключается на сон. Бессонница может быть вызвана многими причинами, включая нарушение ВЛПО (в частности, из-за энцефалита; **А**, вверху). К парасомниям относят такое поведение во сне, как хождение во сне (сомнамбулизм) или недержание мочи (ночной энурез).

Легкость пробуждения зависит от того, в какую фазу сна оно происходит, и, как правило, мы можем легко вспомнить, что происходило незадолго до того, как мы заснули. Напротив, в бессознательном состоянии, кратковременном (обморок) или длительном (кома), но вызывающем повреждения мозга, дефицит O_2 и глюкозы, отравление и т.д., пациента невозможно разбудить, и часто наблюдается ретроградная амнезия (см. далее).

Обучение, память, язык

Когнитивная память (имплицитная; **Б**, коричневый цвет) хранит информацию, связанную с навыками, а также информацию, необходимую для ассоциативного научения (приобретенные, или условные, рефлекс; с. 242) и неассоциативного научения (активизация рефлекторных путей и безусловные рефлексы). В когнитивной памяти задействованы базальные ганглии (процедурная память, т.е. научение навыкам и приемам), мозжечок (моторные рефлексы, сопряженные с научением), неокортекс (предварительная подготовка, например способность заканчивать фрагменты текстов основана на ранее приобретенных знаниях), моторную (двигательную) кору, миндалевидное тело (эмоциональные реакции) и другие структуры мозга.

Нейрональная циркуляция когнитивной памяти (**Б**), по-видимому, не зависит от путей сенсорной памяти. Последняя страдает при нарушениях гиппокампа (например, ретроградная амнезия), тогда как имплицитная память продолжает нормально функционировать. И наоборот, атрофия амигдалы, например при болезни Урбаха—Вите, приводит к дефициту эмоциональной памяти (проблемы с интерпретацией и проявлением эмоций).

Декларативная (эксплицитная) память (*эрудация*) хранит факты (семантические знания) и опыт (эпизодическая память, особенно при участии селективного внимания) и *сознательно* их представляет. За хранение информации, обрабатываемой в уни- и полимодальных ассоциативных участках, отвечает височная доля (гиппокамп, околоносовая, внутриносовая и парагиппокампальная кора, и т. д.; **Б**, зеленый цвет). Там обеспечиваются временной и пространственный контексты опыта; информация повторно откладывается в *корешках* кортикальных дендритов ассоциативных участков (**Г**). Частичного повторения опыта бывает достаточно для возвращения содержимого памяти.

Научение (В) начинается в *сенсорной памяти*, которая автоматически сохраняет сенсорные сигналы в течение менее чем 1 с. Небольшая часть информации достигает *первичной памяти (кратковременной памяти)*, которая может удерживать около 7 единиц информации (например, серию цифр) в течение нескольких секунд. В большинстве случаев информация также переводится в словесную форму. *Длительное хранение информации во вторичной памяти (долговременной памяти)* достигается путем повторения (закрепление). *Третичная память* хранит часто повторяемые впечатления (например, навыки чтения, письма, имя самого человека); эта информация никогда не забывается и легко вспоминается в течение всей жизни.

Б. Участки мозга, участвующие в процессах памяти

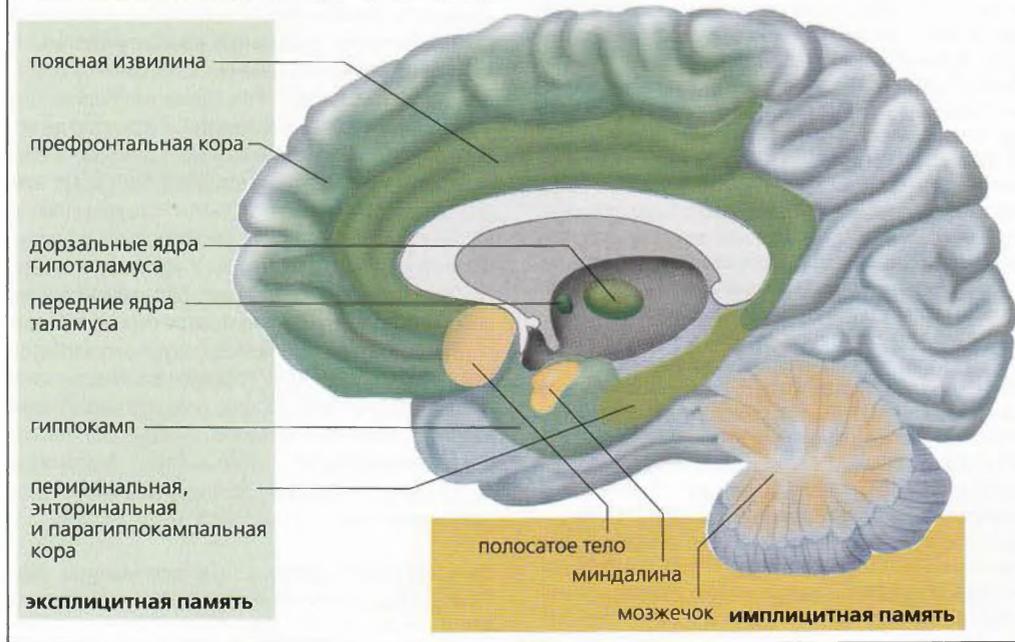
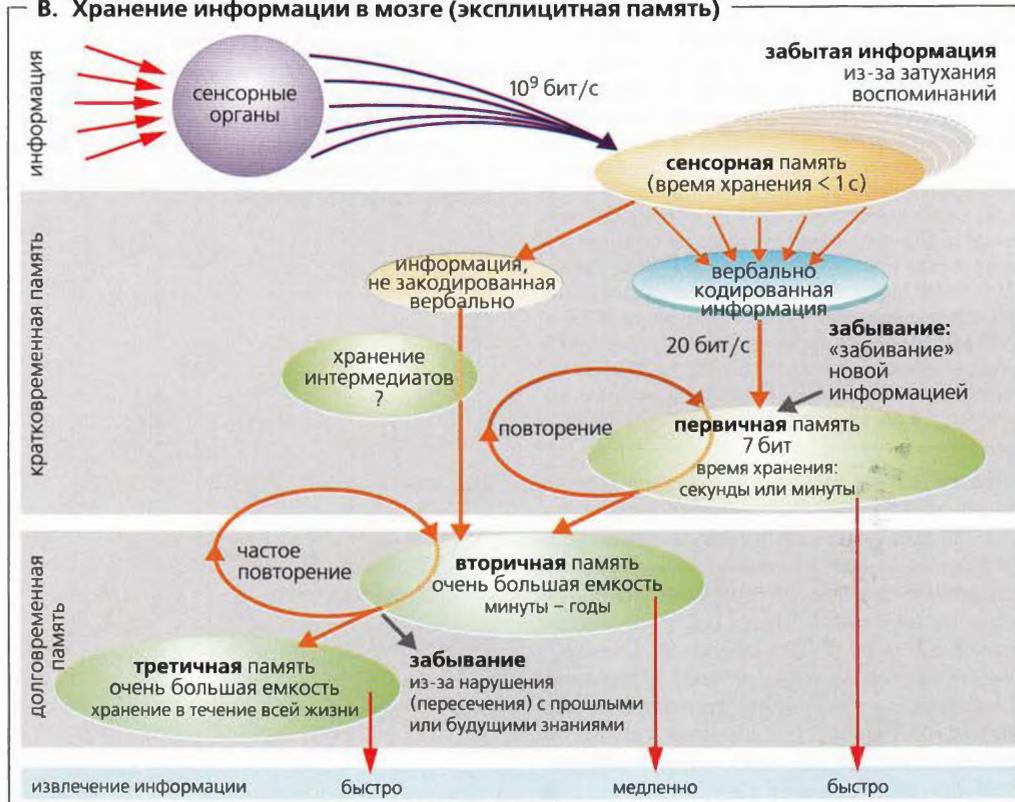


Рисунок 12.15. Память, обучение I

В. Хранение информации в мозге (эксплицитная память)



Механизм первичной (кратковременной) памяти, возможно, обеспечивается *стимулами, циркулирующими в нервных трактах, а биохимические механизмы* принимают участие преимущественно в долговременной памяти. Повторяющееся возбуждение приводит к усилению в течение часов или дней прочности синаптических контактов (*долговременная потенцияция*) на шипиках дендритов коры (Г,верху). Долговременные геномные перестройки в конечном счете являются результатом этого усиления (поздняя фаза долговременной потенцияции). Таким образом в отдельных синапсах синаптическая передача настолько усиливается, что изучаемая информация закрепляется.

Механизмы долговременной потенцияции. Ионотропные рецепторы для АМПА (альфа-аминометилизоксазолпропионовая кислота) проницаемы для Na^+ , но не для Ca^{2+} , и активируются глутаматом, высвобождаемым из глутаматэргических аксодендритных синапсов пирамидных клеток коры (с. 61Е). Вход Na^+ приводит к деполаризации постсинаптической мембраны и происходит нормальный ВПСП (Г1 и с. 56 и сл.). Глутамат также связывается с ионотропными NMDA (N-methyl-aspartic acid – N-метиласпаргиновая кислота) рецепторами. Ионные каналы NMDA-рецепторов проницаемы преимущественно для Ca^{2+} , но при нормальном ВПСП блокируются Mg^{2+} . Если нейрон дополнительно деполаризован из-за повышенной активности дендритных синапсов, Mg^{2+} отщепляется, и Ca^{2+} может свободно проникать в клетку. Концентрация Ca^{2+} в цитозоле [Ca^{2+}]_i при этом возрастает. Если это происходит достаточно часто, кальмодулин вызывает аутофосфорилирование СаМ-киназы II (Г2 и с. 42), которое происходит даже после того как [Ca^{2+}]_i снизится до нормы. СаМ-киназа II фосфорилирует АМРА рецепторы (увеличивает их проводимость) и вызывает их встраивание в постсинаптическую мембрану, тем самым увеличивая синаптическую передачу на более длительный период (ранняя долговременная потенцияция). Частые, выраженные изменения в концентрации [Ca^{2+}]_i приводят к долговременной пролонгации (поздняя долговременная потенцияция), поскольку происходит активация аденилатциклазы и повышение уровня сАМР (Г3). Киназы сАМР и MAP (белок, активируемый митозом) далее активируют и фосфорилируют факторы транскрипции (CREB = сАМР response element binding protein) в клеточном ядре. В свою очередь они активируют промоторы (CRE) и тем самым синапсы, находящиеся в неактивном состоянии, мобилизуются, и синтезируются новые необходимые белки.

Амнезия (потеря памяти). *Ретроградная амнезия* (потеря памяти о последних событиях) характеризуется потерей первичной памяти и временными затруднениями при припоминании информации, сохраняемой во вторичной памяти, что может развиться по различным причинам (контузия, электрошок и т. д.). *Антероградная амнезия* характеризуется неспособностью к усвоению новой информации, т. е. к ее хранению в доступном для извлечения виде (во вторичной памяти). Это состояние известно как *синдром Корсакова*, или амнестический синдром; чаще всего диагностируется у алкоголиков. ■

Амнезия, болезнь Альцгеймера, нарушения речи, афазия

Речь служит способом *коммуникации* (1) для получения информации через зрительные и слуховые каналы (и через тактильные каналы у слепых) и (2) для передачи информации в письменной и устной форме (см. с. 380). Речь также необходима для образования вербальных *понятий и стратегий* на основе сознательно обрабатываемого сенсорного восприятия. Таким образом, воспоминания могут эффективно сохраняться. Центры образования и обработки понятий и речи распределены по полушариям мозга неравномерно. У праворуких людей (*«доминирующее» полушарие*, большая височная поверхность) центр речи находится обычно в левом полушарии, тогда как правое полушарие является доминантным у 30–40% всех левшей. *Недоминантное полушарие* играет важную роль для распознавания слов, напевания мелодии, а также для множества невербальных способностей (например, музыкальных, к пространственному мышлению, распознаванию лиц).

Это можно проиллюстрировать на примере пациентов, у которых два полушария хирургически разделены из-за таких причин, как неизлечимая другим способом тяжелая эпилепсия. Если такой пациент с **расщепленным мозгом** касается объекта правой рукой (что передается левому полушарию), то он может назвать этот объект. Если, однако, он касается объекта левой рукой (правое полушарие), то не может назвать объект, но может указать на картинку, изображающую данный объект. Поскольку полное разделение полушарий ведет к множеству других нарушений, этот тип хирургического вмешательства используется только для пациентов с очень тяжелыми приступами, с которыми нельзя справиться другим способом.

Глия

Центральная нервная система содержит около 10^{11} нейронов и в 10 раз больше **глиальных клеток**, таких как *олигодендроциты*, *астроциты*, *эпендимные клетки* и *микроглия* (**А**). **Олигодендроциты** (ОДЦ) формируют миелиновую оболочку, окружающую аксоны ЦНС (**А**).

Астроциты (АЦ) ответственны за **внеклеточный гомеостаз K^+ и H^+** в ЦНС. Нейроны высвобождают K^+ в ответ на высокочастотную стимуляцию (**Б**). Астроциты предотвращают увеличение концентрации K^+ в межклеточном пространстве и, следовательно, нежелательную деполяризацию нейронов (см. уравнение Нернста, уравнение 1.18, с. 38) в случае поглощения K^+ ; то же самое происходит и с ионами H^+ . Поскольку АЦ соединены щелевыми контактами (с. 22 и сл.), они могут передавать K^+ или H^+ близлежащим астроцитам (**Б**). Кроме формирования *барьера*, предотвращающего абсорбцию медиаторов из одного синапса другим, АЦ также *поглощают медиаторы*, например глутамат (Glu). Внутриклеточный глутамат превращается в глутамин ($GluNH_2$), который затем транспортируется из клетки и поглощается нервными клетками, где превращается обратно в Glu (**рециркуляция медиатора**; **Б**).

Некоторые АЦ имеют **рецепторы для нейромедиаторов**, например для Glu, которые запускают Ca^{2+} -волны от одного астроцита к другому. Астроциты также способны изменять концентрацию Ca^{2+} в цитозоле нейронов, так что два типа клеток могут «общаться» друг с другом. АЦ также опосредуют транспорт веществ между капиллярами и нейронами и играют важную роль в *энергетическом гомеостазе* нейронов за счет опосредования синтеза и распада гликогена.

В период **эмбрионального развития** длинные отростки астроцитов служат *направляющими структурами*, которые помогают недифференцированным нервным клеткам мигрировать в нужные участки. Глиальные клетки также играют важную роль в развитии ЦНС, помогая контролировать экспрессию генов в кластерах нервных клеток при помощи **ростовых факторов**, таких как ФРН (ростовой фактор нервов), BDNF (ростовой фактор мозгового происхождения), GDNF (глиальный нейротропный фактор), или без них. GDNF служит также трофическим фактором для всех зрелых нейронов.

Деление глиальных клеток может вести к образованию рубцов (*эпилептические очаги*) и к образованию опухолей (*глиом*).

Иммунокомпетентная **микроглия** (**А**) вне ЦНС принимает на себя многие функции макрофагов при повреждении или инфекции ЦНС (с. 100 и сл.). **Эпендимные клетки** выстилают внутренние полости ЦНС (**А**).

Вкус

Вкусовые проводящие пути. *Вкусовые сосочки* на языке (**Г**) состоят из клеточных кластеров по 50–100 вторичных сенсоров (рецепторов) – *вкусовых почек*, которые обновляются (заменяются) циклически каждые 2 недели; у человека около 5000 вкусовых сосочков. Сенсорные стимулы от вкусовых сосочков проводятся к нервным окончаниям черепно-мозговых нервов VII, IX и X, транслируются *ядром одиночного тракта* и на высокой частоте сходятся: (а) у постцентральной извилины через таламус (с. 331Б, «язык»); (б) гипоталамуса и лимбической системы через варолиев мост (**В**).

Вкусовые качества, различаемые человеком, условно подразделяют на *сладкое*, *кислое*, *солёное* и *горькое*. Распознавание каждого качества вкуса происходит собственными специфическими вкусовыми рецепторными клетками, которые распределены по всему языку, но отличаются по плотности своего распределения. Особое вкусовое ощущение (*умами*), вызывает L-глутамат натрия, в последнее время этот вкус классифицируется как пятое качество вкуса. Глутамат натрия в основном обнаруживают в пище, богатой белком.

Клетки вкусового рецептора различают типы вкуса следующим образом. **Солёный:** катионы (Na^+ , K^+ и т. д.) кажутся солёными, но присутствие анионов также играет свою роль. Например, Na^+ входит во вкусовый рецептор через Na^+ -каналы и деполяризует клетку. **Кислый:** присутствие ионов H^+ ведет к более частому закрыванию K^+ -каналов, которые также имеют деполяризующий эффект. **Горький:** семейство более чем 50 генов кодирует группу рецепторов горького вкуса. Некоторое число сенсорных белков, специфичных для определенного вещества, экспрессировано в одиночную вкусовую клетку, что делает ее чувствительной к разным горьким вкусам. Входящие сенсорные импульсы проводятся G-белком *α -гаструдином*. При этом получается простой сигнал «горькое», без дополнительных нюансов. **Умами:** среди вкусовых рецепторов имеется метаболический глутаматный рецептор, mGluR4, стимуляция которого вызывает уменьшение концентрации цАМФ.

Порог восприятия вкуса. Порог (моль/л) восприятия вкусовых стимулов рецепторами языка составляет примерно 10^{-5} для сульфата хинина и сахараина, 10^{-3} для HCl и 10^{-2} для сахарозы и NaCl. Относительный **дифференциальный порог восприятия $\Delta I/I$** (с. 364) составляет примерно 0,20. От концентрации вкусовых стимулов зависит восприятие вкуса приятного или неприятного (**Д**). Об *адаптации* вкусовых ощущений, см. с. 353В.

Биологическое значение вкусовых ощущений.

Вкусовые ощущения имеют защитную функцию, так как испорченная или горькая на вкус пища (низкий вкусовой порог) часто является опасной для здоровья и даже ядовитой. Пробуемые вещества также стимулируют секрецию слюны и желудочного сока (с. 244, 250).

Печеночная энцефалопатия, нарушения метаболизма медиаторов в СМЖ, агевзия, дисгевзия

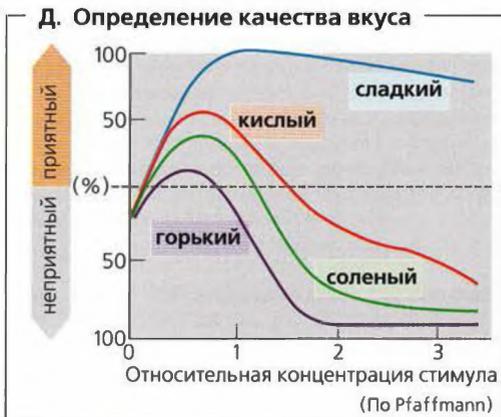
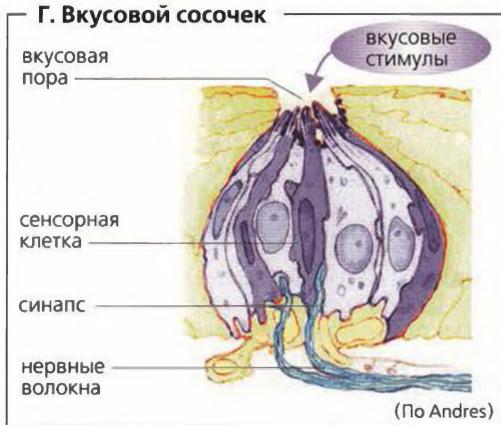
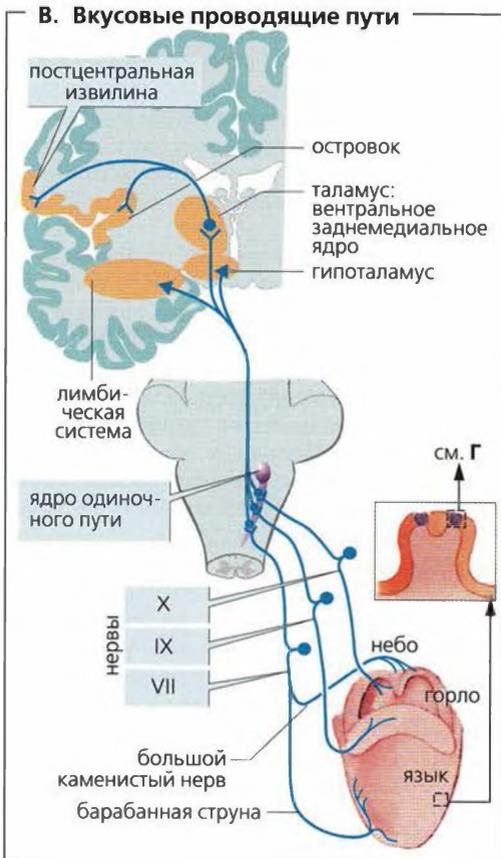
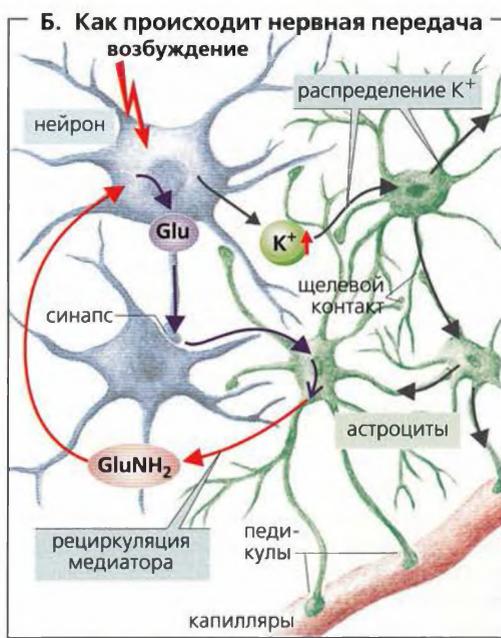
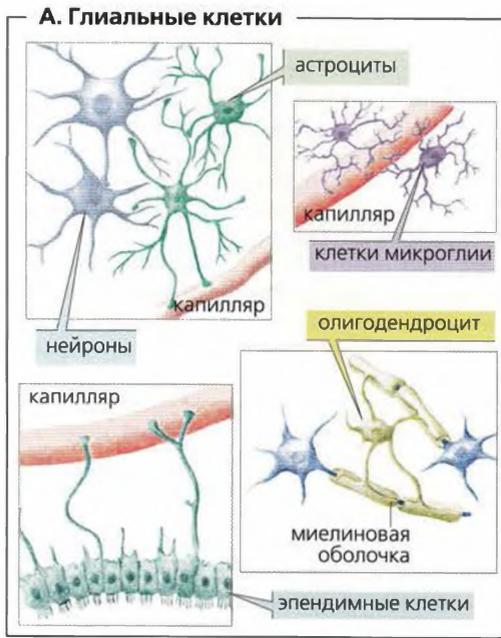


Рисунок 12.17. Глия; вкус

Обоняние

Нейроэпителий *обонятельных участков* содержит около 10^7 **первичных обонятельных сенсорных клеток (А1)**, которые представляют собой биполярные нейроны. Их разветвленные дендриты заканчиваются 5–30 *ресничками (цилиями)*, которые погружены в слой слизи, а аксоны проводящие сигнал в ЦНС, собраны в пучки, называемые *обонятельными нитями (fila olfactoria) (А1, 2)*. Обонятельные нейроны замещаются путем деления базальных клеток в течение 30–60-суточных циклов. *Свободные нервные окончания* тройничного нерва в слизистой оболочке носа реагируют также на некоторые агрессивные запахи (например, кислотные или аммиачные испарения).

Обонятельные сенсоры. Молекулы пахучего вещества (одронта) ($M = 15\text{--}300$ Да) переносятся вдыхаемым воздухом к обонятельным участкам, где они сначала растворяются в слизистой, а потом соединяются с рецепторными белками на *мембране ресничек*. Рецепторные белки кодированы обширным семейством генов (500–750 генов, распределенных по множеству хромосом), благодаря чему вполне возможно, что одна обонятельная клетка экспрессирует только один из этих генов. Поскольку лишь часть последовательности (приблизительно 40%) этих генов экспрессирована, человек имеет примерно 200–400 различных **типов сенсорных клеток**. Обонятельные рецепторы сопряжены с G_s -белками (G_{olf} -белками; **Б** и с. 282 и сл.), что увеличивает катионную проводимость мембраны сенсорных клеток, таким образом увеличивая приток Na^+ и Ca^{2+} и деполяризуя клетку.

Специфичность сенсоров (А3). Обонятельные сенсорные клетки распознают особые структурные мотивы в молекулах пахучих соединений, проявляя к ним специфическую чувствительность. Клонированный крысиный рецептор 17, например, реагирует с альдегидом *n*-октаналем, но не с октанолом, каприловой кислотой или альдегидами, имеющими на две метильные группы больше или меньше, чем *n*-октаналь. В случае ароматических структур рецептор может распознать, содержит ли данная структура заместитель в *орто*-, *мета*- или *пара*-положениях, определяет длину цепи заместителя, независимо от того, в каком положении он находится. Таким образом, пахучие вещества с различными структурными мотивами активируют различные типы обонятельных рецепторов (**А3, вверху справа**). Цветы жасмина и вино содержат, соответственно, несколько десятков и сотен пахучих веществ, и поэтому их результирующий аромат воспринимается (обонятельным центром) как очень сложный.

Обонятельные проводящие пути (А2). Аксоны (примерно 10^3) одного и того же типа сенсоров, распределены по ресниччатому эпителию обонятельных сигналов и направлены к дендритам соответствующих *митральных клеток (МК)* и *волосковых сенсорных*

клеток (ВСК) внутри клубочков обонятельной луковицы. Таким образом, клубочки функционируют в качестве центров конвергенции, где сигналы интегрируются и направляются от того же типа рецепторов. Рецепторный белок этих рецепторов определяет также, с каким клубочком должны соединяться вновь образованные аксоны сенсорных клеток. *Перигломерулярные (околоклубочковые) и гранулярные клетки* соединяют и ингибируют митральные и волосковые сенсорные клетки (**А2**). Митральные клетки действуют на те же самые *реципрокные синапсы (А, «+/-»)* в противоположном направлении с целью активации перигломерулярных и гранулярных клеток, которые, с другой стороны, ингибируются эфферентами от первичных центров обоняния коры головного мозга и переднего контрлатерального обонятельного ядра (**А2, фиолетовый цвет**). Эти соединения позволяют клеткам ингибировать самих себя либо близлежащие клетки, либо они могут быть активированы высшими центрами. Сигналы *аксонов митральных клеток*: (1) достигают переднего обонятельного ядра. Его нейроны переходят (в передней комиссуре) к митральным клеткам контрлатеральной луковицы; (2) формируют *обонятельный проводящий путь*, проецирующийся на *первичные центры обоняния коры головного мозга* (пириформная кора, обонятельный бугорок, кортикальное миндалевидное ядро). Обонятельные входные сигналы, обрабатываемые здесь, передаются в гипоталамус, лимбическую систему (см. с. 338) и ретикулярную формацию; а также в неокортекс (*insula, орбитально-фронтальный участок*) либо напрямую, либо через таламус.

Порог восприятия запаха. Требуется лишь $4 \cdot 10^{-15}$ г метилмеркаптана (содержится в чесноке) на литр воздуха, чтобы почувствовать этот запах (*порог выявления*). Для того чтобы четко различить этот запах, нужно чтобы концентрация этого вещества была $2 \cdot 10^{-13}$ г/л воздуха (*порог распознавания*). Порог распознавания меняется с температурой и влажностью воздуха. Для разных веществ пороговые значения могут различаться на порядки и быть даже в 10^{10} раз выше. Дифференциальный порог относительного восприятия $\Delta I/I$ (0,25) относительно высок (с. 360). *Адаптация* к запаху зависит от рецептора (*десенситизация*) и является нейрональной (**В**).

Связь обоняния с другими **функциональными системами** организма. Приятные запахи запускают секрецию слюны и желудочного сока, тогда как неприятные предупреждают о потенциальном вреде (например, плохая пища). Запах тела (запах пота и экскрементов) помогает поддержанию гигиены, проводит социальную информацию (например, враг, член семьи; с. 338) и воздействует на половое поведение. Другие запахи воздействуют на эмоциональное состояние.

Гипосмия, вызванная опухолью или инородным телом, перелом основания черепа, anosmia, паросмия

Чувство равновесия

Анатомия. Каждый из трех **полукружных каналов (А1)** расположен в плоскости под прямым углом друг к другу. Ампула каждого канала содержит гребнеобразную структуру, называемую **ампулярной кристой (А2)**. Она содержит **волосковые клетки** (вторичные сенсорные клетки), **реснички** (цилии) которых (**А3**) проецируются на студенистую мембрану — **купулу (А2)**. Каждая волосковая клетка несет на свободной поверхности субмикроскопические полоски (реснички) — одну длинную **киноцилию** и примерно 80 **стереоцилий** различной длины. Их кончики соединены с более длинными близлежащими ресничками при помощи «**концевых связей**» (**А3**).

Полукружные каналы. Когда реснички находятся в состоянии покоя, их волосковые клетки высвобождают медиатор (глутамат), запускающий потенциал действия (ПД) в нервных волокнах вестибулярного ганглия. При повороте головы полукружные каналы автоматически перемещаются вместе с ней, однако **эндолимфа** внутри каналов из-за инерции перемещается более медленно. Таким образом, между двумя сторонами купулы образуется небольшая **разность в давлении**. В результате из-за изгиба и сдвига стереоцилий образуется купула (свод) (**А2**) и ионная проводимость мембран волосковых клеток изменяется. Изгиб стереоцилий в сторону киноцилии увеличивает проводимость и способствует притоку Na^+ и K^+ по высокому электрохимическому градиенту между эндолимфой и внутренней средой волосковых клеток (см. с. 378). Тем самым волосковые клетки деполяризуются, Ca^{2+} -каналы открываются, высвобождается больше глутамата и увеличивается частота потенциала действия. Если реснички изгибаются в противоположном направлении (от киноцилии), то эффект противоположный. **Функция** полукружных каналов состоит в определении **углового (вращательного) ускорения головы** во всех плоскостях (при поворотах, кивании, качании из стороны в сторону). Поскольку в норме движения головы занимают менее 0,3 с (ускорение → уменьшение скорости), то стимуляция полукружных каналов обычно отражает **скорость** вращения.

Разность давления по разные стороны купулы исчезает, если **тело вращается в течение более длительного времени**. Уменьшение ускорения (замедление) вращения вызывает разность давлений, обратную по знаку. Если в начале вращения изгиб ресничек увеличивает частоту ПД, то при замедлении вращения происходит снижение ПД, и наоборот. Внезапная остановка вращения ведет к **головокружению и нистагму** (см. далее).

Сферические (sacculi) и эллиптические (utricle) мешочки вестибулярного аппарата макулы снабжены (**А1, 4**) ресничками, которые погружены в студенистую мембрану (**А4**), имеющую высокую плотность ($\approx 3,0$) из-за присутствия в ней кристаллов кальция, называемых **статокониями, статолитами** или

отолитами (поэтому и студенистая мембрана называется ортолитовой). Из-за изменений (положение головы отклоняется от перпендикулярной оси) вектор **силы тяжести** меняет направление, мембрана смещается, сгибая прикрепленные к ней реснички (**А4**). Макулы отвечают также на другие **линейные (поступательные) ускорения или торможения**, например в лифте или в машине.

Центральные связи. Биполярные нейроны вестибулярных ганглиев образуют синапсы с **вестибулярными ядрами (А, Б)**. Оттуда проходят важные тракты на контрлатеральную сторону к ядрам глазных мышц, мозжечку (с. 334), мотонейронам скелетных мышц и к **постцентральной извилине** (осознанная ориентация в пространстве). **Вестибулярные рефлексy:** (а) поддерживают равновесие организма (**постуральная двигательная функция**, с. 336); (б) держат в фокусе поле зрения, несмотря на изменения положения головы и тела (**глазодвигательный контроль**, **Б** и с. 372).

Пример (В): если опора, поддерживающая субъект, наклоняется, активированный вестибулярный аппарат побуждает тестируемого вытянуть руку и отвести ногу в сторону падения и согнуть руку на наклоняющейся стороне с целью поддержания равновесия (**В2**). Пациент с нарушением органа равновесия не может реагировать нужным образом и падает (**В3**).

Поскольку орган равновесия не может определить, двигается (меняет положение) все тело или только голова (**двигательные и позные рефлексy**), вестибулярные ядра должны получать и обрабатывать зрительную информацию, а также информацию от проприосенсоров шеи и мышц. Эфферентные волокна двусторонне крепятся на ядрах глазных мышц, и любые изменения положения головы немедленно сопровождаются противоположно направленным **движением глаз (Б)**. Этот **вестибулярно-глазной рефлекс** поддерживает **пространственную ориентацию**.

Функция вестибулярного аппарата может быть оценена путем тестирования системы глазодвигательного контроля. **Вторичный нистагм**, или **постнистагм**, развивается после резкого прекращения длительного вращения головы вдоль вертикальной оси (например, в офисном кресле) из-за активации горизонтальных полукружных каналов. Состояние характеризуется медленным горизонтальным движением глаз по направлению вращения и быстрым возвратным движением. Вращение направо ведет к левому нистагму и наоборот (с. 372). Термическая стимуляция горизонтального полукружного канала путем закапывания холодной (30 °С) или теплой (44 °С) воды в слуховой канал ведет к **калорическому нистагму**. Этот метод может быть использован для одностороннего тестирования.

Повреждение полукружных канальцев или желтого пятна (ишемия, болезнь Меньера), нистагм, головокружение

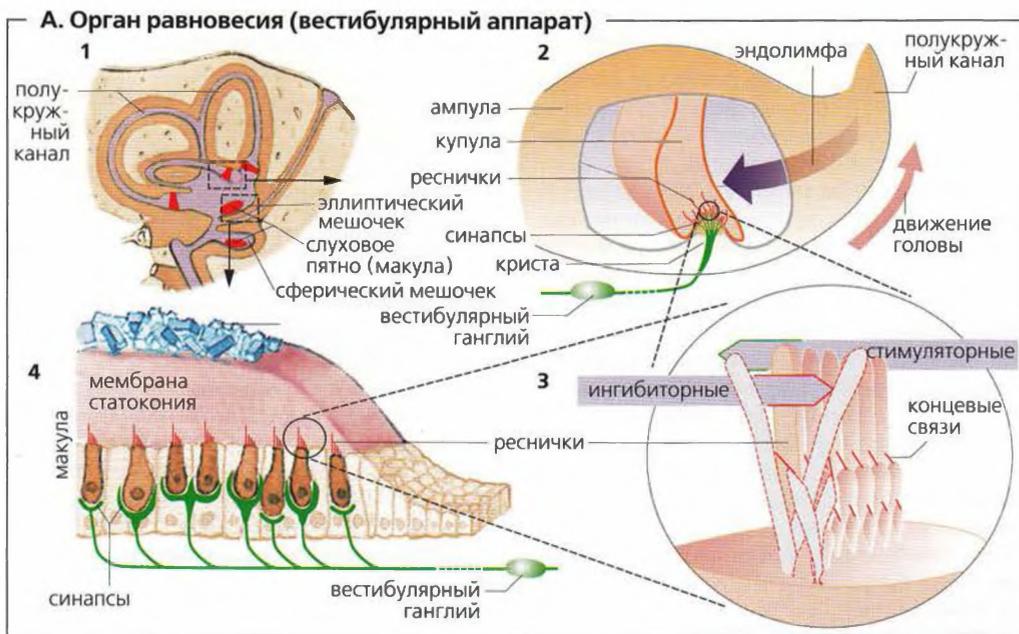


Рисунок 12.19. Чувство равновесия

Строение глаза, слезная жидкость, водянистая влага

Свет, попадающий в глаз, до достижения *сетчатки* и ее светочувствительных рецепторов должен пройти через *роговицу*, *водянистую влагу*, *хрусталик* и *стекловидное тело*, что все вместе называется **диоптрическим аппаратом (А)**. Этот аппарат дает *уменьшенную и перевернутую* визуальную картину на сетчатке. Для получения качественного изображения все части диоптрического аппарата должны быть светопрозрачными, иметь стабильную форму и гладкую поверхность; в случае роговицы эти свойства обеспечивает **слезная жидкость**. Слезы секретируются *слезными железами*, расположенными в верхней внешней части глазницы, и способ секреции слез аналогичен тому, как это происходит при слюноотделении (с. 244). Слезы распределяются путем рефлекторного мигания, затем проходят через слезные отверстия и слезные протоки верхнего или нижнего века в слезный мешочек, откуда вытекают в носовые пазухи по слезно-носовому протоку. Слезная жидкость улучшает оптические свойства роговицы, сглаживая шероховатости ее поверхностей, вымывая частицы пыли, способствуя защите роговицы от едких веществ и испарений, а также пересыхания. Слезы обеспечивают плавность движения век и содержат лизоцим и иммуноглобулин А (с. 102 и сл. и 240), что предохраняет глаз от инфекции. Наконец, слезы участвуют в выражении человеческих эмоций.

Вход света в глаз регулирует **радужная оболочка (А)**; с. 365**В1**), которая снабжена кольцевыми и радиальными гладкими мышцами. Холинергическая активация (сокращение) мышцы-сфинктера зрачка ведет к сужению зрачка (*миозу*), а адренергическая активация (сокращение) мышцы-дилатора – к расширению зрачка (*мидриазу*).

Глазное яблоко поддерживает свою форму за счет жесткой внешней оболочки – **склеры (В)** и **внутриглазного давления**, в норме на 10–21 мм рт. ст. превышающего атмосферное давление.

Отток **водянистой влаги** обеспечивает ее баланс (отток–образование) с целью поддержания постоянного внутриглазного давления (**В**). Водянистая влага секретируется эпителиальными клетками *цилиарного тела* в заднюю камеру глаза при помощи карбоангидразы и активного ионного транспорта. Она попадает в переднюю камеру глаза через зрачок и вытекает в венозную систему через трабекулярную ячеистую сеть и шлеммов канал. Водянистая влага обновляется примерно каждый час.

■ **Глаукома.** Затруднение оттока водянистой влаги может развиваться либо из-за хронической облитерации трабекулярной сети (*открытоугольная глаукома*), либо из-за острой блокировки переднего угла (*закрывтоугольная глаукома*), что ведет к повышенному внутриглазному давлению, боли, повреждению сетчатки и слепоте. Для лечения глаукомы используются лекарства, снижающие образование водянистой влаги (например, ингибиторы карбоангидразы) и индуцирующие миоз. ■

Хрусталик удерживается на своем месте при помощи *цилиарного пояска (В)*. Когда глаз адаптируется для *дальнего видения*, волокна цилиарного пояска натягиваются и хрусталик уплощается (растягивается), особенно его внешняя поверхность (**Г**, вверху). При фокусировке зрения на ближнем объекте (*ближнее видение*) волокна пояска расслабляются и хрусталик благодаря своей эластичности принимает прежнюю форму (**Г**, внизу, с. 358).

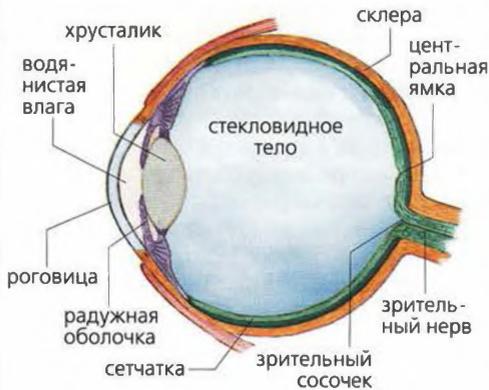
Сетчатка выстилает всю внутреннюю (заднюю, не переднюю) поверхность глазного яблока, кроме того участка, где из глазного яблока по *зрительному сосочку (А)* выходит *зрительный нерв (А)*. *Центральная ямка (А)* – это небольшое углубление в сетчатке у заднего полюса глаза. Сетчатка состоит из нескольких слоев (изнутри наружу) (**Д**): пигментный эпителий, фоторецепторы (палочки и колбочки), горизонтальные клетки Кахаля, биполярные клетки, амакриновые клетки и ганглиозные клетки. Центральные отростки ганглиозных клеток ($n \approx 10^6$) выходят из глазного яблока в составе глазного нерва (схема сетчатки; с. 367 и сл.).

Фоторецепторы. Палочки и колбочки сетчатки имеют светочувствительный *наружный сегмент*, который соединен с *внутренним сегментом* узкой «ресничкой» (с. 361**В1**). Внутренний сегмент содержит клеточные органеллы и устанавливает синаптический контакт с соседними клетками. Наружный сегмент палочек содержит примерно 800 мембранных дисков, а плазматическая мембрана наружного сегмента колбочек имеет складчатую структуру. *Зрительные пигменты* находятся в мембранных дисках, либо в складках (с. 360).

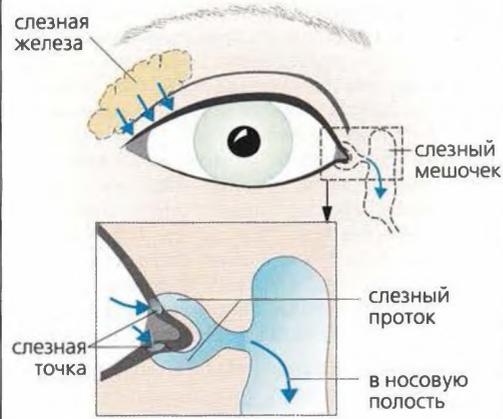
Наружный сегмент постоянно **обновляется**; старые мембранные диски на верхушке клетки сбрасываются и заменяются новыми дисками из внутреннего сегмента. Фагоцитарные клетки пигментного эпителия поглощают диски, сброшенные палочками утром и колбочками вечером. Некоторые ганглиозные клетки также содержат светочувствительный пигмент (с. 342).

Глаукома, катаракта, нарушение оттока слезной жидкости, отслоение сетчатки

А. Правый глаз (горизонтальное сечение)



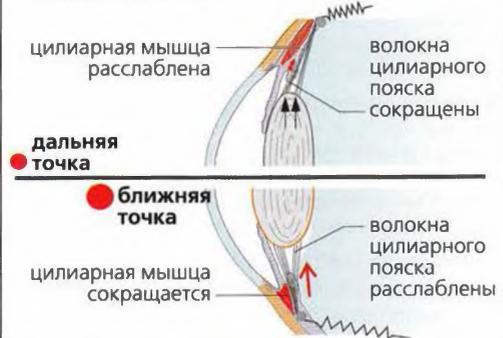
Б. Правый глаз: секреция слезной жидкости и ее отток



В. Секреция водянистой влаги и ее отток



Г. Аккомодация



Д. Сетчатка

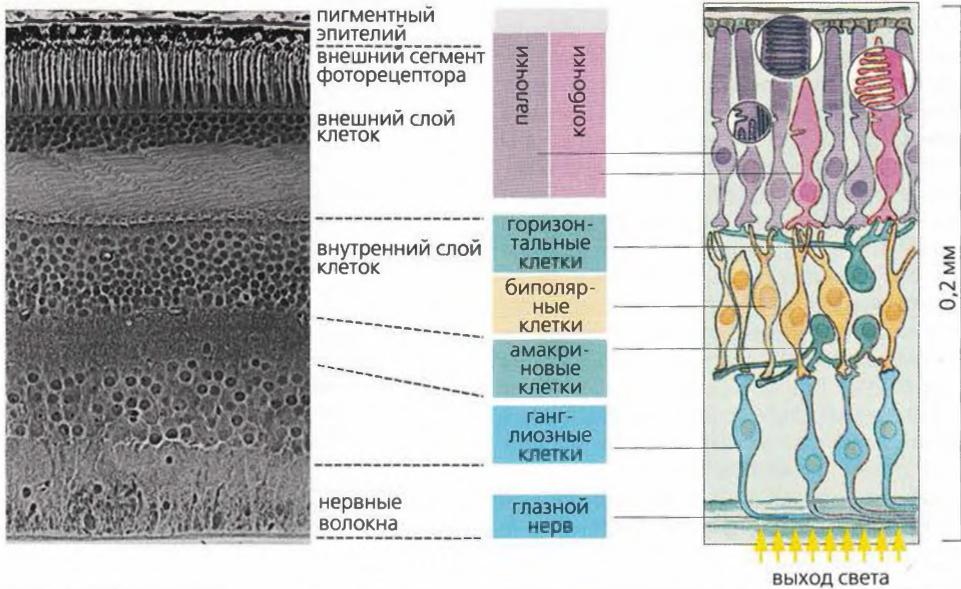


Рисунок 12.20. Строение глаза, слезная жидкость, водянистая влага

Диоптрический аппарат глаза

Основы физической оптики. Формирование **изображения** диоптрическим аппаратом глаза происходит при преломлении лучей света, пересекающих сферическую границу раздела между воздухом и другой средой. Схема **простейшей оптической системы** изображена на рис. А: **точка переднего фокуса** F_a находится в воздушной среде, **точка заднего фокуса** F_p , **главная точка** P и **узловая точка** N – внутри глаза. Лучи света из отдаленной точки (∞) можно считать параллельными. Если они входят в систему параллельно своей **оптической оси**, то они будут сходиться в точке F_p (**A1**, красная точка). Если они входят под углом к оси, то они образуют изображение рядом с F_p , но в той же **фокальной плоскости** (**A1**, фиолетовая точка). Лучи света от соседней точки не входят в систему параллельно и формируют изображение **позади** фокальной плоскости (**A2**, зеленая и коричневая точки).

Диоптрический аппарат глаза (с. 358) включает несколько границ раздела сред и, следовательно, представляет собой **сложную оптическую систему**. Однако здесь действуют те же законы оптики, как и в **простой оптической системе**. Лучи света от объекта (O) проходят через N под углом α к оси, пока не достигают сетчатки и не формируют на ней изображения (I) (**A2**).

Две точки на расстоянии 1,5 мм друг от друга и на расстоянии 5 м от глаз ($\tan \alpha = 1,5/5000$; $\alpha = 0,0175^\circ \approx 1'$) будут сведены в фокус в 5 мкм от сетчатки. Человек с нормальным зрением (с. 362) может различать эти две точки, поскольку 5 мкм соответствует диаметру трех колбочек в ямке (две из них стимулируются, а третья – посередине – нет).

Аккомодация (*настройка диоптрического аппарата глаза*). Когда глаза приспособлены для дальнего видения, параллельные лучи света от **удаленной точки** встречаются в точке F_p (**B1**, красная точка). Поскольку сетчатка также расположена в фокальной плоскости F_p , удаленная точка четко отображается на ней. Глаза, приспособленные для дальнего видения, не образуют четкого изображения ближней точки (световые лучи встречаются за сетчаткой, **B1**, зеленая точка) до тех пор, пока не произошло аккомодации для **ближнего видения**. Другими словами, кривизна хрусталика (и его **преломляющая способность**) увеличивается, и изображение ближней точки смещается в плоскость сетчатки (**B2**, зеленая точка). Теперь уже дальняя точка не может быть ясно отображена, поскольку фокальная плоскость F_p не находится в плоскости сетчатки (**B2**).

Преломляющая сила по краям диоптрического аппарата выше, чем вблизи оптической оси. Эта **сферическая аберрация** может быть минимизирована путем сужения зрачка. Преломляющая сила глаза обратно пропорциональна переднему **фокусному расстоянию** в метрах и измеряется в **диоптриях (дп)**. При **аккомодации для дальнего зрения** фокусное расстояние f_1 перед «линзой» (со стороны объекта) равно расстоянию от точки F_a переднего фокуса до главной точки P , т. е. 0,017 м (**B1**). Таким образом, относительная преломляющая сила составляет $1/0,017 = 58,8$ дп, что

характерно для преломления на границе воздух/роговица (43 дп). При максимальной **аккомодации для ближнего видения** у человека молодого возраста с нормальным зрением (эмметропия) преломляющая сила увеличивается на 10–14 дп. Это увеличение называется **диапазоном аккомодации** и определяется как разность $1/\text{ближняя точка} - 1/\text{дальняя точка}$ [$\text{м}^{-1} = \text{дп}$]. **Ближняя точка** – это самое близкое расстояние, на которое возможна аккомодация глаза, у молодого человека с нормальным зрением составляет 0,07–0,1 м. У людей с нормальным зрением **удаленная точка** – бесконечность (∞). Диапазон аккомодации для ближней точки (0,1 м), следовательно, составляет 10 дп, поскольку $1/\infty = 0$.

Преломляющая сила на краях диоптрического аппарата выше, чем вблизи оптической оси. Эта **сферическая аберрация** может быть уменьшена сужением зрачка.

Диапазон аккомодации увеличивается с возрастом (у 50-летних 1–3,5 дп) из-за потери эластичности хрусталика. Это возрастное ухудшение зрения, называемое **пресбиопией** (старческой дальнозоркостью) (**B1–3**), обычно не оказывает влияния на дальнее зрение, но для ближнего видения, например для чтения, обычно бывают необходимы корректирующие выпуклые линзы.

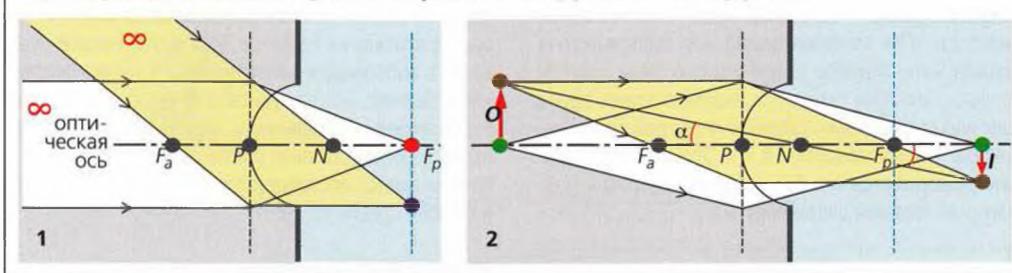
Катаракта вызывает тусклость хрусталика одного либо обоих глаз. После хирургического вмешательства для коррекции зрения должны использоваться выпуклые линзы (очки или синтетические внутриглазные линзы) величиной по крайней мере +15 дп.

При **миопии** (близорукости) световые лучи, входящие в глаз параллельно оптической оси, фокусируются перед сетчаткой, поскольку глазное яблоко слишком вытянуто (**B4**). Удаленные объекты при этом видны нечетко, так как удаленная точка смещена к глазам (**B5**). Миопия корректируется при помощи **вогнутых линз** (с отрицательными диоптриями), которые рассеивают параллельные лучи света в нужной степени (**B6**). *Пример.* Если удаление точки = 0,5 м, то для коррекции потребуется линза $[-1/0,5] = [-2 \text{ дп}]$ (**B7**). При **дальнозоркости** глазное яблоко, наоборот, слишком сплющено. Поскольку механизмы аккомодации для ближнего зрения должны быть затем использованы для фокусировки дальних объектов (**B8**), диапазон аккомодации более не достаточен для того, чтобы четко фокусировать близкий объект (**B9**). Дальнозоркость корректируется при помощи **выпуклых линз** (+ дп) (**B10–11**).

Астигматизм. При физиологическом астигматизме поверхность роговицы более искривлена в одной плоскости (обычно в вертикальной), чем в другой, создавая разницу преломления (рефракции) между двумя плоскостями. Точка источника света при этом видится как линия или овал. Равномерный астигматизм корректируется очками с **цилиндрическими линзами**. Приобретенный астигматизм (вызванный шрамами и т. д.) можно корректировать с помощью контактных линз.

Близорукость (миопия), дальнозоркость (гиперопия), старческая дальнозоркость (пресбиопия), астигматизм, очки и контактные линзы

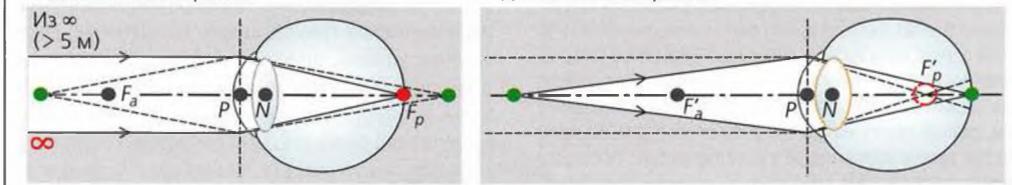
А. Формирование изображения удаленной (1) и ближней (2) точки



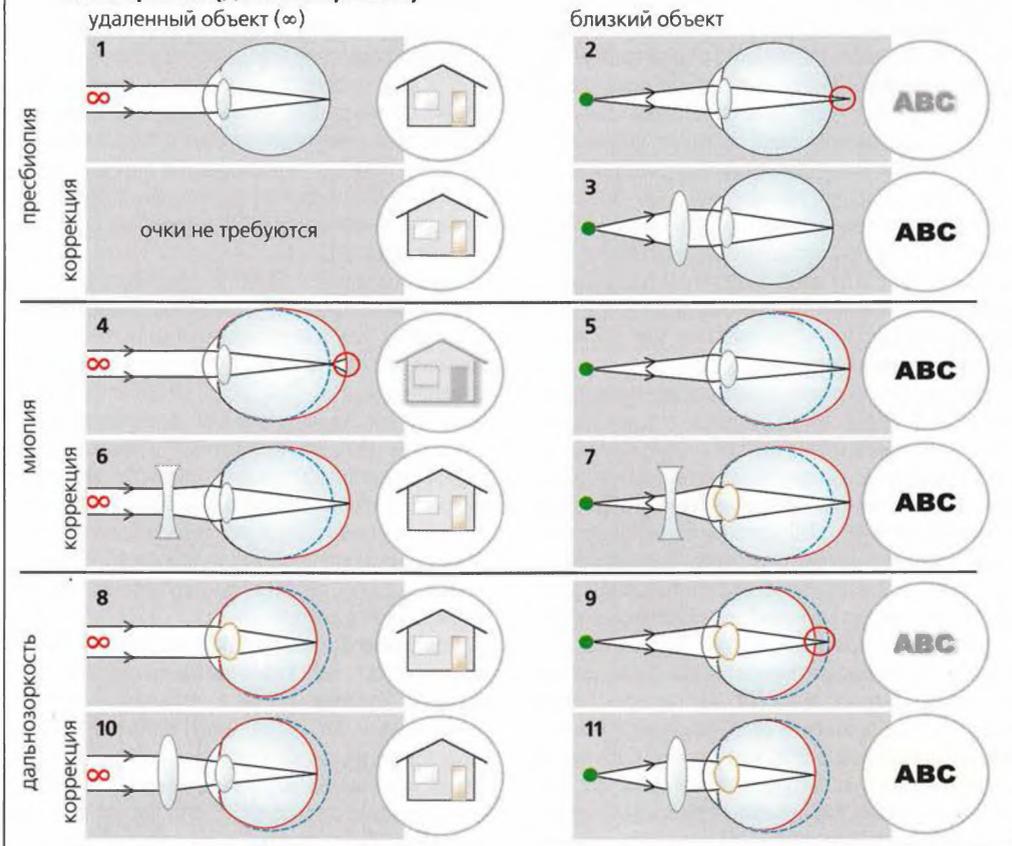
Б. Глаз: аккомодация для дальнего (1) и ближнего (2) зрения

1. Аккомодация хрусталика для дальнего зрения

2. Аккомодация хрусталика для ближнего зрения



В. Пресбиопия (старческая дальнозоркость), миопия (близорукость) и гиперопия (дальнозоркость)



Острота зрения. Фоторецепторы

Острота зрения – это важная характеристика функции глаза. При хорошем освещении здоровый глаз должен быть способен различить две точки при том условии, что лучи света, испускаемые этими двумя точечными объектами, сходятся под углом (α) величиной в $1'$ ($1/60$ градуса) (А и с. 358). Острота зрения определяется как $1/\alpha$ (мин^{-1}), и у лиц с нормальным зрением составляет $1/1$.

Тестирование остроты зрения обычно производится с помощью таблиц с буквами или другими опто типами (например, кольцами Ландольта) разных размеров с целью моделирования разных расстояний до тестируемого субъекта. Буквы и символы обычно предъявляются пациенту на расстоянии 5 м (А). Острота зрения считается нормальной ($1/1$) в том случае, если пациент распознает буквы либо разрывы колец, видимые под углом $1'$ на расстоянии 5 м. Пример: Разрыв среднего кольца должен быть различим с расстояния 5 м, разрыв левого кольца – с расстояния 8,5 м (А). Если разрыв левого кольца виден с расстояния 5 м, то острота зрения составляет $5/8,5 = 0,59$.

Фоторецепторы (фотосенсоры). Светочувствительные рецепторы глаза состоят примерно из $6 \cdot 10^6$ палочек и в 20 раз большего числа колбочек (с. 357Д), распределенных с разной плотностью на сетчатке (Б1). (Некоторые ганглиозные клетки также содержат светочувствительный пигмент (с. 342).) Центральная ямка содержит практически одни колбочки, и их плотность быстро снижается к периферии. Палочки преобладают в 20–30 градусах от центральной ямки. При приближении к периферии сетчатки плотность палочек постепенно снижается от $1,5 \cdot 10^5 \text{ мм}^{-2}$ (максимум) до примерно трети этой величины. На *оптическом диске* фоторецепторы отсутствуют, и поэтому этот участок называется **слепым пятном** поля зрения.

Для четкого видения объекта в дневном свете требуется фиксация на нем взгляда, т. е. изображение объекта образуется в *центральной ямке*. Неожиданное движение на периферии поля зрения запускает **рефлекторное быстрое скачкообразное движение глаз** (с. 372), которое сдвигает изображение объекта в центральную ямку. Таким образом, определяется участок сетчатки с наибольшей остротой зрения (Б2, желтый пик), расположенный в височном направлении в 5 градусах к оптической оси. Острота зрения быстро снижается при движении наружу от центральной ямки (Б2, желтая зона), отражая снижение плотности распределения колбочек (Б1, красная кривая). В то же время при *адаптации глаз к темноте* чувствительность сетчатки (Б2, синяя кривая) полностью зависит от распределения палочек (Б1, пурпурная кривая). Цветочувствительные

колбочки, таким образом, используются для зрительного восприятия при дневном свете или при хорошем освещении (*дневное, или фотолическое, зрение*), а колбочки, чувствительные к черно-белому изображению, используются для восприятия объектов в темноте (*сумеречное, ночное, или скотопическое, зрение*). Высокая светочувствительность при ночном зрении ассоциируется с большими потерями в остроте зрения (с. 366).

Функции фоторецепторов

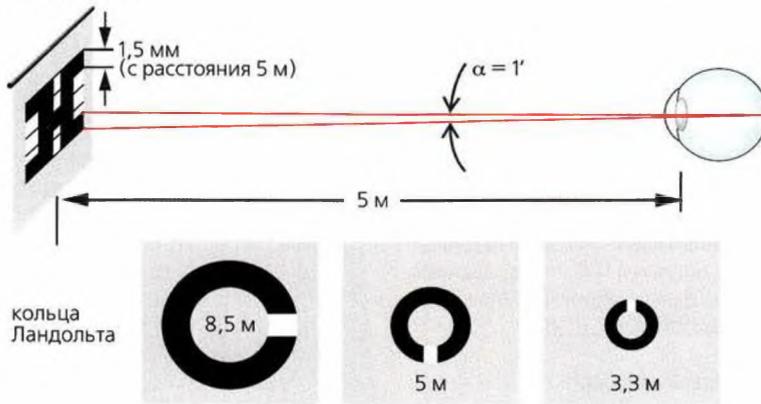
Зрительные пигменты, а также большое количество ферментов и медиаторов палочек и колбочек сетчатки (Б1) опосредуют преобразование световых стимулов в электрические; этот процесс называется **фотоэлектрической трансдукцией**. Мембранные диски палочек сетчатки содержат **родопсин (Б2)**, фоточувствительный пурпурно-красный хромопротеин (*зрительный пурпур*). Родопсин состоит из интегрального мембранного белка *опсина* и альдегида *11-цис-ретинала*. Последний связан с лизиновыми остатками опсина, встроенными в данный белок и прочно закрепленными при помощи слабых взаимодействий с двумя другими аминокислотными остатками. Световые стимулы запускают первичную *фотохимическую реакцию* в родопсине (продолжительностью $2 \cdot 10^{-14}$ с), в ходе которой *11-цис-ретиналь* превращается в *транс-ретиналь (Б3)*. Даже в отсутствие постоянной световой стимуляции реакция в течение примерно 10^{-3} с приводит к образованию батородопсина, промежуточных продуктов (интермедиаторов) люмиродопсина и метародопсина I и, в конечном итоге, метародопсина II (Г1).

Метародопсин II (MR II) взаимодействует с G_s -белком (с. 282), называемым *трансдукцином* (G_t -белком), который распадается на α_s - и $\beta\gamma$ -субъединицы, как только ГДФ превращается в ГТФ (Г1). Активированный α_s -ГТФ далее соединяется с ингибиторной субъединицей цГМФ-фосфодиэстеразы ($I_{ФДЭ}$) (Г2). Вслед за этим деингибированная фосфодиэстераза (ФДЭ) снижает концентрацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в цитозоле. Активация единственной молекулы родопсина сетчатки квантом света может индуцировать гидролиз до 10^6 молекул цГМФ в секунду, таким образом вызывая каскад реакций.

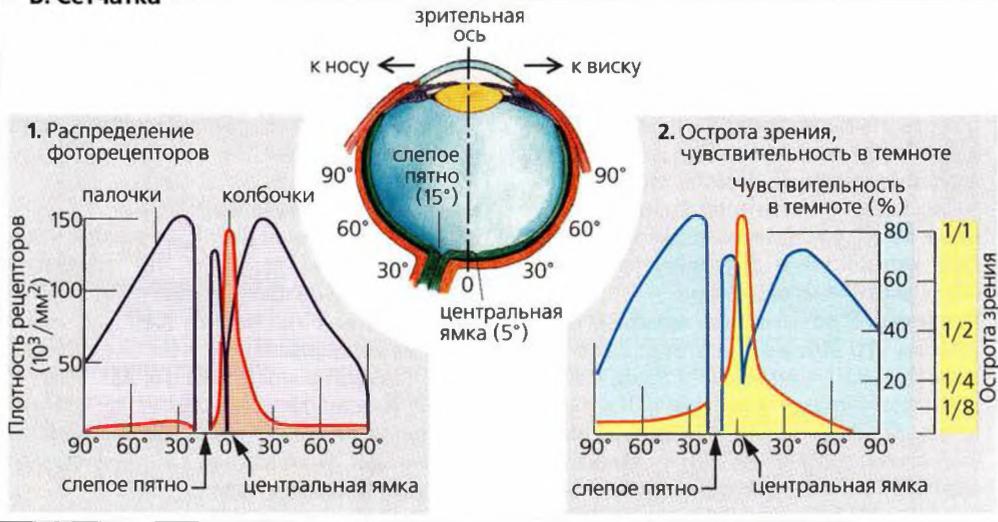
В темноте (Г, слева) цГМФ связан с катионными каналами (Na^+ , Ca^{2+}) во внешнем сегменте фоторецепторов, поддерживая их в открытом состоянии. Таким образом, Na^+ и Ca^{2+} могут входить в клетку и деполяризовать ее до примерно -40 мВ (Г3, 4). Индуцированный темнотой вход во внешний сегмент ассоциирован с оттоком K^+ из внутреннего сегмента рецептора. Ca^{2+} , входящий во внешний сегмент,

Проверка зрения, отслоение сетчатки, диабетическая ретинопатия, закупорка центральной артерии сетчатки

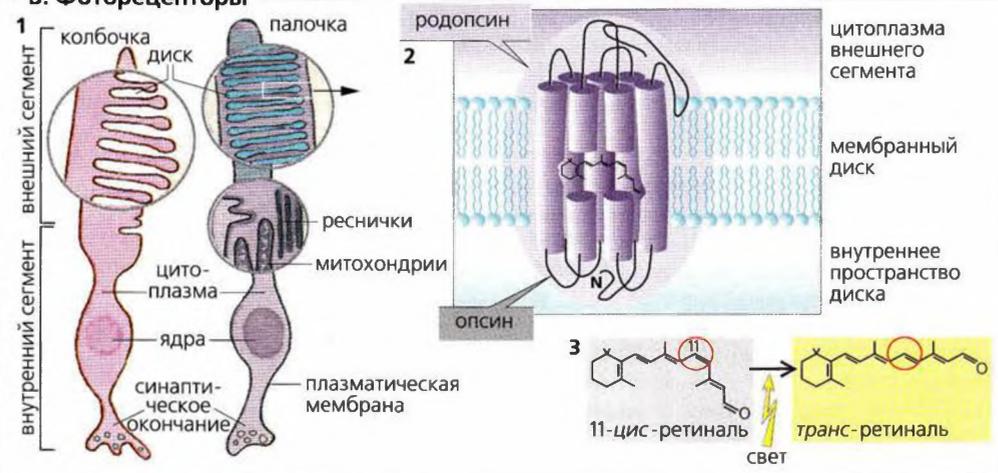
А. Острота зрения



Б. Сетчатка



В. Фоторецепторы



немедленно транспортируется из клетки при помощи $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника (с. 42) и, таким образом, концентрация Ca^{2+} в цитозоле остается постоянной (примерно 350–500 нмоль/л в темноте) (**Г6**). Если цитоплазматическая концентрация цГМФ снижается в ответ на **световой стимул (Г2)**, то цГМФ диссоциирует от катионных каналов, позволяя им закрыться. Фотосенсоры затем гиперполяризуются до примерно -70 мВ (**сенсорный потенциал, Г, справа**). Это **ингибирует** высвобождение **глутамата** (медиатора) в синаптическом окончании (**Г5**), что, в свою очередь, вызывает изменения мембранного потенциала нисходящих нейронов сетчатки (с. 368).

Деактивация световой реакции и циклы регенерации

- **Родопсин (Д2)**. Родопсинкиназа (РК) конкурирует с трансдуцином за сайты связывания *метародопсина II* (MP-II), причем концентрация трансдуцина в 100 раз выше (**Д2, справа**). Связывание РК с MP-II ведет к фосфорилированию MP-II. В результате его аффинность к трансдуцину снижается, тогда как аффинность к другому белку, *аррестину*, возрастает. Аррестин блокирует связывание большего количества молекул трансдуцина к MP-II. *транс-Ретиналь* отщепляется от опсина, который затем деполаризуется и вновь нагружается 11-*цис-ретиналем*.
- **Витамин А**. В фоторецепторе *полностью-транс-ретиналь (Д1)* восстанавливается до *полностью-транс-ретинола* (= витамин А), который транспортируется в пигментный эпителий (ПЭ). На свету происходит этерификация и с помощью мембраносвязанного RPE65 (mRPE65) и изомерогидролазы (ИМН) происходит восстановление в 11-*цис-ретиналь*, который связывается с опсином внутри фоторецептора (**Д2**). Витамин А в темноте связан с растворимым белком RPE65 (sRPE65) в пигментном эпителии и находится там в таком виде, пока не поступит достаточно света. Лецитинретинилацилтрансфераза (LRAT) ответственна за превращение sRPE65 в mRPE65.

Хроническая нехватка ретинола или его предшественников (каротиноидов) ведет к нарушению синтеза родопсина и к ночной слепоте (с. 364). Мутации RPE65 вызывают отдельные формы пигментной дистрофии сетчатки, например врожденную слепоту. ■

- **Трансдуцин (Д2)**. Поскольку ГТФазная активность α_s -ГТФ расщепляет ГТФ на ГДФ + P_i , молекула дезактивирует сама себя. Молекула α_s -ГТФ и $\beta\gamma$ -субъединица снова объединяются в трансдуцин. GАП (белок, активирующий ГТФазу) ускоряет регенерацию трансдуцина. Фосдуцин,

другой белок, фосфорилируется в темноте (**Г6**) и дефосфорилируется на свету (**Г7**). Он образует связи с $\beta\gamma$ -субъединицей (**Г7, Д3**), тем самым блокируя регенерацию трансдуцина. Это имеет значение для световой адаптации (см. далее).

- **Фосфодиэстераза**. В ходе регенерации трансдуцина ингибиторная субъединица цГМФ-фосфодиэстеразы ($I_{\text{ФДЭ}}$) высвобождается вновь, и ФДЭ таким образом дезактивируется.
- **цГМФ**. Поскольку обменник $3\text{Na}^+/2\text{Ca}^{2+}$ после индуцированного фотостимуляцией закрытия Ca^{2+} -каналов все еще функционирует, содержание $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр}}$ начинает снижаться. По достижении пороговой величины примерно в 100 нмоль/л Ca^{2+} -связывающий белок ГЦАП (белок, активирующий гуанилатциклазу) теряет свои 4 иона Ca^{2+} и стимулирует гуанилатциклазу, ускоряя тем самым синтез цГМФ. Таким образом, концентрация цГМФ растет, катионные каналы снова открываются и рецептор готов к получению нового светового стимула. Итак, циклические изменения концентрации Ca^{2+} опосредуют петлю обратной связи для синтеза цГМФ.

Ионы Ca^{2+} и адаптация (см. с. 364)

В темноте концентрация $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр}}$ высокая, и кальмодулинсвязанный белок (с. 42) стимулирует фосфорилирование фосдуцина при помощи цАМФ и фосфокиназы А (**Г6**). На свету $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{внутр}}$ низкая; фосдуцин дефосфорилирован и быстрое восстановление трансдуцина невозможно (**Г6, Д3**). Более того, Ca^{2+} ускоряет фосфорилирование MP-II на свету при помощи другого Ca^{2+} -связывающего белка, *рекаверина (Д2)*. Таким образом, Ca^{2+} необходим для **адаптации фоторецепторов** (с. 364).

Хотя **колбочки и палочки** содержат похожие ферменты и медиаторы, фоточувствительность колбочек примерно в 100 раз меньше, чем палочек. Таким образом, колбочки не способны уловить единственный квант света, вероятно, потому, что световая реакция слишком быстро дезактивируется.

Г. Активация фоторецепторов и адаптация

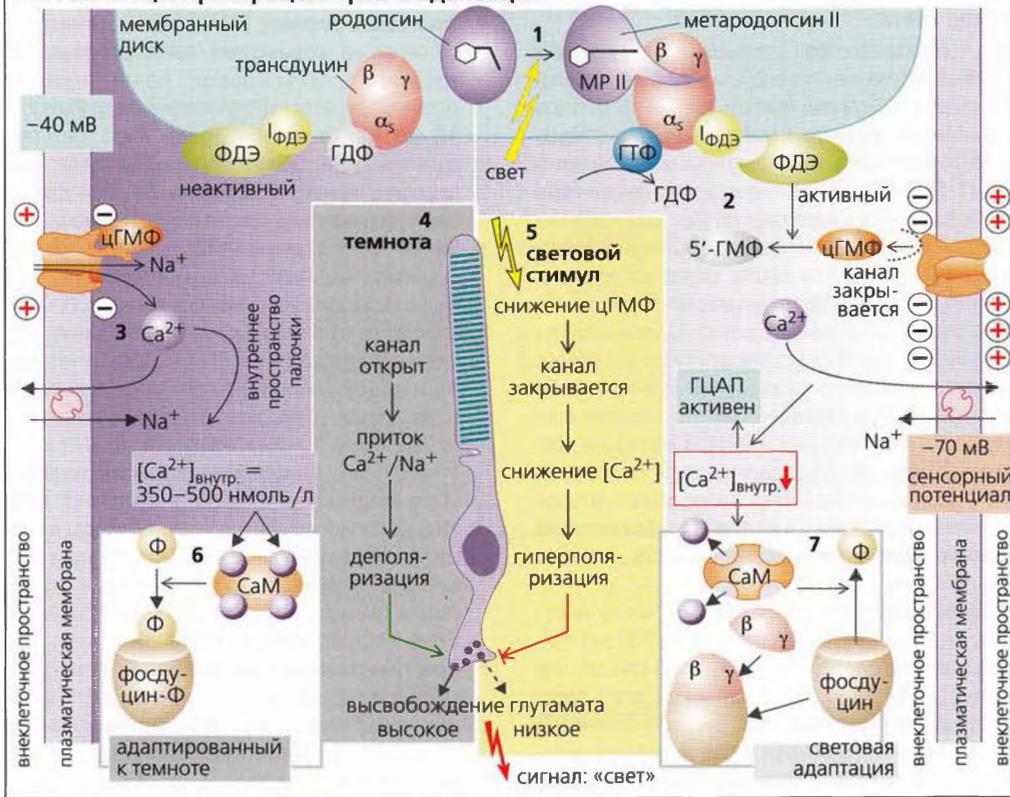
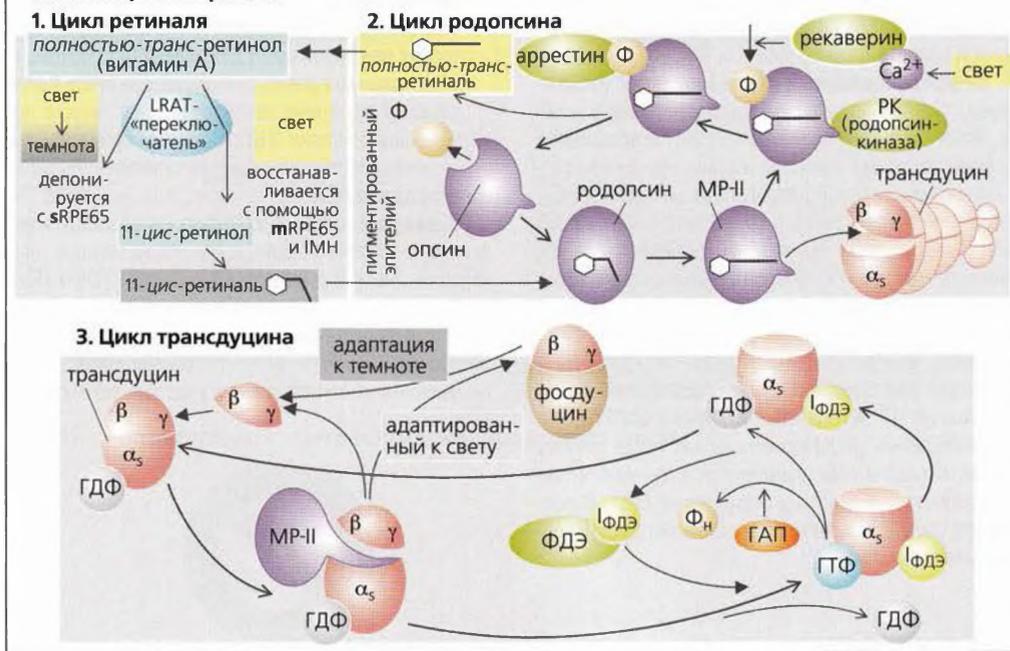


Рисунок 12.23. Острога зрения. Фоторецепторы II

Д. Цикл регенерации



Адаптация глаза к силе света

Глаз человека способен воспринимать силу света в широком диапазоне – от очень малой яркости далекой звезды до большой яркости Солнца, когда глаза слепит, особенно на фоне снега и льда. Способность глаза обрабатывать такой широкий диапазон яркости ($1:10^{11}$), приспосабливаясь к интенсивности света, называется **адаптацией**. При перемещении из нормального дневного света в темную комнату сначала кажется, что вокруг сплошная чернота, которая по своей яркости (измеряется в $\text{кд} \cdot \text{м}^{-2}$) ниже текущего зрительного порога. С уменьшением зрительного порога (через несколько минут) мебель в темноте становится различимой. Для того чтобы стали различимы звезды, требуется большее время. Время максимальной темновой адаптации достигает 30 мин (**А**). Минимальная сила света, которую может различить глаз после максимальной темновой адаптации, называется **абсолютным порогом зрительной чувствительности**, что соответствует 1 на **А** и **Б**.

Кривая адаптации сетчатки во времени имеет точку перегиба на уровне, примерно в 2000 раз превышающем абсолютный порог (**А**, синяя кривая). Это соответствует точке, в которой достигается порог возбуждения колбочек (порог дневного зрения). В конце кривая определяется более медленной адаптацией палочек (**А**, фиолетовая кривая). Кривую адаптации палочек можно получить при обследовании пациентов с полной цветовой слепотой (*палочковый монохроматизм*), а кривую адаптации колбочек – при ночной слепоте (гемералопия, с. 362).

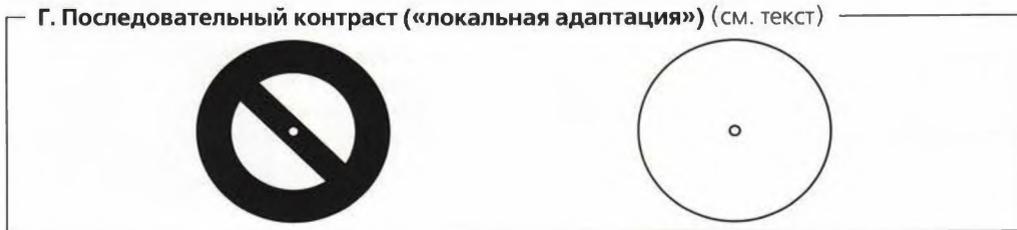
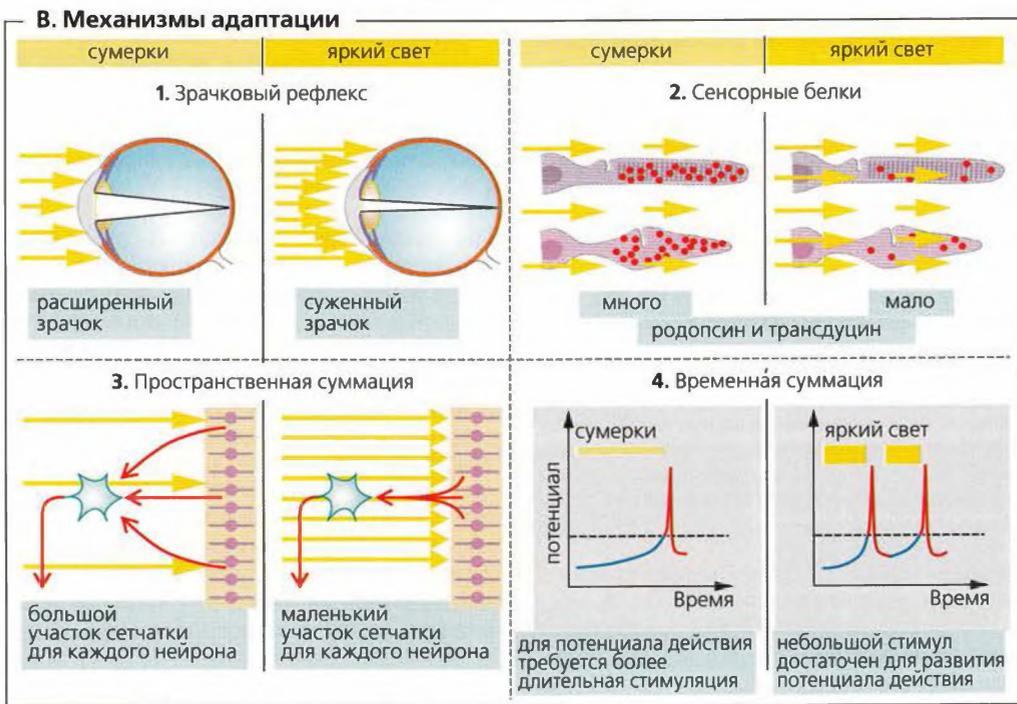
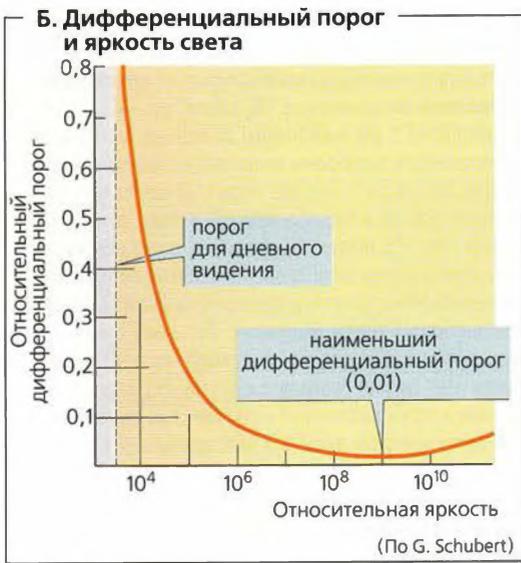
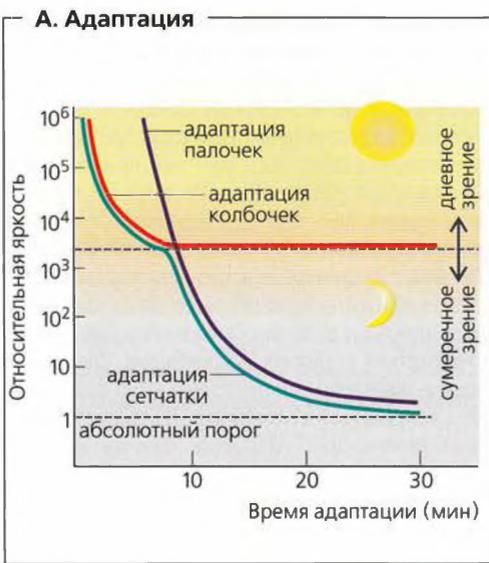
Дифференциальный порог (или порог расхождения). Способность глаза улавливать разницу между двумя сходными световыми стимулами является важным условием хорошего зрения. На нижней границе различительной способности для двух интенсивностей (силы) света I и I' **абсолютный дифференциальный порог зрения** (ΔI) определяется как разность между I и I' . **Относительный дифференциальный порог** определяется как $\Delta I/I$ и остается сравнительно постоянным при стимуле средней силы (*правило Вебера*). При оптимальном освещении (примерно равном минимальному освещению, умноженному на 10^9 ; **Б**) значение $\Delta I/I$ очень мало (0,01). Относительный дифференциальный порог сильно возрастает, если глаз адаптирован к темноте, а также возрастает в ответ на очень яркий свет. В последнем случае солнечные очки снижают дифференциальный порог.

Механизмы адаптации глаза (В).

- **Зрачковый рефлекс (В1)**. Рефлекторный ответ сетчатки на воздействие света регулируется зрачком (с. 371). Зрачок может изменять количество света, поступающего на сетчатку, в 16 раз. Так, в темноте зрачок шире, чем при дневном свете. Основной функцией зрачкового рефлекса является обеспечение быстрой адаптации к неожиданным изменениям силы света.
- **Химические стимулы (В2)** помогают приспосабливать чувствительность фоторецепторов к преобладающим условиям освещения. Большое количество света ведет к продолжительному снижению концентрации Ca^{2+} в цитозоле рецептора. Этот процесс, наряду с активностью *рековерина* и *фосдуцина*, уменьшает доступность родопсина (с. 360 и сл.). Следовательно, это снижает вероятность того, что молекула родопсина подвергнется воздействию луча света (фотонов), либо того, что молекула метародопсина II войдет в контакт с молекулой трансдуцина. Когда сила света низкая, доступны большие концентрации родопсина и трансдуцина, и фотосенсоры становятся очень чувствительными к свету.
- **Пространственная суммация (В3)**. Изменение участка поверхности сетчатки (числа фотосенсоров), возбуждающего волокно оптического нерва, определяет форму пространственной суммации, которая увеличивается в темноте и снижается при ярком освещении (с. 366).
- **Временная суммация (В4)**. Краткие подпороговые стимулы могут возрасти выше порогового уровня при увеличении длительности стимуляции (пристальное и достаточно долгое разглядывание объекта) в степени, достаточной для запуска потенциала действия (ПД). При этом произведение интенсивности стимула на его длительность остается постоянным.

Последовательный контраст развивается в результате «локальной адаптации». Когда человек пристально смотрит в центр черно-белого узора (**Г**) в течение примерно 20 с, а потом внезапно переводит взгляд на белый круг, бывшие черными участки поля зрения кажутся светлее, чем окружение, из-за активизации соответствующих участков сетчатки.

Дефицит витамина А, сумеречная слепота, палочковая монохроматизация



Обработка сетчаткой зрительного сигнала

Световая стимуляция *гиперполяризует сенсорный потенциал* фотосенсоров (**A**, слева) от -40 мВ до примерно -70 мВ (максимум) благодаря снижению проводимости мембраны внешнего сегмента сенсора для Na^+ и Ca^{2+} (с. 360 и сл.). В колбочках потенциал растет и падает гораздо резче, чем в палочках. Как и в других сенсорных клетках, величина сенсорного потенциала пропорциональна логарифму интенсивности стимула, деленному на пороговую интенсивность (*закон Фехнера*). Гиперполяризация снижает высвобождение глутамата из рецептора. Когда этот сигнал проводится внутрь сетчатки, сенсорные клетки различают «прямой» ток от сигнала при фотопическом зрении и «латеральный» ток при скотопическом зрении (см. далее). Потенциалы действия (ПД) могут генерироваться только в клетках ганглиев (**A**, справа), но стимулзависимые изменения амплитуды потенциалов могут развиваться и в других нейронах сетчатки (**A**, в центре). Они проводятся в сетчатке на короткие расстояния электрическим путем (с. 54 и сл.).

Прямая передача сигнала от колбочек к биполярным клеткам осуществляется при помощи биполярных клеток ON- либо OFF-типа. Фотостимуляция ведет к деполаризации биполярных клеток ON-типа (инверсия сигнала) и активации соответствующих ганглиозных клеток (**A**). В то же время биполярные клетки OFF-типа гиперполяризуются при помощи световой стимуляции, которая имеет ингибирующий эффект на ганглиозные клетки OFF-типа. «**Латеральная» передача сигнала** может происходить следующим путем: палочки \rightarrow биполярные клетки палочек \rightarrow амакриновые клетки палочек \rightarrow биполярные клетки ON- или OFF-типа \rightarrow ганглиозные клетки ON- или OFF-типа. Как биполярные, так и амакриновые клетки палочек деполаризуются на свету. Амакриновые клетки палочек тормозят биполярные клетки OFF-типа через химические синапсы и стимулируют биполярные клетки ON-типа через электрические синапсы (с. 56).

Световые стимулы запускают начало потенциала действия в ганглиозных клетках ON-типа (**A**, справа). Частота потенциала действия увеличивается вместе с амплитудой сенсорного потенциала. Потенциал действия в ганглиозных клетках ON-типа может быть измерен с использованием микроэлектродов. Эти данные можно использовать для идентификации участков сетчатки, откуда происходят стимуляторные и ингибиторные воздействия на частоту потенциала действия. Этот участок называется **полем восприятия (ПВ)** клеток ганглия. Ганглиозные клетки сетчатки имеют концентрические поля восприятия, состоящие из центральной зоны и кольцевой периферической зоны, различимых при свето-

вой адаптации (**B**). Световая стимуляция центра увеличивает частоту потенциала действия ганглиозных клеток ON-типа (**B1**). В то же время стимуляция периферии ведет к снижению частоты потенциала действия, но возбуждение происходит при выключении источника света (**B2**). Этот тип ПВ называется *ON-полем* (центральное поле ON-типа). ПВ ганглиозных клеток OFF-типа демонстрирует обратный ответ и называется *OFF-полем* (центральное поле OFF-типа). За функциональную организацию ПВ отвечают *горизонтальные клетки* (с. 356). Они обращают импульсы от фотосенсоров на периферию ПВ и проводят их к центральным сенсорам. Противоположные центральные и периферические ответы ведут к **контрастной стимуляции**. На границе раздела свет-темнота, например, темная сторона выглядит темнее, а светлая – ярче. Если вся зона ПВ подвергается воздействию света, импульс из центра обычно доминирует.

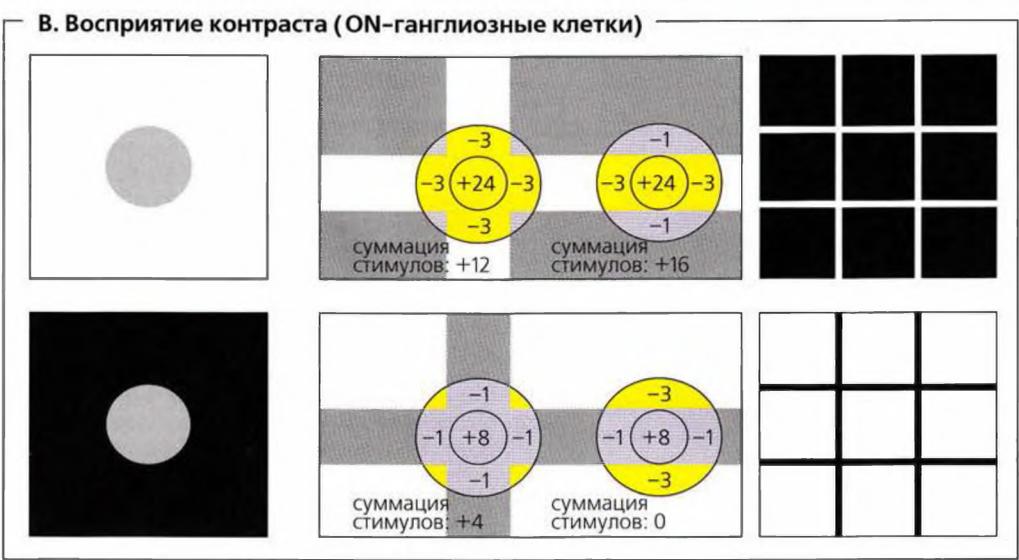
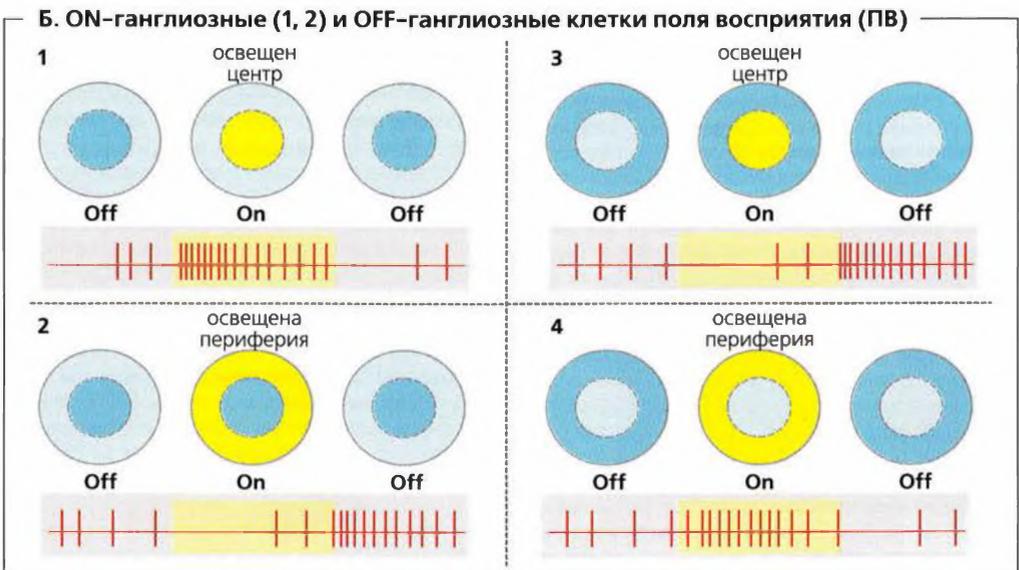
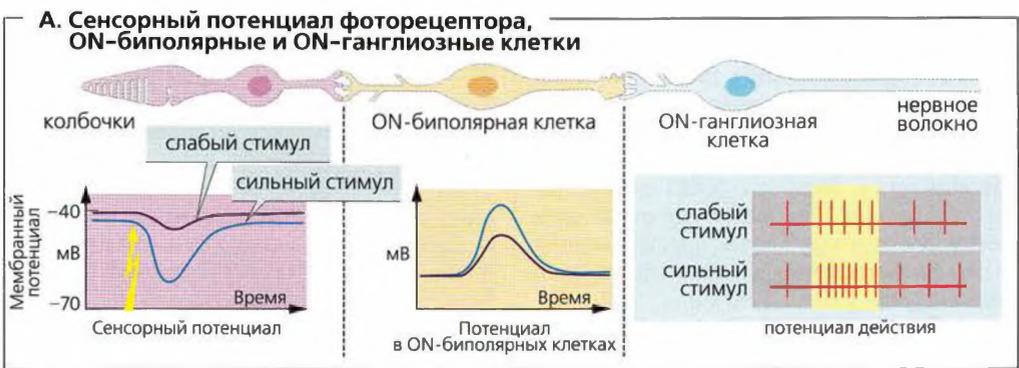
Одновременный контраст. Сплошной серый круг кажется темнее на светлом фоне, чем на темном (**B**, слева). Когда человек фокусирует внимание на черно-белой решетке (**B**, справа), то белые линии решетки кажутся темнее на пересечениях, а черные линии решетки кажутся светлее, поскольку контраст в этих участках уменьшен. Этот эффект может быть следствием непостоянной суммации стимулов в пределах ПВ (**B**, центр).

При **темновой адаптации** центр ПВ увеличивается в размерах за счет периферии, которая в конце концов исчезает. Это ведет к увеличению пространственной суммации (с. 365**B3**), но также к одновременному уменьшению контрастности стимула и меньшей остроте зрения (с. 361**B2**).

Цветовой антагонизм. Красный и зеленый свет (или синий и желтый) оказывают противоположные эффекты в ПВ β -ганглиозных клеток (с. 370) и клетках оптического тракта, расположенных ближе к центру (с. 369**D**). Эти эффекты объясняются с помощью **теории антагонистических цветов Геринга** и обеспечивают контрастность (увеличивают насыщение цветом; с. 368) цветового зрения. Когда глаз человека фокусируется на образце для определения цвета (с. 371**B**) в течение примерно 30 мин и затем перемещает взгляд на нейтральный фон, то становятся видимыми дополнительные цвета (*цветовой последовательный контраст*).

ПВ **высших центров** оптического тракта (V1, V2; с. 372) также могут быть идентифицированы, но их характеристики меняются. Форма (исчерченная или угловая), длина, направление осей и направление светового стимула играют в этом важную роль.

Заболевания сетчатки, повреждение зрительного нерва (на примере рассеянного склероза)



Цветовое зрение

Белый свет, проходящий через призму, делится на цвета спектра от красного к фиолетовому (цвета радуги). Красный цвет имеет длину волны λ 650–700 нм, а фиолетовый – 400–420 нм (**A**). Чувствительность глаза соответствует данному диапазону длин волн λ . Восприятие белого света не требует присутствия всех цветов видимой части спектра. Для аддитивного эффекта достаточно только двух **дополнительных цветов**, например оранжевого (612 нм) и синего (490 нм).

Для иллюстрации данного эффекта можно использовать **цветовой треугольник (Б)** либо другой аналогичный тест. Две верхние стороны треугольника показывают видимый спектр, а белая точка расположена внутри треугольника. Все прямые линии, проходящие через эту точку, пересекают верхние стороны треугольника в точках, соответствующих дополнительным длинам волн (например, 612 и 490 нм). **Аддитивное смешение цветов (В)**: желтый цвет получается в результате смешения красного и зеленого равной интенсивности. Оранжевый получается при преобладании красного, а салатный – при преобладании зеленого. Эти цвета расположены между красным и зеленым на сторонах цветового треугольника. То же самое правило применяется при смешении зеленого и фиолетового (**Б** и **В**). Комбинирование красного с фиолетовым приводит к оттенкам пурпурного, отсутствующим в спектре дневного света (**Б**). Это означает, что все цвета, включая белый, могут быть получены путем варьирования пропорций трех цветов: красного (700 нм), зеленого (546 нм) и синего (435 нм), поскольку любая возможная пара дополнительных цветов может быть получена путем смешивания этих трех цветов.

Субтрактивное смешение цветов основано на противоположном принципе. Эта техника применяется в том случае, когда цвета изображаются краской, а также при использовании светофильтров (в фотоаппарате). Желтая краска и желтые светофильтры поглощают («вычитают») синюю фракцию белого цвета, оставляя дополнительный цвет – желтый.

Поглощение (абсорбция) света. Фотосенсоры должны быть способны поглощать (поглощать) свет. **Палочки** (с. 360) содержат родопсин, который ответствен за ахроматическое ночное зрение. Родопсин поглощает свет при длинах волн в диапазоне примерно 400–600 нм, пик поглощения (λ_{max}) наблюдается при 500 нм (**D1**). Условно говоря, ночью зеленоватый-синий свет (цвет морской волны) выглядит самым ярким, а красный – самым темным. Ношение красных очков при дневном свете оставляет палочки адаптированными к темноте. Три типа чувствительных к свету **колбочек** ответственные за хроматическое дневное зрение (**D1**): (1) *S-колбочки*, которые поглощают коротковолновый (*S* – от англ. short) сине-фиолетовый свет ($\lambda_{\text{max}} = 420$ нм); *M-колбочки*, поглощающие в средней (*M* – от англ. medium)

области длин волн – от сине-зеленых до желтого, $\lambda_{\text{max}} = 535$ нм, и *L-колбочки*, поглощающие длинные (*L* – от англ. long) волны – от желтого до красного, $\lambda_{\text{max}} = 565$ нм. (Кривые физиологической чувствительности на **D1** соответствуют длинам волн спектра.) *Ультрафиолетовые лучи* ($\lambda_{\text{max}} < 400$ нм) и *инфракрасные лучи* ($\lambda_{\text{max}} > 700$ нм) невидимы человеческому глазу.

Сенсорная информация, переключаемая тремя типами колбочек (*трихроматическая теория цветного периферического зрения*), и проведение этих зрительных импульсов в *каналы яркости* и *противоположных цветов (D2)* и с. 366) в сетчатке и латеральном колленчатом теле (ЛКТ) позволяют зрительной коре (с. 370) распознавать **цвета**. Человеческий глаз может различать 200 оттенков цвета и различные степени насыщенности цвета. Абсолютный *дифференциальный порог для цветного зрения* составляет 1–2 нм (**G**, «норма»).

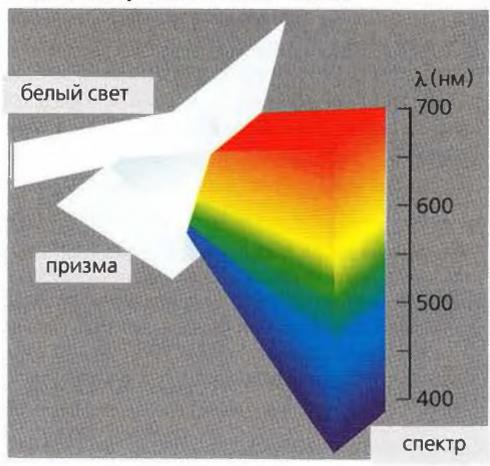
Восприятие цвета является более сложным процессом. Белую бумагу, например, мы будем видеть белой в белом свете (солнечный свет), в желтом свете (свете лампочки) и в красном свете. Мы также не воспринимаем различные оттенки цветов в доме, который частично освещен солнечным светом, а частично затенен. **Постоянство цвета** является результатом центральной обработки сигнала от сетчатки.

Существует сходное **постоянство размера и формы**. Хотя человек, находящийся на расстоянии 200 м, получает на сетчатке гораздо меньшее по размеру изображение, чем если бы он был на расстоянии 2 м, он все же понимает (воспринимает), что видит человека нормального роста, и хотя со стороны квадратный стол может казаться ромбическим, мы все же можем сказать, что он квадратный.

Дальтонизм (*цветовая слепота*) развивается примерно у 9% мужчин и 0,5% женщин. У этих людей повреждается либо отсутствует способность различать некоторые цвета, т. е. они имеют **высокий дифференциальный цветовой порог (G)**. Различают несколько типов цветовой слепоты: *протанопия* (слепота к красному цвету), *деутеранопия* (слепота к зеленому цвету) и *тританопия* (слепота к сине-фиолетовому цвету). Протаномалия, деутераномалия и тританомалия характеризуются сниженной чувствительностью колбочек к красному, зеленому и синему цветам соответственно. Цветное зрение тестируется с использованием *карт цветового восприятия* либо при помощи *аномалоскопа*. Используя этот прибор, человек должен смешивать два цветных луча (например, красный и зеленый) с регулируемыми интенсивностями (силой) до тех пор, пока их аддитивное смешение (путем наложения) не будет соответствовать специфическому оттенку цвета (например, желтому, **B**), присутствующему для сравнения. Человек с протаномалией нуждается в слишком сильной интенсивности красного, с деутераномалией – в слишком яркой интенсивности зеленого. Человек с протаномалией воспринимает все цвета с длиной волны больше ~520 нм как желтые. ■

Проверка цветового зрения, отсутствие или аномалии цветового зрения

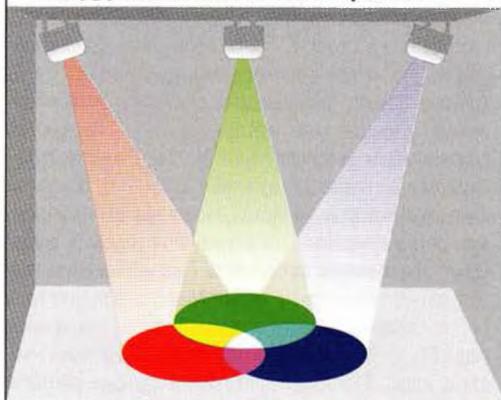
А. Спектр солнечного света



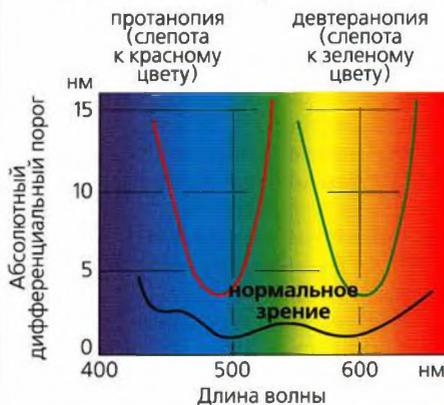
Б. Цветовой треугольник



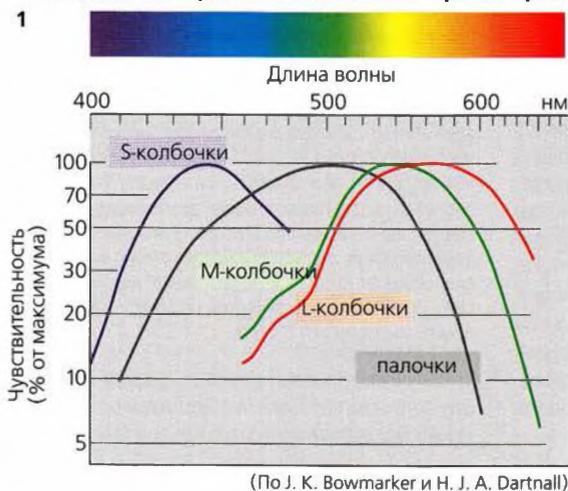
В. Аддитивное смешение цветов



Г. Дифференциальный порог для длин волн



Д. Физиологическая чувствительность палочек и колбочек (1) и цветовая противоположность при нейрональной обработке (2)



Поле зрения. Зрительный тракт. Центральная обработка зрительного стимула

Поле зрения (А) — это участок, визуализируемый неподвижным глазом при неподвижной голове.

Поле зрения оценивается по методу **периметрии**. Глаза человека расположены в центре периметра, который представляет полый полусферический инструмент. Затем человек должен сообщить, когда мигающая точка появляется в поле зрения либо исчезает из него.

Участок потери зрения в поле зрения называется **скотомой**. Скотомы могут вызвать повреждения сетчатки либо центрального зрительного тракта.

Слепое пятно (А) — это нормальная скотома, находящаяся в 15 градусах к виску и вызванная носовым прерыванием сетчатки зрительным диском (с. 361Б). При бинокулярном зрении (с. 373А) слепое пятно одного глаза компенсируется другим глазом. Поле зрения для цветовых стимулов меньше, чем для черно-белых. Если, к примеру, красный объект медленно перемещается в поле зрения, само движение идентифицируется быстрее, чем цвет объекта.

Сетчатка содержит более 10^8 фотосенсоров, соединенных нейронами сетчатки (с. 366), подходящих примерно к 10^6 ганглиозных клеток сетчатки. Их аксоны образуют **зрительный нерв**. Конвергенция такого большого количества сенсоров в небольшом количестве нейронов особенно очевидна на периферии сетчатки (1000:1). В центральной ямке, однако, только одна из нескольких колбочек соединена с нейроном. Из-за низкой конвергенции импульсов из центральной ямки реализуется высокий уровень остроты зрения при низкой чувствительности к свету, тогда как высокая конвергенция сигналов от периферии дает обратный эффект (ср. *пространственная суммация*, с. 365ВЗ).

Ганглиозные клетки. В сетчатке обнаружено три типа ганглиозных клеток: (1) 10% — **М-клетки** (α , или Y) *магноцеллюлярной системы*; их быстропроводящие аксоны испускают короткие фазические импульсы в ответ на свет и очень чувствительны к движению; (2) 80% — **Р-клетки** (β , или X) *парвоцеллюлярной системы*; их тонкие аксоны имеют маленькие воспринимающие участки (высокое пространственное разрешение), стабильно реагируют на постоянный свет (тоническая реакция) и поэтому делают возможным анализ образов и цвета. Оба типа клеток имеют одинаковые плотности ON- и OFF-клеток (с. 366); (3) 10% — W- (или γ) клетки *коницеллюлярной системы*; их очень тонкие аксоны проецируются на средний мозг и регулируют диаметр зрачка (см. далее) и рефлекс быстрого скачкообразного движения глаз (с. 360, 372).

Объекты, расположенные в носовой части зрительного поля каждого глаза (**Б**, синий и зеленый

цвета), отображаются в височной части сетчатки каждого глаза. Вдоль **зрительного тракта** волокна **зрительного нерва** из височной половины каждой сетчатки остаются на той же стороне (**Б**, синий и зеленый цвета), тогда как волокна из носовой части каждой сетчатки пересекаются в области **зрительного перекреста** (**Б**, оранжевый и красный цвета). Волокна из центральной ямки присутствуют на обеих сторонах.

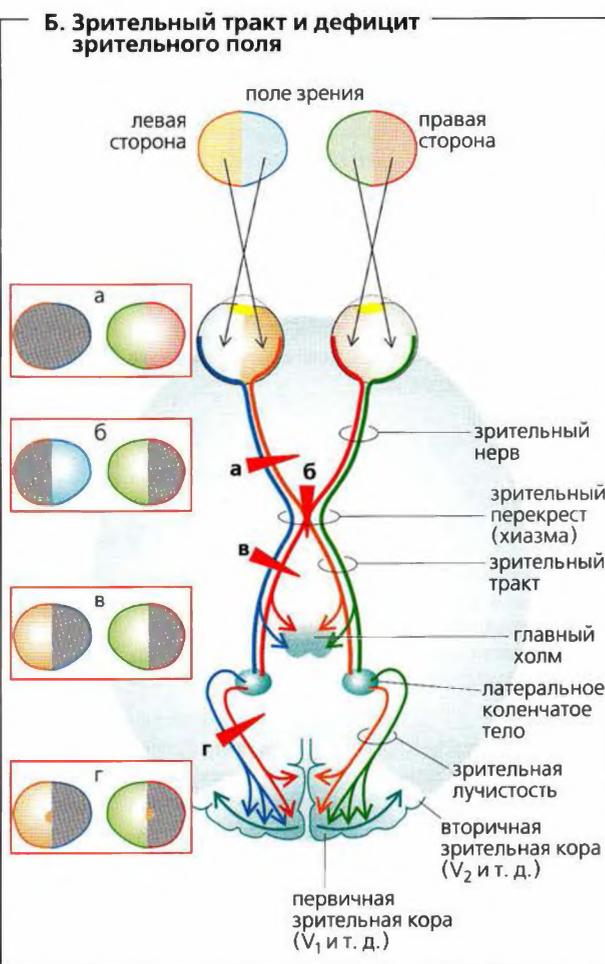
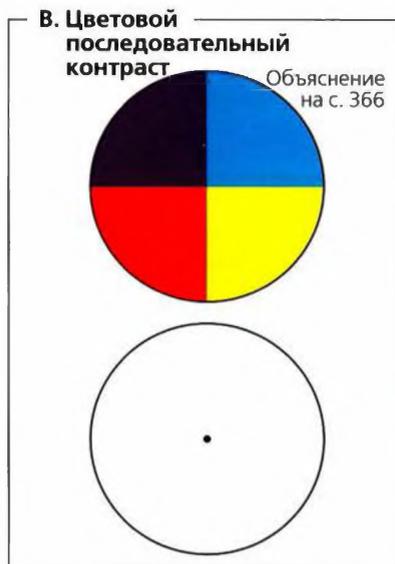
Повреждения левого зрительного нерва вызывают дефицит во всей левой части зрительного поля (**Ба**), тогда как повреждения левого зрительного тракта вызывают дефицит в правых половинах обоих полей зрения (**Бв**). Повреждение срединного зрительного перекреста приводит к двустороннему височному дефициту, т. е. к *бitemпоральной височной гемианопии* (**Бб**).

Волокна зрительного тракта тянутся от **латерального колленчатого тельца** (**Б**) таламуса, шесть слоев которого организованы ретиноптически. Аксоны одного глаза заканчиваются в слоях 2, 3 и 5, а аксоны другого глаза — в слоях 1, 4 и 6. Аксоны М-клеток сообщаются с клетками *магноцеллюлярных слоев* 1 и 2, которые служат для передачи *стимулов, ассоциированных с движением*, которые быстро передаются двигательным участкам коры. Аксоны Р-клеток проецируются на *парвоцеллюлярные слои* 3–6, основной функцией которых является обработка *цвета и формы*. Затем нейроны всех слоев проецируются далее через **зрительную лучистость** (расположенную также ретиноптически) в *первичную зрительную кору* (V_1) и после перекреста в другие участки зрительной коры (V_{2-5}), включая пути теменных и височных участков коры. Магноцеллюлярные входящие сигналы достигают теменной части коры также через главный холм (см. далее) и подушку таламуса.

Первичная зрительная кора (V_1) разделена вглубь (ось x) на шесть ретиноптических слоев, пронумерованных от I до VI (с. 341А). Клетки первичной зрительной коры организованы в **гиперколонки** ($3 \times 1 \times 1$ мм), представляющие собой трехмерные модули для анализа всей сенсорной информации от соответствующих участков обеих сетчаток (с. 366). Соседние колонки представляют соседние участки сетчатки. Гиперколонки содержат *модули зрительного доминирования* (ось y), *модули ориентации* (ось z) и *цилиндры* (ось x). Колонки доминирования получают альтернативную входящую информацию от правого и левого глаза, колонки ориентации — о направлении движения стимула, а цилиндры получают информацию о цвете.

Такие характеристики, как **цвет, форма** (с большим разрешением, постоянство), **движение** и стереоскопическая **глубина** обрабатываются в некоторых подкорковых зрительных путях и спереди от V_1 — в *каналах раздельной информации*. Для получения

Скотомы (воспаление, опухоль, рассеянный склероз), опухоли гипофиза, аневризма



целостного зрительного восприятия эти характеристики должны быть интегрированы. У приматов с дневной активностью, в том числе и у человека, более половины коры участвует в обработке зрительной информации. На упрощенной шкале теменная кора анализирует ответ на вопрос «где?» и задействует двигательные системы, а височная доля коры при зрительном восприятии отвечает на вопрос «что?», сравнивая полученные данные с информацией из памяти.

Аксоны зрительного тракта (особенно от М- и γ -клеток) также проецируются на **подкорковые ганглии** мозга, такие как *предкрышечное поле*, которое регулирует диаметр зрачка (см. далее); *главный холм* (Б), участвующий в глазодвигательной функции (с. 372); и *гипоталамус*, ответственный за циркадные ритмы (с. 342).

Зрачковый рефлекс активируется при неожиданном воздействии света на сетчатку (с. 362). Сигнал передается в предкрышечное поле, оттуда парасимпатический сигнал проходит через ядро Эдингера–Вестфаля, цилиарный ганглий и глазодвигательный нерв и индуцирует сужение зрачка (*миоз*) в течение менее чем 1 с. Поскольку, даже если световой стимул является односторонним, оба зрачка реагируют одновременно, это называется *согласованным световым ответом*. Миоз также происходит в случае, когда глаза адаптируются к ближнему зрению (*ответ ближнего зрения*; с. 372).

Рефлекс роговицы защищает глаза. Объект, касающийся роговицы (афферент: тройничный нерв) или приближающийся к глазу (афферент: зрительный нерв), вызывает рефлекторное закрытие века.

Движения глаз, стереоскопическое зрение, глубина восприятия

Сопряженное движение глаз происходит в том случае, когда внешние глазные мышцы двигают глаза в одном и том же направлении, например слева направо, а *краевое движение* характеризуется противоположным (расходящимся или сходящимся) движением глаз. Глазные оси параллельны при взгляде вдаль. Фиксация взгляда на близком объекте приводит к конвергенции зрительных осей. Кроме того, зрачок сужается (для увеличения глубины фокуса) и происходит аккомодация хрусталика (с. 358). Эти три типа реакции носят название **ответа ближнего зрения**, или конвергенции.

■ **Косоглазие.** При дальнозоркости требуется более сильная аккомодация для ближнего зрения, чем при нормальном зрении. Поскольку аккомодация всегда связана с конвергенцией импульса, дальнозоркость может сопровождаться косоглазием. Если зрительные оси отклоняются в сторону слишком сильно, зрение одного глаза подавляется, чтобы избежать двойного видения (диплопии). Этот тип зрительного нарушения, называемого *дисбинокулярной амблиопией*, может быть либо временным, либо хроническим. ■

Быстрое скачкообразное движение глаз. Во время сканирования зрительного поля глаза делают резкие толчкообразные движения при изменении точки фиксации, например при сканировании строки текста. Эти быстрые движения, продолжающиеся 10–80 мс, называются *саккадами* или скачками. Смещение изображения при этом централизовано подавляется за счет *саккадических движений*. Человек, попеременно смотрящий на свои глаза в зеркало, не может воспринимать движений своих собственных глаз, а сторонний наблюдатель — может. Небольшие быстрые скачки нужны для удержания объекта в фокусе.

Объекты, входящие в поле зрения, рефлекторно отображаются в центральной ямке (с. 360). Медленные **последовательные движения** глаз нужны для удержания взгляда на движущемся объекте. **Нистагм** характеризуется комбинацией этих медленных и быстрых (скачкообразных) встречных движений. Направление нистагма (правое или левое) классифицируется в соответствии с типом быстрой фазы, например *вторичный нистагм* (с. 354). *Оптокинетический нистагм* происходит при рассмотрении объектов, проходящих через поле зрения (например, при взгляде на дерево из движущегося поезда). Как только глаз возвращается в нормальную позицию (возвратный скачок), в фокус может попасть новый объект.

■ Повреждение мозжечка или органа равновесия (с. 354) может привести к *патологическому нистагму*. ■

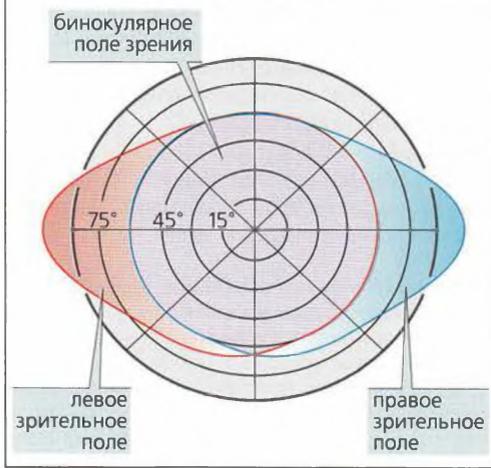
Ствол мозга является основным центром, отвечающим за **программирование** движений глаз. Быстрые горизонтальные (сопряженные) движения глаз, такие как скачки и быстрый нистагм, программируются мостом, тогда как вертикальные и скручивающие движения программируются в среднем мозге. Мозжечок обеспечивает необходимую точную настройку (с. 334). Нейроны в участке ядра Эдингера–Вестфала отвечают за разобщенные движения.

При ближнем зрении **зрение в глубину и трехмерное зрение** в основном достигаются путем координированных усилий обоих глаз и, следовательно, ограничены **бинокулярным полем зрения (А)**. Если оба глаза сфокусированы на точке А (**Б**), изображение точки фиксации проецируется на обе ямки (A_L, A_R), т. е. на *соответствующие участки сетчатки*. То же самое применимо к точкам В и С (**Б**), поскольку они обе лежат на окружности, пересекающей точку фиксации А и узловую точку N (с. 359**Б**) обоих глаз (**гороптер Виса–Мюллера**). Если представить воображаемый средний глаз, в котором два участка сетчатки соответствовали бы центральной точке $A_C \triangleq A_L + A_R$ (**В**). Пусть за пределами гороптера имеется некоторая точка D (**В**, слева), тогда средний глаз видел бы вместо точки D двойное изображение (D', D''), где D' — это восприятие левого глаза (D_L). Если D и A расположены не очень далеко друг от друга, центральная обработка этого двойного изображения создает впечатление, что точка D' расположена за D, т. е. происходит *восприятие глубины*. Аналогичный эффект наблюдается в том случае, если точка E (**В**, справа) ближе, чем A; в этом случае изображение E' будет появляться в правом глазу (E_R) и точка E будет восприниматься как более близкая.

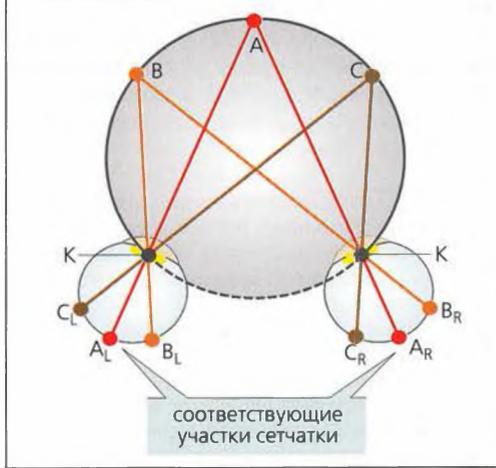
Восприятие глубины на расстоянии. При рассмотрении объектов с большого расстояния или только одним глазом, перекрывание контура, нечеткость, тень, разница в размерах и т. д. являются знаками восприятия глубины (**Г**). Ближний объект двигается через поле зрения быстрее, чем дальний (например, буквы по сравнению со стеной на рис. **Г**). Точно так же кажется, что Луна движется вместе с машиной, а вот горы могут постепенно исчезать из поля зрения.

Косоглазие, дисбинокулярная амблиопия, циклопия, скотома (аномалии сетчатки и зрительного тракта)

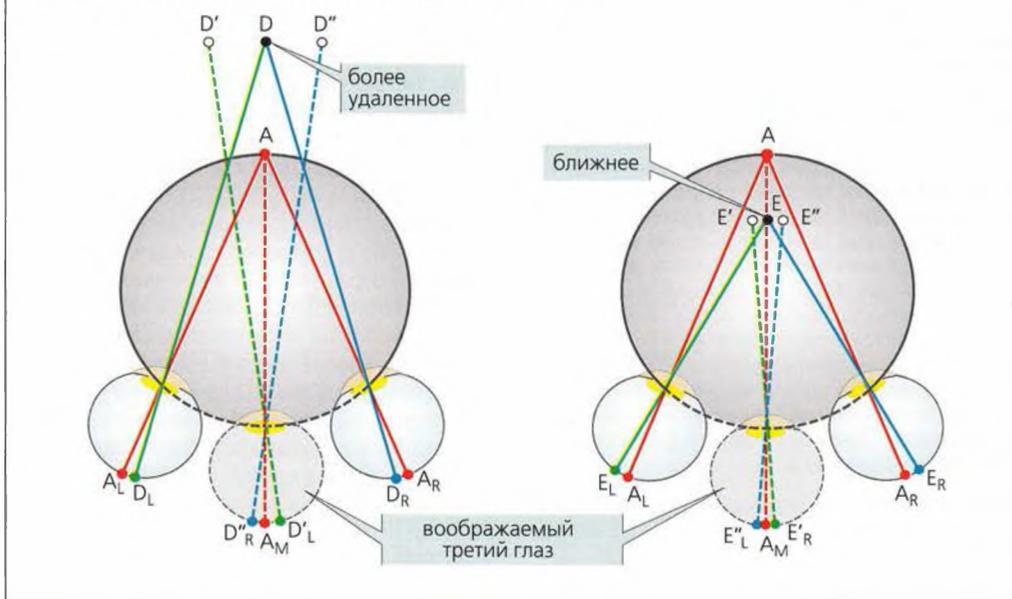
А. Бинокулярное поле зрения



Б. Гороптер



В. Трехмерное зрение (бинокулярное зрение)



Г. Знаки восприятия глубины



Физические основы распространения звука. Звуковые стимулы и их восприятие

Адекватным стимулом для органа слуха являются **звуковые волны**. Они исходят из таких источников звука, как, например, гонг (**A1**), и проводятся в газах, жидкостях и твердых веществах. Воздух – главный переносчик звука.

Изменение звукового давления в воздухе (подъем и падение) происходит ритмически. Волны звукового давления (*звуковые волны*) перемещаются со **скоростью звука c** , характерной для различных сред, например в воздухе с температурой 0 °С скорость звука 332 м/с. Графическая запись звуковых волн (**A1**) представляет собой волнообразную кривую. **Длина волны λ** – это расстояние между вершиной одной волны и вершиной второй (следующей), а максимальное отклонение давления от нулевой линии – это **амплитуда a (A1)**. Увеличение (уменьшение) длины волны снижает (повышает) тон звука, тогда как возрастание (спад волны) амплитуды дает более громкий (более тихий) звук (**A1**). **Высота звука** определяется **частотой (f)**, т. е. числом колебаний звукового давления в единицу времени. Частота определяется в **герцах** ($\Gamma\text{ц} = \text{с}^{-1}$). Частота, длина волны и скорость звука связаны формулой:

$$f (\Gamma\text{ц}) \cdot \lambda (\text{м}) = c (\text{м} \cdot \text{с}^{-1}). \quad [12.1]$$

Тон (*чистый тон*) представлен на графике (амплитуда–время) простой синусоидальной волной. Музыкальные звуки из большинства источников (музыкальные инструменты, голоса певцов) можно представить как смесь (комплекс) многих тонов с различной амплитудой и частотой; такие звуки – результат вибраций (изменений), часто происходящих периодически, а для нас – это приятный **звук (A2)**. Основной (нижний) тон в этом звуковом комплексе определяет **высоту звука**, а самый высокий – **тембр (обертон)**. Гармония a^1 (440 Гц), спетая тенором или воспроизведенная на арфе, имеет звук, отличный от звука органа или пианино. Наложение двух очень близких тонов создает явный звуковой эффект, характеризующийся **тоном биений** гораздо более низкой частоты (**A3**, синий/красный цвет).

Порог слышимости. Здоровый человек молодого возраста слышит звуки, различающиеся по частоте от 16 до 20 000 Гц. Верхний предел слышимости с возрастом может уменьшаться до 5000 Гц (*пресбиакузис*). При 1000 Гц **абсолютный дифференциальный слуховой порог** или минимальное давление звуковой волны, воспринимаемое как звук, составляет $3 \cdot 10^{-5}$ Па. Звуковой порог зависит от частоты (**Б**, зеленый цвет). Для чистого тона порог слышимости значительно возрастает, если сопровождается другими звуками. Этот феномен, называемый *маскировкой*, является причиной того, что трудно вести беседу на фоне громкого звука чистого тона. Ухо перегружается при звуковом давлении выше 60 Па, что в $2 \cdot 10^6$ раз выше уровня звукового давления (УЗД) границы слышимости при 1000 Гц. Звуки выше этого уровня вызывают боль (**Б**, красная кривая).

Звуковые травмы (использование наушников, «отдых» на дискотеках, влияние строительного шума, взрывов), потеря слуха в пожилом возрасте

Из практических соображений для измерения **уровня звукового давления (УЗД)** используется логарифмическая шкала в децибелах (дБ). По договоренности за референтное значение выбрано $p_0 = 1 \cdot 10^{-5}$ Па; уровень звукового давления можно рассчитать по формуле:

$$\text{УЗД (дБ)} = 20 \cdot \lg (p_x/p_0), \quad [12.2],$$

где p_x – реальное звуковое давление. Таким образом, десятикратное увеличение звукового давления означает, что УЗД возрастает на 20 дБ.

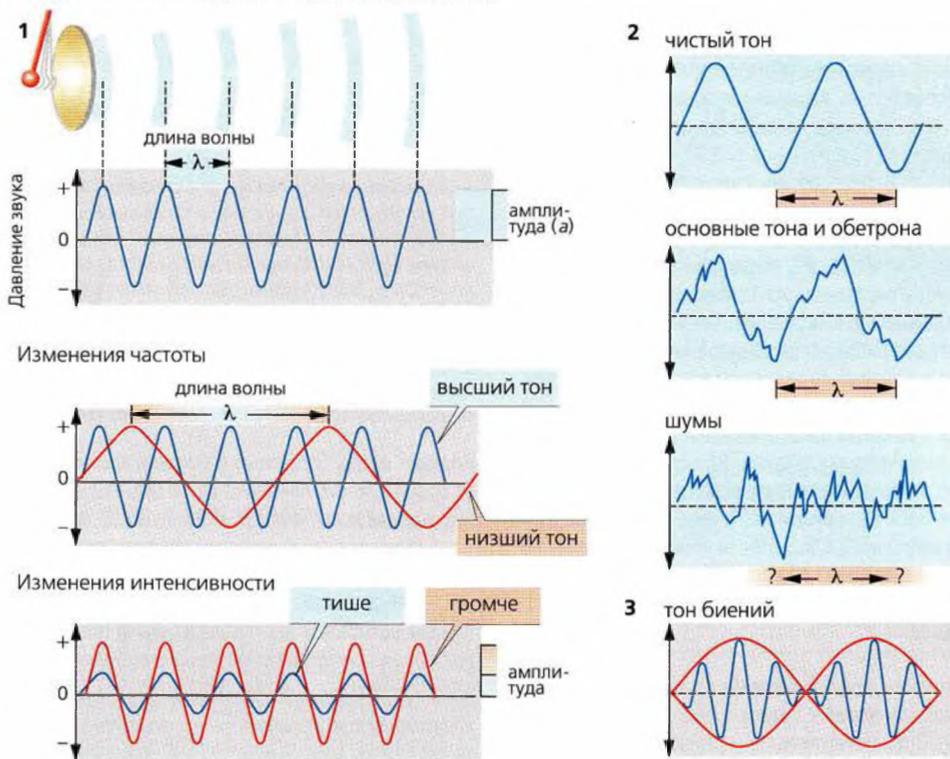
Сила звука (I) – это количество энергии, проходящее через единицу площади за единицу времени ($\text{Вт} \cdot \text{м}^2$). Сила звука пропорциональна квадрату звукового давления. Следовательно, УЗД в дБ нельзя определить из простой линейной зависимости. Если, например, при громком разговоре двух людей каждый из них создает шум в 70 дБ ($p_x = 6,3 \cdot 10^{-2}$ Па), то вместе они не создают шума в 140 дБ, а только около 73 дБ, поскольку при удвоении силы звука p_x увеличивается в $\sqrt{2}$ раза. Таким образом, в формулу [12.2] надо подставить $p_x = \sqrt{2} \cdot 6,3 \cdot 10^{-2}$ Па.

Звуковые волны различных частот, но одинакового звукового давления *субъективно* не воспринимаются как *одинаковые по громкости*. Если звуковое давление тона в 63 Гц в 30 раз выше (+29 дБ), то звук в 63 Гц воспринимается как одинаковый по громкости с контрольным тоном в 20 дБ/1000 Гц. В этом случае уровень звукового давления контрольного тона (20 дБ/1000 Гц) определяет громкость тона в 63 Гц в **фонах** (20 фон); шкала в фонах численно совпадает со шкалой УЗД в децибелах при частоте звука в 1000 Гц (**Б**). Можно построить эквивалентные шкалы громкости в изофонах путем нанесения на график субъективно определяемой громкости для частот всего диапазона слышимости (**Б**, синий цвет). Абсолютный порог слышимости оценивается в один изофон (4 фона; **Б**, зеленая кривая). Человеческое ухо наиболее чувствительно в диапазоне 2000–5000 Гц (**Б**).

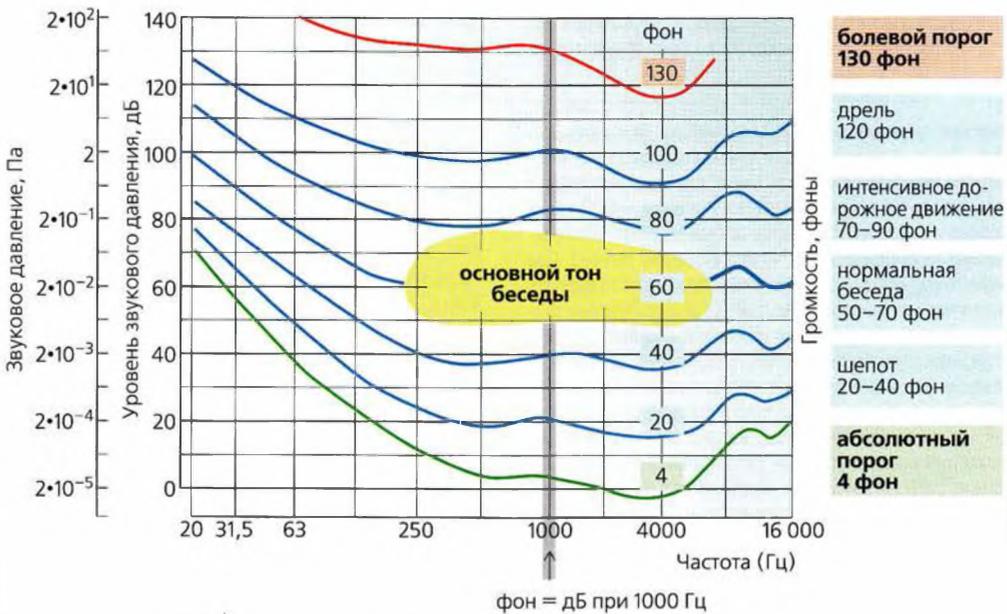
Замечание. Для того чтобы описать, насколько громким воспринимается тон постоянной частоты, используется другая единица измерения – *сон*; 1 сон = 40 фон при 1000 Гц. 2 сона эквивалентны в 2 раза большей контрольной громкости, а 0,5 сона – половине контрольной громкости.

Область слухового восприятия на диаграмме **Б** ограничена самой высокой и самой низкой частотой звука с одной стороны, и изофонами порога слышимости и болевым порогом – с другой. Зеленый участок на диаграмме **Б** представляет собой диапазон частот и интенсивностей, необходимых для понимания обычной речи (**Б**).

А. Длина волны, амплитуда и типы волн



Б. Давление звука, уровень звукового давления (УЗД) и громкость звука



Проведение звука, звуковые рецепторы

Звуковые волны поступают в орган слуха через *наружное ухо* и *наружный слуховой проход*, в конце которого попадают на *барабанную перепонку*. Звуковые волны проходят через воздушную среду (**воздушное проведение**) и заставляют вибрировать барабанную перепонку. В проведении этих вибраций участвуют *слуховые косточки* (молоточек, наковальня и стремечко) *среднего уха*; основание стремечка входит в *овальное окно* (**A1, 2**), закрытое мембраной; здесь начинается *внутреннее ухо* (лабиринт).

В *среднем ухе* *молоточек, наковальня и стремечко* передают вибрации барабанной перепонки к овному окну. Их работа заключается в проведении звука из среды с низким сопротивлением (воздух) в среду с высоким сопротивлением (жидкость) с наименьшими потерями энергии. Благодаря изменениям свойств среды при проведении звуковых волн с частотой $f < 2400$ Гц происходит 22-кратное усиление звукового давления (от барабанной перепонки к овальному окну увеличение стимула в 17:1 раза, а механизм рычага слуховых косточек приумножает этот эффект в 1,3 раза).

Разрушение слуховых косточек (т. е. нарушение проведения) приводит к потере слуха в пределах примерно 20 дБ (*кондуктивная глухота*).

Мышцы среднего уха. В среднем ухе имеются две маленькие мышцы — *tensor tympani* (крепление к рукоятке молоточка) и *stapedium* (к стремечку), которые могут немного ослабить низкочастотные звуки, т. е. защитить ухо от звуков избыточной громкости, а также осуществлять другие функции.

Костная проводимость. Звуки заставляют череп вибрировать, и эти костные вибрации проводятся прямо в *улитку*. Костная проводимость не так важна для физиологических функций, но широко используется в диагностике. В **тесте Вебера** вибрирующий камертон (a^1) помещается непосредственно на среднюю линию черепа (середину головы). При нормальном слухе человек способен правильно определить местонахождение камертона, так как звуковые волны распространяются симметрично по черепу. Пациенты с *односторонней кондуктивной глухотой* воспринимают звук приходящим с поврежденной стороны (латерализация) по причине недостаточной маскировки внешних звуков в этом ухе (костная проводимость). Человек же с *тугоухостью* (глухотой) с другой стороны воспринимает звук приходящим из здорового уха из-за ослабления звуковой проводимости в поврежденном внутреннем ухе. В **тесте Ринне** камертон держат на сосцевидном отростке за ухом пациента (костная проводимость). Если звук больше не слышен, зубец камертона помещают к наружному уху (воздушная проводимость). Люди с нормальным слухом или сенсонев-

ральной тугоухостью слышат камертон в этой позиции (тест Ринне положительный), тогда как страдающие кондуктивной глухотой — не слышат (тест Ринне отрицательный).

Внутреннее ухо образовано вестибулярным органом (*органом равновесия*) (с. 354) и слуховым органом **улитки** — трубчатая кость (длиной 3–4 см) в каменистой части височной кости. Внутри улитки находится заполненный эндолимфой канал, называемый *средней лестницей*, которая в основании улитки соединяется с заполненной эндолимфой частью органа равновесия, а также еще два канала — *барабанная* и *вестибулярная лестницы*; эти два канала заполнены перилимфой и соединены между собой через *геликотрему*. Вестибулярная лестница начинается от овального окна, а барабанная лестница заканчивается на мембране круглого окна (**A2**). Состав перилимфы аналогичен составу плазмы (с. 99В), а состав эндолимфы аналогичен составу цитозоля (см. далее). Перилимфа циркулирует в кортиевом туннеле и нозлевым пространстве (**A4**).

Кортиев орган. Вторичные сенсорные клетки слухового органа состоят примерно из 10 000–12 000 внешних **волосковых клеток (ВК)** и 3500 внутренних волосковых клеток, которые расположены на базилярной мембране (**A4**). Их строение похоже на строение волосковых клеток вестибулярного органа (с. 354). Каждая волосковая клетка имеет около 80 стереоцилий, однако киноцилия отсутствует или рудиментарна.

Существуют три слоя тонких цилиндрических **внешних волосковых клеток**. Верхушки их стереоцилий неподвижно закреплены в текториальной мембране и окружены эндолимфой, а сами волосковые клетки плавают в перилимфе нозлевого пространства (**A4**). Внешние волосковые клетки в основном иннервируются эфферентными холинэргическими нейронами из спирального ганглия (N_M -холинорецепторы; с. 88). **Внутренние волосковые клетки** имеют грушевидную форму и полностью окружены опорными клетками. Их реснички свободно расположены в эндолимфе. Внутренние волосковые клетки организованы в один слой и соединены через синапс с более чем 90% афферентных волокон спирального ганглия.

Потенциалы внутреннего уха (с. 381В). На стороне ресничек волосковые клетки граничат с пространством, заполненным эндолимфой, которое имеет разность потенциалов (*внутриулиточный потенциал*) примерно от +80 до +110 мВ относительно перилимфы (с. 381В). Эта разность потенциалов поддерживается механизмом активного транспорта в *сосудистой полоске*. Поскольку клеточный потенциал внешних (внутренних) волосковых клеток составляет –70 мВ (–40 мВ), разность потенциалов на клеточной мембране, занятой ресничками, составляет примерно 150–180 мВ (120–150 мВ) (сторона мембраны внутри клетки отрицательна). В эндолимфе и волосковых клетках концентрация $K^+ \approx 140$ ммоль/л, поэтому преобладающее значение K^+ -потенциала близко к 0 мВ (с. 38).

Пороговая аудиометрия, повреждение барабанной перепонки (например, при дайвинге), воспаление среднего уха

А. Рецепция и проведение звукового стимула

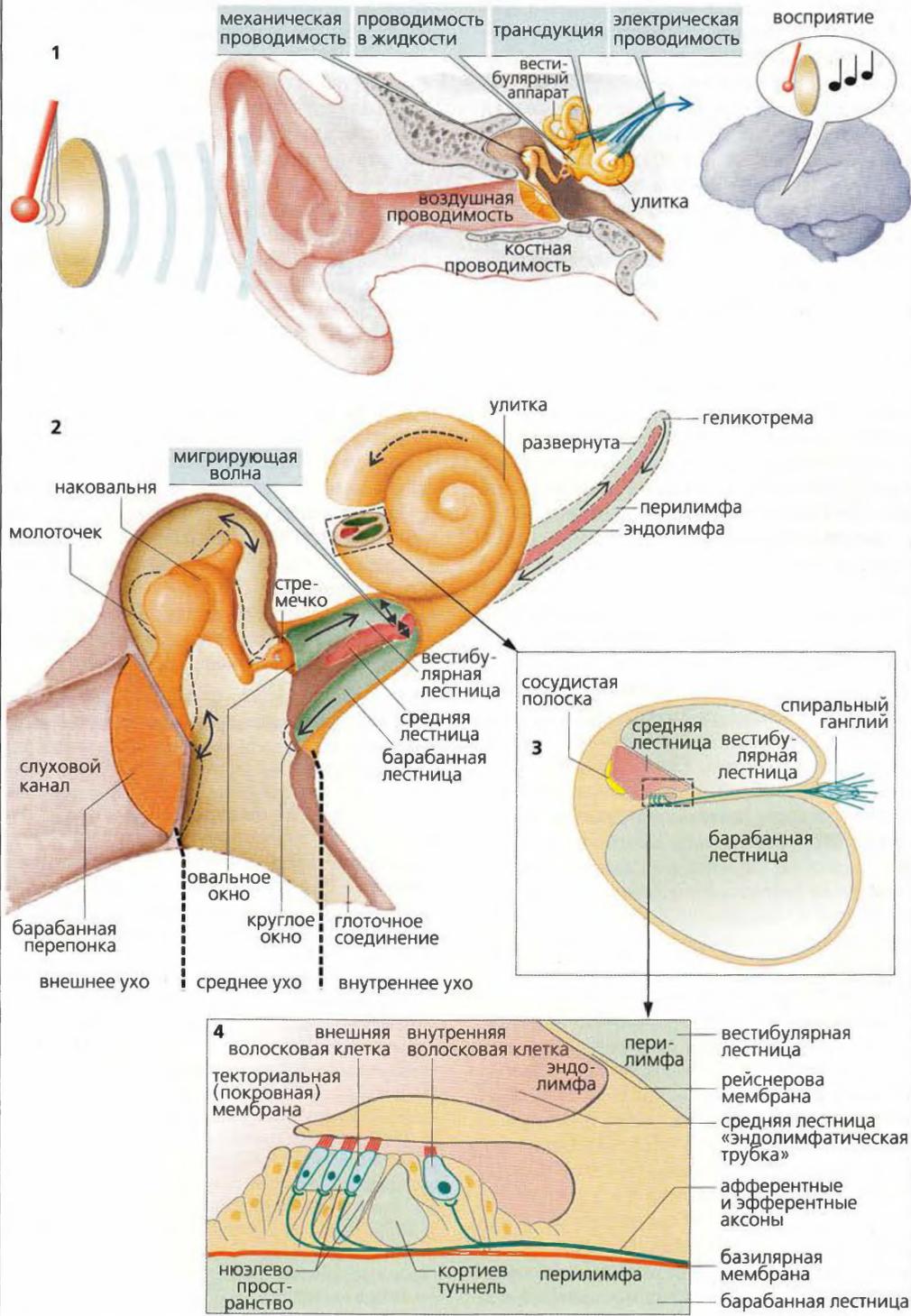


Рисунок 12.30. Проведение звука, звуковые рецепторы I

Проведение звука во внутреннем ухе. Колебания от стремечка передаются мембране овального окна, заставляя ее вибрировать. Эти вибрации по перилимфе поступают на мембрану круглого окна (**A2**). Стенки заполненного эндолимфой канала улитки, т. е. рейснерова мембрана и базилярная мембрана (**G1**), создают волну против давления (**бегущую волну, Б и В**). Таким образом, импульс может достигнуть круглого окна «коротким путем», без пересечения геликоотремы. Поскольку канал улитки деформирован волнами, рейснерова мембрана и базилярная мембрана поочередно вибрируют, передавая стимул на вестибулярную лестницу преддверия и барабанную лестницу (**G1, 2**). Скорость и длина бегущей волны, начинающейся от овального окна, постепенно снижаются (**Б**), тогда как ее амплитуда увеличивается до максимума и затем быстро снижается (**Б**, огибающая кривая). (Скорость волны не эквивалентна скорости звука, она гораздо медленнее.) Локализация участка максимального отклонения стенок канала улитки связана с длиной волны звукового стимула. Чем выше частота звука, тем ближе данный участок к стремечку (**В**).

Внешние волосковые клетки. Вибрации канала улитки вызывают сдвиг (примерно на 0,3 нм) текториальной мембраны относительно базилярной, что приводит к изгибу ресничек внешних волосковых клеток (**G1**). Это также генерирует усилие сдвига между рядами ресничек каждой внешней волосковой клетки. Такое сгибание в одну сторону активирует «верхушечные связи» (с. 355**A3**), открывая механосенсорные катионные каналы (MET-каналы) в мембранах стереоцилий; ионы K^+ входят в клетку по потенциалу 150–180 мВ и деполяризуют наружную мембрану волоска (**механоэлектрическая трансдукция, MET**). Это вызывает синхронное со стимулом сокращение наружных волосковых клеток. Реполяризация достигается открытием зависимых от растяжения K^+ -каналов (KCNQ4) на поверхности волосковых клеток, обращенной к перилимфе. Выходящий K^+ подхватывается K^+-Cl^- -котранспортером (KCC4) в опорных клетках и рециркулирует через плотные контакты в сосудистую полоску. Последующий изгиб стереоцилий в противоположном направлении вызывает гиперполяризацию (закрывание MET-каналов) и растяжение наружных волосковых клеток. Спонтанно активные наружные волосковые клетки (более 20 кГц, т. е. $2 \cdot 10^4 \text{ с}^{-1}$) передают звуковой стимул с помощью моторного белка *престина*. Cl^- и HCO_3^- запасаются в престине в зависимости от растяжения и тем самым они работают как сенсоры растяжения. Они изменяют плотность укладки молекул престина, что влияет на растяжение наружных волосковых клеток. В точке максимальной чувствительности к частоте звука активность наружных

волосковых клеток вызывает появление волн в эндолимфе субтекториального пространства, что, в свою очередь, изгибает стереоцилии внутренних волосковых клеток (**G3**). При их деполяризации, запускаемой открытием MET-каналов, возникает сенсорный потенциал на внутренних волосковых клетках, где, в свою очередь, открываются базолатеральные Ca^{2+} -каналы, вызывая увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Это приводит к выбросу медиатора (глутамат) связан с AMPA-рецепторами, с. 61**Ж**) и последующему проведению импульса в ЦНС (**G2, 3**).

Активность внешних волосковых клеток усиливает сигнал в улитке (примерно 100-кратное усиление, что составляет 40 дБ) еще до того как звуковые волны достигнут звукового сенсора, например внутренних волосковых клеток. Это объясняет очень низкий порог восприятия (слышимости) в узком малом пространстве (0,5 мм) при очень маленьком диапазоне частот. Зависимая от потенциала активность генерирует волны эндолимфы в субтекториальном пространстве, которые создает усилие сдвига ресничек внутренних волосковых клеток в участке максимальной чувствительности к частоте звуковых волн (**G4**), что приводит к открыванию каналов и деполяризации клеток (**сенсорный потенциал**). Это ведет к высвобождению медиатора (глутамата, связанного с AMPA-рецепторами; с. 63**Е**) внутренними волосковыми клетками и последующему проведению импульса в ЦНС.

Вибрация внутреннего уха компенсирует потери звука при эмиссии наружу. **Спровоцированную отоакустическую эмиссию** можно измерить, если поместить микрофон против барабанной перепонки, например, для тестирования функции внутреннего уха у младенцев и других людей, неспособных сообщить о своих слуховых ощущениях.

Тестирование слуха производится с использованием аудиометра. Пациенту предлагают прослушать звуки разных частот и при разных путях проведения (воздух, кость). Сначала устанавливают давление звука ниже порогового, затем оно поднимается скачкообразно до тех пор, пока пациент не будет способен услышать данный звук (**пороговая аудиограмма**). Если пациент неспособен слышать звуки на уровне нормы, то он имеет потерю слуха, которую указывают в децибелах (дБ). При аудиометрии все частоты при нормальном пороге слуха устанавливаются в значении 0 дБ (в отличие от диаграммы на с. 375**Б**, зеленый цвет). Потери слуха могут быть вызваны пресбиакузисом (с. 374), инфекцией среднего уха (нарушением воздушной проводимости) и повреждением внутреннего уха (нарушение воздушной и костной проводимости, например, из-за длительного воздействия избыточного звукового давления > 90 дБ: музыка на дискотеке, дрель и т. д., приема ототоксических препаратов (блокада сосудистой полоски петлевыми диуретиками) или из-за дефектов генов рецепторов KCNQ4 или KCC4).

Акустическая травма, идиопатическая потеря слуха, инфекции, токсины, наркотики, ишемия, тиннитус (звон в ушах)

Центральная обработка акустической информации

Для проведения сигнала в слуховых путях звуковые волны должны быть закодированы определенным образом: по частоте, силе и направлению звуковых волн, а также для расстояния от источника звукового сигнала до слушающего.

Отображение частоты. Тональности различных частот «отражаются» вдоль улитки (с. 379В), проводятся по отдельным волокнам слуховых путей и идентифицируются в ЦНС. Если считать, что звук в 1000 Гц можно отличить от 1003 Гц (что похоже на реальные условия), то тогда разность частот в 3 Гц соответствует *относительному дифференциальному порогу частоты* 0,003 (с. 364). Эта тонкая способность различать звуки по частоте существует главным образом благодаря «отражению» частоты в улитке, усилению при помощи внешних волосковых клеток (с. 378) и нейронному контрастированию вдоль слуховых путей (с. 321Г). Столь **точная настройка** обеспечивает для определенной частоты особенно низкий порог в ее участке «отражения». Близлежащие волокна не задействуются до тех пор, пока не встречаются с более высоким давлением звука.

Сила звука. Высокая сила звука приводит к более высокой частоте потенциала действия в афферентных нервных волокнах и участию соседних нервных волокон (А). *Относительный дифференциальный порог интенсивности* составляет 0,1 (с. 364), что очень грубо в сравнении с частотным дифференциальным порогом. Следовательно, разница в громкости звука не воспринимается человеческим ухом до тех пор, пока сила звука не изменяется более чем в 1,1 раза, т. е. до тех пор, пока звуковое давление не изменится более чем в $\sqrt{1,1} = 1,05$ раза.

Направление звука. *Бинауральное слушание* необходимо для идентификации направления звуковых волн и основано на следующих двух эффектах: (1) Звуковые волны, ударяющие в ухо под углом, достигают удаленного уха позже — *время запаздывания*. Изменение направления звука, которое человеку трудно заметить, составляет 3 градуса (*порог определения направления*). Этот угол вызывает запаздывание прихода звуковых волн в удаленное ухо примерно на $3 \cdot 10^{-5}$ с (Б, слева). (2) Звук, достигающий удаленного уха, также воспринимается как *более тихий*, при этом человек может различить такую небольшую разницу, как 1 дБ. Низкое давление звука приводит к откладыванию развития потенциала действия, т. е. к увеличению *латентности* (Б, справа). Таким образом, импульсы от удаленного уха поступают в ЦНС позже (через вспомогательное ядро, Г5). Эффекты (1) и (2) суммируются (Б). Внешнее ухо помогает определить,

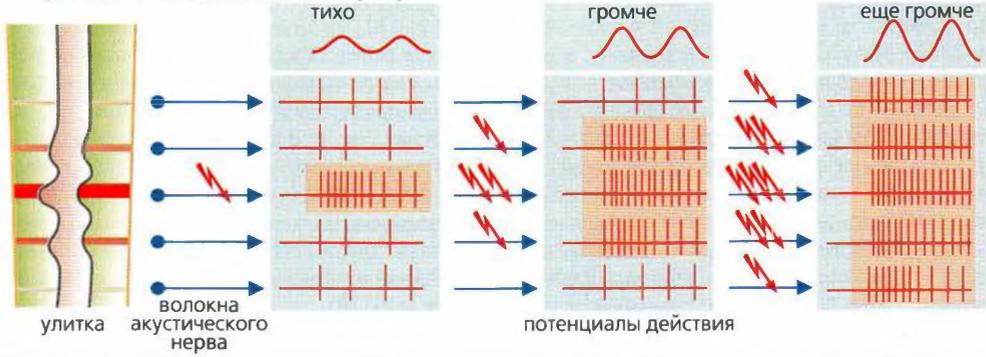
приходит ли звук спереди или сзади, сверху или снизу. Бинауральное слушание также помогает различать голоса на фоне значительного фонового шума, например на вечеринке. Возможность видеть рот говорящего также облегчает понимание.

Расстояние до источника звука может быть определено благодаря тому, что во время проведения звуковых волн высокочастотные звуки ослабляются сильнее, чем низкочастотные. Чем длиннее путь звуковой волны, тем ниже доля высоких частот в звуке, достигающем слушателя. Это помогает определить, например, близко или далеко гроза.

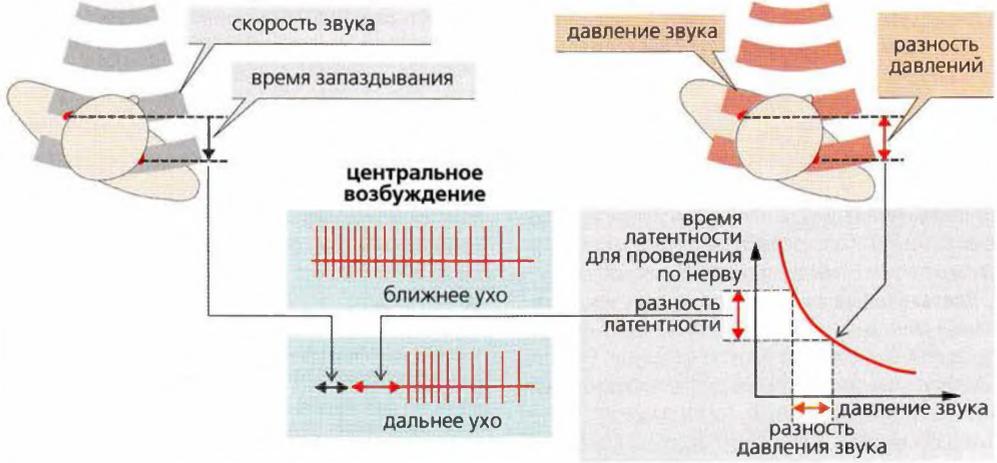
Слуховые пути (Г). Слуховые нервные волокна с телом, расположенным в *спиральном ганглии улитки*, проецируются от улитки (Г1) на переднелатеральный (Г2), задневентральный и дорзальный ганглии улитки (Г3). Афферентные волокна этих трех ганглиев имеют *пространственную организацию структур, обеспечивающую проведение тонов определенной частоты*, т. е. они организованы в соответствии с частотой звуков на разных уровнях сложности. В этих участках *латеральное ингибирование* (с. 321Г) увеличивает *контрастирование*, т. е. подавляет звуки. Бинауральное сравнение интенсивности и времени прохождения звуковых волн (направление звука) происходит на следующем, более высоком участке слуховых путей, например в *верхней оливе (Г4)* и *добавочном ганглии (Г5)*. Следующие пункты — это *ядро латеральной петли (Г6)* и, после того как большинство волокон образует перекрест на противоположную сторону, — *нижнее тело четверохолмия (Г7)*. Они образуют синапсы с многочисленными афферентами и служат зонами рефлекса (например, мышцы среднего уха, с. 378). Здесь сенсорная информация от ганглиев улитки объединяется с пространственной информацией от верхней оливы. При помощи соединений с нижними телами четверохолмия (Г8) они обеспечивают координацию слухового и зрительного пространств. Через таламус (среднее коленчатое тело, СКТ, Г9) афференты достигают *первичной слуховой зоны коры (Г10)* и окружающих ее вторичных слуховых участков (с. 319Д, участки 41 и 22). Их функциями являются анализ сложных звуков, кратковременная память для сравнения их между собой, а также подслушивание.

Кровоизлияние в мозг, травмы и опухоли мозга (например, опухоль мостомозжечкового угла), слухопротезирование

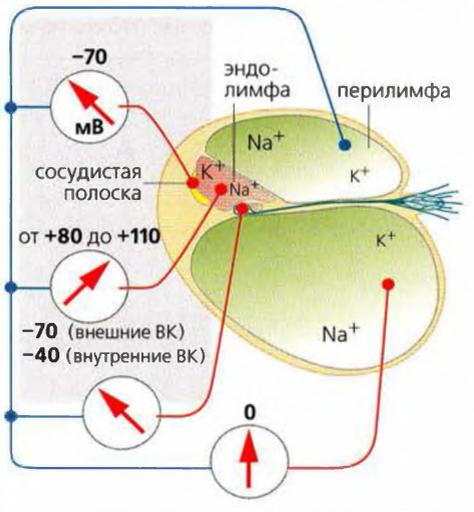
А. Громкость, проводимая акустическим нервом
(как постоянная частота звука)



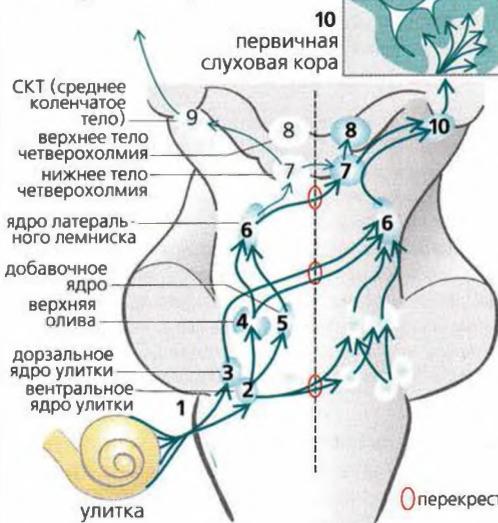
Б. Бинауральное слушание: время запаздывания и разность латентности



В. Эндокохлеарный потенциал и распределение электролитов
см. текст с. 376



Г. Афферентные слуховые пути



Голос и речь

Человек использует голос для коммуникации, и это основано на его способности слышать звуки (с. 375Б). Подобно духовому инструменту, в теле человека есть пространства, заполненные воздухом (трахеи, бронхи и т. д.). Воздух попадает через воздушное пространство в воздушную прослойку между голосовыми связками (голосовая щель), что приводит голосовые связки в состояние вибрации. Воздушная прослойка представлена горлом и носоглоточной полостью (А). Звуковой диапазон человеческого голоса столь обширен благодаря наличию большого количества мышц, модулирующих интенсивность воздушного потока (*громкость*), растяжение голосовых связок, форму/ширину голосовых связок (*основной тон*) и размер/форму воздушной прослойки (*тембр, обертоны*).

Хрящи и мышцы **гортани** регулируют голосовые связки и голосовую щель. Поток воздуха открывает и закрывает голосовую щель и вызывает поперечное движение голосовых связок (Б). Когда производится насыщенный звук, разрыв голосовой щели остается закрытым дольше, чем открытым (5:1 при 100 Гц). Это отношение уменьшается до 1,4:1 при высоких тонах (400 Гц). Голосовая щель остается открытой при шепоте или пении фальцетом (В, синий).

Двигательные сигналы происходят из двигательной сенсорной коры (с. 333В, Б, язык/горло) и проводятся блуждающим нервом к гортани. Сенсорные импульсы, ответственные за произношение звуков и за кашлевой рефлекс, также проводятся блуждающим нервом. Сенсорные волокна слизистой оболочки и мышечных веретен гортани (с. 324) постоянно проводят в ЦНС информацию о положении и растяжении голосовых связок. Эти рефлексы, а также близкая связь слуховых путей с бульбарным и корковыми двигательными центрами речи важны для **тонкой настройки голоса**.

Гласные (Г). Хотя основные частоты речевых гласных звуков сходны (100–130 Гц), они могут быть различимы благодаря характеристическим обертонам (*формантам*). Разные обертоны создаются путем модификации формы ротовой полости, т. е. рта и губ (Г).

Согласные подразделяются в соответствии с их участком артикуляции на *губные* (губы и зубы), *зубные* (зубы и язык), *языковые* (язык, передняя часть мягкого неба) и *гортанные* (задняя часть языка и мягкое небо). Согласные также можно классифицировать по манере их артикуляции, например *взрывные согласные*, *фрикативные* (щелевые) и *вибрирующие*.

Частотный диапазон голоса, включая обертоны, лежит между 40 и 2000 Гц. Свистящие и шипящие звуки содержат высокочастотные фракции. Страдающие пресбиакузисом и другими формами сенсо-

невральных расстройств слуха часто не способны различать шипящие. **Градационная шкала** (основной тон, В) *разговорного голоса* составляет примерно одну октаву; *поющего голоса* — примерно две октавы у нетренированных певцов и более трех октав у певцов-профессионалов.

Язык (см. с. 348). Основными компонентами вербальной коммуникации являются: (а) обработка слуховых сигналов (с. 380); (б) центральное речеобразование; (в) выполнение двигательных речевых функций. Центры *осмысления речи* в основном расположены в задней части зоны 22, т. е. **зоне Вернике** (с. 319Д).

Повреждение этих центров приводит к потере способности понимать речь (сенсорная афазия). Пациент будет говорить свободно, но часто непонятно, хотя и не будет этого замечать по причине нарушения способности понимать речь. Пациент также будет неспособен понимать сложные фразы или написанные слова.

Центры *речеобразования* в основном расположены в участках 44 и 45, т. е. в **поле Брока** (с. 319Д). Этот участок контролирует первичные речевые центры двигательной сенсорной коры.

Повреждения этих и других корковых центров (например, угловой извилины) приводят к нарушению речеобразования (*моторная афазия*). Типичный пациент или совершенно не может разговаривать, или может говорить лишь «в телеграфном стиле». Другая форма афазии характеризуется забыванием слов (*амнестическая афазия*). Повреждения исполнительных двигательных центров (кортикобульбарный тракт, мозжечок) вызывают различные *расстройства речи*. Слуховая обратная связь очень важна для речевой функции. Когда человек теряет слух, его речь ощутимо ухудшается. Глухие от рождения дети не способны научиться говорить.

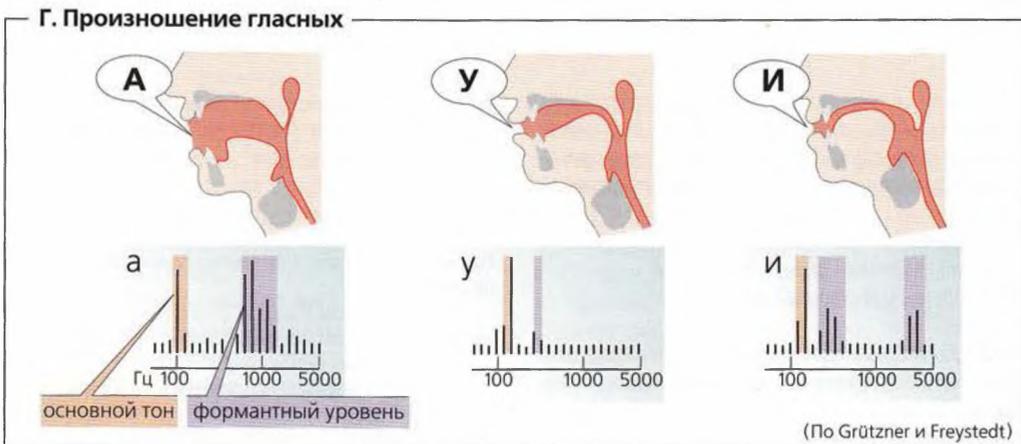
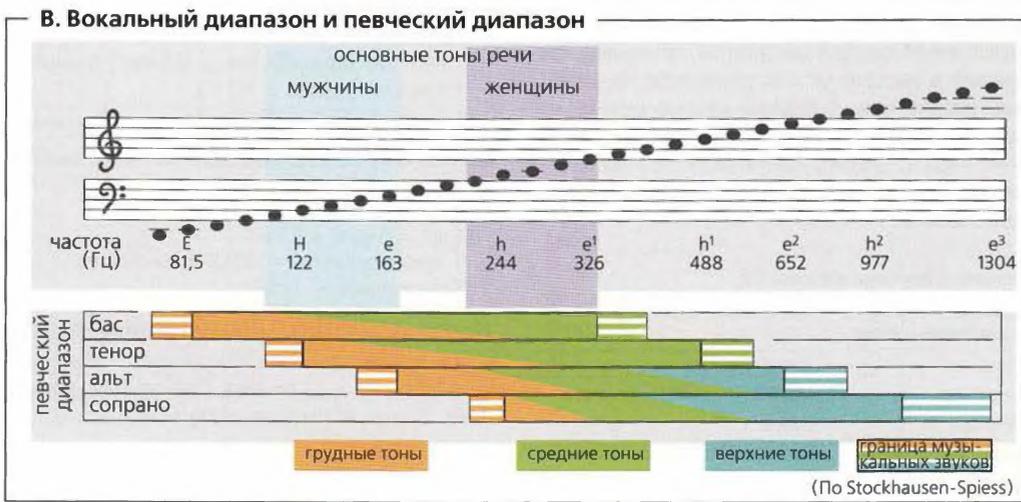
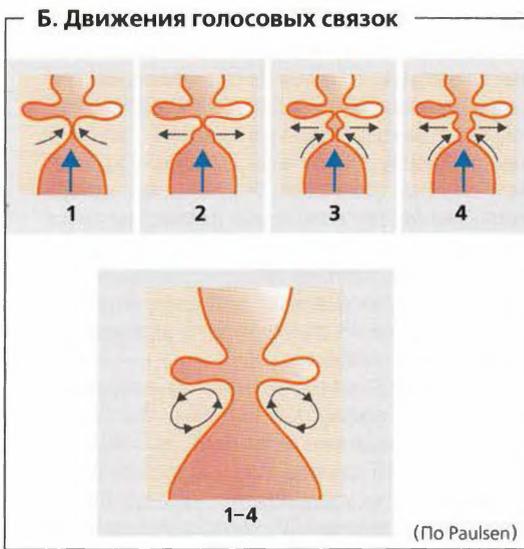
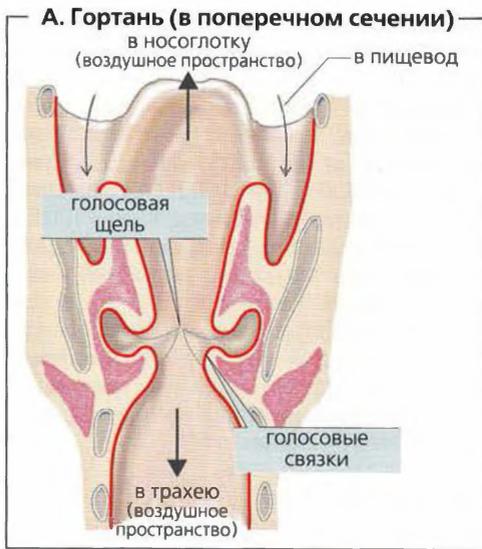


Рисунок 12.33. Голос и речь

Единицы измерения (размерности)

Физиология – наука о процессах, протекающих в живых организмах, и о функциях организмов. Все процессы в природе, в том числе в живой природе, подчиняются фундаментальным законам физики и химии. Поэтому для изучения природных процессов используются физические и химические методы исследования, где измеряемые **параметры** имеют определенные размерности (единицы измерения). Это, например, кровяное давление, уровень слуха, рН крови и других жидкостей организма, сердечный выброс и другие. Рассмотрим здесь **единицы измерения** этих параметров.

Для единообразия расчетов принята *международная система единиц СИ* (Système International d'Unités). Внесистемные (устаревшие, не относящиеся к системе СИ) единицы помечены звездочкой (*). Приводятся также *коэффициенты перевода* устаревших единиц в единицы СИ. Смешанные или менее употребляемые единицы (например, для упругости клеточной стенки, сопротивления потока и т. д.), которые используются в физиологии, объяснены, как правило, в тексте по мере встречаемости. Но некоторые наиболее важные термины, которые часто (но не всегда корректно) применяются в физиологии, объяснены и здесь, например концентрация, активность, осмоляльность, осмотическое давление, онкотическое давление и рН.

Основные единицы системы СИ

Единица измерения	Обозначение	Физический параметр
Метр	м	Длина
Килограмм	кг	Масса
Секунда	с	Время
Моль	моль	Количество вещества
Ампер	А	Электрический ток
Кельвин	К	Температура (абсолютная шкала)
Кандела	кд	Интенсивность освещения

Основные единицы СИ точно определены и автономны (не зависят друг от друга). Все другие единицы получают из основных единиц путем умножения или деления; это – **производные единицы**.

Примеры:

площадь (длина · длину): $м \cdot м = м^2$
 скорость (длина/время): $м/с = м \cdot с^{-1}$.

Если производные единицы слишком сложные, они получают собственные наименования и обозначение. Например, сила = $м \cdot кг \cdot с^{-2} = Н$ (**табл. 1**). Единица силы называется ньютоном.

Кратные единицы

Префиксы используются для обозначения единиц, кратных 10, т. е. получаемых из основной единицы путем умножения и деления на 10, поскольку неудобно записывать число, состоящее из многих цифр. Например, обычно пишут 10 кг (килограмм) и 10 мкг (микрограмм) вместо 10 000 г и 0,00001 г соответственно. Множители, которые обычно идут с шагом в 1000, и соответствующие префиксы приведены в **табл. 2**. Префиксы используют при основных и производных единицах (см. **табл. 1**), например $10^3 Па = 1 кПа$. Для некоторых единиц используют десятичный шаг (например, дека-, гекто-, деци-, санти-; **табл. 2**). Для **времени** используют не десятичную систему измерения, а традиционную. Время измеряется в *секундах (с), минутах (мин), часах (ч) и сутках (сут)*.

Длина, площадь, объем

Единица **длины** в СИ – метр. Используют также другие единицы длины.

Примеры:

1 ангстрем (Å) = $10^{-10} м = 0,1 нм$
 1 микрометр (мкм) = $10^{-6} м$
 1 нанометр (нм) = $10^{-9} м$.

Американские и британские единицы длины (внесистемные):

1 дюйм = 0,0254 м = 25,4 мм
 1 фут = 0,3048 м
 1 ярд = 3 фута = 0,9144 м
 1 (сухопутная) миля = 1609,344 м ≈ 1,61 км
 1 морская миля = 1,853 км.

Квадратный метр (м²) – единица **площади**; выражается в производных (от СИ) единицах. *Кубический метр (м³)* – единица **объема**. При переводе единиц (**табл. 2**) следует учитывать степенные размерности.

Примеры:

1 м = $10^3 мм$
 1 м² = $10^6 мм^2$
 1 м³ = $10^9 мм^3$.

В качестве единицы **объема** для жидкостей и газов часто используют внесистемную единицу *литр (л)**:

1 л = $10^{-3} м^3 = 1 дм^3$
 1 мл = $10^{-6} м^3 = 1 см^3$
 1 мкл = $10^{-9} м^3 = 1 мм^3$.

Перевод американских и британских единиц объема в единицы СИ:

1 унция жидкости (США) = 29,57 мл
 1 унция жидкости (Великобритания) = 28,47 мл
 1 галлон жидкости (США) = 3,785 л
 1 галлон жидкости (Великобритания) = 4,546 л
 1 пинта (США) = 473,12 мл
 1 пинта (Великобритания) = 569,4 мл.

Таблица 1. Производные единицы СИ (основные единицы – м, кг, с, кд, А)

Кулон	Кл	Электрический заряд	$\text{с} \cdot \text{А}$
Фарада	Ф	Электрическая емкость	$\text{Кл} \cdot \text{В}^{-1} = \text{м}^{-2} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^4 \cdot \text{А}^2$
Герц	Гц	Частота	с^{-1}
Джоуль	Дж	Тепло, энергия, работа	$\text{Н} \cdot \text{м} = \text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$
Люмен	лм	Световой поток	$\text{кд} \cdot \text{ср}$
Люкс	лк	Интенсивность света	$\text{лм} \cdot \text{м}^{-2} = \text{кд} \cdot \text{ср} \cdot \text{м}^{-2}$
Ньютон	Н	Сила	$\text{м} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$
Ом	Ом	Электрическое сопротивление	$\text{В} \cdot \text{А}^{-1} = \text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-2}$
Паскаль	Па	Давление	$\text{Н} \cdot \text{м}^{-2} = \text{м}^{-1} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$
Сименс	См	Удельная электропроводность	$\text{Ом}^{-1} = \text{м}^{-2} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^3 \cdot \text{А}^2$
стерадиан	ср	Мера телесного угла ^а	$1(\text{м}^2 \cdot \text{м}^{-2})$
Тесла	Тл	Магнитная индукция	$\text{Вб} \cdot \text{м}^{-2} = \text{кг} \cdot \text{с}^{-2} \cdot \text{А}^{-1}$
Вольт	В	Напряжение	$\text{Вт} \cdot \text{А}^{-1} = \text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-1}$
Ватт	Вт	Электрическая мощность	$\text{Дж} \cdot \text{с}^{-1} = \text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3}$
Вебер	Вб	Магнитный поток	$\text{В} \cdot \text{с} = \text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2} \cdot \text{А}^{-1}$

^а Телесный (пространственный) угол сферы ограничивает пространство от центра сферы радиусом r до поверхности A , площадь которой равна площади квадрата со стороной r . Измеряется в стерадианах (ср). Угол $1 \text{ ср} = 1 \text{ м}^2/\text{м}^2$. 1 ср – это телесный угол при $r = 1 \text{ м}$ и $A = 1 \text{ м}^2$.

Таблица 2. Префиксы единиц измерения

Префикс	Обозначение	Множитель	Префикс	Обозначение	Множитель
Дека	да	10^1	Деци	д	10^{-1}
Гекто	г	10^2	Санتي	с	10^{-2}
Кило	К	10^3	Милли	м	10^{-3}
Мега	М	10^6	Микро	мк	10^{-6}
Гига	Г	10^9	Нано	н	10^{-9}
Тера	Т	10^{12}	Пико	п	10^{-12}
Пентадека	П	10^{15}	Фемто	ф	10^{-15}
Экза	Э	10^{18}	Атто	а	10^{-18}

Примеры: километр ($1 \text{ км} = 1 \cdot 10^3 \text{ м}$), микрограмм ($1 \text{ мкг} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ г}$), гектопаскаль ($1 \text{ ГПа} = 1 \cdot 10^2 \text{ Па}$) и т. д.

Скорость, частота, ускорение

Скорость (линейная скорость) – расстояние, пройденное за единицу времени ($\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$). **Объемная скорость** измеряется как объем потока в единицу времени ($\text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ или $\text{м}^3 \cdot \text{с}^{-1}$).

Частота – характеристика периодически повторяющегося процесса (пульс, дыхание и т. д.); единица измерения – величина, обратная единице времени. В СИ размерность частоты – с^{-1} .

$$1 \text{ с}^{-1} = 1 \text{ Гц (герц)}$$

Частоту также выражают в мин^{-1} :

$$1 \text{ мин}^{-1} = 1/60 \text{ Гц} \approx 0,0167 \text{ Гц}$$

Ускорение – изменение скорости в единицу времени ($\text{м} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} = \text{м} \cdot \text{с}^{-2}$). Эта же размерность используется при оценке развития (роста) биологического объекта. При параметре, показывающем

уменьшение роста, используется та же размерность, но величина будет отрицательной.

Сила и давление

Сила равна произведению массы на ускорение ее движения. **Вес** – это особый случай силы (сила гравитационного взаимодействия); вес равен произведению массы на ускорение свободного падения. Единица массы – килограмм (кг), ускорения – $\text{м} \cdot \text{с}^{-2}$; единица силы – ньютон ($\text{Н} = \text{м} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$). Устаревшие единицы силы конвертируются в ньютоны следующим образом:

$$1 \text{ дин} = 10^{-5} \text{ Н} = 10 \text{ мкН}$$

$$1 \text{ фунт} = 9,8 \cdot 10^{-3} \text{ Н} = 9,8 \text{ мН}$$

Давление равно силе, действующей на единицу площади; в СИ – $\text{Н} \cdot \text{м}^{-2} = \text{паскаль (Па)}$. Для

тканевых жидкостей давление обычно измеряют в мм рт. ст.

Эти и другие единицы преобразуют в единицы СИ следующим образом:

- 1 мм вод. ст. = 9,8 Па
- 1 см вод. ст. ≈ 98 Па
- 1 мм рт. ст. = 133,3 Па = 0,1333 кПа
- 1 торр = 133,3 Па = 0,1333 кПа
- 1 техническая атмосфера (ат) ≈ 98,067 кПа
- 1 физическая атмосфера (атм) = 101,324 кПа
- 1 дин · см⁻² = 0,1 Па
- 1 бар = 100 кПа.

Работа, энергия, теплота, мощность

Работа равна произведению силы на расстояние: $H \cdot m = \text{Дж}$ (джоуль) или произведению давления на объем: $(H \cdot m^{-2}) \cdot m^3 = H \cdot m = \text{Дж}$.

Энергию и **теплоту** также выражают в джоулях.

Другие единицы работы, теплоты и энергии преобразуют в Дж следующим образом:

- 1 эрг = 10^{-7} Дж = 0,1 мкДж (микроджоуль)
- 1 кал (калория) ≈ 4,185 Дж
- 1 ккал (килокалория) ≈ 4185 Дж = 4,185 кДж
- 1 Вт · с (ватт в секунду) = 1 Дж
- 1 кВт · ч (киловатт-час) = $3,6 \cdot 10^6$ Дж = 3,6 МДж (мегаджоуль).

Мощность равна *работе за единицу времени*, выражается в *ваттах* (Вт); $\text{Вт} = \text{Дж} \cdot \text{с}^{-1}$. Выделение тепла также выражается в Вт. Другие единицы мощности преобразуют в Вт следующим образом:

- 1 эрг · с⁻¹ = 10^{-7} Вт = 0,1 мкВт
- 1 кал · ч⁻¹ = $1,163 \cdot 10^{-3}$ Вт = 1,163 мВт
- 1 лошадиная сила (л. с.) = 735,5 Вт = 0,7355 кВт.

Масса

Основная единица **массы** – килограмм (кг). Это необычная основная единица, так как она имеет приставку «кило». 1000 кг = 1 т (тонна, а не мегаграмм!). **Вес** – это произведение массы на ускорение свободного падения g ($g \approx 9,8 \text{ м/с}^2$), но обсуждая вес, часто на самом деле говорят о массе, так как приводят величины в единицах массы (г, кг).

Перевод американских и британских единиц массы в единицы СИ:

- Система звердюпойс:*
- 1 торговая унция (унция) = 28,35 г
- 1 фунт = 453,6 г.
- Аптекарские единицы массы:*
- 1 унция = 31,1 г
- 1 фунт = 373,2 г.

Количество вещества

Молекулярная масса и **атомная масса** часто выражаются в *дальтонах* (Да)*.

$$1 \text{ Да} \sim 1 \text{ г/число Авогадро} = 1 \text{ г}/(6,022 \cdot 10^{23})$$

$$1 \text{ Да} = 1,66 \cdot 10^{-24} \text{ г}$$

$$1000 \text{ Да} = 1 \text{ кДа}.$$

Относительная молекулярная масса M_r (или *неправильно!* – молекулярный вес) – масса одной молекулы вещества в граммах, отнесенная к $1/12$ массы (в граммах) атома ^{12}C . Как относительный параметр M_r – безразмерная величина.

Количество вещества измеряют в *молях*. 1 моль вещества содержит столько же частиц (атомов, молекул, ионов), сколько атомов содержится в 12 г изотопа ^{12}C . Это – число Авогадро N_A . $N_A = 6,022 \cdot 10^{23}$. 1 моль равен массе $6,022 \cdot 10^{23}$ частиц (атомов, молекул, ионов) вещества (в граммах).

Примеры:

относительная молекулярная масса H_2O :

$$M_r(\text{H}_2\text{O}) = 18; 1 \text{ моль } \text{H}_2\text{O} = 18 \text{ г } \text{H}_2\text{O}$$

относительная молекулярная масса Na^+ :

$$M_r(\text{Na}^+) = 23; 1 \text{ моль } \text{Na}^+ = 23 \text{ г } \text{Na}^+$$

относительная молекулярная масса CaCl_2 :

$$M_r(\text{CaCl}_2) = 40 + (2 \cdot 35,5) = 111$$

$$1 \text{ моль } \text{CaCl}_2 = 111 \text{ г } \text{CaCl}_2.$$

1 моль CaCl_2 содержит 2 моль Cl^- и 1 моль Ca^{2+} .

Эквивалентную массу вещества выражают также в молях. 1 моль эквивалентов иона соответствует молекулярной массе этого иона M , деленной на заряд иона. 1 моль эквивалентов иногда обозначают как 1 экв. (*устар.*) Концентрацию раствора можно выразить в эквивалентах. Такой способ выражения концентрации называется *нормальностью* (обозначается н.). 1 н. = 1 экв. /л или 1 моль экв. /л. Для однозарядных ионов:

$$1 \text{ моль экв. } \text{Na}^+ = 1/1 \text{ моль } \text{Na}^+$$

Для двухзарядных ионов эквивалент = $1/2$ моля:

Раствор с концентрацией 1 н. Ca^{2+} содержит $1/2$ моль Ca^{2+} ; 1 моль $\text{Ca}^{2+} = 2$ моль экв. Ca^{2+} .

Единица **осмоль (Осм)** является производной от размерности моль (см. далее).

Единицы электричества

Электрический ток представляет собой поток заряженных частиц, например электронов, проходящих по проводнику, или ионов, проходящих через мембрану или перемещающихся в растворе. Количество электрических зарядов, проходящих в единицу времени, т. е. силу тока, измеряют в *амперах* (А). Электрический ток отсутствует, если между точками пространства не возникает **разности электрических потенциалов** (кратко – потенциал или напряжение). Для создания потенциала применяют аккумуляторные батареи или генераторы. В организме электрические потенциалы возникают благодаря движению ионов (с. 38). Единица электрического потенциала в СИ – *вольт* (В) (см. **табл. 1**).

Сила тока пропорциональна приложенному напряжению; коэффициент пропорциональности – **электрическое сопротивление** среды. Связь этих величин описывается *законом Ома*:

напряжение = сила тока · сопротивление.

Единица электрического сопротивления – *Ом* (см. табл. 1). Проводимость (электропроводность) – параметр, обратный сопротивлению (1/Ом); выражается в *сименсах* (См). 1 См = Ом⁻¹. В физиологии сопротивление биологических (клеточных) мембран измеряют относительно площади поверхности мембраны (Ом · м⁻²). Обратная величина называется **проводимостью мембраны** для определенного иона: Ом⁻¹ · м⁻² = См · м⁻² (с. 38).

Электрическая **работа** или **энергия** выражается в *джоулях* (Дж) или *ваттах в секунду* (Вт · с), а электрическая мощность – в *ваттах* (Вт).

Электрическая емкость системы (или электрического **конденсатора**), например клеточной мембраны, означает отношение *заряда* (в кулонах, Кл) к *потенциалу* (в вольтах, В); выражается в *фарадах* (Ф) (см. табл. 1).

Постоянный ток всегда течет в одном направлении, а направление **переменного тока** непрерывно меняется. **Частота** изменения направления тока в единицу времени выражается в *герцах* (Гц). Обычно частота электрического тока в электросети в США составляет 60 Гц, в Европе – 50 Гц.

Температура

Единица измерения температуры в СИ – **кельвин** (К). Самая низкая температура в кельвинах – это *абсолютный нуль*, 0 К. Шкала **Цельсия**, или **стоградусная шкала**, является производной шкалы Кельвина. Температуру, выраженную в градусах Цельсия (°С), можно перевести в температуру, выраженную по шкале Кельвина:

$$^{\circ}\text{C} = \text{K} - 273,15.$$

В США температуру обычно измеряют по шкале Фаренгейта (°F). Соотношение температур по Цельсию и по Фаренгейту следующее:

$$^{\circ}\text{F} = (9,5 \cdot ^{\circ}\text{C}) + 32;$$

$$^{\circ}\text{C} = (^{\circ}\text{F} - 32) \cdot 5/9.$$

Некоторые температуры в разных шкалах:

	К	°С	°F
Температура замерзания воды	+273	0°	+32°
Комнатная температура	293–298	20–25°	68–77°
Температура тела человека в норме	310	37°	98,6°
Повышенная температура тела больного	311–315	38–42°	100–108°
Температура кипения воды (на уровне моря)	373	100°	212°

Концентрация, относительная концентрация, активность

В физиологии и медицине часто необходимо указывать *концентрацию* вещества. Концентрацию вещества X обычно обозначают [X].

Примеры:

Массовая концентрация — масса вещества (в граммах) в единице объема (например, г/л = кг/м³).

Молярная концентрация — количество вещества (в молях) в единице объема, чаще всего раствора (например, моль/л).

Моляльная концентрация — количество вещества (в молях) в единице массы растворителя (например, моль/кг H₂O).

Массовая концентрация в СИ выражается в г/л (кг/м³, мг/л и т. п.).

$$1 \text{ г}/100 \text{ мл} = 10 \text{ г}/\text{л}$$

$$1 \text{ г}\% = 10 \text{ г}/\text{л}$$

$$1 \text{ }\% \text{ (масса/объем)} = 10 \text{ г}/\text{л}$$

$$1 \text{ г}\%_{\text{о}} = 1 \text{ г}/\text{л}$$

$$1 \text{ мг}\% = 10 \text{ мг}/\text{л}$$

$$1 \text{ мг}/100 \text{ мл} = 10 \text{ мг}/\text{л}$$

$$1 \text{ мкг}\% = 10 \text{ мкг}/\text{л}$$

$$1 \text{ }\mu\text{г}\% = 10 \text{ мкг}/\text{л}.$$

Молярная концентрация называется **молярностью** (часто обозначается М) и измеряется в единицах моль/л (или моль/м³, ммоль/л и т. п.). Способы перевода единиц:

$$1 \text{ М (одномолярный раствор)} = 1 \text{ моль}/\text{л}$$

1 н. (однонормальный раствор) = (1/валентность) моль/л

$$1 \text{ мМ (одномиллимолярный раствор)} = 1 \text{ ммоль}/\text{л}$$

$$1 \text{ экв.}/\text{л} = (1/\text{валентность}) \text{ моль}/\text{л}.$$

Для сильноразбавленных растворов молярная и моляльная концентрации почти совпадают, особенно для условий 4 °С, когда 1 л H₂O = 1 кг H₂O. Биологические жидкости не относятся к сильноразбавленным растворам. Объем растворенных частиц часто составляет значительную долю от общего объема раствора. Например, в 1 л плазмы крови белки и соли по объему занимают 70 мл, а на воду остается только 0,93 л. В данном случае молярность и моляльность численно различаются примерно на 7%. Более чем на 30% численно различаются молярность и моляльность внутриклеточной жидкости. В химическом анализе чаще используют молярные концентрации, особенно при титровании растворов (объемный, или волюметрический, анализ); при изучении биохимических и биофизических процессов важную роль приобретает моляльность.

Активность a вещества – термодинамический параметр, зависящий от физико-химических свойств раствора. В физиологии активность ионов измеряют с помощью ион-селективных электродов (например, предназначенных для определения H^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- или Ca^{2+}). Активность и моляльность почти совпадают при очень малой **ионной силе** μ раствора, т. е. в растворах, близких по свойствам к идеальному. Ионная сила зависит от заряда и концентрации всех ионов в растворе:

$$\mu = 0,5 (z_1^2 \cdot c_1 + z_2^2 \cdot c_2 + \dots + z_i^2 \cdot c_i), \quad (13.1)$$

где z_i – валентность (заряд) иона, c_i – моляльная концентрация иона, а 1, 2, ..., i – разные ионы в растворе. Для биологических жидкостей характерна высокая ионная сила, растворенные частицы там активно влияют друг на друга. Следовательно, для этих сред активность (a) всегда существенно ниже молярной концентрации (c). Активность связана с молярной концентрацией вещества: $a = f \cdot c$, где f – **коэффициент активности**.

Пример: ионная сила $\mu = 0,1$ (100 ммоль NaCl/кг H_2O), для Na^+ $f = 0,76$. Активность иона Na^+ примерно на 25% меньше, чем моляльность раствора.

В растворах слабых электролитов (которые не могут полностью диссоциировать на ионы) моляльность и активность свободных ионов также зависят от **степени диссоциации электролита**.

Относительная концентрация выражается в **долях** (безразмерная величина).

Массовая доля – отношение массы вещества к общей массе раствора*.

Молярная доля – отношение количества вещества (в молях) к общему числу молей в растворе (растворенное вещество + растворитель).

Объемная доля – отношение объема вещества к общему объему системы. Объемные доли F обычно используются в физиологии дыхания.

Концентрация в долях (г/г, моль/моль, л/л) может быть указана в кратных единицах 1, 10^{-3} , 10^{-6} и т. д. Для долей используют обозначения: %, ‰, ppm (части на миллион) и ppb (части на миллиард).

Перевод единиц:

$$1\% = 0,01$$

$$1\text{‰} = 1 \cdot 10^{-3}$$

$$1 \text{ об.}\% = 0,01 \text{ л/л}$$

$$1 \text{ ppm} = 1 \cdot 10^{-6}$$

$$1 \text{ ppb} = 1 \cdot 10^{-9}$$

Осмоляльность, осмотическое/онкотическое давление

Осмоляльность (Осм/л) – родственный молярности параметр, учитывающий **концентрацию всех осмотически активных частиц** в растворе независимо от того, какие соединения или смеси растворены. Но при

биофизических измерениях с помощью осмометров получают осмотические концентрации – число осмолей на единицу объема **растворителя** (а не общего объема раствора!). Кроме того, объем зависит от температуры, поэтому в физиологии предпочтительнее использовать **осмоляльность** (Осм/кг H_2O).

Для **идеальной системы** (раствора) **осмоляльность** численно равна моляльности вещества. Например, 1 ммоль (180 мг) глюкозы в 1 кг воды (1 л при 4°C): моляльность 1 ммоль/кг H_2O , а «идеальная» осмоляльность 1 мОсм/кг H_2O . Такая идеальная картина не сохраняется, если электролиты диссоциируют. Например, $NaCl \rightleftharpoons Na^+ + Cl^-$. Здесь оба иона осмотически активны. Если в растворе сильный электролит, т. е. вещество диссоциирует на ионы полностью, осмоляльность раствора кратна его моляльности с учетом числа частиц в растворе после растворения (диссоциации). Например, раствор, содержащий 1 ммоль NaCl в 1 кг H_2O , имеет осмоляльность, равную 2 мОсм/кг H_2O .

Слабые электролиты (в отличие от NaCl) в растворе диссоциируют не полностью. Поэтому следует учитывать **степень диссоциации электролита**.

Эти правила применимы только к идеальным, т. е. очень разбавленным, растворам. Свойства обычных жидкостей далеки от идеальных. **Реальные растворы** отличаются от идеальных, и их реальная осмоляльность ниже идеальной. Для реальных растворов осмоляльность рассчитывают путем умножения идеальной осмоляльности на **осмотический коэффициент**. Осмотический коэффициент зависит от концентрации раствора и составляет для NaCl $\approx 0,926$ при (идеальной) осмоляльности 300 мОсм/кг H_2O . Реальная осмоляльность такого раствора NaCl составляет $0,926 \cdot 300 = 278$ мОсм/кг H_2O .

Реальные растворы с осмоляльностью, равной осмоляльности плазмы крови (≈ 290 мОсм/кг H_2O), называются **изоосмоляльными**. Растворы, у которых осмоляльность выше или ниже реальной осмоляльности плазмы крови, называются **гиперосмоляльными** или **гипосмоляльными** соответственно.

Осмоляльность и тоничность

Каждая осмотически активная частица в растворе (ср. с реальной осмоляльностью) вызывает **осмотическое давление** π , что описывается **уравнением Вант-Гоффа**:

$$\pi = R \cdot T \cdot c_{\text{осм}}, \quad (13.2)$$

где $R = 8,314 \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{Осм}^{-1}$ – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура в кельвинах, а $c_{\text{осм}}$ – реальная осмоляльность в Осм $\cdot (\text{м}^3 \text{H}_2\text{O})^{-1} = \text{мОсм} \cdot (\text{л} \text{H}_2\text{O})^{-1}$. Если два раствора с различной осмоляльностью ($\Delta c_{\text{осм}}$) разде-

* Часто используется **процентная концентрация** – масса растворенного вещества в 100 г раствора. – *Прим. перев.*

лены водопроницаемой **селективной мембраной**, в равновесном состоянии на мембране устанавливается **разность осмотического давления** $\Delta\pi$ – мембрана менее проницаема для растворенного вещества, чем для воды. В этом случае **селективность** мембраны, или относительная непроницаемость, выражается **коэффициентом проницаемости** σ , который изменяется от 1 (непроницаемость) до 0 (проницаемость такая же, как у воды). Коэффициент проницаемости *полупроницаемой мембраны* $\sigma = 1$. При объединении уравнений **Вант-Гоффа** и **Ставермана** разность осмотического давления $\Delta\pi$ можно рассчитать по формуле

$$\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta c_{\text{осм}} \quad [13.3]$$

Уравнение [13.3] показывает, что в равновесном состоянии раствор с той же осмоляльностью, что и у плазмы крови, оказывает такое же осмотическое давление на мембрану (при условии, что раствор и плазма *изотоничны*), только если $\sigma = 1$. Иначе говоря, мембрана должна быть строго полупроницаемой.

Изотоничность, или одинаковое осмотическое давление, устанавливается между плазмой крови и цитозолем эритроцитов (а также других клеток организма), что обеспечивает устойчивое состояние биологической системы. Если эритроциты помещены в раствор мочевины с осмоляльностью 290 мОсм/кг H₂O, изотоничность нарушается, после того как мочевины ($\sigma < 1$) начинает диффундировать в эритроциты. Внутреннее содержимое эритроцитов становится гипертоничным, и вода поступает в клетку в результате осмоса (с. 30). В результате эритроциты начинают набухать и лопаться.

Осмотический градиент приводит к возникновению потока (транспорта) воды, что наблюдается во всех частях организма, в которых растворенные частицы проходят через проницаемые для воды мембраны клеток или клеточные слои. Например, это происходит, если ионы Na⁺ и Cl⁻ проходят через эпителий тонкого кишечника или проксимальный отдел почечных канальцев. Интенсивность такого потока воды, т. е. *объемный поток*, J_v (м³ · с⁻¹) зависит от *гидролитического коэффициента* k (м · с⁻¹ · Па⁻¹) мембраны (т. е. ее проницаемости для воды), площади A (м²), через которую проходит вода, и разности давлений, которая в данном случае эквивалентна разности осмотического давления $\Delta\pi$ (Па):

$$J_v = k \cdot A \cdot \Delta\pi \quad [13.4]$$

Поскольку обычно нет возможности измерить по отдельности величины k и A биологической мембраны или слоя клеток, часто определяют их произведение

$k \cdot A$, которое называют *коэффициентом ультрафильтрации* K_f (м³ · с⁻¹ · Па⁻¹) (с. 158).

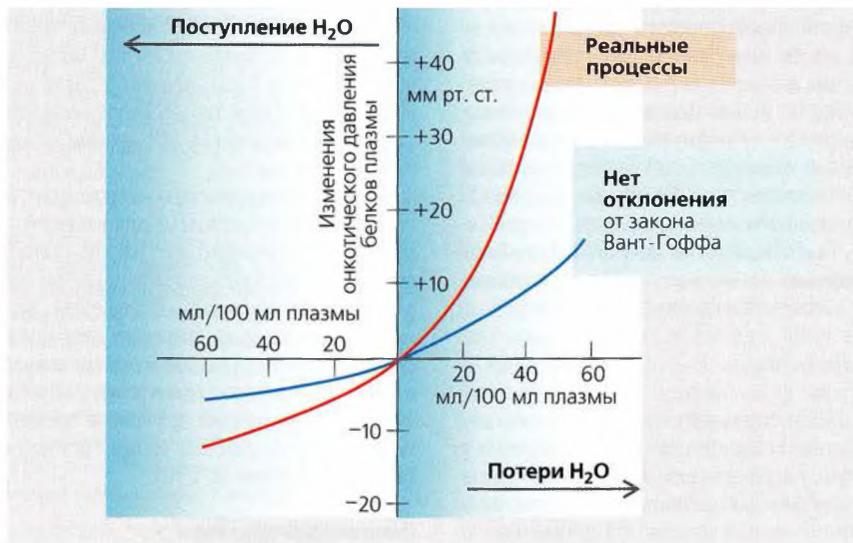
Транспорт осмотически активных частиц сопровождается транспортом (захватом) молекул воды. И наоборот, поток воды увлекает с собой растворенные частицы. Такой тип *переноса вещества совместно с растворителем* (с. 30) называется конвективным транспортом.

Конвективного транспорта не происходит, если клеточная стенка непроницаема для вещества ($\sigma = 1$). Вода может удерживаться там, где сосредоточено вещество. В вышерассмотренном случае (мембраны эпителия) это означает, что вещества, которые не могут всасываться из почечного канальца или просвета кишечника, приводят к осмотическому диурезу (с. 180) и диарее соответственно. Осложнения в виде диареи возникают при приеме солевых диуретиков, механизм действия которых основан на осмосе через мембраны (с. 270).

Онкотическое давление/ коллоидное осмотическое давление

Как все другие частицы, растворенные в плазме крови, макромолекулы белков создают осмотическое давление, которое называется *онкотическим давлением* или *коллоидным осмотическим давлением*. В общем осмотическом давлении малых молекул, присутствующих в плазме, вклад белков составляет только 3,5 кПа (25 мм рт. ст.), поэтому онкотическое давление, оказываемое белками на строго полупроницаемую мембрану, оценивается как незначительное. Однако в организме онкотическое давление играет очень важную роль, поскольку кровеносные сосуды выстланы **эндотелием** и именно через эпителий кровеносных сосудов могут относительно легко проходить маленькие молекулы ($\sigma = 0$). Согласно уравнению [13.3], в случае эндотелия разность осмотического давления $\Delta\pi$ для этих молекул можно считать равной 0. Результативный эффект оказывает только разность онкотического давления, создаваемая белками, поскольку эндотелий частично или полностью непроницаем для них (это зависит от капилляра). Поскольку коэффициент проницаемости белков $\sigma \gg 0$ и содержание белка в плазме (~75 г/л) выше, чем в интерстициальном пространстве, эти два обстоятельства *препятствуют фильтрации*, т. е. оттоку воды из плазмы в просвет кишечника под давлением крови, делая эндотелий эффективным барьером между плазмой и интерстициальным пространством.

Если давление крови приводит к транспорту воды из крови в интерстициальное пространство (фильтрация), концентрация белка в плазме и соответственно разность онкотического давления $\Delta\pi$ возрастают (с. 158, 216), причем намного существеннее,



А. Физиологическая значимость отклонений онкотического давления плазмы от уравнения Вант-Гоффа. Потеря воды плазмой крови приводит к непропорциональному повышению онкотического давления, что препятствует дальнейшей потере воды плазмой. Напротив, при разбавлении плазмы из-за поступления воды происходит непропорциональное снижение онкотического давления, хотя и менее выраженное. Оба этих механизма важны для поддержания постоянного объема крови и предупреждения отеков. [Landis E.M., Pappenheimer J.R. *Handbook of Physiology*. Section 2: Circulation, Vol. II. American Physiological Society: Washington D.C. 1963, 5. 975].

чем следует из уравнения [13.3] (рис. А), что обусловлено особыми биофизическими свойствами белков плазмы. Если происходит зависящий от давления приток воды в кровяное русло или отток воды из кровяного русла, то заметные изменения в онкотическом давлении автоматически оказывают противодействие транспорту воды.

рН, рК, буферы

рН характеризует концентрацию ионов $[H^+]$ в растворе. Согласно Сёренсену, рН равен отрицательному десятичному логарифму молярной концентрации H^+ , выраженной в моль/кг воды.

Примеры:

$$[H^+] = 1 \text{ моль/кг } H_2O = 10^0 \text{ моль/кг } H_2O; \text{ рН } 0$$

$$[H^+] = 0,1 \text{ моль/кг } H_2O = 10^{-1} \text{ моль/кг } H_2O; \text{ рН } 1$$

...

$$[H^+] = 10^{-14} \text{ моль/кг } H_2O; \text{ рН } 14.$$

Концентрацию ионов H^+ измеряют обычно с помощью стеклянного электрода.

$$\text{рН} = -\lg (f_{H^+} \cdot [H^+]),$$

где f_{H^+} — коэффициент активности H^+ . $f_{H^+} \approx 0,8$.

При изменении рН необходимо учитывать, что рН описывается логарифмической функцией концентрации H^+ . Поэтому повышение рН, например, с 7,4 (40 нмоль/кг H_2O) до 7,7 соответствует снижению концентрации H^+ на 20 нмоль/кг H_2O , а такое же понижение рН (с рН 7,4 до рН 7,1) — повышению концентрации H^+ на 40 нмоль/кг H_2O .

Величина **рК** введена по аналогии с рН; рК равен отрицательному десятичному логарифму константы диссоциации кислоты K_a или основания K_b :

$$\text{р}K_a = -\lg K_a$$

$$\text{р}K_b = -\lg K_b$$

Для кислоты и соответствующего основания $\text{р}K_a + \text{р}K_b = 14$, поэтому величину $\text{р}K_a$ можно получить из $\text{р}K_b$ и наоборот.

В случае диссоциации слабой кислоты АН применим закон действующих масс:



Согласно этому закону, отношение произведения молярных концентраций (концентрации записывают в квадратных скобках) продуктов диссоциации к кон-

центрации недиссоциированного вещества есть величина постоянная:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+] \cdot f_H}{[AH]} \quad (13.6)$$

После логарифмирования получим:

$$\lg K_a = \lg \frac{[A^-]}{[AH]} + \lg ([H^+] \cdot f_H) \quad (13.7)$$

или

$$-\lg ([H^+] \cdot f_H) = -\lg K_a + \lg \frac{[A^-]}{[AH]} \quad (13.8)$$

Исходя из определений pH и pK_a :

$$pH = pK_a + \lg \frac{[A^-]}{[AH]} \quad (13.9)$$

Поскольку в уравнении [13.9] используют концентрацию частиц A^- и AH , а не их активность, для реальных растворов pK_a – функция концентрации.

В общем случае **уравнение Хендерсона–Хассельбаха** (уравнение [13.9]) (с. 144 и сл.) описывает взаимосвязь между pH раствора и отношением концентраций диссоциированной и недиссоциированной форм растворенного вещества. Если $[A^-] = [AH]$, то $[A^-]/[AH] = 1$ и $pH = pK_a$ ($\lg 1 = 0$).

Слабая кислота AH и ее соль A^- в растворе создают **буферную систему** (или просто *буфер*), где концентрация $[H^+]$ остается практически постоянной, так как при добавлении в раствор H^+ они связываются, образуя слабый электролит: $A^- + H^+ \rightarrow AH$;

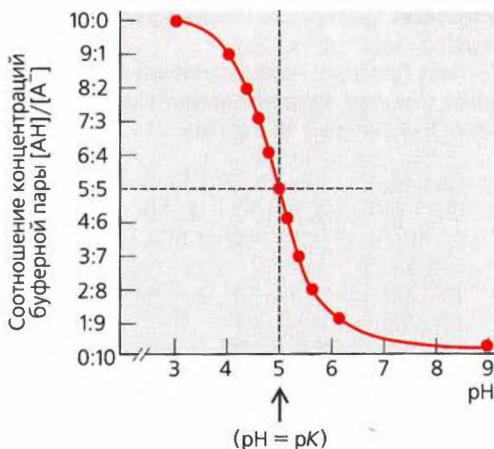
при добавлении в раствор OH^- они связываются, образуя молекулы воды: $AH + OH^- \rightarrow A^- + H_2O$.

Буферная емкость буферной системы наибольшая, если $[A^-] = [AH]$, т. е. если $pH = pK_a$.

Пример:

$[A^-] = [AH] = 10$ ммоль/л, $pK_a = 7,0$. $[A^-]/[AH] = 10/10$. Добавляют 2 ммоль/л ионов H^+ . Поскольку 2 ммоль/л A^- превращается в 2 ммоль/л AH , $[A^-]/[AH] = 8/12$. $\lg 8/12 \approx -0,18$, т. е. pH понижается на 0,18; $pH = 6,82$. Если в исходном растворе $[A^-]/[AH] = 3/17$, $pH = 6,25$ ($7 + \lg 3/17 = 6,25$). После добавления 2 ммоль/л ионов H^+ $pH = 5,7$ ($7 + \lg 1/19 = 5,7$), т. е. pH уменьшается на 0,55.

Путем титрования буферного раствора ионами H^+ (или OH^-) можно построить **буферную кривую** (рис. Б) – график, связывающий pH раствора и объем титранта. Участок крутого наклона графика определяет диапазон наибольшей буферной емкости. В *точке перегиба* буферной кривой $pK_a = pH$. Вещества, молекулы которых могут давать при диссоциации более одного иона H^+ на молекулу (или связывать более одного H^+), характеризуются двумя (или



Б. Буферная кривая отражает взаимосвязь pH и отношения концентраций буферной кислоты и основания; pH – функция отношения $[AH]/[A^-]$. Буферная емкость пары уксусная кислота/ацетат ($pK_a = 4,7$) максимальна при $[AH] = [A^-]$, т. е. когда pH раствора равен pK_a уксусной кислоты (пунктирная линия).

несколькими) константами pK , и поэтому эти вещества могут проявлять буферное действие в нескольких областях pH. Фосфорная кислота H_3PO_4 может отдавать в раствор три иона H^+ , образуя ионы $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} и PO_4^{3-} . В физиологических процессах в организме человека очень важную роль играет буферная пара $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ с pK_a 6,8 (с. 183 и далее).

Тангенс угла наклона буферной кривой $d[A^-]/d(pH)$ является мерой **буферной емкости** (моль \cdot л⁻¹ \cdot [ΔpH]⁻¹; с. 144).

Степени и логарифмы

Степени числа 10 используют при более привычной записи чисел, кратных 10 (или 10 в отрицательной степени).

Примеры:

$$10 = 10^1$$

$$100 = 10 \cdot 10 = 10^2$$

$$1000 = 10 \cdot 10 \cdot 10 = 10^3$$

$$10\,000 = 10 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 10 = 10^4 \text{ и т. д.}$$

$$34\,500 = 3,45 \cdot 10^4$$

$$1 = 10 : 10 = 10^0$$

$$0,1 = 10 : 10 : 10 = 10^{-1}$$

$$0,01 = 10 : 10 : 10 : 10 = 10^{-2} \text{ и т. д.}$$

$$0,04 = 4 \cdot 0,01 = 4 \cdot 10^{-2}$$

Показатели степени (положительные и отрицательные числа) используются также в **единицах**

измерения (размерностях), например м^3 , $1/\text{с} = \text{с}^{-1}$, $\text{моль/л} = \text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$ и т. д.

Ниже приведены несколько примеров преобразований с числами, представленными в виде произведений с множителем 10 в степени.

Примеры:

$$\begin{aligned}(2,5 \cdot 10^2) + (1,5 \cdot 10^2) &= 4 \cdot 10^2 \\ (2 \cdot 10^3) + (3 \cdot 10^2) &= (2 \cdot 10^3) + (0,3 \cdot 10^3) = \\ &= 2,3 \cdot 10^3 \\ 10^2 \cdot 10^3 &= 10^{2+3} = 10^5 \\ 10^4 : 10^2 &= 10^{4-2} = 10^2 \\ 10^2 : 10^4 &= 10^{2-4} = 10^{-2} \\ (3 \cdot 10^2) \cdot (2 \cdot 10^3) &= (2 \cdot 3) \cdot (10^2+3) = 6 \cdot 10^5.\end{aligned}$$

Логарифмы. В научных расчетах используются два типа логарифмов: десятичные \lg (по основанию 10) и натуральные (по основанию $e \approx 2,7$). Десятичный логарифм (\lg) равен степени, в которую должно быть возведено число 10 (основание логарифма) для получения числа, записанного после знака \lg . Так, $\lg 100 = 2$, поскольку $10^2 = 100$. В физиологии чаще используют десятичные логарифмы, например pH и шкала звука в децибелах (с. 375).

Натуральный логарифм (\ln) имеет основание $e = 2,71828\dots$. Десятичный логарифм $\lg x$ равен частному от деления натурального логарифма $\ln x$ на $\ln 10 = 2,302585 \approx 2,3$.

$$\lg x = (\ln x)/2,3;$$

$$\ln x = 2,3 \cdot \lg x.$$

С логарифмами возможны математические действия.

$$\lg (a \cdot b) = \lg a + \lg b$$

$$\lg (a/b) = \lg a - \lg b$$

$$\lg a^n = n \cdot \lg a$$

$$\lg \sqrt[n]{a} = (\lg a)/n.$$

$$\lg 10 = \ln e = 1$$

$$\lg 1 = \ln 1 = 0$$

$$\lg 0 = \ln 0 = \pm \infty.$$

Графическое представление экспериментальных данных

При представлении экспериментальных данных принято строить графики (**рис. В**). На осях откладывают измеряемые параметры (например, температуру и время); оси графика называются **координатными**, а значения на них — координатами. Вертикальная ось — ось Y называется осью *ординат*, а горизонтальная ось X — осью *абсцисс*. По оси абсцисс традиционно откладывают время, а по оси ординат — вторую переменную (температуру). График наглядно отображает зависимость между переменными, например весом (массой) тела и воз-

растом, емкостью легких и внутрилегочным давлением и т. д. (с. 123).

С помощью графика легко выявить корреляции между параметрами. Например, построив график изменения массы тела (ось ординат) в зависимости от возраста (ось абсцисс), нетрудно сделать вывод, что масса человека увеличивается с возрастом, достигая плато в возрасте примерно 17 лет. Это означает, что в детстве и юности масса связана с возрастом, но практически не зависит от него в зрелые годы. Однако не всякая корреляция выявляет правильную (обоснованную) причинную связь событий. Например, снижение рождаемости детей в Эльзасе и Лотарингии коррелирует с уменьшением числа гнездовых аистов, но смысла в этом нет.

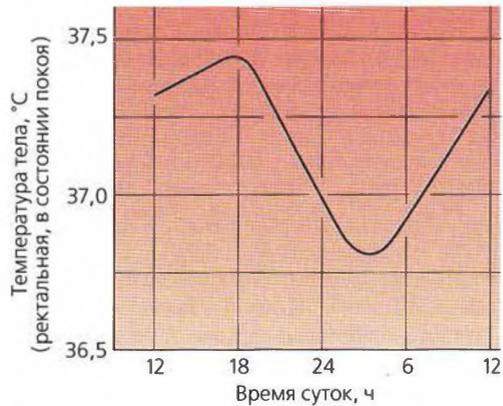
При построении графика в широком диапазоне изменяемого параметра (например, от 1 до 100 000) можно преобразовать данные для того, чтобы избежать чрезвычайно длинных осей графика. Численные данные для этого надо представить в виде степеней или логарифмов. Например, числа 1, 10, 100 и 1000 можно записать как 10^0 , 10^1 , 10^2 и 10^3 или в виде их логарифмов 0, 1, 2 и 3. Это позволяет получить график с осями нормальной длины (см. графики на с. 375Б).

Корреляции могут быть линейными либо нелинейными. При *линейной зависимости* (**Г1**, фиолетовая линия) график описывается уравнением прямой:

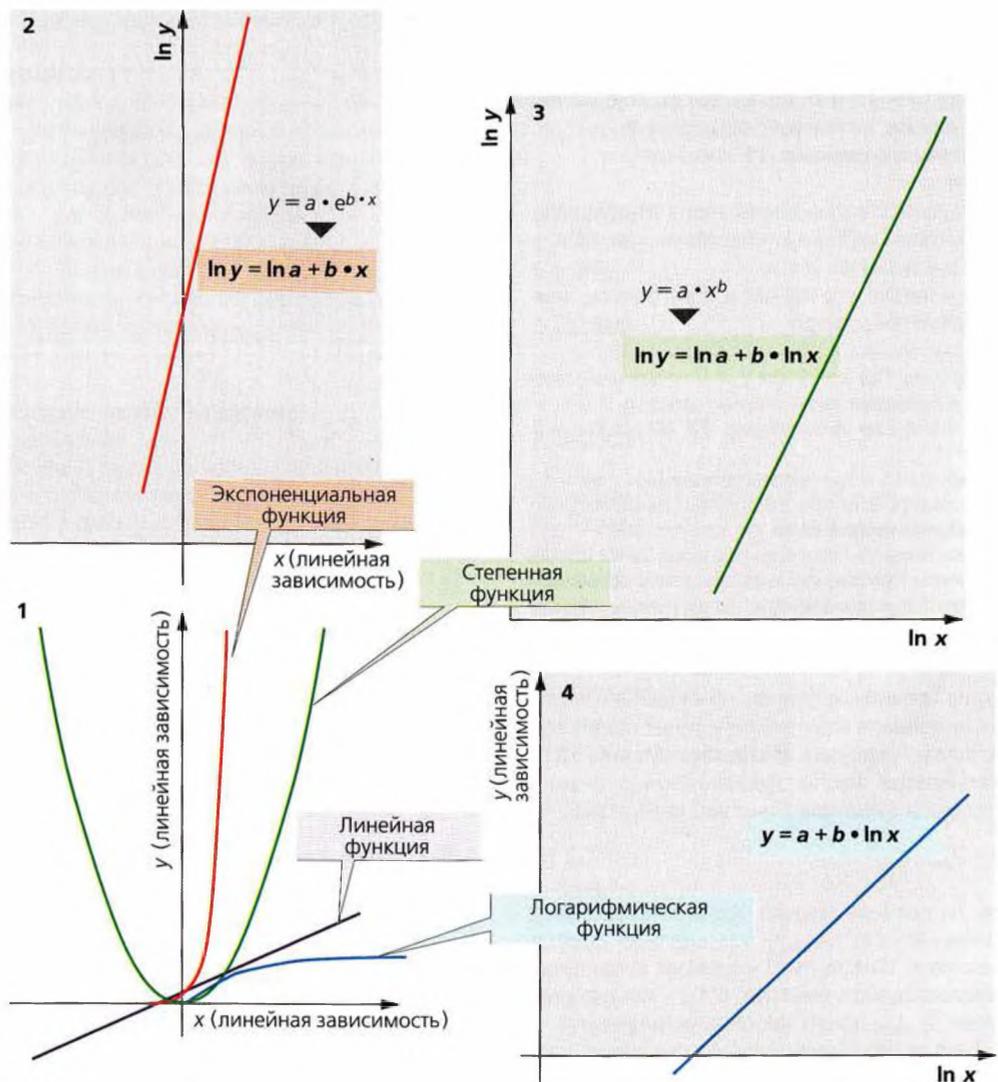
$$y = ax + b,$$

где a — тангенс угла наклона, а b — ордината точки пересечения прямой с осью Y .

Многие корреляции нелинейны. Простые функции можно привести к линейному виду, если на осях



В. График в прямоугольной (декартовой) системе координат, построенный по точкам. График показывает связь между температурой тела (ректальной, в состоянии покоя) и временем суток.



Г. Типы функций. Г1. Измеряемые параметры могут быть связаны между собой линейной функцией (фиолетовый цвет), экспоненциальной функцией (красный цвет), логарифмической функцией (синий цвет), степенной функцией (зеленый цвет). Три из этих зависимостей можно преобразовать и представить в виде линейных функций (линеаризация), если на оси y или x отложить логарифм соответствующей величины (Г2: экспоненциальная функция; Г4: логарифмическая функция); можно поступить так с обеими величинами (Г3: степенная функция).

откладывать логарифмы измеряемых параметров. Линейная зависимость позволяет выполнить экстраполяцию за пределы измерений (см. далее) или построить градуировочный график всего по двум точкам. Кроме того, если величины связаны между собой линейно, то можно *методом регрессии* рассчитать среднее отклонение результатов.

Экспоненциальную функцию (Г1, красный цвет)
 $y = a \cdot e^{b \cdot x}$
 можно привести к линейному виду, преобразовав параметр Y в $\ln y$ (Г2):
 $\ln y = \ln a + b \cdot x$,
 где b – тангенс угла наклона и $\ln a$ – отрезок, отсекаемый на оси ординат.

Логарифмическую функцию (Г1, синий цвет)

$$y = a + b \cdot \ln x$$

можно привести к линейному виду, преобразовав параметр x в $\ln x$ (Г4), где b – тангенс угла наклона и a – отрезок, отсекаемый на оси ординат.

Степенную функцию (Г1, синий цвет)

$$y = a \cdot x^b$$

можно привести к линейному виду в логарифмических координатах $\ln y$ и $\ln x$ (по обеим осям, Г3)

$$\ln y = \ln a + b \cdot \ln x,$$

где b – тангенс угла наклона и $\ln a$ – отрезок, отсекаемый на оси ординат.

Примечание. При $x = 0$ или $y = 0$ нельзя отобразить точку в логарифмической системе, поскольку $\ln 0 = \infty$. $\ln a$ – это отрезок на оси абсцисс (Г3, Г4) при $\ln x = 0$, т. е. $x = 1$.

Вместо того чтобы находить логарифмы $\ln x$ и/или $\ln y$ и откладывать их на осях X и Y , график можно построить на **логарифмической сетке**, где одна координата – ордината или абсцисса (полулогарифмическая сетка) или обе координаты (две оси) уже выражены в логарифмических единицах. Тогда можно сразу из графика получить координату пересечения прямой с осью X или с осью Y . Допустимы все значения больше 0.

Другие нелинейные функции также можно представить в линейном виде, выбрав удобные координаты. Например, уравнение **Михаэлиса–Ментен (Д1)**, описывающее многие ферментативные реакции и процессы транспорта с участием переносчиков:

$$J = J_{\max} \cdot \frac{C}{K_M + C}, \quad (13.10)$$

где J – реальная скорость транспорта (например, в моль \cdot м⁻² \cdot с⁻¹), J_{\max} – максимальная скорость транспорта; C (моль \cdot м⁻³) – реальная концентрация транспортируемого вещества, а K_M – концентрация, равная $1/2 J_{\max}$ (концентрация полунасыщения).

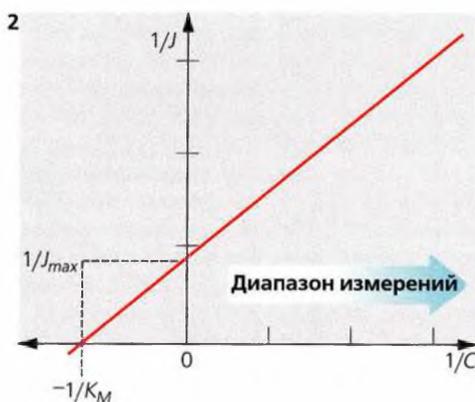
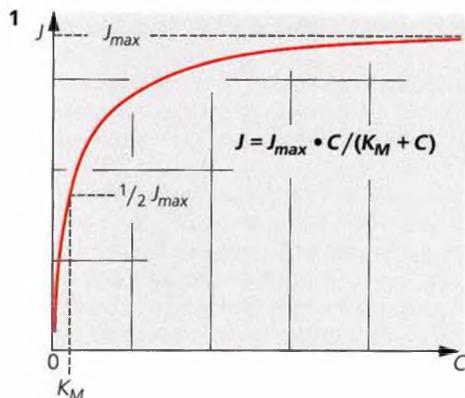
Одно из трех обычно используемых линейных вариантов уравнения Михаэлиса–Ментен (график Лайнуивера–Берка) выглядит следующим образом:

$$1/J = (K_M/J_{\max}) \cdot (1/C) + 1/J_{\max}. \quad (13.11)$$

График в координатах $1/C$ и $1/J$ дает прямую (Д2). График в координатах J и C (Д1) нельзя экстраполировать на J_{\max} (концентрация C должна бесконечно возрастать), но прямую на рис. Д2 можно экстраполировать к $C = \infty$, $1/C \rightarrow 1/\infty (\approx 0)$, $0, 1/J_{\max}$ равно отрезку на оси Y при $x = 0$ (Д2). Отсюда можно найти J_{\max} . Подстановка $1/J = 0$ в уравнение [13.11] приводит к выражению:

$$0 = (K_M/J_{\max}) \cdot (1/C) + 1/J_{\max} \quad (13.12)$$

или $1/K_M = -1/C$, т. е. чтобы найти K_M , надо знать величину отрезка, отсекаемого на оси X при $1/J = 0$ (Д2), и найти обратную величину.



Д. Два способа преобразования уравнения Михаэлиса–Ментен. Данные можно нанести на график, построив график зависимости J от C (Д1); но можно построить линейную зависимость $1/J$ от $1/C$ (Д2) и в последнем случае определить J_{\max} и K_M путем экстраполяции данных, находящихся за пределами измерений.

Греческий алфавит

α	А	Альфа	ν	Ν	Ню
β	Β	Бета	ξ	Ξ	Кси
γ	Γ	Гамма	\omicron	Ο	Омикрон
δ	Δ	Дельта	π	Π	Пи
ϵ	Ε	Эпсилон	ρ	Ρ	Ро
ζ	Ζ	Зета	σ, ς	Σ	Сигма
η	Η	Эта	τ	Τ	Тау
θ, ϑ	Θ	Тета	υ	Υ	Ипсилон
ι	Ι	Йота	ϕ	Φ	Фи
κ	Κ	Каппа	χ	Χ	Хи
λ	Λ	Лямбда	ψ	Ψ	Пси
μ	Μ	Мю	ω	Ω	Омега

Физиологические нормы для организма человека

Организм

Химический состав взрослого человека (без учета жировых тканей) на 1 кг массы тела	720 г воды, 210 г белка, 22,4 г Ca, 12 г P, 2,7 г K, 1,8 г Na, 1,8 г Cl, 0,47 г Mg
Распределение воды в организме взрослых (детей), в процентах от массы тела (см. с. 174)	
Внутриклеточная жидкость:	40% (40%)
Межклеточное пространство:	15% (25%)
Плазма крови:	5% (5%)
Концентрации ионов во внутриклеточной жидкости и в межклеточном пространстве	См. с. 99В

Сердечно-сосудистая система

Масса сердца	250–350 г
Минутный сердечный выброс (объем) (МСО) в состоянии покоя (максимальный)	5–6 л/мин (25 л/мин); см. с. 194 и сл.
Пульс в состоянии покоя = синусовый ритм	60–75 мин ⁻¹
Атриовентрикулярный ритм	40–55 мин ⁻¹
Ритм желудочков	25–40 мин ⁻¹
Артериальное давление крови (по Рива-Роччи)	120/80 мм рт. ст. (16/10,7 кПа) (систола/диастола)
Давление в легочной артерии	20/7 мм рт. ст. (2,7/0,9 кПа) (систола/диастола)
Центральное венозное давление	3–6 мм рт. ст. (0,4–0,8 кПа)
Давление в воротной вене	3–6 мм рт. ст. (0,4–0,8 кПа)
Объем желудочков в конце стадий диастолы/систола	120 мл/40 мл
Фракция изгнания	0,67
Скорость перемещения пульсовой волны	
аорта	3–5 м/с
артерии	5–10 м/с
вены	1–2 м/с
Средняя скорость кровотока	
аорта	0,18 м/с
капилляры	0,0002–0,001 м/с
полая вена	0,06 м/с

Органы и системы организма в состоянии покоя

(см. с. 195А, 221А)

	Относительный МСО, %	Скорость кровотока на г ткани
Сердце	4	0,8 мл/мин
Мозг	13	0,5 мл/мин
Почки	20	4 мл/мин
Желудочно-кишечный тракт (кровоснабжение системой воротной вены)	16	0,7 мл/мин
Печень (кровь поступает по почечной артерии)	8	0,3 мл/мин
Скелетная мускулатура	21	0,04 мл/мин
Кожа и другие органы	18	–

Легкие и транспорт газов

	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Общая емкость легких (емкость легких, ОЕЛ)	7 л	6,2 л
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	5,6 л	5 л
Экспурирующий объем в состоянии покоя (ЭОП)	0,6 л	0,5 л
Резервный объем вдоха (РОВд)	3,2 л	2,9 л
Резервный объем выдоха (РОВвд)	1,8 л	1,6 л
Остаточный объем легких (ОО)	1,4 л	1,2 л
Максимальный объем вдыхаемого воздуха при частоте 30 вдохов/мин	110 л	100 л
Парциальное давление O ₂		
атмосферный воздух	21,17 кПа (159 мм рт. ст.)	
альвеолы	13,33 кПа (100 мм рт. ст.)	
артериальная кровь	12,66 кПа (95 мм рт. ст.)	
венозная кровь	5,33 кПа (40 мм рт. ст.)	
Парциальное давление CO ₂		
атмосферный воздух	0,03 кПа (0,23 мм рт. ст.)	
альвеолы	5,2 кПа (39 мм рт. ст.)	
артериальная кровь	5,3 кПа (40 мм рт. ст.)	
венозная кровь	6,1 кПа (46 мм рт.ст.)	
Частота дыхания (в состоянии покоя)	16 дыхательных актов/мин	
Остаточный объем	150 мл	
Мертвый объем крови по кислороду	180–200 мл O ₂ /л крови = 8–9 ммоль O ₂ /л крови	
Дыхательный коэффициент	0,84 (0,7–1,0)	

Почки и выведение

Почечный плазматок (ППТ)	480–800 мл/мин через 1,73 м ² площади поверхности тела
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	80–140 мл/мин через 1,73 м ² площади поверхности тела
Фракция фильтрации (СКФ/ППТ)	0,19
Объем суточной мочи	0,7–1,8 л/сут
Осмоляльность мочи	250–1000 мОсм/кг H ₂ O
Экскреция Na ⁺	50–250 ммоль/сут
Экскреция K ⁺	25–115 ммоль/сут
Экскреция глюкозы	< 300 мг/сут = 1,67 ммоль/сут
Экскреция азота	150–250 мг/(кг · сут)
Экскреция белка	10–200 мг/сут
pH мочи	4,5–8,2
Титруемая кислотность	10–30 ммоль/сут
Экскреция мочевины	10–20 г/сут = 166–333 ммоль/сут
Экскреция мочевой кислоты	300–800 мг/сут = 1,78–6,53 ммоль/сут
Экскреция креатинина	0,56–2,1 г/сут = 4,95–18,6 ммоль/сут

Питание и метаболизм

	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Расход энергии при разных видах активности		
отдых в постели	6500 кДж/сут (1550 ккал/сут)	5400 кДж/сут (1300 ккал/сут)
работа в офисе	10800 кДж/сут (2600 ккал/сут)	9600 кДж/сут (2300 ккал/сут)
прогулка (4,9 км/ч)	3,3 кВт	2,7 кВт
занятие спортом (танцы, верховая езда, плавание)	4,5–6,8 кВт	3,6–5,4 кВт

Минимальное количество поступающего с пищей белка	1 г/кг массы тела
Оптимальное суточное потребление витаминов (МЕ – международная единица)	A: 10000–50000 МЕ; D: 400–600 МЕ; E: 200–800 МЕ; K: 65–80 мкг; B ₁ , B ₂ , B ₅ , B ₆ : по 25–300 мг каждого; B ₁₂ : 25–300 мкг; соль фолиевой кислоты: 0,4–1,2 мг; H: 25–300 мкг; C: 500–5000 мг
Оптимальное суточное потребление электролитов и микроэлементов	Ca: 1–1,5 г; Cr: 200–600 мкг; Cu: 0,5–2 мг; Fe: 15–30 мг; I: 50–300 мкг; K ⁺ : 0,8–1,5 г; Mg: 500–750 мг; Mn: 15–30 мг; Mo: 45–500 мкг; Na ⁺ : 2 г; P: 200–400 мг; Se: 50–400 мкг; Zn: 22–50 мг

Нервная система, мышцы

Длительность потенциала действия	
нервы	1–2 мс
скелетные мышцы	10 мс
миокард	200 мс
Скорость проведения нервного импульса	См. с. 55В

Кровь и другие жидкости организма

(см. табл. на с. 194)

	Мужчины	Женщины
<i>Кровь (взрослый организм)</i>		
Объем крови (см. табл. на с. 94)	4500 мл	3600 мл
Гематокрит (Hct)	0,40–0,54	0,37–0,47
Число эритроцитов (красных кровяных клеток, RBC)	4,5–5,9 · 10 ¹² л ⁻¹	4,2–5,4 · 10 ¹² л ⁻¹
Гемоглобин (Hb) в цельной крови	140–180 г/л (2,2–2,8 ммоль/л)	120–160 г/л (1,9–2,5 ммоль/л)
Средний объем частиц (MCV)		80–100 фл
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC)		320–360 г/л
Средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (MCH)		27–32 пг
Средний диаметр эритроцитов		7,2–7,8 мкм
Ретикулоциты	0,4–2% (20 · 10 ⁹ л ⁻¹ – 75 · 10 ⁹ л ⁻¹)	3–11 · 10 ⁹ л ⁻¹
Лейкоциты (см. табл. на с. 94)		
Тромбоциты	170–360 · 10 ⁹ л ⁻¹	180–400 · 10 ⁹ л ⁻¹
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	<10 мм в 1-й час	<20 мм в 1-й час
<i>Белки</i>		
Общее количество		66–85 г/л сыворотки
Альбумин		35–50 г/л сыворотки
		55–64% общего белка
α ₁ -Глобулины		1,3–4 г/л сыворотки
		2,5–4% общего белка
α ₂ -Глобулины		4–9 г/л сыворотки
		7–10% общего белка
β-Глобулины		6–11 г/л сыворотки
		8–12% общего белка
γ-Глобулины		13–17 г/л сыворотки
		12–20% общего белка

Свертывание крови

(о факторах коагуляции см. с. 108)	
Тромбопластиновое время по Квику	0,9–1,15 (МНО – международный нормированный коэффициент; <i>англ.</i> INR)
Частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	26–42 с
Время кровотечения	< 6 мин
Метаболизм глюкозы	
Глюкоза в венозной крови	3,9–5,5 ммоль/л (70–100 мг/дл)
Глюкоза в капиллярной крови	4,4–6,1 ммоль/л (80–110 мг/дл)
Глюкоза в плазме крови	4,2–6,4 ммоль/л (75–115 мг/дл)
Предельное содержание глюкозы в плазме крови у больных сахарным диабетом	> 7,8 ммоль/л (> 140 мг/дл)
HbA _{1c} (гликозилированный гемоглобин A)	3,2–5,2%
Метаболизм липидов	
Триглицериды в сыворотке крови	< 1,71 ммоль/л (< 150 мг/дл)
Общий холестерин в сыворотке крови	< 5,2 ммоль/л (< 200 мг/дл)
Холестерин высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови	> 1,04 ммоль/л (> 40 мг/дл)
Вещества, выделяемые с мочой	
Мочевина в сыворотке крови	3,3–8,3 ммоль/л (20–50 мг/дл)
Мочевая кислота в сыворотке крови	150–390 мкмоль/л (2,6–6,5 мг/дл)
Креатинин в сыворотке крови	36–106 мкмоль/л (0,4–1,2 мг/дл)
Билирубин	
Общий билирубин в сыворотке крови	3,4–17 мкмоль/л (0,2–1 мг/дл)
Прямой билирубин в сыворотке крови	0,8–5,1 мкмоль/л (0,05–0,3 мг/дл)
Электролиты и газы крови	
Осмосальность	280–300 ммоль/кг H ₂ O
Катионы в сыворотке крови	
Na ⁺	135–145 ммоль/л
K ⁺	3,5–5,5 ммоль/л
Ионизированный Ca ²⁺	1,0–1,3 ммоль/л
Ионизированный Mg ²⁺	0,5–0,7 ммоль/л
Анионы в сыворотке крови	
Cl ⁻	95–108 ммоль/л
H ₂ PO ₄ ⁻ + HPO ₄ ²⁻	0,8–1,5 ммоль/л
рН	7,35–7,45
Стандартный бикарбонат	22–26 ммоль/л
Сумма буферных оснований	48 ммоль/л
Насыщение кислородом	96% в артериальной крови; 65–75% в смешанной венозной крови
Парциальное давление O ₂ при половинном насыщении (P _{0,5})	3,6 кПа (27 мм рт. ст.)

Спинномозговая жидкость (СМЖ)

Давление в расслабленном горизонтальном положении	1,4 кПа (10,5 мм рт. ст.)
Плотность	1,006–1,008 г/л
Осмосальность	290 мОсм/кг H ₂ O
Глюкоза	40–75 мг/дл (2,5–3,9 ммоль/л)
Белок	0,15–0,45 г/л
IgG	< 84 мг/дл
Лейкоциты	< 5 клеток/мкл

Уравнения и формулы, применяемые в физиологии**1. Закон диффузии Фика** для транспорта через мембрану (см. с. 26 и сл.).

$$J_{\text{diff}} = A \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad (\text{моль} \cdot \text{с}^{-1}),$$

J_{diff} – скорость общей диффузии [моль · с⁻¹];
 A – площадь мембраны [м²];
 D – коэффициент диффузии [м² · с⁻¹];
 ΔC – разность концентраций [моль · м⁻³];
 Δx – толщина мембраны [м].

Вариант 1:

$$\frac{J_{\text{diff}}}{A} = P \cdot \Delta C \quad (\text{моль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}).$$

P – гидравлический коэффициент [м · с⁻¹];
 J_{diff} , A и ΔC см. выше.

Вариант 2 (для диффузии газов):

$$\frac{\dot{V}_{\text{diff}}}{A} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x} \quad (\text{л} \cdot \text{с}^{-1}),$$

\dot{V}_{diff} – скорость общей диффузии [м³ · с⁻¹];
 K – коэффициент диффузии Крота [м² · с⁻¹ · Па⁻¹];
 ΔP – разность парциального давления [Па].

2. Уравнение Вант-Гоффа–Ставермана (см. с. 394)

$$\Delta \pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{\text{osm}} \quad (\text{Па});$$

$\Delta \pi$ – разность осмотического давления [Па];
 σ – коэффициент проницаемости (безразмерная величина);
 R – универсальная газовая постоянная, $R = 8,3144 \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$;
 T – абсолютная температура [К];
 ΔC_{osm} – разность концентраций осмотически активных частиц [моль · м⁻³].

3. Уравнение Михаэлиса–Ментен (см. с. 34, 395 и сл.)

$$J_{\text{sat}} = J_{\text{max}} \cdot \frac{C}{K_M + C} \quad (\text{моль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}),$$

J_{sat} – транспорт субстрата [моль · м⁻² · с⁻¹];
 J_{max} – максимальный транспорт субстрата [моль · м⁻² · с⁻¹];
 C – концентрации субстрата [моль · м⁻³];
 K_M – константа Михаэлиса; равна концентрации субстрата при $1/2 J_{\text{max}}$ [моль · м⁻³].

4. Уравнение Нернста (см. с. 38)

$$E_x = -61 \cdot Z_x^{-1} \cdot \lg \frac{[X]_i}{[X]_a} \quad (\text{мВ}),$$

E_x – равновесный потенциал иона X [мВ];
 Z_x – валентность иона X;
 $[X]_i$ – внутриклеточная концентрация иона X [моль · м⁻³];
 $[X]_a$ – внеклеточная концентрация иона X [моль · м⁻³].

5. Закон Ома (см. с. 38, 194)

а. Транспорт иона через мембрану

$$I_x = g_x \cdot (E_m - E_x) \quad (\text{А} \cdot \text{м}^{-2}),$$

I_x – ток иона X через единицу площади мембраны [А · м⁻²];
 g_x – проводимость мембраны для иона X [См · м⁻²];
 E_m – мембранный потенциал [В];
 E_x – равновесный потенциал иона X [В].

б. Кровоток

$$\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R} \quad (\text{л} \cdot \text{мин}^{-1}),$$

\dot{Q} – скорость кровотока [л · мин⁻¹];

ΔP – среднее давление крови:

для большого круга кровообращения:

$$\bar{P}_{\text{ворта}} - \bar{P}_{\text{полая вена}} \quad (\text{мм рт. ст.}),$$

для малого круга кровообращения:

$$\bar{P}_{\text{легочная артерия}} - \bar{P}_{\text{легочная вена}} \quad (\text{мм рт. ст.}),$$

R – сопротивление потока (в большом круге кровообращения) [мм рт. ст. · мин · л⁻¹].

6. Уравнения, связанные с дыханием (см. с. 112, 126)а. Экскурсирующий объем V_T :

$$V_T = V_D + V_A \quad (\text{л}).$$

б. Минутный объем \dot{V}_E или \dot{V}_T :

$$\begin{aligned} \dot{V}_E &= f \cdot V_T = \\ &= (f \cdot V_D) + (f \cdot V_A) = \\ &= \dot{V}_D + \dot{V}_A \quad (\text{л} \cdot \text{мин}^{-1}). \end{aligned}$$

в. Потребление O_2 , выделение CO_2 и дыхательный коэффициент RQ (для всего организма):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_T (F_{IO_2} - F_{EO_2}) = CO \cdot avD_{O_2} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]},$$

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_T \cdot F_{ECO_2} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]},$$

$$RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}}$$

V_D – мертвый объем [л];

V_A – альвеолярный объем V_T [л];

f – частота дыхания [мин^{-1}];

\dot{V}_D – вентиляция остаточного объема [л \cdot мин $^{-1}$];

\dot{V}_A – вентиляция альвеол [л \cdot мин $^{-1}$];

\dot{V}_{O_2} – потребление O_2 [л \cdot мин $^{-1}$];

\dot{V}_{CO_2} – выделение CO_2 [л \cdot мин $^{-1}$];

F_{IO_2} – фракция вдыхаемого O_2 [л/л];

F_{EO_2} – фракция выдыхаемого O_2 [л/л];

F_{ECO_2} – фракция выдыхаемого CO_2 [л/л];

RQ – дыхательный коэффициент (безразмерная величина).

г. Потребление O_2 , образование CO_2 (в органах):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \cdot avD_{O_2} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]},$$

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{Q} \cdot avD_{CO_2} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]},$$

\dot{Q} – скорость кровотока в органах;

avD_{O_2} , avD_{CO_2} – разность содержания артериовенозных O_2 и CO_2 в общем кровяном русле и в органах [л/л крови].

д. Закон Фика

$$MCO = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avD_{O_2}} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]},$$

MCO – минутный сердечный выброс (объем) [л \cdot мин $^{-1}$].

е. Парциальное давление газа \leftrightarrow концентрация газа в жидкостях:

$$[X] = \alpha \cdot P_X \text{ [моль/л плазмы]},$$

$[X]$ – концентрация газа X [ммоль \cdot л $^{-1}$];

α – коэффициент растворимости Бунзена [ммоль \cdot л $^{-1} \cdot$ кПа $^{-1}$];

P_X – парциальное давление газа X [кПа].

ж. Формула Бора (см. с. 121)

$$V_D = V_T \frac{(F_{ACO_2} - F_{ECO_2})}{F_{ACO_2}}$$

V_D – мертвый объем [л];

V_T – экскурсирующий объем [л];

F_{ACO_2} – фракция альвеолярного CO_2 ;

F_{ECO_2} – фракция выдыхаемого CO_2 [л/л].

з. Уравнение альвеолярного газа (см. с. 142)

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{AO_2}}{RQ} \text{ [кПа]},$$

P_{AO_2} и P_{IO_2} – парциальное давление O_2 в альвеолах и во вдыхаемом воздухе [кПа];

P_{ACO_2} – альвеолярное парциальное давление CO_2 [кПа];

RQ – дыхательный коэффициент (безразмерная величина).

7. Уравнение Хендерсона–Хассельбаха (см. с. 144 и сл., 391)

а. Общее уравнение:

$$pH = pK_a + \lg \frac{[A^-]}{[AH]}$$

б. Для буфера бикарбонат/ CO_2 (при 37 °С):

$$pH = 6,1 + \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \cdot P_{CO_2}},$$

$pH = -\lg[H^+]$;

$pK_a = -\lg K_a$ для буферной кислоты (в знаменателе AH или CO_2);

$[A^-]$ и $[HCO_3^-]$ – концентрация буферных веществ; $\alpha \cdot P_{CO_2} = [CO_2]$; см. уравнение (6е).

8. Уравнения, описывающие работу почек (см. с. 156 и сл.)

а. Клиренс свободнофилтруемого вещества X (C_X):

$$C_X = \dot{V}_U \cdot \frac{U_X}{P_X} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]}.$$

б. Ток плазмы в почках (ППТ):

$$ППТ = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{ППТ}}{0,9 \cdot P_{ПлГ}} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]}.$$

в. Почечный кровоток (ПКТ):

$$ПКТ = \frac{ПКТ}{1 - HCT} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]}.$$

г. Скорость фильтрации в почечных клубочках (СКФ):

$$СКФ = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{In}}{P_{In}} \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]}.$$

д. Клиренс свободной воды (C_{H_2O}):

$$C_{H_2O} = \dot{V}_U \left(1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}} \right) \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{]}.$$

е. Фракция фильтрации (ФФ):

$$ФФ = \frac{СКФ}{ППТ} \text{ [безразмерная величина].}$$

ж. Фракция экскреции вещества X (ФЭ_X):

$$ФЭ_X = \frac{C_X}{СКФ} \text{ [безразмерная величина].}$$

з. Фракция реабсорбции вещества X (ФР_X):

$$ФР_X = 1 - ФЭ_X \text{ [безразмерная величина],}$$

\dot{V}_U – скорость экскреции в почках [л · мин⁻¹];
 U_X , $U_{ПАГ}$, U_{in} – концентрации в моче вещества X, пара-аминогиппуровой кислоты ПАГ и индикатора in (например, инулина, эндогенного креатинина) [моль · л⁻¹] или [г · л⁻¹];
 $U_{осм}$ – осмоляльность мочи [Осм · л⁻¹],
 P_X , $P_{ПАГ}$, P_{in} – концентрации в плазме вещества X, пара-аминогиппуровой кислоты ПАГ и индикатора in (например, инулина, эндогенного креатинина) [моль · л⁻¹] или [г · л⁻¹];
 $P_{осм}$ – осмоляльность плазмы [Осм · л⁻¹];
 Hct – гематокрит [объем клеток крови (л)/л крови].

9. Уравнения для оценки фильтрации (см. с. 158, 214)

а. Давление эффективной фильтрации в капиллярах (P_{eff}):

$$P_{eff} = P_{cap} - P_{int} - \pi_{cap} + \pi_{int} \text{ [мм рт. ст.].}$$

б. Давление эффективной фильтрации в капиллярах почечных клубочков:

$$P_{eff} = P_{cap} - P_{bow} - \pi_{cap} \text{ [мм рт. ст.].}$$

в. Скорость фильтрации \dot{Q} в почечных клубочках (СКФ):

$$\dot{Q} = P_{eff} \cdot F \cdot k \text{ [м}^3 \cdot \text{с}^{-1}\text{].}$$

P_{cap} (P_{int}) – гидравлическое давление в капиллярах (интерстициальной жидкости) [мм рт. ст.];

π_{cap} (π_{int}) – онкотическое давление в капиллярах (интерстициальной жидкости) [мм рт. ст.];

P_{eff} – среднее эффективное фильтрационное давление [мм рт. ст.];

A – площадь фильтрации [м²];

k – коэффициент проницаемости по воде (вагопроводность) [м³ · с⁻¹ · мм рт. ст.⁻¹].

10. Уравнение Лапласа (см. с. 124, 194 и 216)

а. Эллиптическая форма тела (радиусы r_1 и r_2):

$$P_{tm} = T \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \text{ [Па].}$$

б. Эллиптическая форма тела при учете толщины стенки сосудов (радиусы r_1 и r_2):

$$P_{tm} = S \cdot w \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \text{ [Па].}$$

в. Сферическая форма тела ($r_1 = r_2 = r$):

$$P_{tm} = 2 \frac{T}{r} \text{ [Па] или } P_{tm} = 2 \frac{S \cdot w}{r} \text{ [Па].}$$

г. Цилиндрическая форма тела ($r_2 \rightarrow \infty$, следовательно $1/r_2 = 0$):

$$P_{tm} = \frac{T}{r} \text{ [Па] или } P_{tm} = \frac{S \cdot w}{r} \text{ [Па],}$$

P_{tm} – трансмуральное давление [Па];

T – напряжение стенки тела [Н · м⁻¹];

S – напряжение стенки тела [Н · м⁻²];

w – толщина стенки тела [м].

11. Уравнение сердечно-сосудистой функции

(см. здесь п.п. 2, 5б, 6в, 9; с. 194 и сл.)

а. Сердечный выброс (объем) (MCO):

$$MCO = f \cdot SV \text{ [л} \cdot \text{мин}^{-1}\text{].}$$

б. Уравнение Хагена–Пуазейля:

$$R = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi \cdot r^4},$$

f – частота сердечных сокращений [мин⁻¹];

SV – объем сокращения сердца [л];

R – сопротивление току в трубке [Па · с · м⁻³] известной длины l [м] с внутренним радиусом r [м];

η – вязкость [Па · с].

Общая физиология

Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Philadelphia: Saunders; 2004.

Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders; 2005.

Hall JE. *Guyton & Hall Physiology Review*. St. Louis: C.V. Mosby; 2005.

Koeppen BM, Stanton BA. *Berne and Levy Physiology Review*. St. Louis: Mosby; 2008.

Levy MN, Stanton BA, Koeppen BM. *Berne and Levy Principles of Physiology*. St. Louis: Mosby; 2005.

Widmaier EP, Raff H, Strang KD. *Vander, Sherman, Luciano's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. New York: McGraw Hill; 2003.

Физиология клетки

Alberts B, Bray D, Lewis J. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. Taylor & Francis; 2002.

Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M. *Molecular Cell Biology*. New York: Palgrave Macmillan; 2007.

Нейрофизиология. Мышцы

Bear M, Paradiso MA, Connors BW. *Neuroscience: Exploring the Brain*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw Hill; 2000.

Дыхание

West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Физиология в условиях нагрузки и работы

McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology: Energy, Nutrition, and Human Performance*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

West JB, Schoene RB, Milledge JS. *High Altitude Medicine and Physiology*. London: Hodder Arnold; 2007.

Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of Sport and Exercise*. London: Human Kinetics; 2005.

Сердце и система кровообращение

Hurst JW, Alexander RW, Schlant RC. *Hurst's the Heart, Companion Handbook*. New York: McGraw Hill; 2003.

Katz AM. *Physiology of the Heart*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Физиология почек, электролитный и кислотно-основной баланс

Alpern RJ, Hebert SC. *Seldin and Giebisch's The Kidney. Vol. 1 & 2: Physiology and Pathophysiology*. Amsterdam: Elsevier Books; 2007.

Halperin ML, Goldstein MB. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach*. Philadelphia: Saunders; 2006.

Navar LG, Eaton DC, Pooler JP. *Vander's Renal Physiology*. New York: McGraw Hill; 2008.

Физиология желудочно-кишечного тракта

Barret KE. *Gastrointestinal Physiology*. New York: McGraw Hill; 2006.

Johnson R, Barrett KE, Ghishan FK. *Physiology of the Gastrointestinal Tract: Vol. 1 & 2*. Leonard Academic Press; 2006.

Johnson LR. *Gastrointestinal Physiology*. Leonard Mosby; 2006.

Эндокринология

Kronenberg HM, Melmed S, Kenneth S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2007.

Strauss JF und Barbieri RL. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia: Saunders; 2004.

Физиология репродуктивной системы. Дифференциация

Leung PCK, Armstrong DT, Ruf KB, Moger WH. *Endocrinology and Physiology of Reproduction*. Heidelberg: Springer; 2007.

Neill JD. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Amsterdam: Academic Press; 2005.

Физиология животных

Hill RW, Wyse GA, Anderson M. *Animal Physiology*. Palgrave Macmillan; 2004.

Randall DJ, Burggren W, French K. *Eckert Animal Physiology*. Palgrave Macmillan; 2002.

Патофизиология. Патология

Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. *Robbins' Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders; 2007.

McPhee SJ, Ganong WF. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. New York: McGraw Hill; 2005.

Price SA, McCarty Wilson L. *Pathophysiology. Clinical Concepts of Disease Processes*. Elsevier, Oxford; 2003.

Silbernagl S, Lang F. *Cotor Atlas of Pathophysiology (Flexibook)*. Thieme Medical Publishers; 2000.

Фармакология

Brunton LL, Lazo JS, Parker K. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. B & T; 2005.

Champe PC, Finkel R, Cubeddu L. *Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott Raven; 2008.
Rang P, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.

Словари

Dorland NW. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Philadelphia: Saunders; 2007.
Dumith K, Breskin M, Seeman R. *McGraw Hill Medical Dictionary for Allied Health*. New York: McGraw Hill; 2007.
Martin E. *Concise Medical Dictionary*. Oxford University Press; 2007.

Руководствуемая литература на русском языке*

Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека. В 4 т. – М: Медицина, 1996.
Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3 т. – М.: Мир, 1996.
Орлов Р.С., Ноздрачёв А.Д. Нормальная физиология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
Фундаментальная и клиническая физиология / Под ред. А. Камкина, А. Каменского. – М.: Издательский центр «Академия», 2000.

Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2001.
Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. 2-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009.
Рекен М., Греверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергология. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.
Фаллер А., Шюнке М. Анатомия и физиология человека. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.
Физиология эндокринной системы / под ред. Гриффина, С. Охеды; пер. с англ. под ред. А. С. Аметова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.
Патофизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилли. – 3-е изд., исправл. и перераб. – БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.
Гинсберг Л. Неврология для врачей общей практики. – БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.
Острая абдоминальная патология / Под ред. Д. Клайн, Л. Сидд – БИНОМ . Лаборатория знаний, 2011.
Хейтц У., Горн М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. – БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009.

* Представлено А. С. Беляковой.

Содержание

Предисловие к шестому изданию	5
Предисловие к первому изданию	6
Из предисловия к третьему изданию	7

1 Основы физиологии. Физиология клетки 10

Организм: открытая система с внутренней средой	8
Контроль и регуляция	10
Клетка	14
Транспорт внутри клетки, из клетки и между клетками	22
Внутриклеточный транспорт	22
Внутриклеточный трансмембранный транспорт	22
Транспорт между соседними клетками	22
Транспорт через клеточные слои	24
Пассивный транспорт. Диффузия	26
Осмоз, фильтрация и конвекция	30
Активный транспорт	32
Миграция клеток	36
Мембранный потенциал и ионные каналы	38
Роль Ca^{2+} в клеточной регуляции	42
Выработка энергии и метаболизм	44

2 Нервы и мышцы. Физическая работа 48

Строение и функции нейрона	48
Потенциал покоя	50
Потенциал действия	52
Распространение потенциала действия по нервному волокну	54
Искусственная стимуляция нервной клетки	56
Синаптическая передача	56
Двигательная концевая пластинка	62
Способность двигаться. Типы мышц	64
Двигательная единица скелетной мышцы	64
Сократительный аппарат скелетной мышцы	66
Сокращение поперечно-полосатых мышц	68
Механика скелетной мышцы	72
Гладкая мышца	76
Энергетическое обеспечение мышечного сокращения	78
Физическая работа	80
Общая физическая подготовка и тренировки спортсменов	82

3 Вегетативная нервная система 84

Организация вегетативной нервной системы	84
Ацетилхолин и холинергическая передача	88

Катехоламины. Адренергическая передача и адренорецепторы	90
Мозговое вещество надпочечников	92
Нехолинергические и неадренергические нейромедиаторы	92

4 Кровь

94

Состав и функции крови	94
Метаболизм железа и эритропоэз	96
Реологические свойства крови	98
Плазма, распределение ионов	98
Иммунная система	100
Реакция гиперчувствительности (аллергия)	106
Группы крови	106
Гемостаз	108
Фибринолиз и тромболитическая терапия	110

5 Дыхание

112

Функции легких. Дыхание	112
Механизм дыхания	114
Очистка вдыхаемого воздуха	116
Искусственное дыхание	116
Пневмоторакс	116
Объем легких и его измерение	118
Мертвый объем, остаточный объем, сопротивление дыхательных путей	120
Кривая давление–объем, работа дыхания	122
Поверхностное натяжение. Сурфактант	124
Тестирование динамических функций легких	124
Газообмен в легких	126
Легочный кровоток, соотношение «вентиляция–перфузия»	128
Транспорт CO ₂ в крови	130
Связывание CO ₂ в крови	132
CO ₂ в спинномозговой жидкости	132
Связывание и транспорт кислорода в крови	134
Тканевое дыхание. Гипоксия	136
Контроль и стимуляция дыхания	138
Дыхание при подводном плавании	140
Дыхание в условиях высокогорья	142
Токсичность кислорода	142

6 Кислотно-основной гомеостаз

144

pH, pH-буферы. Кислотно-основной баланс	144
Буферная система бикарбонат – диоксид углерода	146
Ацидоз и алкалоз	148
Нереспираторные (метаболические) кислотно-основные патологии	148
Респираторные (дыхательные) кислотно-основные патологии	150
Оценка кислотно-основного статуса	152

Строение и работа почек	154
Строение нефрона	154
Мочеиспускание	154
Почечная циркуляция	156
Клубочковая фильтрация и клиренс	158
Транспорт в нефроне	160
Реабсорбция органических веществ	164
Экскреция органических веществ	166
Реабсорбция Na^+ и Cl^-	168
Реабсорбция воды. Механизм концентрирования мочи	170
Гомеостаз жидкостей организма	174
Регуляция содержания солей и воды	176
Диурез и диуретики	180
Почки и кислотно-основный баланс	182
Реабсорбция и экскреция фосфата, Ca^{2+} и Mg^{2+}	186
Баланс калия	188
Тубулогломерулярная обратная связь, ренин-ангиотензиновая система	192

Общие сведения	194
Кровеносные сосуды и кровоток	196
Сердечный цикл	198
Генерация и проведение сердечного импульса	200
Электрокардиограмма (ЭКГ)	204
Возбуждение при электролитных нарушениях	206
Аритмии	208
Зависимость «давление–объем» для желудочков сердца	210
Работа и мощность сердца	210
Регуляция ударного объема	212
Венозный возврат	212
Артериальное давление	214
Обменные процессы в эндотелии	216
Снабжение сердца кислородом	218
Регуляция кровотока в организме	220
Циркуляторный шок	226
Кровообращение в организме плода и новорожденного	228

Тепловой баланс	230
Терморегуляция	232

Питание	234
Энергия метаболизма и калориметрия	236
Энергетический гомеостаз и масса тела	238
Желудочно-кишечный тракт: общие сведения, иммунная защита, кровоснабжение	240

Взаимодействие нервной и эндокринной систем	242
Слюна	244
Глотание	246
Рвотный рефлекс	246
Строение и моторика желудка	248
Желудочный сок	250
Функции тонкого кишечника	252
Поджелудочная железа	254
Желчь	256
Выделительная функция печени. Билирубин	258
Переваривание липидов	260
Распределение и хранение липидов	262
Переваривание и всасывание углеводов и белков	266
Всасывание витаминов	268
Всасывание воды и минеральных веществ	270
Толстый кишечник. Дефекация. Фекалии	272

11 Гормоны и репродуктивная система 274

Интегративные системы организма	274
Гормоны	276
Гуморальные сигналы: контроль и эффекты	280
Внутриклеточное проведение сигналов от внеклеточных мессенджеров	282
Гипоталамо-гипофизарная система	288
Метаболизм углеводов и гормоны поджелудочной железы	290
Гормоны щитовидной железы	294
Метаболизм кальция и фосфата	298
Биосинтез стероидных гормонов	302
Кора надпочечников и синтез глюкокортикоидов	304
Оогенез и менструальный цикл	306
Гормональный контроль менструального цикла	308
Эстрогены	310
Прогестерон	310
Пролактин и окситоцин	311
Гормональный контроль беременности и родов	312
Андрогены и функция семенников	314
Сексуальные реакции, половое сношение и оплодотворение	316

12 Центральная нервная система и органы чувств 318

Центральная нервная система	318
Спинномозговая жидкость	318
Получение и обработка стимулов	320
Сенсорные функции кожи	322
Проприоцепция, рефлекс растяжения	324
Ноцицепция и боль	326
Полисинаптические рефлексы	328
Синаптическое ингибирование	328
Проведение сенсорного импульса в ЦНС	330
Движение	332
Гипоталамус, лимбическая система	338

Кора головного мозга, электроэнцефалограмма (ЭЭГ)	340
Цикл сна–бодрствования, циркадные ритмы	342
Сознание. Сон	344
Обучение, память, язык	346
Глия	350
Вкус	350
Обоняние	352
Чувство равновесия	354
Строение глаза, слезная жидкость, водянистая влага	356
Диоптрический аппарат глаза	358
Острота зрения. Фоторецепторы	360
Адаптация глаза к силе света	364
Обработка сетчаткой зрительного сигнала	366
Цветовое зрение	368
Поле зрения. Зрительный тракт.	
Центральная обработка зрительного стимула	370
Движения глаз, стереоскопическое зрение, глубина восприятия	372
Физические основы распространения звука.	
Звуковые стимулы и их восприятие	374
Проведение звука, звуковые рецепторы	376
Центральная обработка акустической информации	380
Голос и речь	382

13

Приложение

384

Единицы измерения (размерности)	384
Степени и логарифмы	391
Графическое представление экспериментальных данных	392
Физиологические нормы для организма человека	395
Уравнения и формулы, применяемые в физиологии	399

Литература для изучения

402

Человеческий организм... Можно ли объять необъятное?

Раскройте эту книгу: справа – цветная схема, слева – объяснение рассматриваемой темы.

Иллюстрации и тексты позволяют познакомиться с основными терминами физиологии и патофизиологии, понять происходящие в организме процессы.

Книга адресована студентам университетов – медикам и биологам, студентам медицинских училищ – всем, кто только приступает к изучению этого интересного предмета, и, конечно же, их преподавателям. Читатели, имеющие еще недостаточно глубокую теоретическую подготовку, получают здесь пусть не исчерпывающие, но доступные для понимания представления.

Эта книга, несомненно, будет полезна врачам, особенно молодым специалистам, поскольку поможет им на основе общих знаний, полученных во время учебы, разобраться в патогенезе различных заболеваний.

Однако эту книгу можно рекомендовать не только студентам, преподавателям, медикам различной специализации, но и тем читателям, кому просто интересно знать, как «работает» наш организм, почему в нем иногда возникают «сбои» и на что надо обращать внимание в течение всей своей жизни.

ISBN 978-5-94774-385-2



9 785947 743852